

SEARCHING FOR ASTHENIC SYNDROME MARKERS IN ELDERLY AND OLD AGE PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

em_de@ukr.net

The population of our planet is constantly aging, and every year there are more and more elderly patients. However, regardless of the primary pathology with which the patient goes to the medical institution, people of this age category have several concomitant pathologies that significantly affect treatment results. One of the influential factors is the syndrome of senile asthenia, which is currently quite studied, but there are still no reliable markers, and the main searches are actively continuing.

The work is based on diagnosing markers of acute and chronic inflammatory processes in elderly and senile patients. The total number of patients was 60 (100.0%). To conduct the study, we included 30 (50.0%) patients who were examined in the polyclinic of this hospital and in whom no acute surgical pathology was detected – group A. The basis of the work included 15 (25.0%) patients with acute cholecystitis and the detected syndrome of senile asthenia – group B and 15 (25.0%) patients with acute cholecystitis without the syndrome of senile asthenia – group C. In all 60 (100.0%) patients, senile asthenia syndrome was diagnosed using the Edmonton Freil scale chosen by us. Based on the analysis of literature data and our research, to find reliable markers of senile asthenia, we analyzed the value of the total number of leukocytes in the blood; C-reactive protein and interleukin 6 were also included in the study. Our research has determined that IL-6 and CRP levels can be markers of chronic and acute inflammation in asthenic syndrome in elderly patients. In the acute inflammatory process due to cholecystitis in asthenic syndrome in elderly patients, the degree of growth of CRP and the absolute number of lymphocytes is determined by the degree of growth of IL-6 as a primary marker of aging.

Key words: senile asthenia, cholecystitis, interleukin 6, C-reactive protein.

Connection of the publication with planned research works.

This work is part of the research work of the Department of General Surgery and Postgraduate Surgical Education of Zaporizhzhia State Medical University on the topic: "Perioperative treatment of elderly and senile patients", state registration number 0117U006955.

Introduction.

One of the main conditions associated with the aging process, which should be considered as part of the comorbid complex, is senile asthenia [1]. The pathophysiology of senile asthenia is characterized by a steady decrease in physiological reserves and a violation of homeostasis mechanisms, which are more pronounced than in the usual aging process, which leads to subclinical dysfunction of various organs and systems. The influence of a stressful agent (for example, a disease) turns a "subclinical" state into a "clinical" disease with subsequent adverse consequences [2, 3, 4, 5].

Senile asthenia as a standard phenotype and clinically significant prognostic predictor was proposed and tested in 2001 [6]. Asthenic syndrome is characterized by the presence of such conditions as sarcopenia, decreased endurance, hand muscle strength, walking speed and level of physical activity. When combining three or more of the listed criteria, it is possible to conclude about the presence of senile asthenia, and if less, about preasthenia.

Although the concepts of senile asthenia and comorbidity are not identical, it is still believed that there is a pathogenetic connection between them [7, 8]. Therefore, in modern recommendations on polymorbidity, it is proposed to evaluate elderly patients with concomitant pathology for senile asthenia [9]. There are no reliable signs of senile asthenia, as they are all non-specific. This

explains the presence of various scales developed by various authors to confirm this syndrome [10].

To date, the analysis of the conducted studies confirms that timely and accurate assessment of senile asthenia risk markers in emergency abdominal surgery and beyond will improve the perioperative treatment of elderly and senile patients [10].

The aim of the study.

To determine markers of senile asthenia syndrome among indicators of chronic and acute inflammation in elderly and senile patients with acute cholecystitis.

Object and research methods.

The work is based on diagnosing markers of acute and chronic inflammatory processes in elderly and senile patients undergoing diagnosis and treatment at the Municipal non-commercial enterprise "City Hospital of Emergency and Rapid Medical Care" of the Zaporizhzhia City Council. The total number of patients was 60 (100.0%), aged from 60 to 89 years, the average age of the sample was 69.66 ± 7.30 years. By gender, women predominated – 48 (80.0%). The requirements of Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) and the Declaration of Helsinki of the World Medical Organization were observed during the study. All patients provided voluntary informed consent to participate in the study before any procedures.

To conduct the study, we included 30 (50.0%) patients who were examined in the polyclinic of this hospital and in whom no acute surgical pathology was detected – group A. The basis of the work included 15 (25.0%) patients with acute cholecystitis and the detected syndrome of senile asthenia – group B and 15 (25.0%) patients with acute cholecystitis without the syndrome of senile asthenia – group C, **fig. 1**. In all 60 (100.0%) patients, senile asthenia syndrome was diagnosed using the Edmonton Freil scale [11].

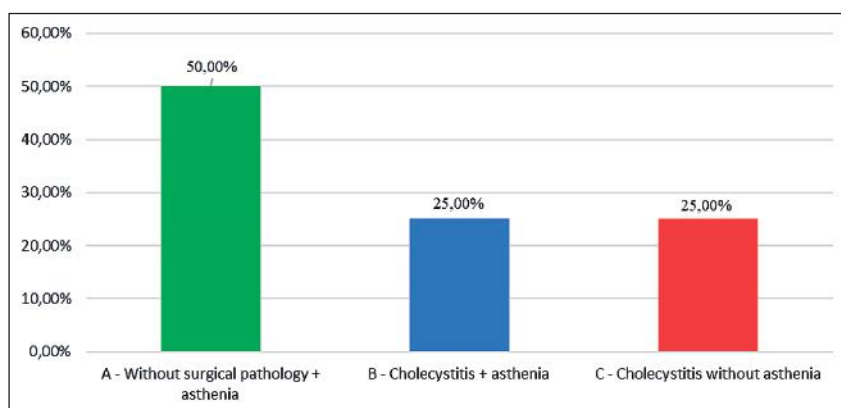


Figure 1 – Division of patients into groups.

Based on the analysis of literature data and our research to find reliable markers of senile asthenia, we analyzed the value of the total number of blood leukocytes (reference values 4.0-9.0 G/l), the leukocyte formula and the erythrocyte sedimentation rate (ESR), reference values for people over 50 years old: men – 0-20.0 mm/h, women – 0-30.0 mm/h. Blood analysis was done using a hematology analyzer Mythic 18, "Orphee S. A." (Switzerland). C-reactive protein (CRP) – reference values ≤ 5.0 mg/l and interleukin 6 (IL-6) reference values of 1.2-3.7 pg/ml are also included in the study. This analysis was performed using a Synergy HT Spectrofluorometer (Bio Tek, USA) 570 nm.

Statistical processing of data was performed using STATISTICA 13.0 application programs, TIBCO Software inc. (License JPZ804I382130ARCN10-J) and MICROSOFT EXCEL 2013 (License 00331-10000-00001-AA404) using non-parametric analysis methods: the Mann-Whitney (U) test for unrelated groups and the Wilcoxon (T) test for related groups. A statistically significant result was considered if $p < 0.05$.

Research results.

All patients were assessed for general condition and definition of senile asthenia syndrome at the stage of hospitalization (ambulatory examination – group A), and blood sampling was also performed at that time to search for markers of senile asthenia before the start of surgical treatment. The obtained results of the analyzes are presented in the **table**.

When analyzing the indicators of the leukogram of the group of examined elderly patients with cholecystitis without asthenic syndrome (group C), it is possible to notice the development of leukocytosis (13.28 ± 1.6 G/l) with a shift of the blood formula "to the left" (the level of band neutrophils is $10.8 \pm 1.85\%$) against the background of a significant increase in ESR compared to group A

(26.73 ± 3.91 and 16.97 ± 2.05 mm/h, respectively, $p = 0.0072$, $U = 267.0$), which indicates the development of acute inflammation due to cholecystitis.

Leukogram indicators of a group of elderly patients with acute cholecystitis and asthenic syndrome (group B) coincided with similar indicators of cholecystitis patients without asthenic syndrome (group A): the development of leukocytosis (14.77 ± 1.49 G/l) with a shift in the blood formula "to the left" (the level of band neutrophils is $13.13 \pm 2.23\%$) against the back-

ground of a significant increase in ESR compared to group A (27.27 ± 3.58 and 16.97 ± 2.05 mm/h, respectively, $p = 0.0086$, $U = 321.0$). These indicators did not reach significant differences between groups B and C, $p = 0.2932$, $U = 372.6$, **fig. 2**.

Comparison of the absolute number of lymphocytes in patients in the group of patients with cholecystitis on the background of asthenic syndrome significantly exaggerated the similar indicator in patients without acute inflammation (2.29 ± 0.17 and 1.51 ± 0.13 , respectively, $p = 0.0023$, $U = 287.5$) and the group of patients with cholecystitis without asthenic syndrome (2.29 ± 0.17 and 1.75 ± 0.15 , respectively, $p = 0.0034$, $U = 345$).

When evaluating the results of CRP indicators, we determined an excess of both indicators in the group of patients without surgical pathology with asthenia – group A. Still, these increases were not identical to what happened in the groups of patients with acute cholecystitis (B and C). Thus, when comparing indicators between patients with asthenia – A and B, a significant increase was found in group B (57.49 ± 5.81 and 151.47 ± 7.93 mg/l, respectively, $p = 0.0008$, $U = 231.0$). At the same time, as in the group of patients with acute cholecystitis without asthenic syndrome, we also observed a significant increase in the level of CRP – 81.31 ± 6.12 mg/l in comparison with the group of patients without acute inflammation (group A), $p = 0.0030$, $U = 345.0$.

CRP is used in clinical practice with ESR as an indicator of inflammation, but it is a sensitive but nonspecific indicator of systemic inflammation. Its level increases in various pathological conditions, so it cannot be used as a marker of asthenic syndrome against the background of an acute inflammatory process.

The level of IL-6 in the group of elderly and senile patients with cholecystitis without asthenic syndrome (group C), although it exceeded the upper limit of the

Table – Results of analysis by groups

Groups	Leukocytes	ESR	E	Band neutrophils	Segmented neutrophils	L	M	CRP	IL-6 pg/ml	L, tot. g/l
Group A n=30	7.44 ± 0.64	16.97 ± 2.05	0.46 ± 0.28	4.73 ± 0.46	69.1 ± 1.32	19.67 ± 1.31	5.97 ± 0.66	57.49 ± 5.81	122.99 ± 8.17	1.51 ± 0.13
Group B n=15	14.77 ± 1.49	27.27 ± 3.58	0.27 ± 0.12	13.13 ± 2.23	65.47 ± 2.92	16.13 ± 2.27	4.8 ± 0.59	151.47 ± 7.93	129.22 ± 7.94	2.29 ± 0.17
Group C n=15	13.28 ± 1.6	26.73 ± 3.91	0.4 ± 0.16	10.8 ± 1.85	67.33 ± 2.73	15.4 ± 2.33	4.93 ± 1.03	81.31 ± 6.12	36.02 ± 5.41	1.75 ± 0.15
Norm indicators	4-9, g/l	More than 50 years Men: 0-20 Women: 0-30 mm/hour	0-5, %	1-6, %	47-72, %	19-37, %	3-11, %	≤ 5.0 , mg/l	0-7.0, pg/ml	1.2-3.7, g/l

norm, was significantly lower compared to groups A and B, **fig. 3**.

Considering **fig. 3**, a significant difference in the level of IL-6 can be distinguished between the groups of patients with asthenia (A and B) compared to those without asthenia (C) – $p=0.0009$, $U=224.0$. Differences in value between groups A and B were not found, $p=0.2519$, $U=372.0$, which indicates the specificity of this indicator as a marker of chronic inflammation in asthenic syndrome in elderly and senile patients.

Discussion of research results.

When analyzing the leukogram indicators of the group of examined elderly and senile patients with asthenic syndrome without surgical pathology (group A), no deviations from the standard indicators for this age group were found, but the IL-6 and CRP levels are more than ten times higher than the upper limit of the norm. This phenomenon can be explained by the fact that IL-6 is one of the main signaling pathways associated with aging and chronic diseases. The increased level of IL-6 in blood serum most likely reflects age-related pathological processes that develop over decades even in practically healthy people [12, 13].

Interleukin 6 negatively affects aging processes, so it is often considered a reliable marker of functional decline, a predictor of morbidity and mortality in old age [14, 15, 16]. Levels of IL-6 in the blood correlate with the development of senile asthenia, deterioration of physical performance, loss of muscle strength, reduction of cognitive abilities, neurological and oncological diseases [17, 18]. The physiological role of IL-6 has been studied mainly in the context of acute-phase reactions, although more and more information is accumulating about the central role of this cytokine in the pathogenesis of chronic inflammatory bowel diseases, rheumatoid arthritis, and various oncological processes, including colon cancer [19]. During inflammation, IL-6 promotes activation of T-lymphocytes and differentiation of B-lymphocytes, modulates the synthesis of acute phase proteins (C-reactive protein and fibrinogen), induces other manifestations of acute inflammation (in particular, fever, anorexia, activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis) [20, 21]. Therefore, an increase in the level of CRP in the blood of elderly and senile patients is probably a direct consequence of an increase in the level of IL-6 in developing chronic inflammation, namely senile asthenia syndrome [22].

Significant differences were observed in the indicators of patients without acute inflammation (group A) and in the group with cholecystitis without asthenic syndrome (group B) for IL-6 and CRP. Presumably, these discrepancies are related to the biological effects of IL-6 against the background of asthenic syndrome during acute inflammation: activation of T-lymphocytes and dif-

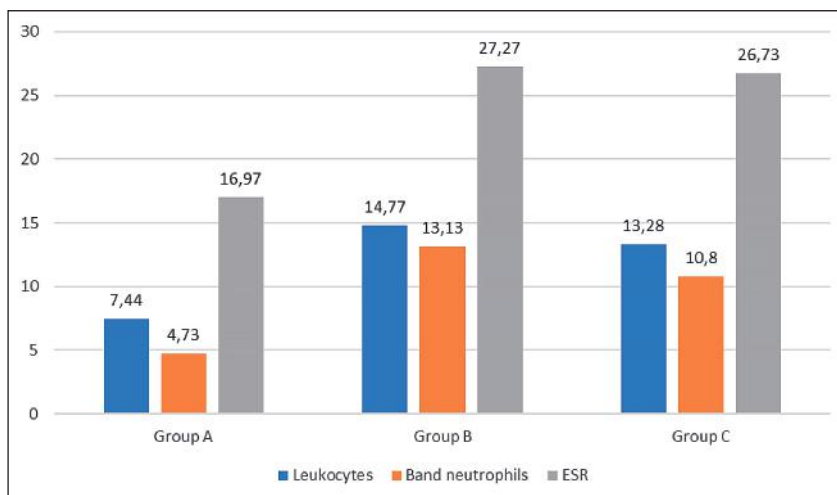


Figure 2 – Indicators of the general blood analysis of the studied groups.

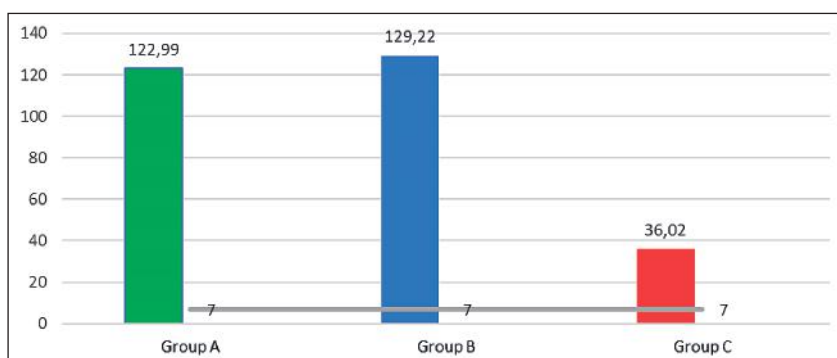


Figure 3 – Value of IL-6 level by group.

ferentiation of B-lymphocytes, activation of the synthesis of acute phase proteins (CRP). There is a positive correlation between these indicators. In the control group of subjects, the correlation coefficient between the IL-6 level and the absolute number of lymphocytes reached a value of 0.3; in the group of patients with cholecystitis without asthenic syndrome – 0.15; in the group of patients with cholecystitis with asthenic syndrome – 0.21. The correlation coefficient between the level of IL-6 and CRP in the group of patients with cholecystitis without asthenic syndrome was equal to 0.16; in the group of patients with cholecystitis with asthenic syndrome – 0.11.

Thus, IL-6 and CRP levels can be markers of chronic and acute inflammation in asthenic syndrome in elderly patients. In the acute inflammatory process due to cholecystitis in asthenic syndrome in elderly patients, the degree of growth of CRP and the absolute number of lymphocytes is determined by the degree of growth of IL-6 as the main marker of aging.

Conclusions.

1. The total number of leukocytes, ESR and the level of band neutrophils in both groups of patients with cholecystitis significantly exceeded the indicators of the control group of subjects, but these indicators did not differ significantly between the two groups of patients with cholecystitis (without asthenic syndrome and with it) $p=0.2932$, $U=372.6$. Leukogram indicators and ESR can be used as markers of inflammation, but they have low informativeness in determining the degree of tissue damage in asthenic syndrome in elderly and senile patients.

2. CRP level indicators in both groups of patients with cholecystitis significantly exceeded the indicators of the group of patients without acute inflammation, but this increase was uneven. Thus, with acute cholecystitis without asthenic syndrome, the CRP level increased by 41.4%, while with cholecystitis against the background of asthenic syndrome, this increase was by 163.5%, $p=0.0008$, $U=231.0$.

3. The level of IL-6 in patients with cholecystitis without asthenic syndrome was significantly lower than in the group of patients without acute inflammation against the background of senile asthenia (36.02 ± 5.41 and 122.99 ± 8.17 , respectively, $p=0.0009$, $U=224.0$) and then in the group of patients with cholecystitis on the background of asthenic syndrome (36.02 ± 5.41 and 129.22 ± 7.94 , respectively, $p=0.0007$, $U=219.0$). This in-

dicator can be reliably used as a marker of senile asthenia in emergency abdominal surgery.

4. The absolute number of lymphocytes in patients in the group of patients with cholecystitis on the background of asthenic syndrome significantly exceeded the similar indicator of the control group (2.29 ± 0.17 and 1.51 ± 0.13 , respectively, $p=0.0023$, $U=287, 5$) and groups of patients with cholecystitis without asthenic syndrome (2.29 ± 0.17 and 1.75 ± 0.15 , respectively, $p=0.0034$, $U=345$).

Prospects for further research.

Searching for senile asthenia syndrome markers, studying their impact, and determining the effectiveness of diagnostic scales will help include this syndrome in diagnostic and treatment protocols, improving the effectiveness of treatment of elderly and senile patients in emergency abdominal surgery.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-205-213

УДК 616-009.17:616.366-002-036.11]-053.9-07:577.112

Данилюк М. Б., Завгородній С. М., Кубрак М. А., Федотов Є. Р., Михальченко Є. К., Щуров М. Ф.

ПОШУК МАРКЕРІВ АСТЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ОСІБ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ З ГОСТРИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет (м. Запоріжжя, Україна)

em_de@ukr.net

Населення нашої планети безупинно старішає, та з кожним роком все більше стає пацієнтів похилого і старечого віку. Однак, не зважаючи на основну патологію, з якою хворі звертається до медзакладу, у осіб даної вікової категорії присутні ряд супутніх патологій, що значним чином впливають на результати лікування. Одним з впливових факторів є синдром старечої астенії, який на сьогодні досить активно вивчається, але ще немає достовірних маркерів, а основні пошуки активно продовжуються.

В основу роботи покладено діагностику маркерів гострого та хронічного запального процесу у пацієнтів похилого та старечого віку. Загальна кількість пацієнтів склала 60 (100,0%). Для проведення дослідження нами було включено 30 (50,0%) пацієнтів, що проходили обстеження у поліклініці даної лікарні та в яких не було виявлено гострої хірургічної патології – група А. В основу ж роботи включено 15 (25,0%) хворих з гострим холециститом та виявленим синдромом старечої астенії – група В та 15 (25,0%) хворих з гострим холециститом без синдрому старечої астенії – група С. В усіх 60 (100,0%) пацієнтів синдром старечої астенії діагностувався за допомогою вибраної нами шкали Edmonton Freil.

На основі аналізу літературних даних та власних досліджень для пошуку достовірних маркерів старечої астенії нами було проаналізовано значення загальної кількості лейкоцитів крові, також у дослідження включено С-реактивний білок та інтерлейкін 6.

На основі проведеного дослідження нами було визначено, що маркерами хронічного та гострого запалення при астеничному синдромі у пацієнтів похилого віку можуть бути показники рівня ІЛ-6 та СРБ. При гострому запальному процесі внаслідок холецистити при астеничному синдромі у пацієнтів похилого віку ступінь зростання СРБ та абсолютної кількості лімфоцитів обумовлений ступенем зростання ІЛ-6 як головного маркера старіння.

Ключові слова: стареча астенія, холецистит, інтерлейкін 6, С-реактивний білок.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дана робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії та післядипломної хірургічної освіти Запорізького державного медичного університету на тему: «Періопераційне лікування пацієнтів похилого та старечого віку», № державної реєстрації 0117U006955.

Вступ.

Одним із основних станів, асоційованих з процесом старіння, яке слід розглядати в рамках коморбідного комплексу, є стареча астенія [1]. Патофізіологія старечої астенії характеризується стійким зниженням фізіологічних резервів та порушенням механізмів

гомеостазу, які більш виражені, ніж при звичайному процесі старіння, що призводить до субклінічної дисфункції різних органів і систем. Вплив стресорного агента (наприклад, хвороби) перетворює «субклінічний» стан на «клінічне» захворювання з наступними несприятливими наслідками [2, 3, 4, 5].

Стареча астенія як стандартний фенотип та клінічно значущий прогностичний предиктор був запропонований та перевірений у 2001 р. [6]. Астеничний синдром характеризується наявністю таких станів, як саркопенія, зниження витривалості, сили м'язів кистей, швидкості ходьби та рівня фізичної активності. При поєднанні трьох і більше перерахованих крите-

ріїв можна робити висновок про наявність старечої астенії, і якщо менше, про преастенію.

Хоча стареча астенія і коморбідність поняття не тотожні, все ж таки вважається, що між ними існує патогенетичний зв'язок [7, 8]. Тому в сучасних рекомендаціях щодо поліморбідності пропонується літніх пацієнтів із супутньою патологією оцінювати на наявність старечої астенії [9]. Достовірні ознаки старечої астенії відсутні, оскільки всі вони є неспецифічними. Саме це і пояснює присутність значної кількості шкал розроблених різними авторами для підтвердження даного синдрому [10].

На сьогодні, аналіз проведених досліджень підтверджує, що своєчасна та точна оцінка маркерів ризику старечої астенії у невідкладній абдомінальній хірургії і не тільки, дозволить підвищити ефективність періопераційного лікування пацієнтів похилого та старечого віку [10].

Мета дослідження.

Визначити маркери синдрому старечої астенії серед показників хронічного та гострого запалення у пацієнтів похилого та старечого віку з гострим холециститом.

Об'єкт і методи дослідження.

В основу роботи покладено діагностику маркерів гострого та хронічного запального процесу у пацієнтів похилого та старечого віку, що проходили діагностику та лікування у Комунальному некомерційному підприємстві «Міська лікарня екстреної та швидкої медичної допомоги» Запорізької міської ради. Загальна кількість пацієнтів склала 60 (100,0%) осіб віком від 60 до 89 років, середній вік вибірки склав $69,66 \pm 7,30$ років. За статтю переважали жінки – 48 (80,0%). Під час проведення даного дослідження було дотримано вимог Good Clinical Practice (ICH E2(R6) GCP) та Гельсінської Декларації Всесвітньої медичної організації. До початку будь-яких процедур усі пацієнти надали добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні.

Для проведення дослідження нами було включено 30 (50,0%) пацієнтів, що проходили обстеження у поліклініці даної лікарні та в яких не було виявлено гострої хірургічної патології – група А. В основу ж роботи включено 15 (25,0%) хворих з гострим холециститом та виявленим синдромом старечої астенії – група В та 15 (25,0%) хворих з гострим холециститом без синдрому старечої астенії – група С, **рис. 1**. В усіх 60 (100,0%) пацієнтів синдром старечої астенії діагностувався за допомогою вибраної нами шкали Edmonton Freil [11].

На основі аналізу літературних даних та власних досліджень для пошуку достовірних маркерів старечої астенії нами було проаналізовано значення загальної кількості лейкоцитів крові (референтні значення 4,0-9,0 Г/л), лейкоцитарну формулу, та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), референтні значення для осіб старше 50 років: чоловіки – 0-20,0 мм/год, жінки – 0-30,0 мм/год. Аналіз крові проведено за допомогою гематологічного аналізатора Mythic 18, «Orphee

S. A.» (Швейцарія). Також у дослідження включено С – реактивний білок (СРБ) – референтні значення $\leq 5,0$ мг/л та інтерлейкін 6 (ІЛ-6) референтні значення 1,2-3,7 пг/мл. Даний аналіз виконано за допомогою Spectrofluorometr Synergy HT (Bio Tek, USA) 570 nm.

Статистична обробка даних виконана за допомогою прикладних програм STATISTICA 13.0, TIBCO Software inc. (Ліцензія JPB28041382130ARCN10-J) та MICROSOFT EXCEL 2013 (Ліцензія 00331-10000-00001-AA404) з використанням непараметричних методів аналізу: критерій Манна-Уїтні (U) для не пов'язаних груп та критерій Вилкоксона (T) для пов'язаних груп. Статистично значимим результатом вважали, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження.

Усім пацієнтам оцінка загального стану та визначення синдрому старечої астенії проведено на етапі госпіталізації (амбулаторного обстеження – група А), також тоді було виконано забір крові для пошуку маркерів старечої астенії до початку оперативного лікування. Отримані результати аналізів представлені у таблиці.

При аналізі показників лейкограми групи обстежених пацієнтів похилого віку з холециститом без астеничного синдрому (група С) можна помітити розвиток лейкоцитозу ($13,28 \pm 1,6$ Г/л) з зсувом формули крові «вліво» (рівень паличкоядерних нейтрофілів дорівнює $10,8 \pm 1,85\%$) на тлі достовірного збільшення ШОЕ у порівнянні з групою А ($26,73 \pm 3,91$ та $16,97 \pm 2,05$ мм/год відповідно, $p=0,0072$, $U=267,0$), що свідчить про розвиток гострого запалення внаслідок холециститу.

Показники лейкограми групи пацієнтів похилого віку з гострим холециститом та астеничним синдромом (група В) збігалися з аналогічними показниками хворих на холецистит без астеничного синдрому (група А): розвиток лейкоцитозу ($14,77 \pm 1,49$ Г/л) із зсувом формули крові «вліво» (рівень паличкоядерних нейтрофілів дорівнює $13,13 \pm 2,23\%$) на тлі достовірного збільшення ШОЕ у порівнянні з групою А ($27,27 \pm 3,58$ та $16,97 \pm 2,05$ мм/год відповідно, $p=0,0086$, $U=321,0$). Достовірних відмінностей ці показники між групами В та С не досягали, $p=0,2932$, $U=372,6$, **рис. 2**.

Порівняння абсолютної кількості лімфоцитів у пацієнтів в групі хворих з холециститом на тлі астеничного синдрому достовірно перебільшувала аналогічний показник у пацієнтів без гострого запалення ($2,29 \pm 0,17$ та $1,51 \pm 0,13$ відповідно, $p=0,0023$, $U=287,5$) та групи хворих з холециститом без асте-

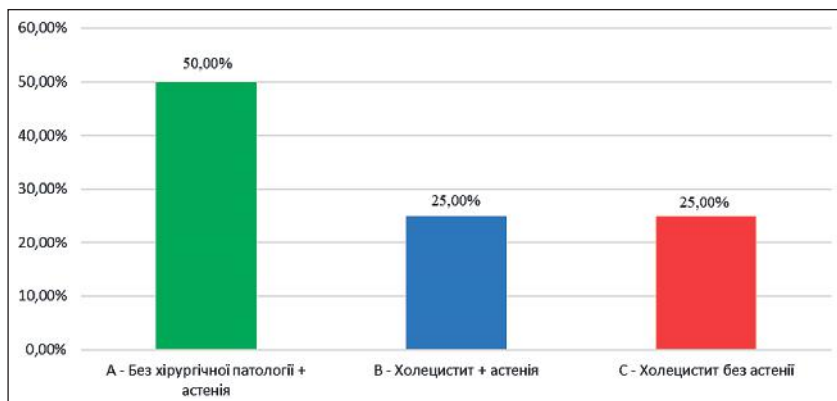


Рисунок 1 – Розділення пацієнтів по групам.

Таблиця – Результати аналізів по групах

Групи	Лейкоцити	ШОЕ	Е	ПЯН	СЯН	Л	М	СРБ	ІЛ-6 пг/мл	Л, абс. Г/л
Група А n=30	7,44±0,64	16,97±2,05	0,46±0,28	4,73±0,46	69,1±1,32	19,67±1,31	5,97±0,66	57,49±5,81	122,99±8,17	1,51±0,13
Група В n=15	14,77±1,49	27,27±3,58	0,27±0,12	13,13±2,23	65,47±2,92	16,13±2,27	4,8±0,59	151,47±7,93	129,22±7,94	2,29±0,17
Група С n=15	13,28±1,6	26,73±3,91	0,4±0,16	10,8±1,85	67,33±2,73	15,4±2,33	4,93±1,03	81,31±6,12	36,02±5,41	1,75±0,15
Показники норми	4-9, г/л	Більше 50 років Чоловіки: 0-20 Жінки: 0-30 мм/год	0-5, %	1-6, %	47-72, %	19-37, %	3-11, %	≤ 5,0, мг/л	0-7,0, pg/ml	1,2-3,7, Г/л

нічного синдрому (2,29±0,17 та 1,75±0,15 відповідно, $p=0,0034$, $U=345$).

При оцінці результату показників СРБ нами було визначено перевищення обох показників у групі пацієнтів без хірургічної патології з астеною – група А, але ці збільшення були не ідентичні тому, що відбувалося в групах пацієнтів з гострим холециститом (В та С). Так, при порівнянні показників між групами пацієнтів з астеною – А та В, виявлено достовірне збільшення у групі В (57,495,81 та 151,47±7,93 мг/л відповідно, $p=0,0008$, $U=231,0$). В той же час, як у групі пацієнтів з гострим холециститом без астеничного синдрому, ми також спостерігаємо значне підвищення рівня СРБ – 81,31±6,12 мг/л в порівнянні з групою пацієнтів без гострого запалення (група А), $p=0,0030$, $U=345,0$.

СРБ використовується в клінічній практиці разом із ШОЕ як індикатор запалення, однак він є хоч і чутливим, але дуже неспецифічним показником системного запалення. Його рівень підвищується при різних

патологічних станах, тому не може бути використаний як маркер астеничного синдрому на фоні гострого запального процесу.

Рівень ІЛ-6 в групі хворих похилого та старечого віку з холециститом без астеничного синдрому (група С), хоча і перевищив верхню межу норми, був достовірно менше в порівнянні з групами А та В, **рис. 3**.

З огляду на **рис. 3** можна виділити значну різницю рівня ІЛ-6 між групами пацієнтів з астеною (А та В) у порівнянні з групою пацієнтів без астеної (С) – $p=0,0009$, $U=224,0$. Відмінностей у значенні між групами А та В не було виявлено, $p=0,2519$, $U=372,0$ що, і вказує на специфічність даного показника як маркера хронічного запалення при астеничному синдромі у пацієнтів похилого та старечого віку.

Обговорення результатів дослідження.

При аналізі показників лейкограми групи обстежених похилого та старечого віку з астеничним синдромом без хірургічної патології (група А) не було

виявлено відхилень від показників норми для цієї вікової групи, але показники рівню ІЛ-6 та СРБ більш ніж в десять разів перевищують верхню межу норми. Це явище може бути пояснено тим, що ІЛ-6 є одним з основних сигнальних шляхів, пов'язаних зі старінням і хронічними захворюваннями. Підвищений рівень ІЛ-6 у сироватці крові відображає, швидше за все, пов'язані з віком патологічні процеси, що розвиваються протягом десятиліть навіть у практично здорових людей [12, 13].

Інтерлейкін 6 негативно впливає на процеси старіння, тому його часто розглядають як надійний маркер функціонального зниження, предиктора захворюваності та смертності у літньому віці [14, 15, 16]. Рівні ІЛ-6 у крові корелюють з розвитком старечої астеної, погіршенням фізичної працездатності, втратою м'язової сили, зниженням когнітивних здібностей, неврологічних та онкологічних захворювань [17, 18]. Фізіологічна роль ІЛ-6 вивчена переважно в контексті гострофазових реакцій, хоча накопичуються все більше відомостей про

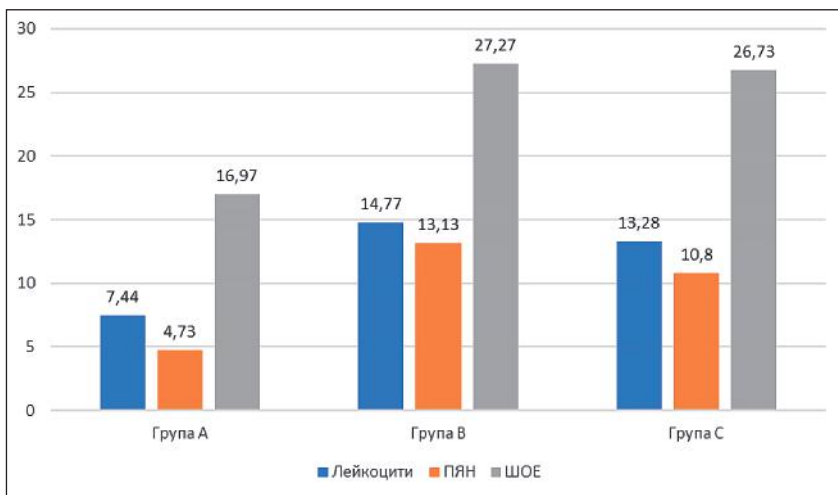


Рисунок 2 – Показники загального аналізу крові досліджуваних груп.

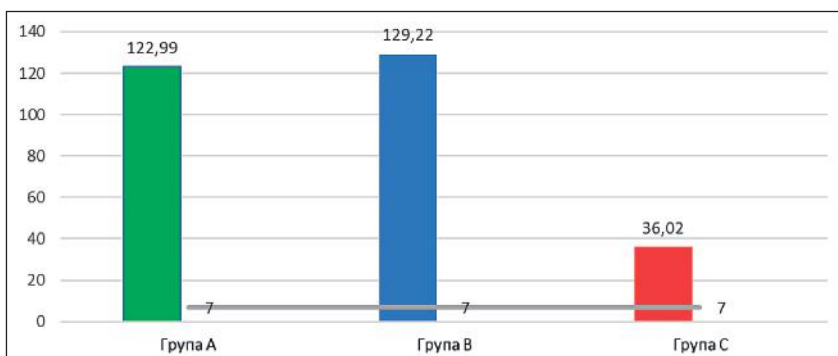


Рисунок 3 – Значення рівня ІЛ-6 по групах.

центральною роль цього цитокіну в патогенезі хронічних запальних захворювань кишечника, ревматоїдного артриту та різних онкологічних процесів, включаючи рак товстої кишки [19]. При запаленні ІЛ-6 сприяє активації Т-лімфоцитів та диференціювання В-лімфоцитів, модулює синтез білків гострої фази (С-реактивного білка та фібриногену), індукує інші прояви гострого запалення (зокрема, лихоманку, анорексію, активацію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі) [20, 21]. Тому збільшення рівня СРБ в крові пацієнтів похилого та старечого віку, імовірно, є прямим слідством збільшення рівня ІЛ-6 в процесі розвитку хронічного запалення, а саме синдрому старечої астєнії [22].

Достовірні відмінності як від показників групи пацієнтів без гострого запалення (група А), так і від показників групи з холециститом без астєнічного синдрому (група В) спостерігалися для ІЛ-6 та СРБ. Імовірно, ці розбіжності пов'язані з біологічними ефектами ІЛ-6 на тлі астєнічного синдрому при гострому запаленні: активація Т-лімфоцитів та диференціювання В-лімфоцитів, активація синтезу білків гострої фази (СРБ). Між цими показниками існує позитивний кореляційний зв'язок. В контрольній групі обстежених коефіцієнт кореляції між рівнем ІЛ-6 та абсолютною кількістю лімфоцитів досягав значення 0,3; в групі хворих на холецистит без астєнічного синдрому – 0,15; в групі хворих на холецистит з астєнічним синдромом – 0,21. Коефіцієнт кореляції між рівнем ІЛ-6 та СРБ в групі хворих на холецистит без астєнічного синдрому дорівнював 0,16; в групі хворих на холецистит з астєнічним синдромом – 0,11.

Таким чином, маркерами хронічного та гострого запалення при астєнічному синдромі у пацієнтів похилого віку можуть бути показники рівня ІЛ-6 та СРБ. При гострому запальному процесі внаслідок холециститу при астєнічному синдромі у пацієнтів похилого віку ступінь зростання СРБ та абсолютної кількості лімфоцитів обумовлений ступенем зростання ІЛ-6 як головного маркера старіння.

Висновки.

Загальна кількість лейкоцитів, ШОЕ та рівень паличкочерних нейтрофілів в обох групах хворих з хо-

лециститом достовірно перебільшували показники контрольної групи обстежених, але ці показники достовірно не відрізнялися між двома групами хворих з холециститом (без астєнічного синдрому та з ним) $p=0,2932$, $U=372,6$. Показники лейкограми та ШОЕ можуть бути застосовані як маркери запалення, але вони мають низьку інформативність при визначенні ступеню пошкодження тканин при астєнічному синдромі у пацієнтів похилого та старечого віку.

Показники рівня СРБ в обох групах хворих з холециститом достовірно перебільшували показники групи пацієнтів без гострого запалення, але це зростання було нерівномірним. Так, при гострому холециститі без астєнічного синдрому рівень СРБ зростав на 41,4%, тоді як при холециститі на тлі астєнічного синдрому це зростання було на 163,5%, $p=0,0008$, $U=231,0$.

Показник рівня ІЛ-6 у хворих з холециститом без астєнічного синдрому був достовірно менше, ніж в групі пацієнтів без гострого запалення на фоні старечої астєнії ($36,02 \pm 5,41$ та $122,99 \pm 8,17$ відповідно, $p=0,0009$, $U=224,0$) та ніж в групі хворих з холециститом на тлі астєнічного синдрому ($36,02 \pm 5,41$ та $129,22 \pm 7,94$ відповідно, $p=0,0007$, $U=219,0$). Цей показник достовірно може бути використаний як маркер старечої астєнії у невідкладній абдомінальній хірургії.

Абсолютна кількість лімфоцитів у пацієнтів в групі хворих з холециститом на тлі астєнічного синдрому достовірно перебільшувала аналогічний показник контрольної групи ($2,29 \pm 0,17$ та $1,51 \pm 0,13$ відповідно, $p=0,0023$, $U=287,5$) та групи хворих з холециститом без астєнічного синдрому ($2,29 \pm 0,17$ та $1,75 \pm 0,15$ відповідно, $p=0,0034$, $U=345$).

Перспективи подальших досліджень.

Пошук маркерів синдрому старечої астєнії, вивчення їх впливу та визначення ефективності шкал для діагностики допоможуть включити даний синдром в діагностичні та лікувальні протоколи для покращення ефективності лікування пацієнтів похилого та старечого віку у невідкладній абдомінальній хірургії.

References / Література

- Keevil VL, Romero-Ortuno R. Ageing well: a review of sarcopenia and frailty. *Proc Nutr Soc.* 2015;74(4):337-47. DOI: [10.1017/S0029665115002037](https://doi.org/10.1017/S0029665115002037).
- Bibas L, Levi M, Bendayan M, Mullie L, Forman DE, Afilano J, et al. Therapeutic interventions for frail elderly patients: part I. Published randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;57(2):134-43. DOI: [10.1016/j.pcad.2014.07.004](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.07.004).
- Webb J, Gerosa G, Lefevre T, Leipsic J, Spence M, Thomas M, et al. Multicenter evaluation of a next-generation balloon-expandable transcatheter aortic valve. *JACC.* 2014;64(21):2235-43. DOI: [10.1016/j.jacc.2014.09.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.026).
- Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green PH, Allen LA, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *JACC.* 2014;63(8):747-62. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.09.070](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.09.070).
- Finn M, Green P. The Influence of Frailty on Outcomes in Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68(8):653. DOI: [10.1016/j.rec.2015.04.005](https://doi.org/10.1016/j.rec.2015.04.005).
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):146-56.
- Didoha IV. Efektyvnist korektsiyi fizychnoho statusu khvorykh z komorbidnistyu khvoroby parkinsona ta starechoyi asteniyi zasobamy fizychnoyi terapiyi yak peredumovy obmezheniya aktyvnostey povsyakdennoho zhyttya. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2022;5(39):210-218. DOI: [10.26693/jmbs07.05.219](https://doi.org/10.26693/jmbs07.05.219). [in Ukrainian].
- Villacampa-Fernandez P, Navarro-Pardo E, Tarin JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: two related yet different concepts. *Maturitas.* 2017;95:31-5. DOI: [10.1016/j.maturitas.2016.10.008](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.10.008).
- National Institute for Health and Care Excellence. Multimorbidity: clinical assessment and management. NG56. London: NICE; 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.
- Danyliuk MB, Zavgorodniy SM, Yareshko NO, Bachurin AV. Otsynuyannya syndromu starechoyi asteniyi za dopomohoyu shkaly Frailty ta Edmonton frail u patsiyentiv pokhlyoho ta starechoho viku v nevidkladniy abdominal'niy khirurhiyi. *Modern medical technology.* 2023;3:12-17. DOI: [10.34287/MMT.3\(58\).2023.2](https://doi.org/10.34287/MMT.3(58).2023.2). [in Ukrainian].
- Keenan LG, O'Brien M, Ryan T, Dunne M, McArdle O. Assessment of older patients with cancer: Edmonton Frail Scale (EFS) as a predictor of adverse outcomes in older patients undergoing radiotherapy. *Journal of Geriatric Oncology.* 2017;8(3):206-210. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgo.2016.12.006>.

12. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD, et al. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood*. 2005;105(6):2294-9. DOI: [10.1182/blood-2004-07-2599](https://doi.org/10.1182/blood-2004-07-2599).
13. Sansoni P, Vescovini R, Fagnoni F, Biasini C, Zanni F, Zanlari L, et al. The immune system in extreme longevity. *Exp Gerontol*. 2008;43(2):61-5. DOI: [10.1016/j.exger.2007.06.008](https://doi.org/10.1016/j.exger.2007.06.008).
14. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jorgensen T, Pedersen BK. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clin Exp Immunol*. 2003;132(1):24-31. DOI: [10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2003.02137.x).
15. Giovannini S, Onder G, Liperoti R, Russo A, Carter Ch, Capoluongo E, et al. Interleukin-6, C-reactive protein, and tumor necrosis factor-alpha as predictors of mortality in frail, community-living elderly individuals. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(9):1679-85. DOI: [10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x](https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03570.x).
16. Bruunsgaard H. Effects of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in elderly populations. *Eur Cytokine Netw*. 2002;13(4):389-91.
17. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, et al. Inflammaging and AntiInflammaging: The role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp*. 2016;64(2):111-26. DOI: [10.1007/s00005-015-0377-3](https://doi.org/10.1007/s00005-015-0377-3).
18. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):575-84. DOI: [10.1093/gerona/61.6.575](https://doi.org/10.1093/gerona/61.6.575).
19. Mauer J, Denson JL, Brünig JC. Versatile functions for IL-6 in metabolism and cancer. *Trends Immunol*. 2015;36(2):92-101. DOI: [10.1016/j.it.2014.12.008](https://doi.org/10.1016/j.it.2014.12.008).
20. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(10):016295. DOI: [10.1101/cshperspect.a016295](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295).
21. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in inflammatory disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(23):6008. DOI: [10.3390/ijms20236008](https://doi.org/10.3390/ijms20236008).
22. Narazaki M, Kishimoto T. The Two-Faced Cytokine IL-6 in host defense and diseases. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3528. DOI: [10.3390/ijms19113528](https://doi.org/10.3390/ijms19113528).

ПОШУК МАРКЕРІВ АСТЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ОСІБ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧОГО ВІКУ З ГОСТРИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Данилюк М. Б., Завгородній С. М., Кубрак М. А., Федотов Є. Р., Михальченко Є. К., Щуров М. Ф.

Резюме. Основним завданням нашої роботи стало визначення маркерів синдрому старечої астенії серед показників хронічного та гострого запалення у пацієнтів похилого та старечого віку з гострим холециститом.

Для проведення дослідження нами було включено 30 (50,0%) пацієнтів, що проходили обстеження у поліклініці даної лікарні та в яких не було виявлено гострої хірургічної патології – група А. В основу ж роботи включено 15 (25,0%) хворих з гострим холециститом та виявленим синдромом старечої астенії – група В та 15 (25,0%) хворих з гострим холециститом без синдрому старечої астенії – група С. В усіх 60 (100,0%) пацієнтів синдром старечої астенії діагностувався за допомогою вибраної нами шкали Edmonton Freil.

На основі літературного пошуку та раніше проведених власних досліджень нами було виділено та проаналізовано з ціллю пошуку маркерів синдрому старечої астенії значення загальної кількості лейкоцитів крові, лейкоцитарну формулу, та швидкість осідання еритроцитів,. Також у дослідження включено С – реактивний білок та інтерлейкін 6.

Усім пацієнтам оцінка загального стану та визначення синдрому старечої астенії проведено на етапі госпіталізації (амбулаторного обстеження – група А).

Під час інтерпретації отриманих результатів аналізів визначено, що Загальна кількість лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів та рівень паличкоядерних нейтрофілів в обох групах хворих з холециститом достовірно перебільшували показники контрольної групи обстежених, але ці показники достовірно не відрізнялися між двома групами хворих з холециститом (без астеничного синдрому та з ним) $p=0,2932$, $U=372,6$. Показники лейкограми та швидкості осідання еритроцитів можуть бути застосовані як маркери запалення, але вони мають низьку інформативність при визначенні ступеню пошкодження тканин при астеничному синдромі у пацієнтів похилого та старечого віку.

Показники рівня С-реактивного білка в обох групах хворих з холециститом достовірно перебільшували показники групи пацієнтів без гострого запалення, але це зростання було нерівномірним. Так, при гострому холециститі без астеничного синдрому рівень С-реактивного білка зростав на 41,4%, тоді як при холециститі на тлі астеничного синдрому це зростання було на 163,5%, $p=0,0008$, $U=231,0$.

Показник рівня інтерлейкіну-6 у хворих з холециститом без астеничного синдрому був достовірно менше, ніж в групі пацієнтів без гострого запалення на фоні старечої астенії ($36,02 \pm 5,41$ та $122,99 \pm 8,17$ відповідно, $p=0,0009$, $U=224,0$) та ніж в групі хворих з холециститом на тлі астеничного синдрому ($36,02 \pm 5,41$ та $129,22 \pm 7,94$ відповідно, $p=0,0007$, $U=219,0$). Цей показник достовірно може бути використаний як маркер старечої астенії у невідкладній абдомінальній хірургії.

Абсолютна кількість лімфоцитів у пацієнтів в групі хворих з холециститом на тлі астеничного синдрому достовірно перебільшувала аналогічний показник контрольної групи ($2,29 \pm 0,17$ та $1,51 \pm 0,13$ відповідно, $p=0,0023$, $U=287,5$) та групи хворих з холециститом без астеничного синдрому ($2,29 \pm 0,17$ та $1,75 \pm 0,15$ відповідно, $p=0,0034$, $U=345$).

Ключові слова: стареча астенія, холецистит, інтерлейкін 6, С-реактивний білок.

SEARCHING FOR ASTHENIC SYNDROME MARKERS IN ELDERLY AND OLD AGE PATIENTS WITH ACUTE CHOLECYSTITIS

Danyliuk M. B., Zavgorodniy S. M., Kubrak M. A., Fedotov E. R., Mikhalchenko E. K., Shchurov M. F.

Abstract. The main task of our work was to identify markers of aging asthenia syndrome among indicators of chronic and acute inflammation in elderly and old age patients with acute cholecystitis.

We included 30 (50.0 %) patients who were examined in the clinic of this hospital and in which no acute surgical pathology was found – group A. Cholecystitis and detected syndrome of senile asthenia – group B and 15 (25.0%) patients with acute cholecystitis without senile asthenia syndrome – group C. In all 60 (100.0%) patients of patients of aging asthenia was diagnosed with the help of the Edmonton Freil scale we choose.

Based on the literary search and previously conducted our own research, we have been identified and analyzed for the purpose of searching for markers of aging asthenia syndrome. The study also includes C – reactive protein and interleukin 6. All patients assess the general condition and determination of senile asthenia syndrome at the hospitalization stage (outpatient examination – group A).

During the interpretation of the results obtained, it is determined that the total number of leukocytes, the rate of sedimentation of erythrocytes and the level of rod – nucleated neutrophils in both groups with it) $p=0.2932$, $U=372.6$. The leukogram and erythrocyte sedimentation rates can be used as inflammation markers, but they have low informativeness in determining the degree of tissue damage in asthenic syndrome in elderly and old age patients.

C-reactive protein levels in both groups of patients with cholecystitis significantly exaggerated the patients' groups without acute inflammation, but this growth was uneven. Thus, with acute cholecystitis without asthenic syndrome, the level of C-reactive protein increased by 41.4%, while with cholecystitis on the background of asthenic syndrome, this growth was 163.5%, $p=0.0008$, $U=231.0$.

The interleukin-6 level in patients with cholecystitis without asthenic syndrome was significantly less than in a group of patients without acute inflammation on the background of senile asthenia (36.02 ± 5.41 and 122.99 ± 8.17 , respectively, $p = 0.0009$, respectively, $U = 224.0$) and a knife in a group of patients with cholecystitis on the background of asthenic syndrome (36.02 ± 5.41 and 129.22 ± 7.94 , respectively, $p = 0.0007$, $U = 219.0$). This indicator can be reliably used as a marker of senile asthenia in urgent abdominal surgery.

The absolute number of lymphocytes in patients in the group with cholecystitis on the background of asthenic syndrome significantly exceeded the similar indicator of the control group (2.29 ± 0.17 and 1.51 ± 0.13 , respectively, $p=0.0023$, $U=287.5$) and groups of patients with cholecystitis without asthenic syndrome (2.29 ± 0.17 and 1.75 ± 0.15 , respectively, $p=0.0034$, $U=345$).

Key words: senile asthenia, cholecystitis, interleukin 6, C-reactive protein.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Danyliuk M. B.: <https://orcid.org/0000-0003-4515-7522> ^{AFBCD}

Zavhorodniy S. M.: <https://orcid.org/0000-0003-3082-3406> ^{EF}

Kubrak M. A.: <https://orcid.org/0000-0003-4051-9336> ^{DE}

Fedotov E. R.: <https://orcid.org/0000-0001-8333-5946> ^{BC}

Mikhailchenko E. K.: <https://orcid.org/0000-0002-6388-2966> ^{DE}

Shchurov M. F.: <https://orcid.org/0000-0002-2436-2853> ^{CD}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The Authors declare no conflict of interest. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Danyliuk Mykhailo Bogdanovich / Данилюк Михайло Богданович

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University / Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Address: Ukraine, 69000, Zaporizhzhia, 26 Mayakovsky Ave. / Адреса: Україна, 69000, м. Запоріжжя, пр. Маяковського 26

Tel.: 0966984195 / Тел.: 0966984195

E-mail: em_de@ukr.net

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статистичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 16.12.2023 / Стаття надійшла 16.12.2023 року
Accepted 25.04.2024 / Стаття прийнята до друку 25.04.2024 року