

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Факултет „Здравни грижи“

**Катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и
алергология“**

Д-р Теодора Миткова Велковска

***Антиоксидантен статус при пациенти с хиперплазия и
карцином на простатната жлеза***

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертационен труд

**за присъждане на образователна и научна степен „Доктор“
по докторска програма „Клинична лаборатория“**

Научен ръководител: Проф. д-р Аделаида Лазарова Русева, дм

Рецензенти: Проф. д-р Таня Иванова Денева, дм

Проф. д-р Милена Георгиева Велизарова, дм

Плевен

2025

Дисертационният труд е написан на 155 стандартни страници и е онагледен с 64 фигури, 61 таблици и 4 приложения.

Използваните литературни източници включват 183 заглавия - 5 на кирилица и 178 на латиница.

Авторът е редовен докторант към катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“, Факултет „Здравни грижи“, Медицински университет – Плевен и работи като лекар специалист в Клинична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина“ в гр. Плевен.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани 3 публикации и 3 участия в научни форуми в България.

Дисертационният труд е обсъден, приет и предложен за публична защита на заседание на Катедрен съвет на катедра „Клинична лаборатория, клинична имунология и алергология“, Факултет „Здравни грижи“ при МУ – Плевен, състоял се на 14.03.2025 г.

Научно жури в състав:

Председател: Доц. д-р Ирена Иванова Генчева-Ангелова, дм

Членове:

Проф. д-р Таня Иванова Денева, дм

Проф. д-р Милена Георгиева Велизарова, дм

Проф. д-р Маргаритка Иванова Бончева, дм

Проф. д-р Владислав Росенов Дунев, дм

Публичната защита на дисертационния труд ще се проведе на 13.06.2025г. от 12 часа в зала „Александър Флеминг“ на факултет Фармация към МУ-Плевен.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – Плевен.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. ВЪВЕДЕНИЕ	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ	7
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	8
1. Материал	8
2. Методи	9
2.1. Стандартно интервю	9
2.2. Клинични методи	9
2.3. Хистопатологично изследване	9
2.3. Лабораторни методи	10
2.4. Статистически методи	17
IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ	19
V. ИЗВОДИ	67
VI. ПРИНОСИ	69
VII. ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	70

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ДПХ	Доброкачествена простатна хиперплазия
ИТМ	Индекс на телесна маса
ЛЕПЖ	Лапароскопска енуклеация на простатната жлеза
ОС	Оксидативен стрес
ПК	Простатен карцином
РАРП	Робот-асистирана радикална простатектомия
ТАС	Тотален антиоксидантен статус
ТУРП	Трансуретрална резекция на простатата
ABTS	2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid
ANOVA	Дисперсионен анализ (Analysis of Variance)
BMI	Body Mass Index
CRP	C-Reactive Protein
Df (df)	Степен на свобода (degree of freedom)
Leuc.	Leucocytes
Mean	Средна аритметична величина
Me	Медиана
PSA	Prostat Specific Antigen
ROS	Reactive Oxygen Species
SD	стандартно отклонение
Xmax	Максимална стойност на променливата
Xmin	Минимална стойност на променливата
p-value	Стойност на гаранционната вероятност
WBC	White blood cells

I. Въведение

Простатната жлеза е сред най-често засяганите органи от заболявания при мъжете, като доброкачествената простатна хиперплазия (ДПХ) и простатният карцином (ПК) са две от най-разпространените и социалнозначими патологични състояния. Тези две заболявания засягат значителен брой мъже в световен мащаб, включително и в България, където актуални изследвания и стратегии за превенция и лечение са от изключителна важност.

Една от областите, която привлича нарастващото внимание на научната общност, е ролята на оксидативния стрес (ОС) и антиоксидантния статус в развитието и прогресията на тези заболявания. Определянето на тоталния антиоксидантен статус (ТАС) с различни лабораторни методи може да предостави ценна информация за състоянието на антиоксидантната защита в организма и да покаже потенциалната му роля като показател при ДПХ и ПК.

Различни проучвания подчертават ролята на ОС в патогенезата на тези заболявания, като се фокусират върху изследването на различни маркери, включително ТАС при различни патологии, но не са голям брой данните за оценка на ТАС при тези две заболявания на простатната жлеза.

Въпреки това все още съществуват някои нерешени въпроси и проблеми по темата, които са от съществено значение за разбирането, ранна диагностика и успешно лечение на тези състояния:

1. Вариабилност в методите за измерване на ТАС:

- Съществуват различни методи за определяне на ТАС, които могат да доведат до несъответствия в резултатите. Липсата на стандартни методологии затруднява сравнението между различни изследвания и ограничава възможността за установяване на консенсус относно референтните стойности на ТАС при пациенти с ДПХ и ПК.

2. Ефекта на придружаващите фактори:

- ОС и антиоксидантния статус могат да бъдат повлияни от множество фактори, включително възраст, диета, начин на живот и наличие на съпътстващи заболявания. Тези фактори често не се вземат предвид в достатъчна степен в изследванията, което може да доведе до променливи резултати и затруднява интерпретацията на данните.

3. Дългосрочни клинични последици:

- Въпреки, че много изследвания се фокусират върху моментните нива на ТАС, малко са проучванията, които разглеждат дългосрочните клинични последици от промените в антиоксидантния статус. Липсват данни за това какво влияние оказва дългосрочното понижение на ТАС върху прогресията на ДПХ и ПК, както и върху общото здравословно състояние на пациентите.

4. Ефективност на антиоксидантната терапия:

- Въпреки потенциала на антиоксидантите като терапевтични средства, все още не е ясно дали допълнителният прием на антиоксиданти може да има значим ефект върху прогресията на ДПХ и ПК. Необходими са допълнителни клинични изследвания, за да се установи ефективността и безопасността на подобна терапия.

Разрешаването на тези проблеми е от съществено значение за развитието на по-ефективни диагностични и терапевтични подходи, които да подобрят прогнозата и качеството на живот на пациентите.

Допълнителните клинични изследвания, насочени към оценката на ефективността на антиоксидантната терапия, могат да открият нови възможности за превенция и лечение на тези две заболявания на простатната жлеза. Това ще има значително въздействие върху подобряването на качеството на живот на засегнатите пациенти и може да доведе до намаляване на заболяемостта и смъртността от тези две заболявания на простатната жлеза.

В България до момента не е провеждано подобно проучване, което прави изследването ново, актуално и важно за медицинската общност. Оценката на ТАС и неговата връзка с други биомаркери и клинични показатели може да предостави ценна информация за патогенезата на ДПХ и ПК.

В заключение, нашият труд има потенциала да допринесе значително към разбирането на ролята на антиоксидантния статус при пациенти с ДПХ и ПК, предоставяйки нови перспективи за диагностиката, превенцията и лечението на тези често срещани и значими заболявания при мъжете.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ:

Да се анализират нивата на ТАС при простатен карцином и доброкачествена простатна хиперплазия и неговите корелационни зависимости с: 1) по-широко достъпни маркери за оценка на антиоксидантния статус като билирубин, пикочна киселина и албумин; 2) нивата на маркери на възпалението (CRP, WBC) и 3) нивата на туморния маркер PSA. Да се установят промените в антиоксидантния статус в зависимост от стадия на заболяването, както и преди и след проведено хирургично лечение.

ЗАДАЧИ:

1. Да се установи ролята на някои фактори, свързани с начина на живот на пациентите с ПК и ДПХ, върху развитието на съответното заболяване.
2. Да се сравнят серумните нива на ТАС при здрави контроли и при пациенти с ПК и ДПХ.
3. Да се установи нивото на корелация между получените резултати за ТАС и други показатели с антиоксидантно значение.
4. Да се потърси връзка между ТАС и основните маркери на възпаление.
5. Да се установи влиянието на вида оперативна техника върху резултатите от определяне на ТАС, на други показатели с антиоксидантно значение и на маркери за възпаление.
6. Да се сравнят и анализират средните нива на ТАС, на други показатели с антиоксидантно значение и на маркери за възпаление при пациенти с ПК и ДПХ преди и след оперативна интервенция.
7. Да се потърси корелация между нивата на PSA при пациенти с ПК и ДПХ и нивата на ТАС.
8. Да се установи има ли промяна в стойностите на ТАС в зависимост от стадия на ПК и наличието на метастази.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

По своя характер проучването е проспективно и сравнително с използване на контролна група.

1. МАТЕРИАЛ

1.1. Критерии за включване и изключване на изследваните лица за сформирание на таргетните групи

Критерии за включване: мъже на възраст над 50 години с доказани хистологично ДПХ или ПК и без данни за друго злокачествено заболяване, които са попълнили въпросник касаещ проучването.

Критерии за изключване: мъже под 50-годишна възраст; без данни за ДПХ и ПК или друго възпалително заболяване.

1.2. Критерии за включване и изключване на изследваните лица за сформирание на контролната група

Критерии за включване: мъже над 50 годишна възраст; без клинични данни за заболяване на простатната жлеза; без наличие на злокачествено заболяване, които са попълнили въпросник. При подбора на контролите е спазен принципа на съответствие на всеки случай по признака възраст с пациентите от таргетната група.

Критерии за изключване: мъже под 50 годишна възраст; с наличие на злокачествено заболяване и/или друг възпалителен процес.

1.3. Оформяне на двете групи - таргетна и контролна

За период от м. октомври 2022 г. до м. юни 2023 г. бяха изследвани общо 135 мъже, във възрастов диапазон от 54 до 86 години, които отговарят на критериите за включване и изключване от проучването.

Таргетната група пациенти се състои от 90 мъже със заболяване на простатната жлеза, доказани хистологично и оперирани в урологична клиника на УМБАЛ „Света Марина“ - Плевен. Броят на пациентите с ПК е 45 със средна възраст $69,87 \pm 6,233$ години и 45 с доказана ДПХ на средна възраст $70,47 \pm 7,322$ години. Всички участници в проучването са подписали информирано съгласие.

Контролната група се състои от 45 клинично здрави мъже, отговарящи на критериите за включване, на средна възраст $69,44 \pm 6,621$ години, посетили УМБАЛ „Света Марина“-Плевен по повод на профилактичен преглед, включващ и лабораторни изследвания.

При всички участници в проучването са спазени препоръките в „Ethical Issues in Patient Safety Research: Interpreting Existing Guidance“ на СЗО. Спазени са процедурите

в съответствие с етичните стандарти на Комисията по човешки изследвания, също и Декларацията от Хелзинки. Всички мъже са подписали информирано съгласие за медицинските дейности, които им се прилагат по време на престоя в болницата и имат попълнен въпросник. Проучването е одобрено от Комисията по Етика на научно-изследователската дейност (КЕНИД) при МУ-Плевен.

На всички участници беше взета венозна кръв от кубиталната вена 5 ml във вакуумтейнер, съдържащ сепариращ гел Vacuette на Greiner, и втори вакуумтейнер съдържащ K₂ЕДТА за анализ на пълна кръвна картина, двукратно: при прием и преди изписване от урологична клиника. На контролната група беше взета еднократно венозна кръв по време на престоя им в болницата по повод профилактичен преглед. Кръвта беше взета сутрин на гладно след 12 часа хранителна пауза. След престой от 30 мин. на стайна температура, кръвта се центрофугира за 15 мин. на 3000g, за да се отдели серум, а вакуумтейнера, съдържащ K₂ЕДТА, се размесва внимателно 8-10 пъти и се използва за определяне на общия брой на левкоцити. След това с помощта на автоматична пипета с пластмасов накрайник за еднократна употреба се прехвърля 600 µl от серума в епруветка тип Eppendorf, която беше номерирана със съответно ID. Бяха премахнати от анализ пробите с хемолиза, иктер и липемия, защото това би оказало интерференция на получените резултати. Отделените серуми бяха съхранени на -20°C за максимум 14 дни преди извършването на анализите. Проби, останали след 14-я ден на съхранение, бяха отстранявани.

Всички лабораторни изследвания бяха извършени на територията на Клинична лаборатория към УМБАЛ „Света Марина“-Плевен.

2. МЕТОДИ

2.1. Стандартно интервю. Въпросите са задавани устно на пациентите и отговорите във въпросника са нанасяни от интервюиращия. Въпросникът за всички групи пациенти се състои от 11 въпроса от затворен тип с предварително формулирани отговори, отразяващи основните елементи от стила и начина на живот на пациентите, касаещ проучването.

2.2. Клиничен метод. На всички пациенти, които са включени в проучването е проведен първоначален урологичен преглед, преди да се извършат лабораторните изследвания в периода от м.октомври 2022 г. до м.юни 2023 г.

2.3. Хистопатологично изследване за доказване на ДПХ и ПК.

2.4. Лабораторни изследвания. Спазени са изискванията на Медицинския стандарт по Клинична лаборатория и международния стандарт за качество и компетентност на медицинските лаборатории ISO15189.

2.4.1. Определяне на ТАС

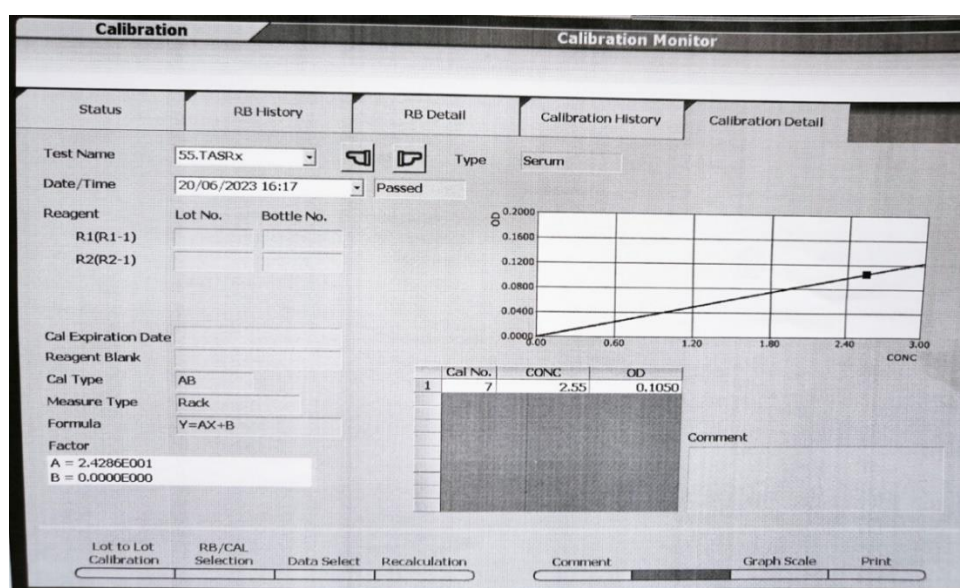
Използван е количествен ин-витро тест за определяне на общия антиоксидантен статус (TAS RANDOX UK) в плазма, серум, вино, бира и плодов сок с каталожен номер NX 2332. Използваната система е на Beckman Coulter AU 480.

а/ **Принцип на метода** - прилага се спектрофотометричен метод.

ABTS се инкубира с пероксидаза (метмиоглобин) и H₂O₂ за получаване на радикалния катион ABTS^{•+}. Той има относително стабилен синьо-зелен цвят, който се измерва при 600nm дължина на вълната. Антиоксидантите в добавената проба предизвикват потискане на оцветяването до степен, която е пропорционална на тяхната концентрация.

б/ Съставът на реагента включва: R1 Buffer фосфатно буфериран физиологичен разтвор, който е стабилен до изтичане срока на годност, при съхранение +2 до +8°C. R2 Chromogen -Metmyoglobin, ABTS. Хромогена реконституиран е със стабилност два дни от +2 до +8°C или 8 часа на +15 до +25°C. R3 Substrate- водороден пероксид (в стабилизирана форма). Разтворен е стабилен за 24 часа от +2 до +8°C.

Cal Standart 6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman -2-carboxylic acid, който е лот специфичен (NX 2332), с обявена от производителя концентрация 2.55 mmol/l. Реконституиран е със стабилност два дни на +2 до +8°C или 1 месец на -20°C.



Фигура 1. Определяне на калибрационната крива на ТАС

Програма на ТАС за биохимичен анализатор Beckman Coulter AU 480

```

*
TEST NUMBER
TEST NAME
SAMPLE TYPE
SAMPLE VOLUME
DILUENT VOLUME
REAGENT VOLUME (R1)
DILUENT VOLUME
REAGENT VOLUME (R2)
DILUENT VOLUME
WAVELENGTH MAIN
WAVELENGTH SUB
METHOD
REACTION
POINT 1
POINT 2
LINEARITY
NO LAG TIME
MINIMUM OD
MAXIMUM OD
REAGENT O.D. LIMIT
DYNAMIC RANGE
CORRELATION FACTOR
ON BOARD STABILITY PERIOD

*
TAS
SERUM/PLASMA
2 µl
10 µl
120 µl
0 µl
24 µl
0 µl
600 nm
0 nm
END
-
0
2.1
0
1.0
FIRST
LAST
FIRST
LAST
FIRST
SEC
L
H
L
H
L
H
L
H
A
B
-0.1
2.5
-0.1
2.5
0.0
2.5
1.0
0.0
1

CALIBRATION
CALIBRATION TYPE
FORMULA
COUNT
PROCESS
I POINT CALIBRATION POINT
MB TYPE FACTOR
CALIBRATOR STABILITY PERIOD

AB
Y = AX + B (1)
*
CONC
*
-
1

* Data entered by operator

```

г/ Използван е вътрешен контрол Randox Total Antioxidant Control (Cat. No. NX 2331) със зададени от производителя стойности.

д/ Линеиност на метода: Проби с концентрации над 2.5 mmol/l трябва да се разреждат с 0.9% NaCl и да се анализират отново, но това може да доведе до 20% увеличение на стойностите. По-голямата част от пробите не изискват разреждане, защото са със стойности под 2.5 mmol/l.

Референтен ранг в диапазон: 1.30-1.77 mmol/L плазма. Този диапазон е измерен в европейско работещо население, като се препоръчва всяка лаборатория да изработи свой референтен диапазон според възрастта, пола, диетата и географското местоположение на населението.

е/ Изискване за пробите: прясно взет серум или хепаринизирана плазма, без хемолиза.

Кръвните проби се центрофугират след събиране, за да се отдели серума от кръвните клетки. Пробата може да се съхранява до 36 часа при +2 до +8°C. Плазмата/серумът може да бъде замразен до 14 дни.

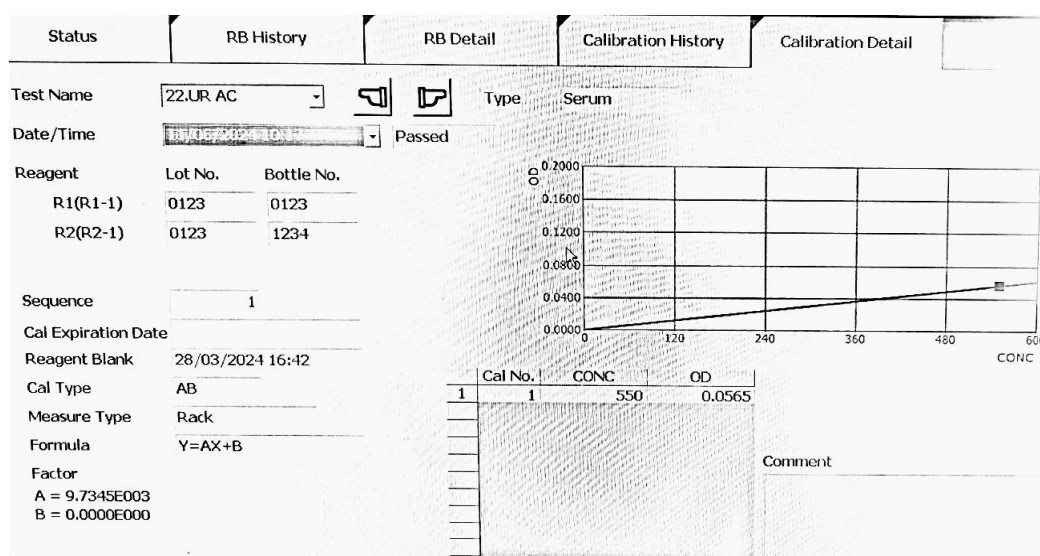
2.4.2. Определяне на пикочна киселина

а/ Принцип на метода - ензимен колориметричен тест.

Използван е ин-витро тест Uric Acid (MEDICON lot 2243) за количествено определяне на концентрацията на пикочна киселина., калибратор MEDICAL Lot 1085.

Уриказата превръща пикочната киселина до алантоин и водороден пероксид. Интензивността на цвета на образувания хинон-диимин е правопрпорционална на концентрацията на пикочната киселина и се определя чрез измерване на нарастването на абсорбцията при 552 nm. Референтни интервали за мъже: 202-420 $\mu\text{mol/l}$.

б/ Калибрационна крива на пикочна киселина:



Фигура 2. Определяне на калибрационната крива на пикочната киселина

в/ Изискване за пробите - серум без наличие на хемолиза, иктер и липемия.

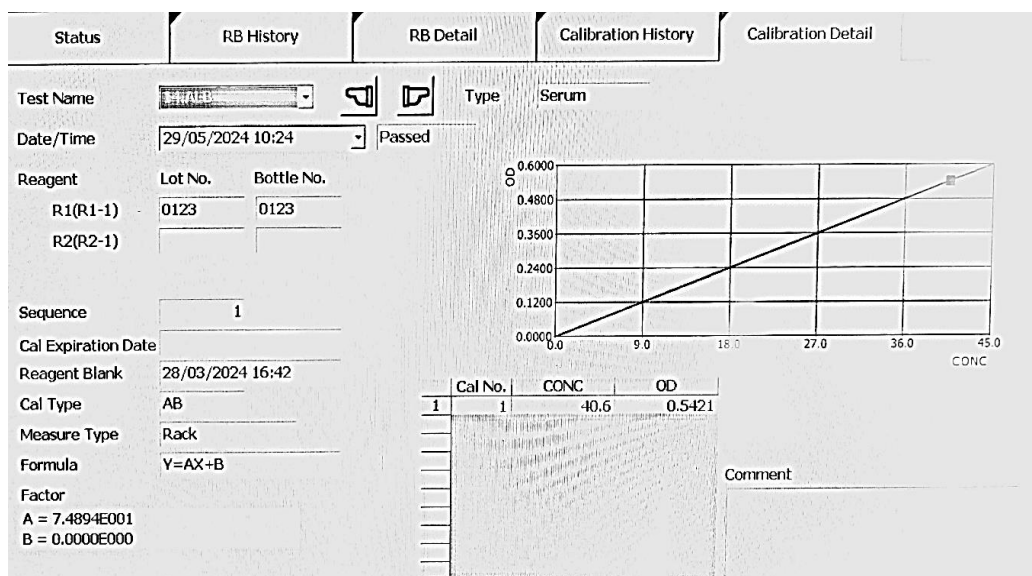
г/ Вътрешен контрол MEDICON CLINICAL CHEMISTRY CONTROL Lot 1221.

2.4.3. Определяне на албумин

а/ Принцип на метода - колориметричен тест за количествено определяне на албумин в човешки серум или плазма за ин витро диагностика. (MEDICON lot 2139), калибратор MEDICAL Lot 1085

При рН 4.2, албуминът показва достатъчен катионен заряд, за да се свърже със зелен бромкрезол (BCG), анионно багрило, до образуване на синьо- зелен комплекс. Абсорбцията се измерва бихромно (600/800nm). Интензивността на цвета е правопрпорционална на концентрацията на албумин в пробата и се измерва фотометрично. Референтни интервали за възрастни: 35-52g/l.

б/ Калибрационна крива на албумин:



Фигура 3. Определяне на калибрационната крива на албумина

в/ изискване за пробите - серум без наличие на иктер, хемолиза и липемия

г/ Вътрешен контрол MEDICON CLINICAL CHEMISTRY CONTROL Lot 1221

2.4.4. Определяне на Общ билирубин

а/ **Принцип на метода** - колориметричен тест за количествено определяне на общ билирубин (Beckman Coulter OSR6212) в човешки серум или плазма за ин-витро диагностика.

Стабилизирана диазониева сол (DPD) реагира директно с конюгирания билирубин и с неконюгирания билирубин в присъствието на катализатор, формирайки азобилирубин. Абсорбцията при 540nm е пропорционална на концентрацията на общ билирубин.

Провежда се отделен празен тест, за да се намали ендегенната серумна интерференция.

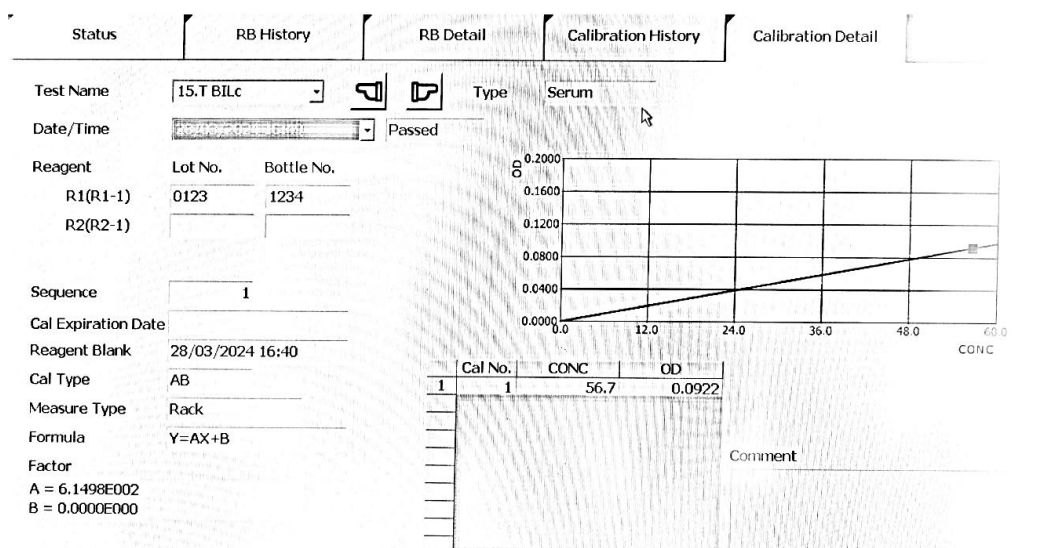
б/ Използван System Calibrator кат. номер 66300 на Beckman Coulter.

в/ Контролен материал лот специфичен Controls ODC0004 със стойности определени от Beckman Coulter.

Референтни интервали за възрастни: 5-21 $\mu\text{mol/l}$.

г/ изискване за пробите - серум без наличие на иктер, хемолиза и липемия.

Калибрационна крива на общ билирубин



Фигура 4. Определяне на калибрационната крива на общ билирубин

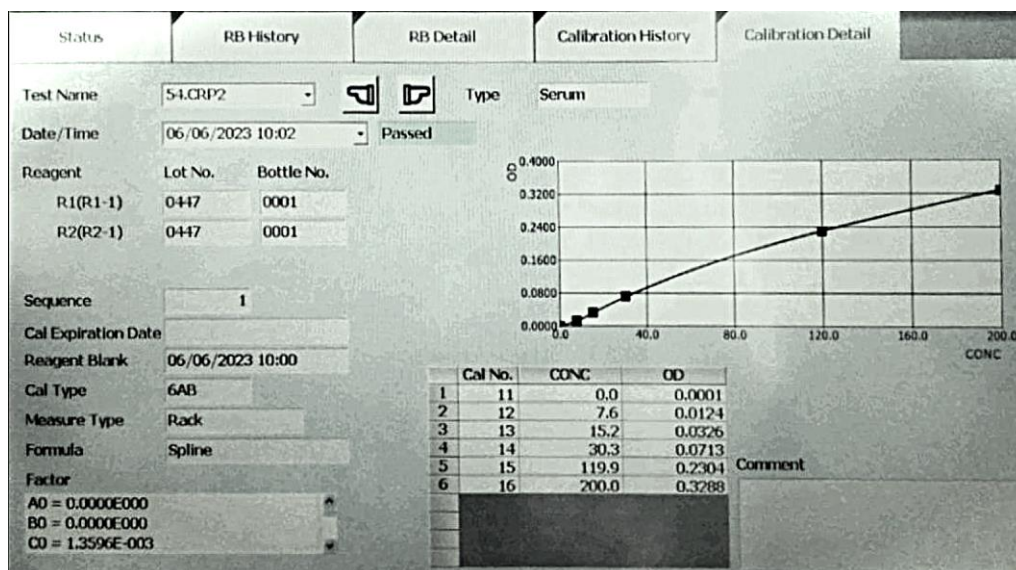
2.4.5. Определяне на С-реактивен протеин (CRP)

а/ **Принцип на метода** - имунотурбидиметричен тест за количествено определяне на CRP (ELITech ICRP-0400) в човешки серум или плазма, само за ин-витро диагностика. Когато една проба се смеси с R1 буфер и R2 латекс суспензия, CRP взаимодейства специфично с анти-човешките CRP антители върху латексните частици и образува неразтворими агрегати. Абсорбирането на тези агрегати е пропорционално на концентрацията на CRP в пробата. Референтни интервали < 5 mg/l

б/ Използван калибратор ELITech CRP IP Calibartor Set Ref : ICRP-0043, Lot 22-4003, с обявени стойности на калибратора от фирмата производител.

в/ Контролен материал ELITech REF 0047 с обявени от производителя стойности.

г/ Изискване за пробите- серум без наличие на иктер, хемолиза и липемия.



Фигура 5. Определяне на калибрационната крива на С-реактивен протеин

2.4.6. Определяне на PSA

За определяне на концентрациите на PSA е използван ин-витро тест ST AIA PACK PSA (TOSOH) за количествено определяне на PSA в човешки серум или хепаринизирана плазма с автоматична платформа за имунологични анализи TOSOH AIA 360.

а/ **Принцип на изследването.** Изследването с AIA-PACK PSA е комплект за двустъпален имуно-ензимометричен анализ, с хемилуминесцентен метод на измерване, (CLEIA). Анализът се извършва в AIA-PACK PSA TEST CUP. PSA, който е наличен в тест пробата, се свързва с анти-PSA мише моноклонално антители, имобилизирано върху магнитни микрочастици в една клетка (Клетка-I). След първа инкубация, магнитните микрочастици се промиват, за да се отстрани несвързания материал и след това в Клетка-I се добавя определен обем от ензим-белязано анти-PSA мише моноклонално антители, което е разтворено в друга клетка (Клетка-II). След втората инкубация, магнитните микрочастици се промиват отново, за да се отстрани несвързаното ензим-белязано моноклонално антители и се инкубират с хемилуминесцентен субстрат, DIFURAT®. Количеството на ензим-белязаните моноклонални антитела, които се свързват към магнитните микрочастици, е право пропорционално на концентрацията на PSA в пробата за изследване. Построява се стандартна крива, по която се изчисляват неизвестните концентрации на пробите.

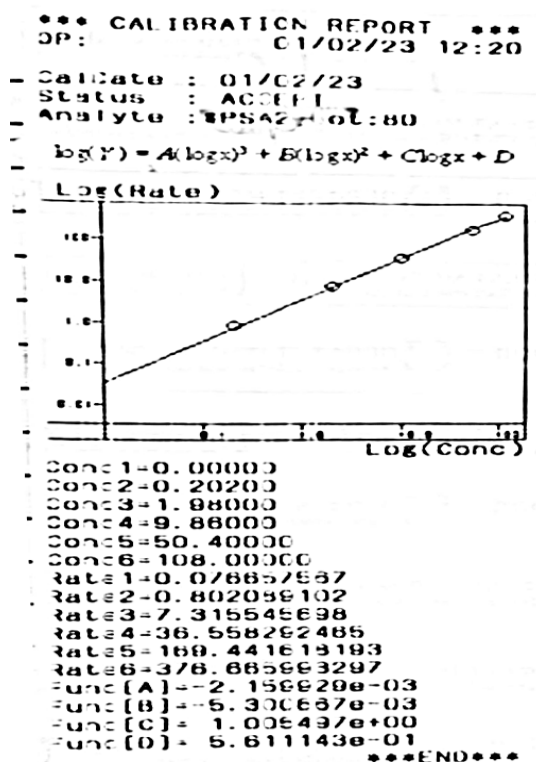
б/ **Калибрационна крива на PSA (фиг. 6):**

в/ Калибратор – специфичен за съответната партида

г/ Контролен материал AIA PACK MULTI ANALYTE CONTROL (MAC) lot A607

Референтни стойности на PSA за възрастни мъже: < 4 ng/ml

д/ Изискване за пробите - серум без наличие на иктер, хемолиза и липемия.



Фигура 6. Определяне на калибрационната крива на PSA

2.4.7. Определяне на общ брой левкоцити (WBC)

За определяне на общия брой левкоцити беше използван напълно автоматизиран хематологичен анализатор с 3-типно левкоцитно диференциране, Medonic M- Series M32 (Boule Medical AB, Швеция), който е предназначен за ин витро диагностично изследване на проби от човешка кръв в лабораторни условия.

а/ Принципът на измерване на WBC е импедансен, броят на клетките за определяне на стойностите на WBC се преброяват от суспензия 1:400 съотношение на разреждане на цяла кръв.

Линейността е $0.5\text{--}130.0 \times 10^9 / \text{L}$.

Референтен интервал за възрастни мъже е $3.5\text{--}10 \times 10^9 / \text{L}$.

б/ Материал за изследване: цяла кръв- венозна или капилярна, съдържаща антикоагулант K2ЕДТА за предотвратяване на процесите на съсирване. Не се допуска

изследване на съсирени проби. След вземане на кръвта следва внимателно неколkokратно размесване с антикоагуланта, след което се анализира за определяне на броя на левкоцитите.

в/ калибратор и контроли, специфични за съответната партида, със зададени от производителя стойности.

2.5. Статистически методи

Статистическата обработка на данните от проучването е извършена със софтуерен пакет IBM SPSS Statistics v. 25 и Excel 2016 for Windows.

Приложени са следните статистически методи:

- 1. Описателна (дескриптивна) статистика** – методи за изчисляване на обобщаващите характеристики на включените в проучването променливи величини:
 - **при качествените (категорийни) променливи:** абсолютен брой случаи в групите и подгрупите, честотно разпределение в проценти; таблично представяне на данните чрез многомерни таблици;
 - **при количествените променливи:** определяне на вида на честотното разпределение (нормално или асиметрично); изчисляване на показатели за централна тенденция (средна аритметична величина, медиана, мода) и показатели за разсейване (стандартно отклонение, минимална и максимална стойност на променливите, размах).
- 2. Дедуктивна статистика (статистика за изводи и заключения):**
 - **Параметрични методи за проверка на хипотези:**
 - **двустранен t-test** - за проверка на хипотези за значимост на различията при сравняване на средни величини в две извадки с нормално разпределение;
 - **еднофакторен дисперсионен анализ (One-way ANOVA)** - за проверка на хипотези за значимост на различията при сравняване на средни величини при повече от две извадки;
 - **Непараметрични методи за проверка на хипотези при асиметрични разпределения:**
 - **Тест на Ман-Уйтни (Mann-Whitney U)** - за проверка на хипотези за значимост на различията между две независими извадки;

- **Тест на Крускал-Уолис (Kruskal-Wallis test)** - за проверка на хипотези за значимост на различията между три и повече независими извадки;
 - **Тест на Уилкоксон (Wilcoxon Signed Ranks Test)** - за проверка на хипотези за значимост на различията между две зависимы извадки.
 - **Тест на Фридман (Friedman test)** - за проверка на хипотези за значимост на различията между повече от две зависимы извадки.
 - **Методи за установяване на зависимости:**
 - **При качествени променливи величини:** χ^2 тест (Chi-square test) за установяване на зависимост между две качествени променливи; **Phi (ϕ)** и **Cramer's V** за оценка на силата на връзка между две качествени променливи;
 - **При количествени променливи величини:** **Pearson r** коефициент на **корелация** – за установяване на зависимост между две количествени променливи; **коефициент на детерминация R^2** за определяне на ролята на конкретна независима променлива величина върху промените в дадена зависима променлива величина.
- За статистически значими** са приемани различия и зависимости при ниво на доверителност $p < 0,05$.
- **Графичен анализ** – използване на широка гама от графики за онагледяване на установени зависимости и тенденции: линейни диаграми, хистограми, стълбови и лентовидни диаграми, диаграми на разсейване; кръгово-секторни диаграми и др.

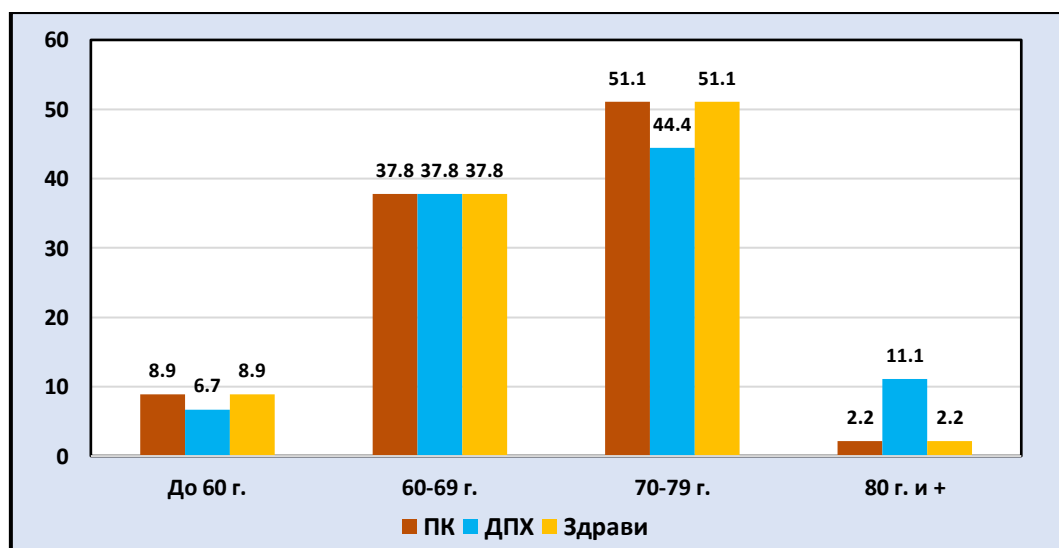
IV. СОБСТВЕНИ РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Характеристика на изследваните групи по възраст

В трите изследвани групи най-висок относителен дял заемат лицата на възраст 70-79 години, следвани от 60-69 години (табл. 1 и фиг. 7). Двете крайни възрастови групи (под 60 г. и над 80 г.) са представени с незначителни относителни дялове. Няма статистически значимо различие в разпределението по възраст между трите изследвани групи ($\chi^2=5,026$; $df=6$; $p=0,540$).

Таблица 1. Разпределение на лицата в сравняваните групи по възрастови групи (брой и %)

Възраст		До 60 г.	60-69 г.	70-79 г.	80 г. и повече	Общо
Групи	Брой	4	17	23	1	45
	%	8,9	37,8	51,1	2,2	100,0
ДПХ	Брой	3	17	20	5	45
	%	6,7	37,8	44,4	11,1	100,0
Контроли	Брой	4	17	23	1	45
	%	8,9	37,8	51,1	2,2	100,0



Фигура 7. Разпределение на лицата в сравняваните групи по възраст (в %)

В табл. 2 са представени основните описателни характеристики на групите по показателя „възраст“: средна аритметична величина, стандартно отклонение, доверителен интервал, медиана, минимална и максимална стойности, обхват, коефициент на асиметрия (skewness). Тези описателни характеристики имат съвсем еднакви стойности при ПК и при здравите лица, Следователно при подбора на здравите лица е спазено основното методологично изискване при проучвания „Случай-контрола“ за съответствие на контролите по възраст спрямо случаите с ПК.

Таблица 2. Описателни характеристики на лицата в сравняваните групи по показателя „възраст“

Групи	Mean±SD	Me	95% CI	Min	Max	Range	Skewness
ПК	69,87±6,233	70	67,899 – 71,834	57	82	25	- 0,330
ДПХ	70,47±7,322	71	68,499 – 72,434	54	86	32	0,016
Контроли	69,44±6,621	70	67,410 – 71,345	55	80	25	- 0,302

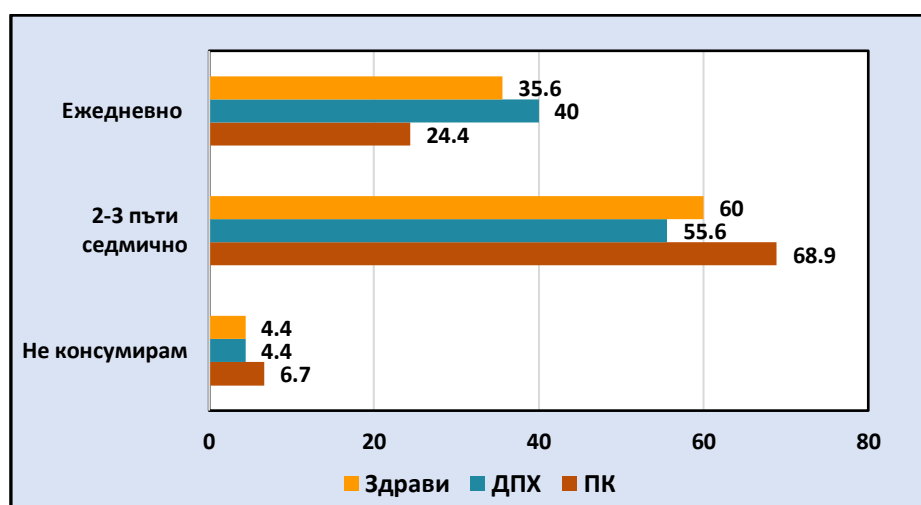
Липсата на съществени различия във възрастта между трите групи се подкрепя и от прилагането на еднофакторен дисперсионен анализ ($F=0,301$; $p=0,741$). Това обстоятелство е важно, защото по такъв начин установяваните в по-нататъшния анализ различия в отделните показатели няма да бъдат повлияни от възрастта.

Нашите данни потвърждават напълно резултатите от редица други проучвания. Според Siegel R. et al. (2024) ПК и ДПХ се срещат най-често при по-възрастни мъже над 55-годишна възраст и с пик между 70-75 години, след което този пик във възрастта постепенно намалява. Честотата на ПК според Dyba T. et al. (2021) варира като при 19,4% ПК се среща във възрастта 45-64 години и 25,3% при лица над 65 години. Кумулативният риск от диагностициране преди 75-годишна възраст е 8,2%, докато рискът от смърт от ПК преди 75 години по данни на Европейската асоциация по урология е 1% в Европа - Uroweb (2024).

Задача 1. Да се установи ролята на някои фактори от начина на живот на пациентите с ПК и ДПХ върху развитието на съответното заболяване.

1. Роля на консумацията на плодове и зеленчуци

Както се вижда от **фиг. 8** най-честите отговори за консумацията на плодове и зеленчуци и в трите групи са „два-три пъти седмично“. Делът на ежедневно консумиращите при пациентите с ПК е доста по-нисък (24,4%) в сравнение с ДПХ и контролите (съответно 40% и 35,6%). Различията са несигнификантни ($\chi^2=2,644$; $df=4$; $p=0,610$). Корелацията е слаба и недостоверна (Cramer's $V=0,100$; $p=0,610$).

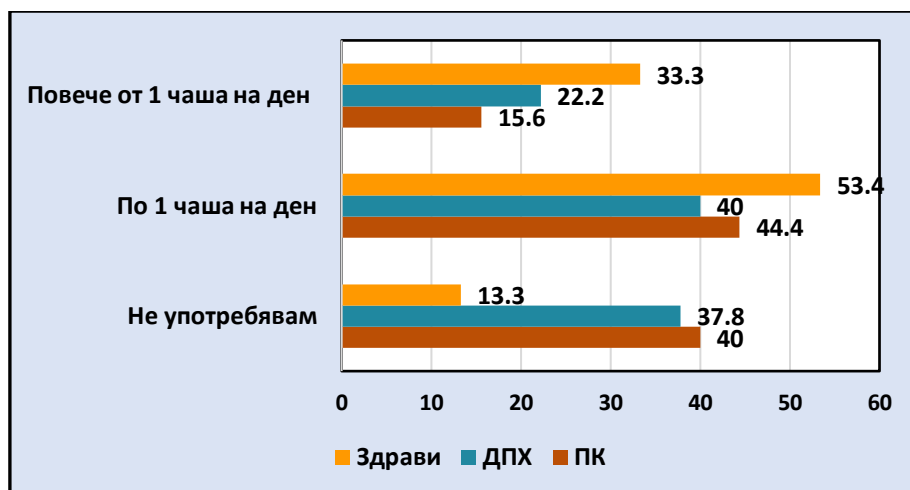


Фигура 8. Разпределение на лицата в сравняваните групи според консумацията на плодове и зеленчуци (в %)

2. Роля на употребата на червено вино

Данните от **фиг. 9** показват, че 40% от лицата с ПК са посочили „не употребявам“, докато при контролите този дял е 3 пъти по-нисък (13,3%). Обратно – при здравите лица над половината (53,3%) сочат, че употребяват по една чаша на ден, а една трета (33,3%) – повече от 1 чаша на ден. В групата на пациентите с ПК само 15,6% употребяват повече от 1 чаша на ден в сравнение с 2 пъти по-висок дял (33,3%) при здравите лица.

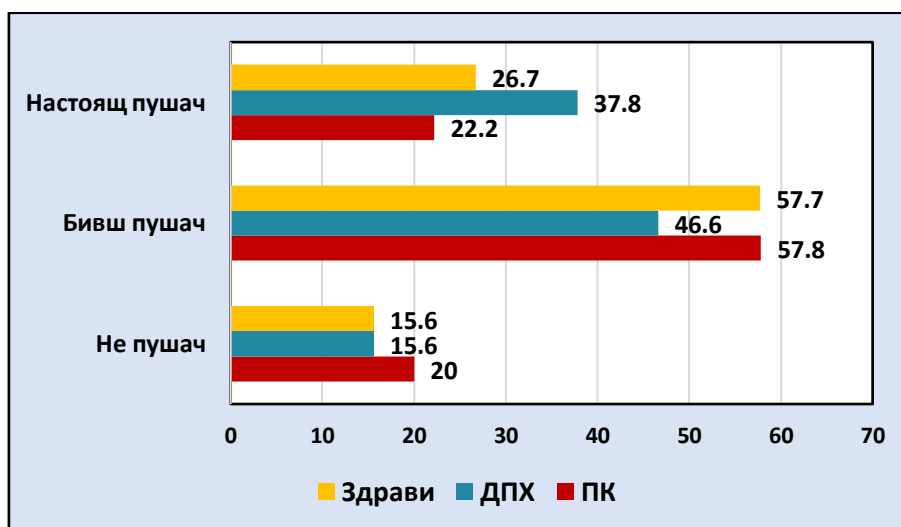
Различията в честотата на употреба на червено вино в сравняваните групи са сигнификантни ($\chi^2=10,454$; $df=4$; $p=0,033$). Корелацията, макар и слаба, е статистически значима (Cramer's $V=0,197$; $p=0,033$).



Фигура 9. Разпределение на лицата в сравняваните групи според честотата на употреба на червено вино (в %)

3. Роля на тютюнопушенето

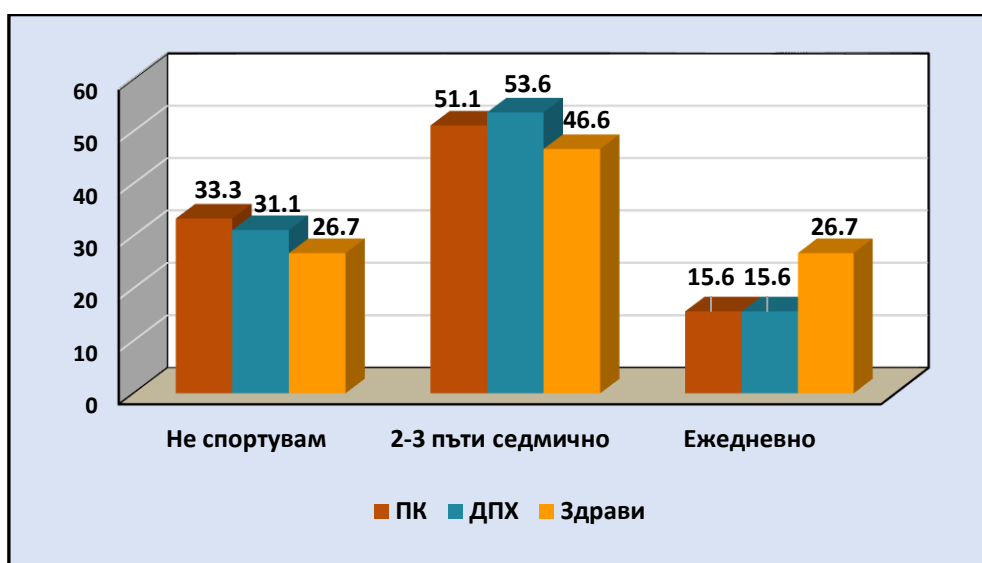
Както се вижда от **фиг. 10**, делът на непушачите в трите сравнявани групи е твърде нисък - 20% за ПК и по 15,6% при ДПХ и при здравите лица. Най-честият отговор е „В миналото пуших, но ги отказах“: по 57,8% при пациентите с ПК и при здравите лица и 46,7% за ДПХ. Пушачите към момента на изследването са най-много в групата с ДПХ (37,8%), следвани от контролите (26,7%) и най-малък брой пушачи има групата с ПК (22,2%). Различията между трите групи са несигнификантни ($\chi^2=3,033$; $df=4$; $p=0,552$). Корелацията е много ниска и незначима (Cramer's $V=0,106$; $p=0,610$).



Фигура 10. Разпределение на лицата в сравняваните групи според честотата на тютюнопушене към момента на проучването (в %)

4. Роля на спортуването

Над половината от пациентите с ПК (51,1%) и с ДПХ (53,3%) са избрали отговор „спортувам 2-3 пъти седмично“; една трета сочат, че не спортуват въобще (33,3% и 31,1%) и още по-нисък е дялът на тези, които спортуват всеки ден - само по 15,6% при ПК и ДПХ (фиг. 11), което вероятно се дължи на възрастта и на придружаващото заболяване. Различията са статистически незначими ($\chi^2=2,470$; $df=4$; $p=0,650$) и корелацията е много ниска и несигнификантна (Cramer's $V=0,096$; $p=0,650$).



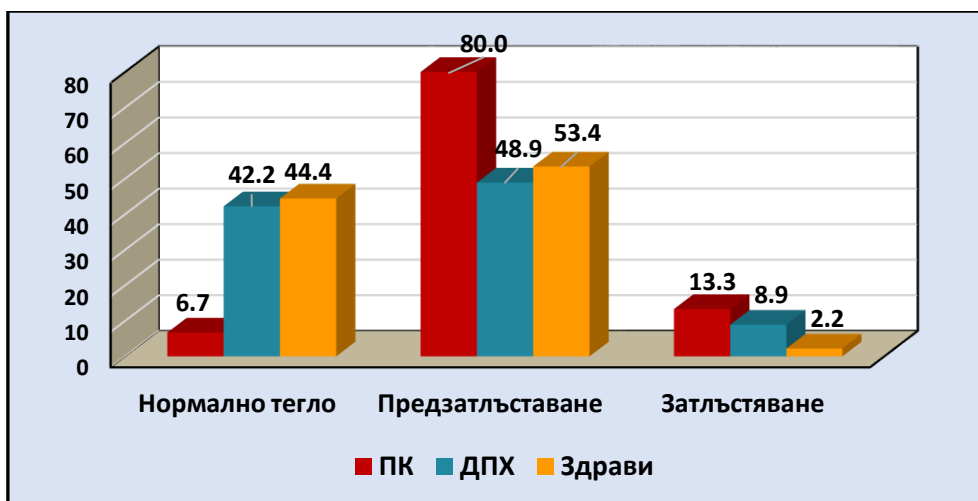
Фигура 11. Разпределение на лицата в сравняваните групи според честотата на спортуване (%)

5. Роля на телесното тегло

Оценихме индекса на телесната маса (ИТМ) при всяко изследвано лице по скалата на СЗО: поднормено тегло – ИТМ $<18,5$; нормално тегло – ИТМ $18,5 - 24,99$; предзатлъстяване – ИТМ $25,0 - 29,99$; затлъстяване – ИТМ $\geq 30,0$

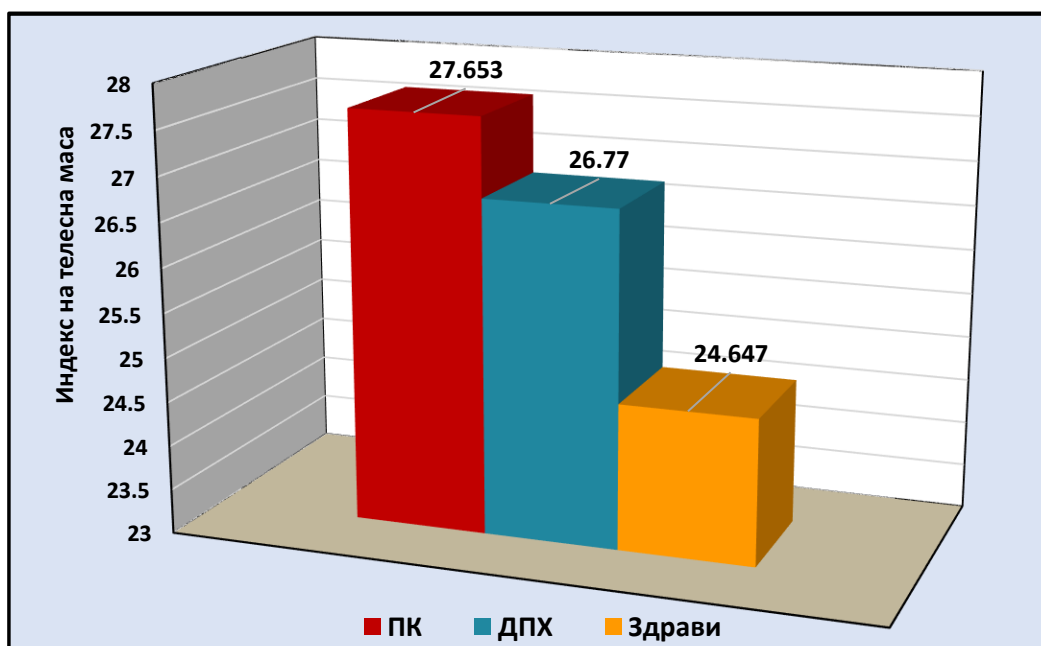
В наблюдаваните групи няма нито един случай с поднормено тегло. Най-висок е дялът на лицата в категорията „предзатлъстяване“ (80% при ПК; 48,9% при ДПХ; 53,4% при здравите лица). Със затлъстяване са 13,3% от пациентите с ПК, докато при здравите лица този относителен дял е само 2,2% (фиг. 12).

Различията са с високо ниво на значимост ($\chi^2=20,650$; $df=4$; $p=0,000$) и са подкрепени с умерена и значима корелация (Cramer's $V=0,277$; $p=0,000$).



Фигура 12. Разпределение на лицата в сравняваните групи според степента на затлъстяване (%)

Най-висока средна стойност на ИТМ се наблюдава при пациентите с ПК ($27,653 \pm 2,359$), следвана от пациентите с ДПХ ($26,770 \pm 4,197$) и най-нисък ИТМ имат здравите лица ($24,647 \pm 2,235$) – **фиг. 13.**



Фигура 13. Средни стойности на ИТМ в трите сравнявани групи

С високо ниво на статистическа значимост са погруповите различия в ИТМ, доказани чрез сравняване на стойностите на медианите чрез U-критерия на Манп-Whitney при две независими извадки (**табл. 3**). За групите „ПК – здрави“ нивото на

достоверност на различията е $p=0,000$; при „ДПХ и здрави лица“ - $p=0,014$. Сигнификантно е и различието в ИТМ между групите с ПК и ДПХ ($p=0,012$).

Таблица 3. Нива на статистическа значимост на различията в ИТМ при погрупово сравняване

Сравнявани групи	U критерий на Mann-Whitney	z	p
ПК – Здрави контроли	352,50	5,326	0,000
ДПХ – Здрави контроли	708,50	2,453	0,014
ПК – ДПХ	700,00	2,522	0,012

6. Прием на антиоксиданти

Съвсем малък брой лица в трите сравнявани групи са посочили, че са приемали антиоксиданти. Липсват сигнификантни различия ($\chi^2=2,368$, $df=2$, $p=0,306$; изключително слаба корелация Cramer's $V=0,132$).

7. Наличие на роднини в семейството със злокачествено заболяване

Общо 36 лица са посочили наличие на злокачествено заболяване при роднини в семейството (табл. 4): при пациентите с ПК – 15 лица (33,3%), следвани от групата с ДПХ - 10 пациенти (22,2%) и 11 случая (24,4%) при здравите лица. Няма статистически значимо различие между трите сравнявани групи ($\chi^2=1,591$; $df=2$; $p=0,451$) и степента на корелация е изключително слаба (Cramer's $V=0,109$).

Таблица 4. Разпределение на лицата в сравняваните групи според отговорите на въпроса „Има ли в семейството роднини със злокачествено заболяване? (брой и %)

Отговори		Да	Не	Общо
Групи				
ПК	Брой	15	30	45
	%	33,3	66,7	100,0
ДПХ	Брой	10	35	45
	%	22,2	77,8	100,0
Контроли	Брой	11	34	45
	%	24,4	75,6	100,0
Общо	Брой	36	99	135
	%	26,7	73,3	100,0

8. Наличие на диабет

В групата на пациентите с ПК са посочени 5 случая на наличие на диабет (11,1%). Други 6 случая са регистрирани в групата на болните с ДПХ (13,3%). При здравире лица няма случаи на наличие на диабет. Макар че броят на лицата с диабет и в двете пациентски групи е твърде малък, различията са статистически значими ($\chi^2=6,136$; $df=2$; $p=0,047$), но корелацията е слаба (Cramer's $V=0,213$).

9. Наличие на ревматоиден артрит

Общо 5 лица в сравняваните групи са посочили, че страдат от ревматоиден артрит: 2-ма пациенти с ПК и 3-ма пациенти с ДПХ. Тези данни не позволяват да се прави извод за връзката на ПК и ДПХ с наличието на ревматоиден артрит ($\chi^2=2,908$; $df=2$; $p=0,234$; много слаба корелация - Cramer's $V=0,147$).

От анализа за ролята на някои фактори от начина на живот на пациентите с ПК и ДПХ върху развитието на съответното заболяване доказани статистически значими различия и корелационни зависимости бяха установени за следните фактори:

- с най-висок риск за развитие на ПК и ДПХ е възрастта над 70 години;
- системната умерена употреба на червено вино може да се приеме за протективен фактор срещу развитието на ПК и ДПХ;
- предзатлъстяването и затлъстяването са значимо по-чести при пациентите с ПК и с ДПХ и могат да се приемат за съществен рисков фактор за развитие на заболяването;
- наличието на диабет повишава вероятността за развитие на ПК.

Нашите данни потвърждават положителното влияние на някои фактори, свързани с начина на живот. Пациентите с ПК и ДПХ отбелязват най-често 2-3 пъти седмична консумация на плодове и зеленчуци. Най-висок процент от пациентите са приемали и по една чаша червено вино на ден, като неговите положителни ефекти върху здравето все още са обект на много проучвания. Някои автори дори имат и противоположни мнения относно неговата полезност, но повечето литературни източници подкрепят антиоксидантните му свойства за организма.

Физическата активност оказва положителни ефекти върху здравето, но ние не получихме статистически значима корелация с този показател от начина на живот, което вероятно се дължи на възрастта на пациентите.

Оценихме и тютюнопушенето при отделните групи като рисков фактор, като най-голям процент от пациентите с ПК и ДПХ сочат, че са бивши пушачи, но то остава един от важните рискови фактори за натрупването на ОС в организма и увеличен риск от урологично раково заболяване, протичащо с по-агресивен ход и висок риск от рецидив. За ПК много проучвания от други автори като Mari et al. (2017) потвърждават по-високи нива на Gleason score при пушачи, по-напреднал стадий на туморното образуване и екстракапсуларна инвазия. Отказът от тютюнопушене, макар и не напълно проучен, осигурява защитен ефект. Според R. Kumar et al. (2023) и Cacciapani et al. (2021) пушенето води до по-лоши резултати след проведена терапия. R. Tellini (2021) и P. Pietro (2022) сочат, че смъртността, степента на инфекция и усложненията са повишени при пациенти, които пушат.

Най-висока статистическа значимост установихме по отношение на ИТМ. Той има съществена роля като рисков фактор при тези групи пациенти и това е потвърдено от много други автори. Затлъстяването увеличава риска за много хронични заболявания, включително диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания. Изчислено е, че през 2019 г. около 4,6% от смъртните случаи от рак при възрастни се дължат на наднормено тегло и затлъстяване, което съставлява около 462 550 смъртни случая в световен мащаб. Според някои изследователи връзките между затлъстяването и различните видове рак, докладвани в различни проучвания, са специфични за пола, мястото и хистологичния подтип. Предлагат се различни механизми за свързване на затлъстяването и рака. В проучване на Pan J. et al. (2021) е доказана връзката между ВМІ и нивата на серумен албумин. Пациентите с висок ВМІ, но по-ниски нива на серумен албумин имат по-висок риск от смърт, за разлика от пациентите с нисък ВМІ, но по-високи нива на албумин.

Диабетът и ревматоидния артрит също имат важна роля в развитието и прогнозата на заболяванията на простатата, но ние не можем да направим извод за тях поради малкия брой пациенти с тези придружаващи заболявания.

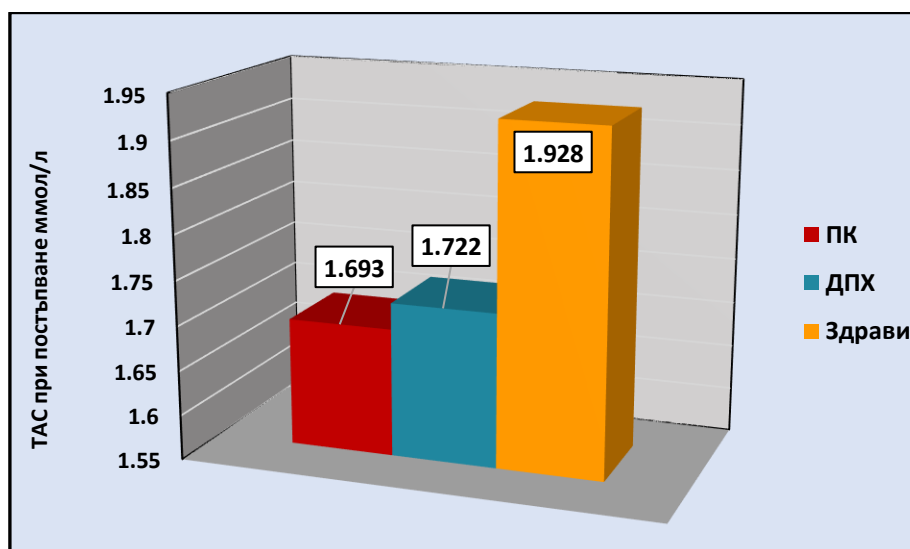
Наличието на злокачествено заболяване в семейството при една трета от пациентите с ПК (33,3%) подкрепя данните от редица други проучвания, че наследственото предразположение и фамилната анамнеза имат важно значение като рискови фактори за развитието на ПК.

Задача 2. Да се сравнят серумните нива на ТАС при здрави контроли и при пациенти с ПК и ДПХ.

Както се вижда от *табл. 5 и фиг. 14*, средните стойности на ТАС при постъпване в групата с ПК и при ДПХ са значително по-ниски от средната стойност при здравите контроли: при ПК - $1,69 \pm 0,1131$; при ДПХ - $1,72 \pm 0,1176$; при здравите лица – $1,93 \pm 0,1198$. По същия начин и медианите за ТАС при ПК и ДПХ (1,70 и 1,74 mmol/l) са значително по-ниски от здравите лица (1,95 mmol/l). Значимостта на тези различия се потвърждава от еднофакторния дисперсионен анализ ($F=53,988$; $p=0,000$) и от сравняване на медианите чрез теста на Kruskal-Wallis ($H=62,306$; $df=2$; $p=0,000$).

Таблица 5. Описателни характеристика на ТАС при постъпване при лицата в трите сравнявани групи (референтни стойности 1.3 – 1.77 mmol/l)

Групи	Mean $\pm$ SD	Median	95% CI	Min	Max	Skewness
ПК	$1,6931 \pm 0,1131$	1,70	1,659 – 1,728	1,35	1,87	- 0,931
ДПХ	$1,7224 \pm 0,1176$	1,74	1,688 – 1,757	1,50	1,89	- 0,332
Здрави	$1,9280 \pm 0,11985$	1,95	1,894 – 1,962	1,52	2,10	- 1,420



Фигура 14. Средни стойности на ТАС при постъпване в трите сравнявани групи

При сравняване на ТАС за всяко лице спрямо референтните стойности на ТАС (1,3 – 1,77 mmol/l) не установихме нито един случай под долната граница на референтния интервал. Докато контролната група 42 лица (93,3%) са със стойности на ТАС над 1,77 mmol/l, то при ПК само 11 пациенти (24,4%) са с ТАС над 1,77 mmol/l.

Различията са с висока степен на значимост ($\chi^2=49,269$; $df=2$; $p=0,000$) и силна достоверна корелация ($\Phi=0,604$; $p=0,000$).

Погруповото сравняване на медианите на ТАС при здрави контроли и при пациентите с ПК и ДПХ чрез U критерий на Mann-Whitney за независими извадки (табл. 6) показва наличие на силно сигнификантно различие между ТАС при пациентите с ПК и здравите лица е ($z=7,019$; $p=0,000$) и при ДПХ и здравите лица ($z=6,539$; $p=0,000$), докато между двете пациентски групи (ПК и ДПХ) няма статистически значимо различие ($z=1,110$; $p=0,267$).

Таблица 6. Нива на статистическа значимост на различията при погрупово сравняване на ТАС при постъпване

Сравнявани групи	U критерий на Mann-Whitney	z	p-value
ПК – Здрави контроли	143,00	7,019	0,000
ДПХ – Здрави контроли	202,500	6,539	0,000
ПК – ДПХ	875,00	1,110	0,267

Редица автори също потвърждават, че нивата на ТАС, както и на основните антиоксидантни ензими, при пациенти със злокачествено заболяване са по-ниски в сравнение със здрави индивиди. Също така и всяка лаборатория трябва да определи свои референтни граници в зависимост от географското разпределение, расата, определени фактори от начина на живот на пациентите, защото в различните региони референтните граници могат да варират значително.

Доказано е, че нивата на отделните антиоксиданти, както и на някои витамини, в кръвта на пациенти с ДПХ и ПК са намалени, но не е направена оценка на цялостния антиоксидантен статус на тези болни. Има малко актуални литературни данни относно ТАС при пациентите с ДПХ и ПК, но има данни за ТАС при други злокачествени заболявания като рак на дебелото черво, рак на млечната жлеза и др.

Нашите резултати потвърждават, че при избраните две групи пациенти ТАС е значително по-нисък сравнение с контролната група и намалява с напредване на стадия на заболяването. Все още има много дискусии и противоречия по тази тема, като високи нива на ROS могат да са по-вероятно резултат от неопластична трансформация, а не нейна причина за появата, а високите нива на ROS както е известно водят до увеличен ОС и оттам до намален ТАС.

Задача 3. Да се установи нивото на корелация между получените резултати за ТАС и други показатели с антиоксидантно значение.

3.1. Корелация между ТАС и пикочна киселина при постъпване

Представените в **табл. 7** описателни характеристики в сравняваните групи убедително показват, че средните стойности на пикочната киселина са значително по-ниски при пациентите с ПК и с ДПХ в сравнение със здравите лица. Тъй като честотното разпределение на стойностите на пикочната киселина и в трите групи е асиметрично (дясноизтеглено за ПК и ДПХ и лявоизтеглено при здравите), сравнихме също и медианите, които при асиметрични разпределения по-добре характеризират централната тенденция. Наблюдават се значително по-ниски стойности на медианите за пикочната киселина при пациентите с ПК и ДПХ в сравнение със здравите контроли. Различията са с високо ниво на достоверност (еднофакторен ANOVA $F=6,67$; $p=0,002$; Kruskal-Wallis $H=17,808$; $df=2$; $p=0,000$).

Таблица 7. Описателни характеристики на пикочната киселина при постъпване при лицата в сравняваните групи (референтни граници 202-420 $\mu\text{mol/l}$)

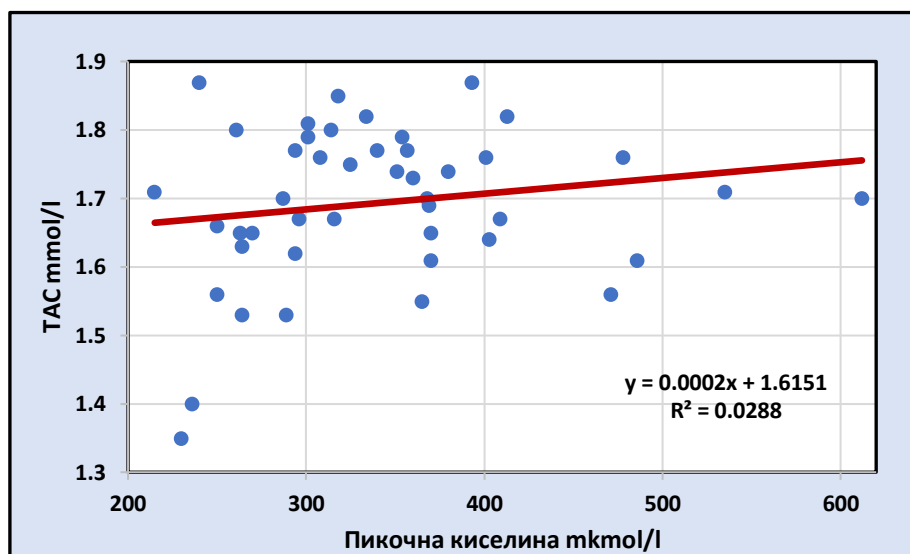
Групи	Mean $\pm$ SD	Median	95% CI	Min	Max	Skewness
ПК	340,11 $\pm$ 83,636	325,00	318,165 – 362,058	215	612	1,105
ДПХ	353,58 $\pm$ 84,127	343,00	331,631 – 375,524	169	531	0,439
Здрави	395,09 $\pm$ 50,451	405,00	373,142 – 417,035	273	491	-0,622

Статистически значими са и погруповите сравнения на медианите чрез теста на Mann-Whitney (**табл. 8**): между пациентите с ПК и здравите лица - $z=4,148$; $p=0,000$); между ДПХ и здравите лица - $z=2,950$; $p=0,003$. Различието между двете пациентски групи е несигнификантно ($z=0,864$; $p=0,348$).

Таблица 8. Нива на статистическа значимост на различията при погрупово сравняване на пикочната киселина при постъпване

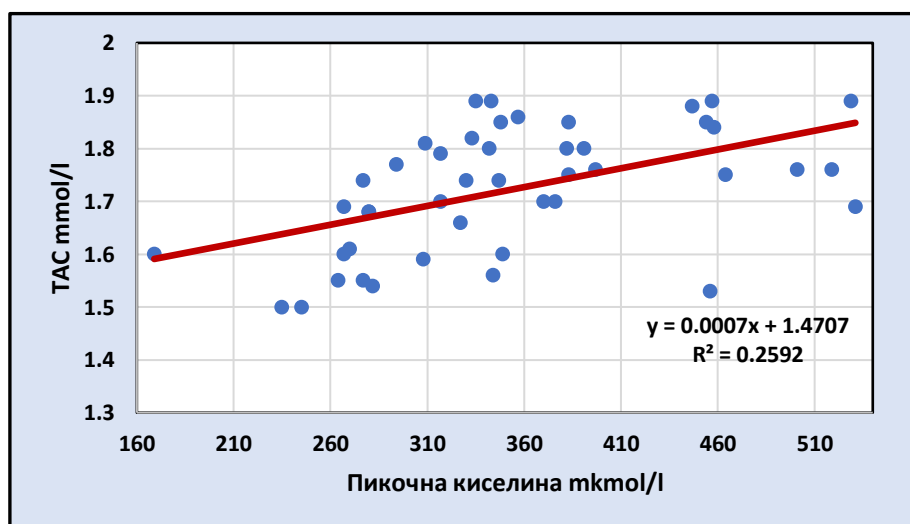
Сравнявани групи	U критерий на Mann-Whitney	z	p-value
ПК – Здрави	498,500	4,148	0,000
ДПХ – Здрави	647,00	2,950	0,003
ПК – ДПХ	905,500	0,864	0,388

Корелационната връзка между стойностите на ТАС и пикочната киселина при пациентите с ПК е слаба и несигнификантна (Pearson $r=0,17$; $p=0,265$) – **фиг. 15**.



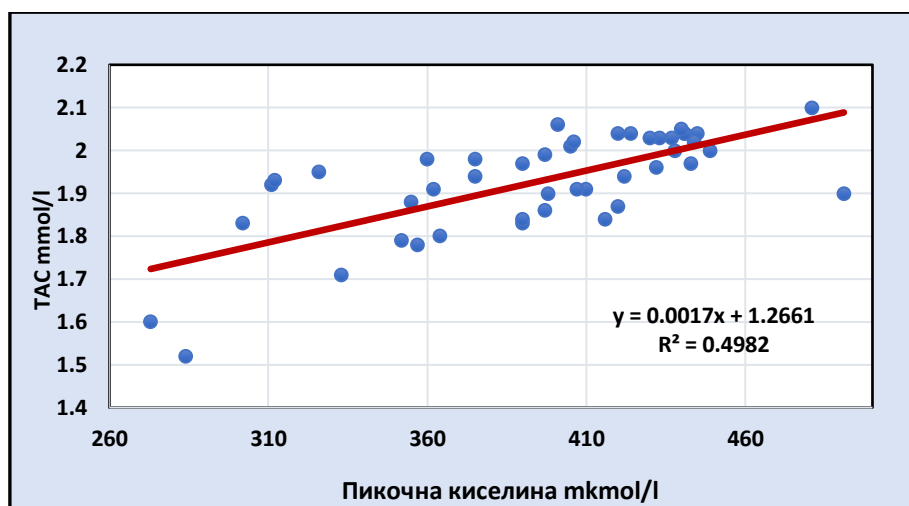
Фигура 15. Корелация между ТАС и пикочна киселина при постъпване при пациентите с ПК

За групата с ДПХ корелацията между ТАС и пикочна киселина е силна и високо сигнификантна ($r=0,509$; $p=0,000$) – **фиг. 16**. Коефициентът на детерминация $R^2=0,2592$ означава, че 25,9% от промените в ТАС могат да се свържат с промени в нивото на пикочната киселина.



Фигура 16. Корелация между ТАС и пикочна киселина при постъпване при пациентите с ДПХ

Още по-висока степен на корелация между ТАС и пикочната киселина се наблюдава при здравите лица (Pearson $r=0,706$; $p=0,000$). Коефициентът на детерминация $R^2=0,4987$ означава, че почти 50% от промените в ТАС могат да се свържат с промени в пикочната киселина (фиг. 17).



Фигура 17. Корелация между ТАС и пикочна киселина при здравите лица

3.2. Корелация между ТАС и албумин при постъпване

В групата на пациентите с ПК и ДПХ средните нива на албумина и медианите имат много близки стойности, но и при двете групи те са значително по-ниски от съответните стойности на албумина при здравите лица (табл. 9). Различията в средните нива на албумина в трите сравнявани групи са силно сигнификантни (еднофакторен ANOVA - $F(2,132)=13,186$; $p=0,000$; Kruskal-Wallis - $H=23.655$; $df=2$; $p=0,000$).

Таблица 9. Описателни характеристики на албумина в сравняваните групи при постъпване

Групи	Mean $\pm$ SD	Median	95% CI	Min	Max	Skewness
ПК	43,491 $\pm$ 4,987	44,300	42,336 – 44,646	31,6	50,0	- 0,580
ДПХ	43,027 $\pm$ 3,825	43,500	41,872 – 44,182	32,9	48,2	- 1,011
Здрави	46,909 $\pm$ 2,551	46,900	45,754 – 48,064	39,1	53,4	- 0,316

Силно сигнификантни са погруповите различия между нивата на албумин при ПК и ДПХ в сравнение със здравите лица (**табл. 10**). Между двете пациентски групи различието е статистически незначимо ($p=0,307$).

Таблица 10. Нива на статистическа значимост на различията при погрупово сравняване на албумина при постъпване

Сравнявани групи	U критерий на Mann-Whitney	z	p-value
ПК – Здрави	635,000	3,43	0,002
ДПХ – Здрави	369,000	5,194	0,000
ПК – ДПХ	886,000	1,021	0,307

Корелацията между стойностите на ТАС и албумина и в трите проучвани групи е много слаба и несигнификантна (**табл. 11**). При пациентите с ПК и при здравите лица корелацията е даже обратна, т. е. с нарастване на стойностите на албумина намаляват стойностите на ТАС.

Таблица 11. Корелация между ТАС и албумин в сравняваните групи и значимост на корелацията

Групи	Pearson r	p-value
ПК	- 0,195	0,198
ДПХ	0,037	0,807
Здрави	- 0,133	0,383

3.3. Корелация между ТАС и общ билирубин при постъпване

При сравняване на средните стойности на общия билирубин в трите групи се очертава лека тенденция за по-ниски стойности на общия билирубин при пациентите с ПК и ДПХ в сравнение със здравите лица (**табл. 12**), но различията са статистически недостоверни (Kruskal-Wallis $H=1,723$; $df=2$; $p=0,423$).

Таблица 12. Описателни характеристики на общия билирубин в сравняваните групи при постъпване

Групи	Mean $\pm$ SD	Median	95% CI	Min	Max	Skewness
ПК	12,024 $\pm$ 3,8685	11,600	10,615 – 13,434	5,1	22,7	0,844
ДПХ	12,751 $\pm$ 5,2318	11,700	11,341 – 14,161	5,2	26,8	1,240
Здрави	13,309 $\pm$ 5,1108	12,400	11,899 – 14,719	6,1	34,2	1,547

При погруповите сравнения на средните стойности на общия билирубин чрез U-критерий на Mann-Whitney се установяват също статистически несигнификантни различия и в трите сравнявани двойки групи: Здрави–ПК ($p=0,183$); Здрави–ДПХ ($p=0,397$) и ПК-ДПХ ($p=0,759$).

Корелацията между стойностите на ТАС и общия билирубин при пациентите с ПК е слаба и обратна (Pearson $r = -0,044$; $p=0,778$); при пациентите с ДПХ тя е още по-слаба и обратна (Pearson $r = -0,015$; $p=0,922$). Само при здравите лица се установява сигнификантна умерена права корелация (Pearson $r=0,307$; $p=0,04$).

Резултатите от нашето изследване показват, че от изследваните показатели с антиоксидантно значение най-голяма роля за промените в ТАС има пикочната киселина. Средните ѝ стойности при пациентите с ПК и ДПХ са достоверно по-ниски от тези при здравите лица. Корелационната зависимост между ТАС и пикочна киселина при ПК е слаба и с ниско ниво на значимост. Умерена и достоверна корелация за установява само за групата на пациентите с ДПХ.

В литературата съществуват противоположни мнения относно нивата на пикочна киселина и нейната протективна роля при развитието на тези две заболявания. Някои автори дори твърдят, че нивата ѝ са положително свързани с риска от развитие на ПК. По наше мнение пикочната киселина е доказан мощен антиоксидант, което се вижда при групата на здравите лица и нивата на ТАС.

Средните стойности на албумина в групите с ПК и ДПХ са незначително по-ниски в сравнение със здравите лица и липсва достоверна корелация между нивото на ТАС и албумин при пациентите с ПК и ДПК.

Няма статистически значими различия в средните стойности на ТАС и общия билирубин и в трите сравнявани групи. Корелацията между ТАС и общия билирубин при ПК и ДПХ е изключително ниска и обратна. Само при здравите лица се наблюдава достоверна умерена права корелация между ТАС и общия билирубин.

Задача 4. Да се потърси връзка между ТАС и основните маркери на възпаление.

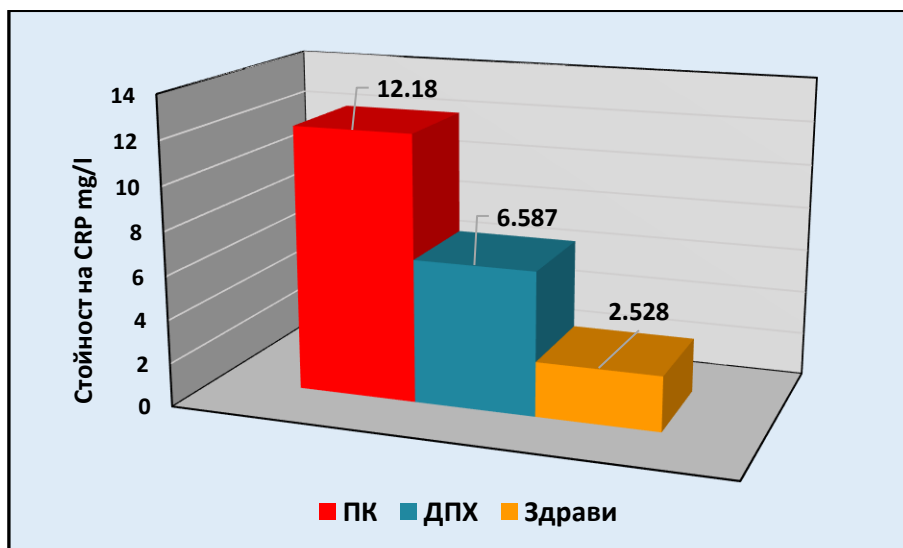
4.1. Корелация между ТАС и С-реактивен протеин при постъпване

Установихме значително по-високи средни стойности на CRP при пациентите с ПК в сравнение със здравите лица - близо 5 пъти по-високи стойности на средните величини и почти 3 пъти по-високи стойности на медианите (табл. 13).

Таблица 13. Описателни характеристики на CRP в сравняваните групи при постъпване

Групи	Mean $\pm$ SD	Median	95% CI	Min	Max	Skewness
ПК	12,180 $\pm$ 16,7210	5,100	8,934 – 15,426	0,2	67,2	1,981
ДПХ	6,587 $\pm$ 8,7034	4,000	3,341 – 9,833	0,8	47,2	2,939
Здрави	2,528 $\pm$ 2,8487	1,800	- 0,718 – 6,574	0,5	18,5	4,316

При пациентите с ДПХ средните нива на CRP са по-ниски в сравнение с ПК, но остават също така значително по-високи в сравнение със здравите лица – **фиг. 18**. Различията в средните нива на CRP между трите групи като цяло са с високо ниво на значимост (Kruskal-Wallis H=18,481; df=2; p=0,000).



Фигура 18. Средни стойности на CRP в сравняваните групи при постъпване

Тъй като разпределението на CRP в трите групи е силно асиметрично, извършихме погрупови сравнения на медианите чрез теста на Mann-Whitney (табл. 14). С високо ниво на значимост са различията между групата ПК и здрави лица (z=3,947;

$p=0,000$), както и между ДПХ и здрави лица ($z=3,262$; $p=0,001$). Между групите пациенти с ПК и ДПХ няма достоверно различие ($z=1,227$; $p=0,22$).

Таблица 14. Нива на статистическа значимост на различията при погрупово сравняване на CRP при постъпване

Сравнявани групи	U критерий на Mann-Whitney	z	p-value
ПК - Здрави	523,500	3,947	0,000
ДПХ - Здрави	608,500	3,262	0,001
ПК - ДПХ	860,500	1,227	0,220

Корелационната зависимост между ТАС и CRP при постъпване за пациенти с ПК е слаба и несигнификантна ($r=0,226$; $p=0,136$). При пациентите с ДПХ и при здравите лица липсва корелация (съответно $r=-0,032$ и $r=-0,061$).

4.2. Корелация между ТАС и брой на левкоцитите при постъпване

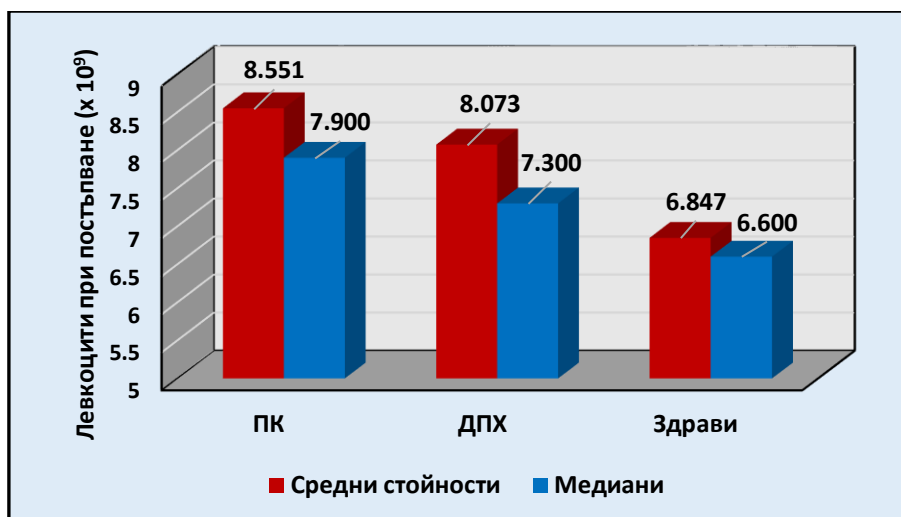
Средните нива на левкоцитите при постъпване в сравняваните групи проявяват тенденция към силно изразени различия (табл. 15 и фиг. 19). Най-високи са средните стойности и медианите при пациентите с ПК ($8,551 \pm 2,9048$), следвани от групата с ДПХ ($8,073 \pm 2,5322$). Значително по-ниски са средните стойности на левкоцитите при здравите лица ($6,847 \pm 1,7603$).

Таблица 15. Описателни характеристики на левкоцитите в сравняваните групи при постъпване

Групи	Mean $\pm$ SD	Median	95% CI	Min	Max	Skewness
ПК	$8,551 \times 10^9 \pm 2,9048$	7,900	7,830 – 9,272	4,4	18,08	3,033
ДПХ	$8,073 \times 10^9 \pm 2,5322$	7,300	7,362 – 8,795	4,7	15,8	0,441
Здрави	$6,847 \times 10^9 \pm 1,7603$	6,600	6,125 – 7,658	4,1	11,6	0,336

При пациентите с ПК стойностите на левкоцитите имат значителен диапазон (от $4,4 \times 10^9$ до $18,08 \times 10^9$) и силно изразено асиметрично разпределение (Skewness=3,033)

Различията в средните стойности в броя на левкоцитите между трите групи са статистически значими, което се потвърждава чрез еднофакторен ANOVA ($F=5,814$; $p=0,004$) и непараметричния тест на Kruskal-Wallis ($H=10,940$; $df=2$; $p=0,004$).



Фигура 19. Стойности на средните величини и медианите за левкоцитите при постъпване в сравняваните групи

Погруповите сравнения чрез U критерий на Mann-Whitney (табл. 16) показват значими различия за пациентите с ПК и здравите лица ($z=3,314$; $p=0,001$) и за пациентите с ДПХ и здравите лица ($z=2,217$; $p=0,027$). Както и при CRP погруповото сравнение на средните стойности на левкоцитите между двете пациентски групи (ПК – ДПХ) показва статистически недостоверно различие ($z=0,726$; $p=0,468$).

Таблица 16. Нива на статистическа значимост на различията при погрупово сравняване на левкоцитите при постъпване

Сравнявани групи	U критерий на Mann-Whitney	z	p
ПК - Здрави	602,000	3,314	0,001
ДПХ - Здрави	738,500	2,217	0,027
ПК - ДПХ	922,500	0,726	0,468

При проверка на степента на корелационна зависимост се установява липса на корелация между нивото на ТАС и левкоцитите преди операция в групата на пациентите с ПК ($r=0,024$; $p=0,875$) и в групата с ДПХ ($r=0,042$; $p=0,785$). При здравите лица се наблюдава много слаба обратна корелация ($r=-0,163$), която е статистически недостоверна ($p=0,286$).

Данните от нашето проучване убедително доказват, че и двата изследвани маркери за възпаление (CRP и левкоцити) имат значително по-високи стойности при пациентите с ПК и ДПХ в сравнение със здравите лица. Различията са с високо ниво на значимост.

Липсва обаче статистически значима корелация между ТАС при постъпване и нивата на двата маркера за възпаление (CRP и левкоцити) и в трите групи.

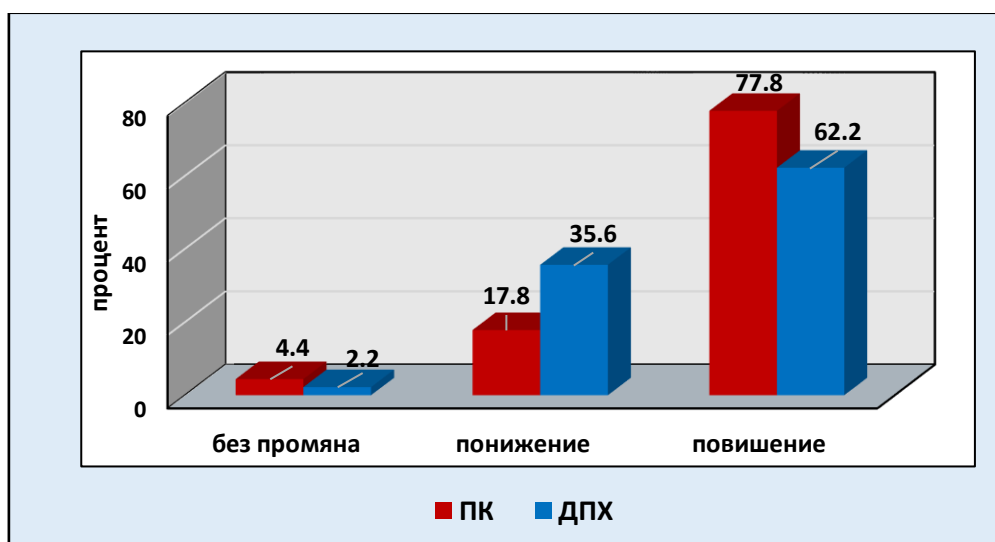
Получените резултати потвърждават данните и от други автори, че пациентите с ПК и ДПХ имат по-високи стойности на посочените маркери за възпаление в сравнение с контролната група. Това прави изследването на CRP и WBC важно за тези пациенти, тъй като техните по-високи стойности са рисков фактор за развитието и прогнозата на ДПХ и ПК и промените им би следвало да се следят в динамика. Високите нива на възпалителните маркери са свързани с повишаване на ОС в организма и по-ниски нива на ТАС, въпреки че в нашето проучване не се установи статистически значима корелация между ТАС и CRP, както и между ТАС и WBC.

И други автори установяват, че хроничното възпаление може да доведе до увреди в ДНК с течение на времето и да намали действието на клетките да възстановяват ДНК, което би причинило неконтролиран клетъчен растеж, развитие на неопластични клетки и нарастване на тумора. Различни видове рак са свързани с хронично възпаление, не само ПК. Затова и изследването на повече възпалителни маркери и тяхната оценка има много важна роля за пациентите с ДПХ и ПК. Съществуват и противоречиви мнения относно CRP и връзката му с ПК, което потвърждава необходимостта от по-нататъшни проучвания по тази тема.

Задача 5. Да се установи влиянието на вида оперативна техника върху резултатите от определяне на ТАС, на други показатели с антиоксидантно значение и на маркери за възпаление.

5.1. Промени в ТАС преди и след операция при пациентите с ПК и с ДПХ

Потърсихме отговор на въпроса какви промени в ТАС настъпват след оперативна интервенция като сравнихме най-напред индивидуалните стойности на ТАС при всеки отделен пациент при постъпване и изписване. Получените резултати групирахме в 3 категории: с понижение, без промяна и с повишение (**фиг. 20**). Общо при 30% от болните в двете групи не е настъпило подобрене в стойността на ТАС. При 26,7% се наблюдава даже понижение на стойността на ТАС при изписване спрямо постъпването (35,5% за пациентите с ДПХ и 17,8% при ПК). По-чувствително подобрене в нивото на ТАС при изписване се наблюдава при пациентите с ПК - при 35 пациенти (77,8%) в сравнение с 28 пациенти с ДПХ (62,2%). При по-детайлен анализ установихме, че повишението на ТАС е най-често в минимални рамки на 0.01 до 0.10 mmol/l или 0.11-0.20 mmol/l. Това може да се обясни с краткия престой на болните в клиниката и ранното повторно измерване на ТАС. Няма съществено различие в настъпилите промени в нивата на ТАС при двете групи болни ($\chi^2=3,778$; $df=2$; $p=0,151$; $\Phi=0,205$).

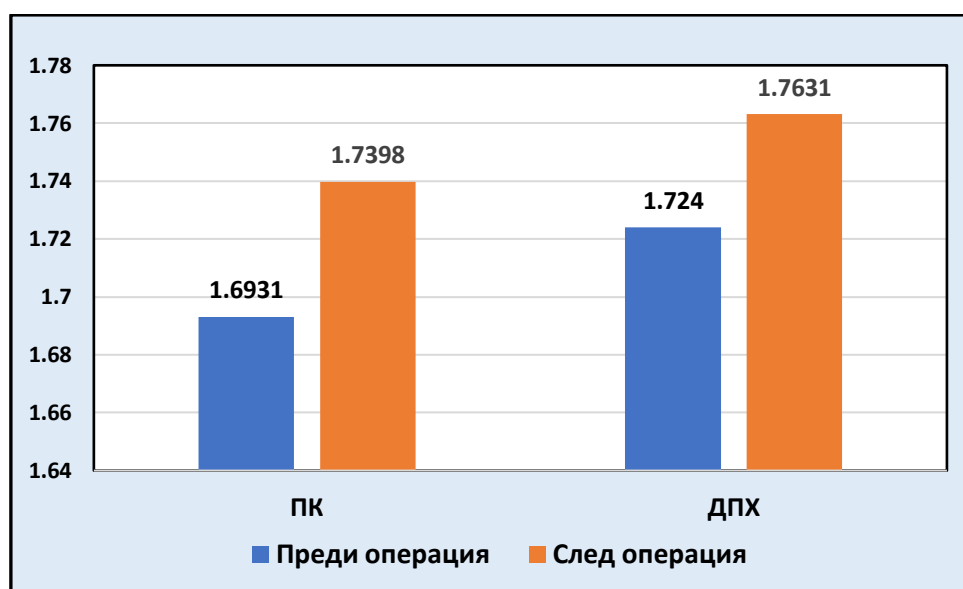


Фигура 20. Промяна на нивото на ТАС при пациентите с ПК и ДПХ след оперативна интервенция (%)

Какви промени са настъпили във всяка отделна група? Има ли ефект отстраняването на туморното новообразоване върху нивата на ТАС?

Независимо от краткия престой в клиниката, ТАС при изписването и в двете сравнявани пациентски групи показва повишение на средните стойности (**фиг. 21**). При болните с ПК повишението е от 1,6931 до 1,7398, а при ДПХ то е по-слабо - от 1,724 до 1,7631. Средните стойности на ТАС при постъпване и при изписване са по-високи при пациентите с ДПХ в сравнение с пациентите с ПК.

Проверихме значимостта на различията в нивата на ТАС при пациентите с ПК и ДПХ преди и след операция чрез Wilcoxon Signes Ranks Test при зависими извадки. И в двете пациентски групи различията са силно сигнификантни. По-висока е достоверността на различията за групата пациенти с ПК ($z=3,783$; $p=0,000$) в сравнение с ДПХ ($z=2,572$; $p=0,01$).



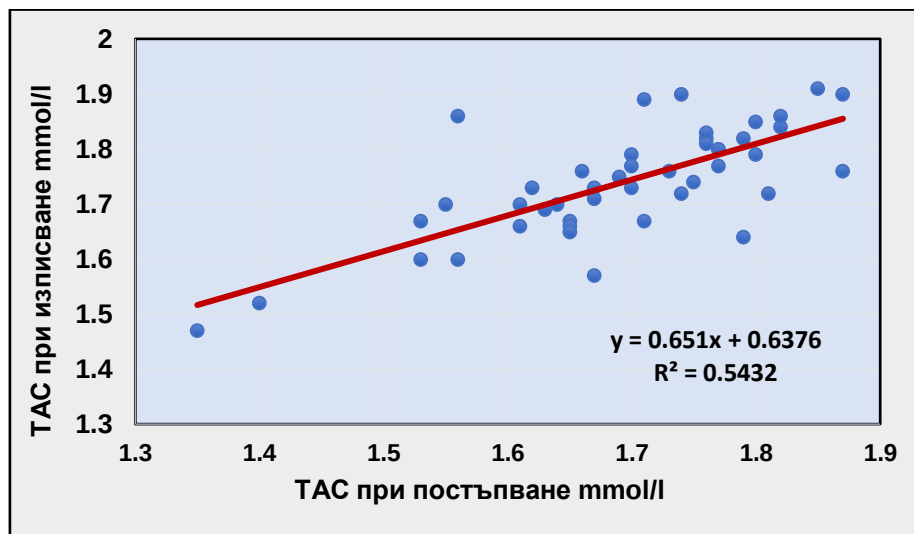
Фигура 21. Средни стойности на ТАС при пациентите с ПК и ДПХ преди и след оперативна интервенция

Следователно отстраняването на туморното образувание е способствало за повишаване на нивото на ТАС и при двете групи пациенти.

Този извод се потвърждава и от значимите корелации между стойностите на ТАС преди и след операция за всяка група поотделно.

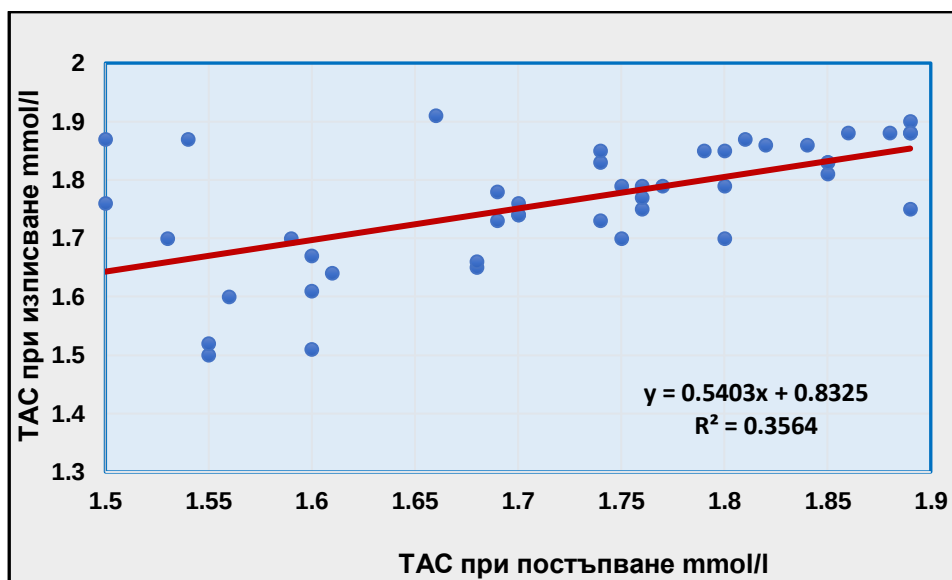
При пациентите с ПК е налице силна корелация с много високо ниво на значимост (Pearson $r=0,737$; $p=0,000$) - **фиг. 22**. Коефициентът на детерминация

$R^2=0.5432$ означава, че 54% от настъпилите промени в ТАС се дължат на оперативната интервенция.



Фигура 22. Корелация между стойностите на ТАС преди и след оперативна интервенция при пациентите с ПК

В групата на пациентите с ДПХ степента на корелация е умерена ($r=0,597$), но също така е с високо ниво на значимост ($p=0,000$) - **фиг. 23**. Коефициентът на детерминация $R^2=0.3564$ означава, че над една трета (35,6%) от настъпилите промени в ТАС са свързани с оперативната интервенция.



Фигура 23. Корелация между стойностите на ТАС преди и след оперативна интервенция при пациентите с ДПХ

Очевидно е, че стойностите на ТАС се повишават след отстраняването на туморното образуване. Това е свързано с намаляване на възпалението в организма, с

понижаване на ОС и повишена антиоксидантна защита на организма, което подкрепя твърденията и на други автори. По какъв механизъм обаче оперативната интервенция повлиява ТАС е добре да се проучи още по-задълбочено в бъдеще, което е важно за ранна диагностика, успешно лечение и контрол на заболяването при тези пациенти.

Според Bialecki JT et al. (2020) в проучване при пациенти, на които е извършвана лапароскопска операция по повод ингвинална херния, разделени на две групи в зависимост от оперативната техника, се установява намаляване на нивата на ТАС в първия ден след операцията, след което на четвъртия ден при едната група от пациенти ТАС продължава да е по-нисък, а при втората група пациенти ТАС се увеличава. Потвърждава се, че при пациентите, които са били лекувани с по-малко инвазивната техника ТАС е по-висок, сравнение с другата група, където травмата от операцията е по-голяма.

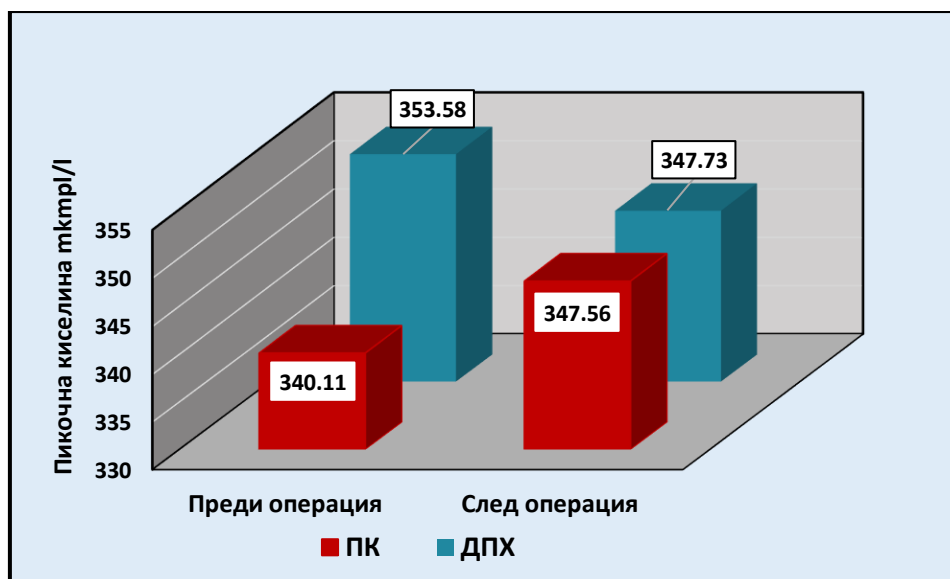
5.2. Промени в стойностите на показателите с антиоксидантно значение преди и след операция при пациентите с ПК и с ДПХ

1. Промени в стойностите на пикочната киселина преди и след операция

Сравняването на средните стойности на пикочната киселина преди и след операция показва различни тенденции в двете пациентски групи (**фиг. 24**).

При пациентите с ПК средната стойност на пикочната киселина преди операция е $340,11 \pm 83,636$ $\mu\text{mol/l}$ и е по-ниска спрямо тази за групата с ДПХ ($353,58 \pm 84,127$ $\mu\text{mol/l}$). След операция тя нараства с $7,45$ $\mu\text{mol/l}$ спрямо нивото преди операция, но различието е статистически незначимо (Wilcoxon $Z=0,601$; $p=0,548$).

При пациентите с ДПХ се проявява обратна тенденция - средните стойности на пикочната киселина след операция намаляват с $5,85$ $\mu\text{mol/l}$ спрямо средното ниво преди операция и се изравняват с тези при ПК след операция. Различията също са статистически незначими ($Z=1,129$; $p=0,259$).

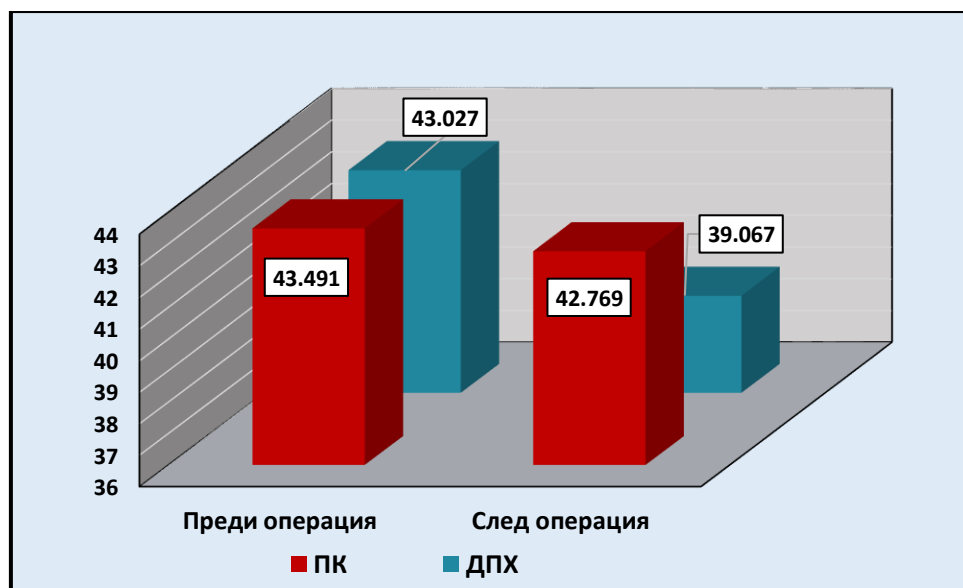


Фигура 24. Средни стойности на пикочната киселина преди и след операция при пациентите с ПК и ДПХ

Проследохме коерлационната зависимост между промените на ТАС след операция и промените в пикочната киселина. При пациентите с ПК корелацията между ТАС и пикочна киселина преди операция е слаба и несигнификантна ($r=0,17$; $p=0,236$), а след операция тя се променя до умерена и значима ($r=0,299$; $p=0,046$). При пациентите с ДПХ корелацията между ТАС и пикочна киселина е значителна, както преди операция ($r=0,508$; $p=0,000$), така и след операция ($r=0,597$; $p=0,000$).

2. Промени в стойностите на албумина преди и след операция

Албуминът проявява тенденция към намаляване на средните си стойности след операция и при двете сравнявани пациентски групи (**фиг. 25**). При пациентите с ПК средната стойност на албумина след операция намалява незначително (само с $0,807$ g/l) и различието в стойностите преди и след операция е статистически недостоверно ($Z = 0,817$; $p=0,414$). При ДПХ намаляването на средната стойност на албумина след операция е по-изразено (с $3,96$ g/l) и различието е с високо ниво на достоверност ($Z = 4,922$; $p=0,000$).



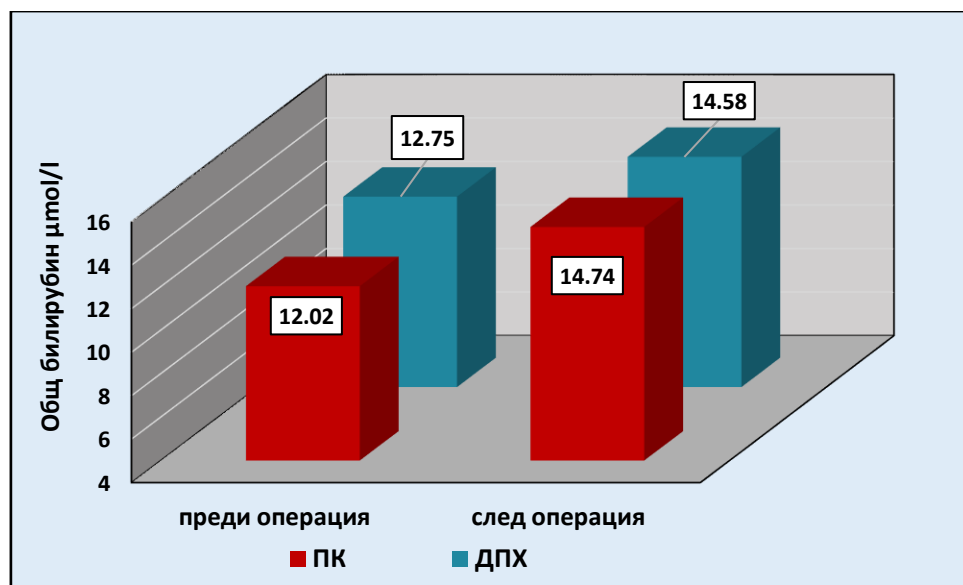
Фигура 25. Средни стойности на албумина преди и след операция при пациентите с ПК и ДПХ

Сравнихме силата на корелационната зависимост между ТАС и албумин преди и след операция. И в двете пациенски групи преди операция корелацията между нивата на ТАС и албумина е слаба и несигнификантна, а при пациентите с ПК корелацията е дори обратна ($r = -0,195$; $p=0,198$).

След операция се наблюдават съществени промени. И в двете пациенски групи корелационната връзка между ТАС и албумин нараства до умерена и статистически значима: при ПК коефициентът на корелация е $r=0,317$; $p=0,032$; при пациентите с ДПХ корелацията е още по-силна и с по-високо ниво на значимост ($r=0,452$; $p=0,002$).

3. Промени в стойностите на общия билирубин

Общият билирубин след оперативната интервенция и в двете сравнявани групи има добре изразена тенденция за нарастване. Средните му стойности са почти еднакви при двете групи пациенти, както преди операция, така и след операция (**фиг. 26**). За всяка група поотделно обаче различията преди и след операция са статистически значими: за групата пациенти с ПК - Wilcoxon $Z=3,053$; $p=0,002$; при пациентите с ДПХ Wilcoxon $Z=2,522$; $p=0,010$.



Фигура 26. Средни стойности на общия билирубин преди и след операция при пациентите с ПК и ДПХ (μmol/l)

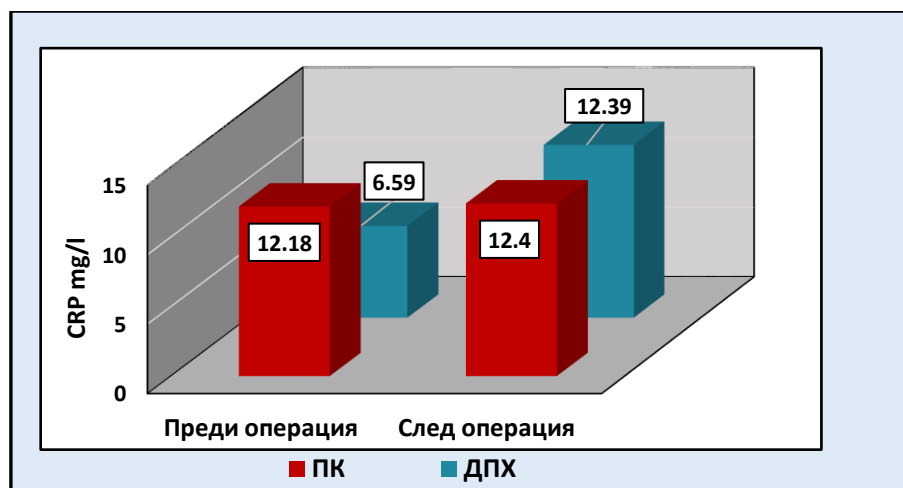
Корелационните зависимости между ТАС и общия билирубин преди и след операция и при двете пациентски групи са изключително слаби и статистически недостоверни ($p > 0,05$).

5.3. Промени в стойностите на маркерите за възпаление преди и след операция при пациентите с ПК и с ДПХ

1. Промени в С-реактивния протеин

Както се вижда от представените данни на **фиг. 27**, средните стойности на CRP преди и след операция при пациентите с ПК са много близки по значение и различието е несъществено (Wilcoxon $Z=0,164$; $p=0,870$).

При пациентите с ДПХ стойностите на CRP след операция са почти 2 пъти по-високи от тези преди операция, което най-вероятно се дължи на някои силно отклоняващи се индивидуални стойности на CRP след операция. Различието също е статистически недостоверно (Wilcoxon $Z=1,524$; $p=0,127$).



Фигура 27. Средни стойности на CRP преди и след операция при ПК и ДПХ

Корелационните зависимости между промените в ТАС и CRP преди и след операция са много слаби и недостоверни. Само при пациентите с ПК след операция се наблюдава умерена обратна корелация между промените в ТАС и CRP ($r = -0,306$; $p=0,041$), което означава, че с нарастване на стойностите на ТАС има тенденция за намаляване на стойностите на CRP като маркер за възпаление. Това може да се тълкува като позитивен знак за ефекта от отстраняването на туморното образувание при пациентите с ПК.

В литературата е доказана връзката между стойностите на CRP и пациентите с ПК, но няма ясна разлика в нивата на този маркер между пациентите с ПК и здрави мъже. Все пак и според други автори се потвърждава тезата, че по-високите нива на CRP са свързани с повишена честота от развитие на ПК [124, 125].

Затова този маркер има референтна стойност, която трябва да се следи за оценка на прогнозата на ПК. Възпалението е свързано с намалени нива на ТАС и увеличен ОС. Получените от нас резултати съответстват на мненията на редица други автори, че с намаляване на стойностите на възпалителните маркери, се увеличава антиоксидантния статус на организма и, че след отстраняване на туморното образувание настъпва понижение на нивата на CRP.

2. Промени в нивото на левкоцитите

И при двете пациентски групи се очертава лека тенденция за намаляване на нивата на левкоцитите след операция (табл. 17). Това е по-изразено при пациентите с ПК, където средната стойност от $8,551 \times 10^9 \pm 2,9048$ преди операция е снижена до $7,851 \times 10^9 \pm 2,4290$ след отстраняване на карцинома, но различието е несигнификантно

(Wilcoxon $Z=1,343$; $p=0,179$). При пациентите с ДПХ промените в средните нива на левкоцитите са съвсем незначителни – от $8,073 \times 10^9 \pm 2,5322$ преди операция до $7,853 \times 10^9 \pm 3,2023$ след операция. Различиято също е незначимо ($Z=1,488$; $p=0,137$).

Средните стойности на левкоцитите при пациентите с ПК и ДПХ след операция са напълно изравнени ($7,851 \times 10^9 \pm 2,4290$ при ПК и $7,853 \times 10^9 \pm 3,2023$ за ДПХ ($p>0,05$).

Таблица 17. Средни стойности на левкоцитите при ПК и с ДПХ преди и след операция и нива на значимост на различията

Левкоцити	Mean ± SD	Median	Wilcoxon	p-value
При пациенти с ПК				
Преди операция	8,551x10 ⁹ ± 2,9048	7,9	1,343	0,179
След операция	7,851x10 ⁹ ± 2,4290	7.3		
При пациенти с ДПХ				
Преди операция	8,073x10 ⁹ ± 2,5322	7,300	1,488	0,137
След операция	7,853x10 ⁹ ± 3,2023	7,200		

При пациентите с ПК липсва корелация между нивото на ТАС и левкоцитите, както преди операция, така и след оперативната намеса.

При пациентите с ДПХ се наблюдава съвсем слаба несигнификантна корелация ($r=0,104$ преди операция и $r=0,133$ след операция).

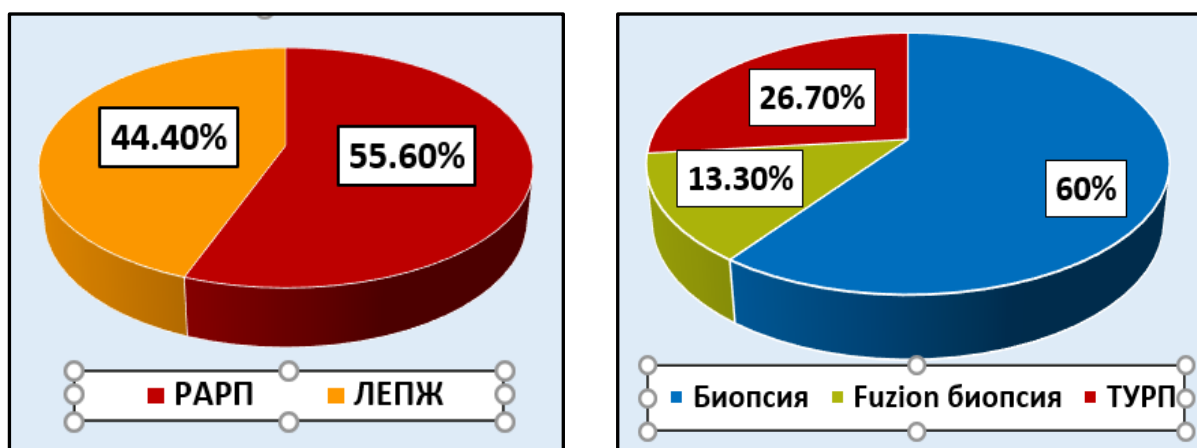
Данни от проучване на Bialecki JT et al. (2020) също потвърждават нашите изводи, че няма съществена промяна в стойностите на левкоцитите, CRP и нивата на ТАС преди операция между сравняваните групи. При нас нивата на възпалителните маркери след операция намаляват, а ТАС леко се повишава, но корелацията е статистически незначима.

Задача 6. Да се сравнят и анализират средните нива на ТАС, на други показатели с антиоксидантно значение и на маркерите за възпаление при пациенти с ПК и ДПХ преди и след оперативна интервенция.

При двете групи пациенти са приложени различни по вид хирургични интервенции.

При 25 пациенти (55,6%) с ПК туморното образуване е отстранено чрез робот-асистирана радикална простатектомия (РАРП), а при 20 (44,4%) е извършена лапароскопска енуклеация на простатната жлеза (ЛЕПЖ).

При пациентите с ДПХ най-честата интервенция е била биопсия (27 пациенти – 60%) и Fusion биопсия при 6 пациенти (13,3%). При 12 пациенти (26,7%) е извършена трансуретрална резекция на простатата (ТУРП) - **фиг. 28.**



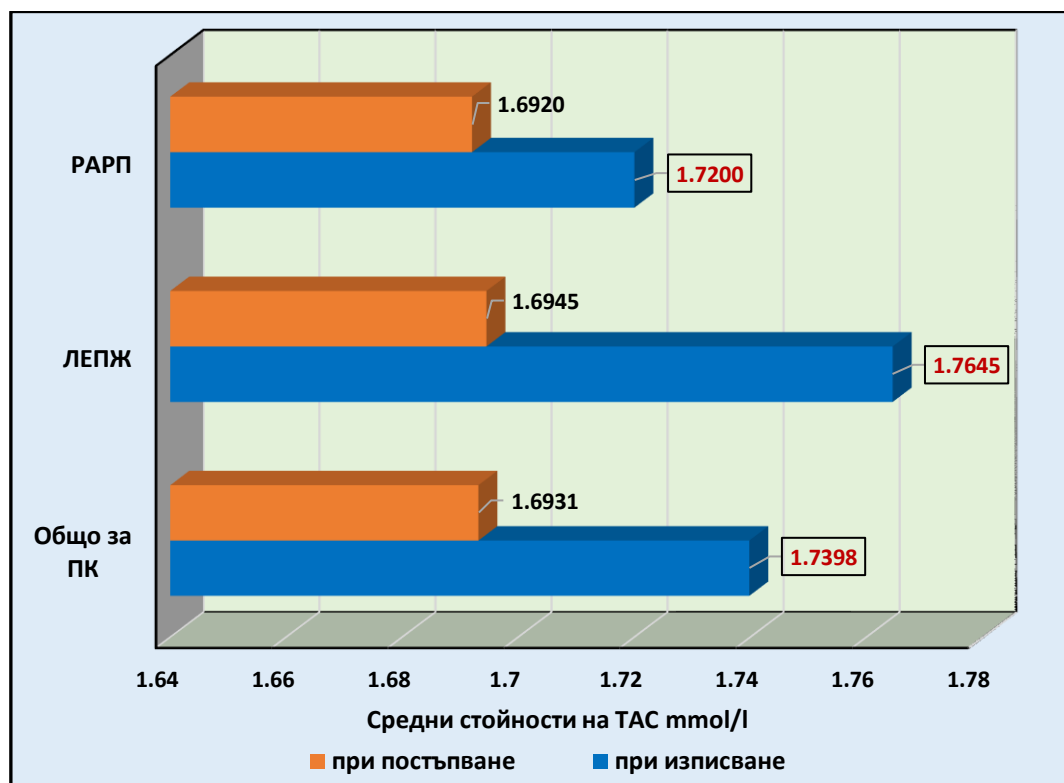
Фигура 28. Разпределение на пациентите с ПК и ДПХ според вида на оперативната интервенция (в %)

Приложените оперативни подходи потвърждават мненията на други автори, че все повече в хирургичните методи на лечение са застъпени минимално инвазивните техники с все по-висок процент на робот-асистираната хирургия. Те имат редица предимства пред стандартните отворени операции, тъй като са много по-щадящи за пациентите, с бърз възстановителен период и по-добри резултати.

Поради различието в приложените хирургични интервенции и недостатъчния брой пациенти с някои от оперативни техники при пациентите с ДПХ, в по-нататъшния анализ се разглежда влиянието на оперативната техника само при пациентите с ПК.

6.1. Промени в ТАС след операция при пациентите с ПК

Независимо от краткия престой в клиниката при пациентите с ПК като цяло са настъпили значими положителни промени – нараснала е средната стойност на ТАС от 1,6945 mmol/l до 1,7398 mmol/l (фиг. 29). Нарастване на стойностите на ТАС се наблюдава и в двете подгрупи пациенти с ПК в зависимост от вида на оперативната техника.



Фиг. 29 Средни стойности на ТАС при пациентите с ПК преди и след операция в зависимост от оперативната техника (в mmol/l)

Корелациите между стойностите на ТАС преди и след операция в двете групи според вида на оперативната техника и за групата с ПК като цяло са представени в (табл. 18).

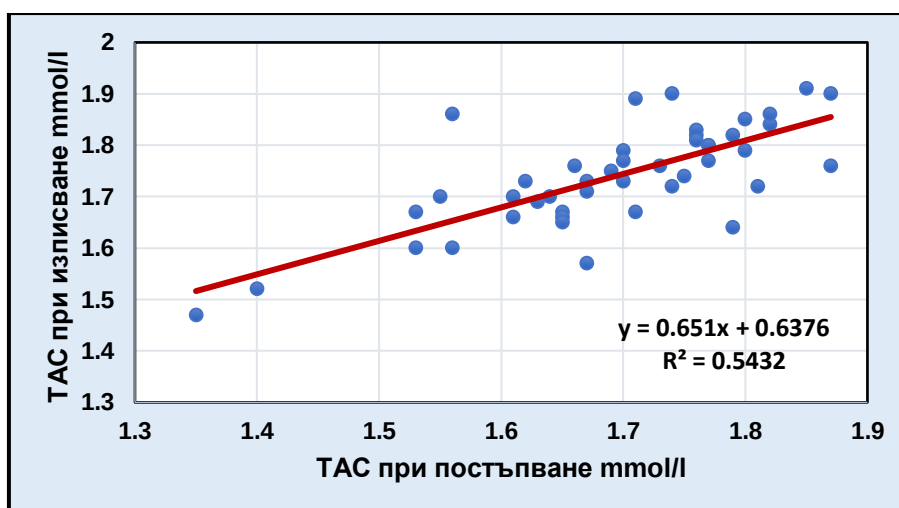
При оперираните с РАРП корелацията е значителна ($r=0,617$; $p=0,001$). Коефициентът на детерминация е $R^2=0,3807$, т.е. 38% от промените в ТАС след операция са свързани с оперативната техника РАРП.

При оперираните с ЛЕПЖ корелацията е голяма ($r=0,819$, $p=0,000$). Коефициентът на детерминация е $R^2=0,6708$, т.е. 67% от промените в ТАС са свързани с оперативната техника ЛЕПЖ.

Таблица 18. Корелация между ТАС при постъпване и изписване при пациенти с ПК в зависимост от вида на оперативната техника

Сравнявани групи	ТАС	Pearson r	p-value
Робот-асистирана радикална простатектомия (РАРП)	При постъпване	0,617	0,001
	При изписване		
Лапароскопска енуклеация на простатната жлеза (ЛЕПЖ)	При постъпване	0,819	0,000
	При изписване		
Общо за ПК	При постъпване	0,737	0,000
	При изписване		

За цялата група пациенти с ПК корелацията е голяма (Pearson $r=0,737$; $p=0,000$). Коефициентът на детерминация е $R^2=0,5432$, т.е. общо 54% от промените в ТАС се дължат на отстраняването на туморното образувание - **фиг. 30**.



Фигура 30. Корелация между стойностите на ТАС преди и след операция при всички пациенти с ПК

Както се вижда от нашите резултати и по литературата данни новите хирургични методи водят до по-добри резултати за пациентите след съответната оперативна процедура и повлияват благоприятно техния антиоксидантен статус. Това вероятно се дължи на минималната инвазивност на тези процедури, прецизност, намалена възпалителна реакция на организма, по-бързо възстановяване и намаляване на ОС в сравнение със стандартните хирургични техники, по-бързо повишаване на нивата на ТАС след операция въпреки краткия престой в клиниката (2 или 5 дни).

Според някои автори в първите 24 часа на постоперативния период повишаването на ТАС може да се дължи и на анестезията, тъй като повечето медикаменти за обща анестезия имат антиоксидантни свойства. За тези доказателства обаче са нужни още проучвания с динамика, а не само еднократно в първите дни след операция. Това е и едно от ограниченията на нашето проучване, защото сме обхванали само периода на постъпване и преди изписване. Би било добре за в бъдеще да се проследи ТАС при същите пациенти поне един месец след оперативната интервенция, за да се избегне ефектът от анестезията и прилаганите медикаменти. Така може да се вземе решение за прилагане на антиоксиданти при пациенти, които имат ниски нива на ТАС във времето и което би помогнало за тяхното по-бързо възстановяване и по-добра прогноза.

6.2. Промени в другите показатели с антиоксидантно значение в зависимост от оперативната техника

1. Промени в нивото на пикочната киселина след операция при ПК

За цялата група пациенти с ПК и при пациентите, оперирани чрез РАРП се наблюдава слаба тенденция за нарастване на средните стойности на пикочната киселина след операция (табл. 19). При пациентите, оперирани чрез ЛЕПЖ се вижда обратна тенденция - леко снижение на средните стойности на пикочната киселина (табл. 19). Установените промени обаче се оказват несигнификатни ($p > 0,05$).

Таблица 19. Средни стойности на пикочната киселина при ПК преди и след операция в зависимост от вида оперативна техника и значимост на различията

Пикочна киселина	Mean ± SD	Median	Z	p-value
Робот-асистирана радикална простатектомия (РАРП)				
Преди операция	349,76 ± 89,769	340,00	0,928	0,353
След операция	367,76 ± 96,978	346,00		
Лапароскопска енуклеация на простатната жлеза (ЛЕПЖ)				
Преди операция	328,05 ± 75,790	316,00	0,121	0,904
След операция	322,30 ± 68,079	312,50		
Общо за групата с ПК				
Преди операция	340,22 ± 83,636	325,00	0,601	0,548
След операция	347,56 ± 87,481	324,00		

При проследяване на корелационните зависимости между нивата на ТАС и пикочната киселина установихме, че преди операция липсва сигнификантна корелация както за цялата група пациенти с ПК, така и в двете подгрупи според вида на оперативната техника. След операция по-значими промени се наблюдават при оперираните с РАРП, където се установява умерена и сигнификантна корелация ($r=0,453$; $p=0,023$), докато при оперираните с ЛЕПЖ корелацията е незначима ($r=0,398$; $p=0,082$).

2. Промени в нивото на албумина след операция при ПК

Средните стойности на албумина имат твърде близки стойности преди и след операция (табл. 20). При пациентите с РАРП има леко намаляване на средното ниво на албумина след операция - по-ясно изразено за медианите (съответно 46,00 и 41,95). При пациентите с ЛЕПЖ средните стойности на албумина и медианите са почти непроменени. По такъв начин настъпилите промени в нивата на албумина преди и след оперативна интервенция са несигнификатни ($p>0,05$).

Таблица 20. Средни стойности на албумин при ПК преди и след операция в зависимост от вида на оперативната техника и значимост на различията

Албумин	Mean ± SD	Median	Z	p-value
Робот-асистирана радикална простатектомия (РАРП)				
Преди операция	43,644 ± 5,1860	46,0	0,871	0,383
След операция	42,288 ± 5,8166	41,95		
Лапароскопска енуклеация на простатната жлеза (ЛЕПЖ)				
Преди операция	43,300 ± 4,8541	43,8	0,187	0,852
След операция	43,160 ± 4,3059	43,85		
Общо за групата с ПК				
Преди операция	43,491 ± 4,9874	44,3	0,909	0,363
След операция	42,769 ± 5,1189	43,6		

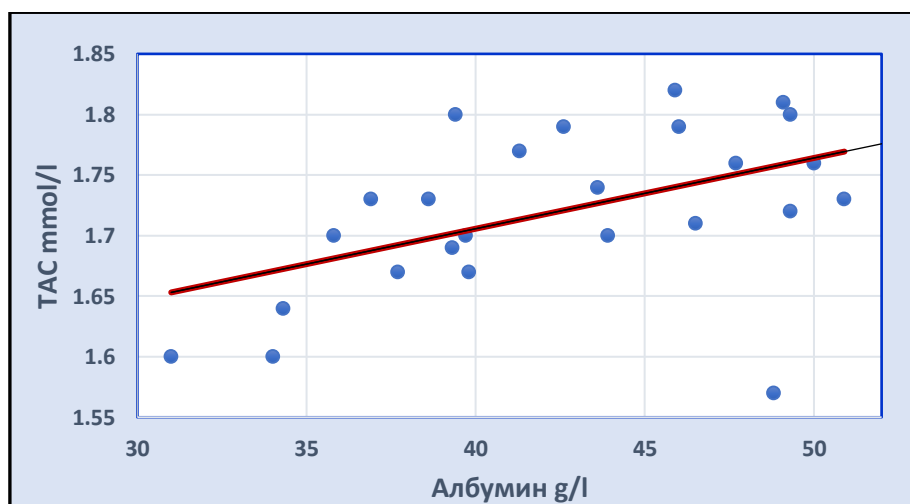
Интересни данни получихме по отношение на промените в корелационната зависимост между нивата на ТАС и албумина при постъпване и след проведена оперативна интервенция (табл. 21).

Таблица 21. Корелация между ТАС и албумин преди и след операция при ПК в зависимост от вида на оперативната техника

Сравнявани групи	ТАС и албумин	Pearson r	p-value
Робот-асистирана радикална простатектомия (РАРП)	Преди операция	- 0,007	0,972
	След операция	0,502	0,012
Лапароскопска енуклеация на простатната жлеза (ЛЕПЖ)	Преди операция	0,372	0,106
	След операция	0,206	0,383
Общо за групата с ПК	Преди операция	- 0,195	0,198
	След операция	0,317	0,034

Преди операция липсва сигнификантна корелация между стойностите на албумина и ТАС за цялата група с ПК и за двете подгрупи – РАРП и ЛЕПЖ.

След операция обаче се наблюдава умерена сигнификантна корелация между стойностите на ТАС и албумина за цялата група пациенти с ПК ($r=0,317$; $p=0,034$) и по-силно изразена корелация при РАРП ($r=0,502$; $p=0,012$). Коефициентът на детерминация $R^2=0,2520$ означава, че 25% от промените в ТАС при РАРП са свързани с настъпилите промени в стойностите на албумина (фиг. 31).



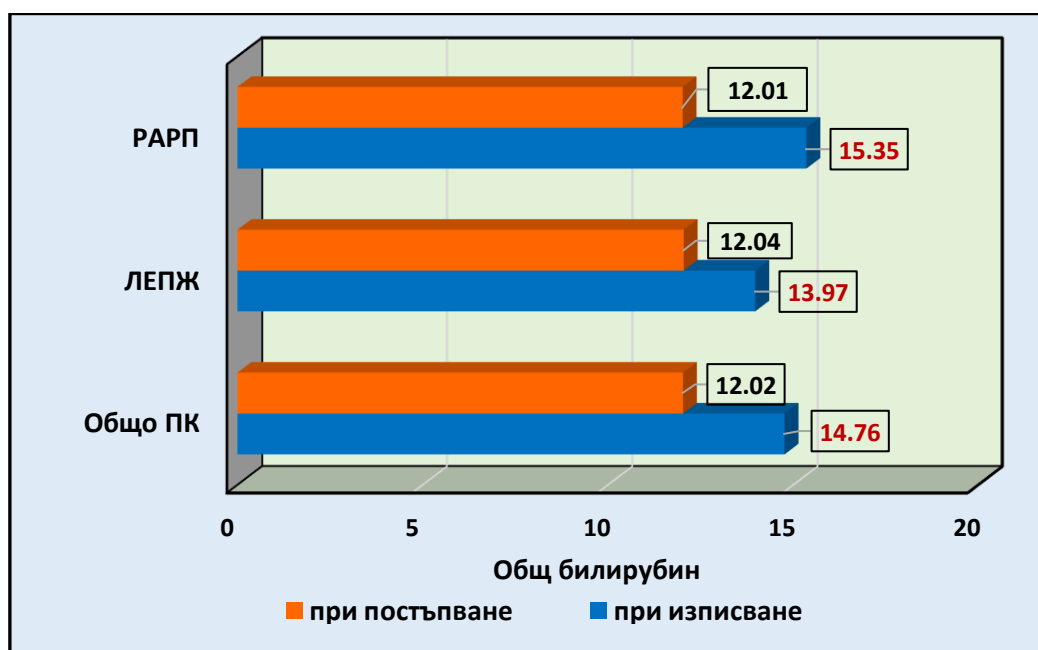
Фигура 31. Корелация между стойностите на ТАС и албумин при пациентите с ПК оперирани чрез РАРП

При ЛЕПЖ корелацията между стойностите на ТАС и албумина е слаба и несигнификантна ($r=0,206$; $p=0,383$).

3. Промени в нивото на общия билирубин след операция

Наблюдава се тенденция за нарастване на общия билирубин след оперативно отстраняване на туморното образувание за цялата група с ПК и в двете подгрупи с различна оперативна техника (фиг. 32).

Различията са статистически значими при РАРП (Wilcoxon $Z=2,651$; $p=0,008$) и за цялата група пациенти с ПК (Wilcoxon $Z=3,053$; $p=0,002$), но при ЛЕПЖ различията са несигнификантни (Wilcoxon $Z=1,456$; $p=0,145$).



Фигура 32. Средни стойности на общия билирубин преди и след операция в зависимост от вида на оперативната техника

Не се установяват значими корелации между нивата на ТАС и общия билирубин преди и след операция в зависимост от приложената оперативна техника в нито една от сравняваните групи ($p>0,05$).

6.3. Промени в маркерите за възпаление в зависимост от вида на оперативната техника

1. Промени в нивото на С-реактивния протеин след операция

Характерно за CRP е силното вариране на индивидуалните стойности (преди операция - от min 0,2 mg/l до max 67,2 mg/l; след операция - от min 0,9 mg/l до max 51,8 mg/l) и изразеното асиметрично лявоизтеглено разпределение (фиг. 33-34).



Фигура 33. Честотно разпределение на CRP при ПК преди операция



Фигура 34. Честотно разпределение на CRP при ПК след операция

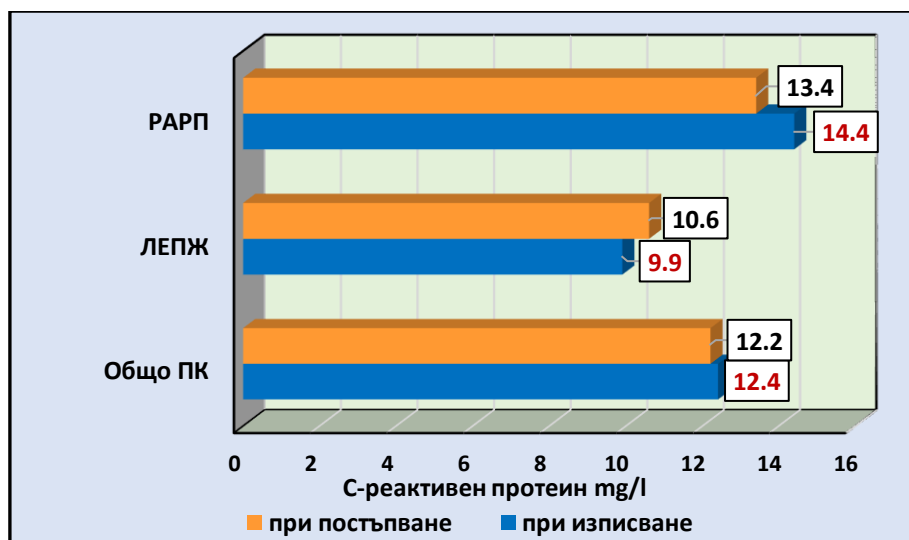
Не се установяват съществени промени в средните стойности на CRP преди и след съответна оперативна интервенция (фиг. 35).

При РАПИ средната стойност на CRP преди операция е 13,4 mg/l и тя леко нараства до 14,4 mg/l след оперативната интервенция.

При ЛЕПЖ средните стойности на CRP, както преди операция, така и след операция са по-ниски от тези при РАПИ, като след операция се наблюдава тенденция за незначително снижение на CRP от 10,6 mg/l до 9,9 mg/l.

Различията в средните нива на CRP преди и след операция и при двата вида оперативна интервенция са статистически недостоверни ($p > 0,05$).

Вероятно тези незначителни промени се дължат на краткия престой на пациентите и невъзможността за по-продължително проследяване.



Фигура 35. Средни стойности на CRP преди и след операция в зависимост от вида на оперативната техника

Според някои автори като Lu H. et al. (2023) възпалителните маркери при роботизирана хирургия на пациенти с ПК показват, че постоперативното увеличение на CRP може да се счита независим фактор за по-големи усложнения, особено при пациентите по-висок Gleason.

Корелационните зависимости между стойностите TAC и CRP преди и след операция и при двата вида оперативна техника са слаби несигнификантни (табл. 22).

Таблица 22. Корелация между TAC и CRP преди и след операция при ПК в зависимост от вида на оперативната техника и значимост на корелацията

Сравнявани групи	TAC и общ билирубин	Pearson r	p-value
Робот-асистирана радикална простатектомия (РАРП)	Преди операция	0,250	0,335
	След операция	- 0,280	0,167
Лапароскопска енуклеация на простатната жлеза (ЛЕПЖ)	Преди операция	0,227	0,335
	След операция	- 0,314	0,177

Вероятно тези незначителни промени в нивата на CPR и липсата на корелация между TAC и CPR се дължат на краткия престой на пациентите в клиниката и невъзможността за по-продължително проследяване.

2. Промени в броя на левкоцитите след операция

Наблюдава се леко снижение на средните стойности на левкоцитите след отстраняване на туморното образуване и при двата вида оперативна интервенция (табл. 23), но различията са несигнификантни ($p > 0,05$).

Таблица 23. Средни стойности на левкоцитите при ПК преди и след операция в зависимост от вида на оперативната техника и значимост на различията

Левкоцити	Mean ± SD	Median	Z	p-value
Робот-асистирана радикална простатектомия (РАРП)				
Преди операция	8,816 ± 3,0958	8,10	0,679	0,501
След операция	8,212 ± 2,4624	7,60		
Лапароскопска енуклеация на простатната жлеза (ЛЕПЖ)				
След операция	8,220 ± 2,6883	7,65	1,176	0,239
Преди операция	7,400 ± 2,3702	6,65		

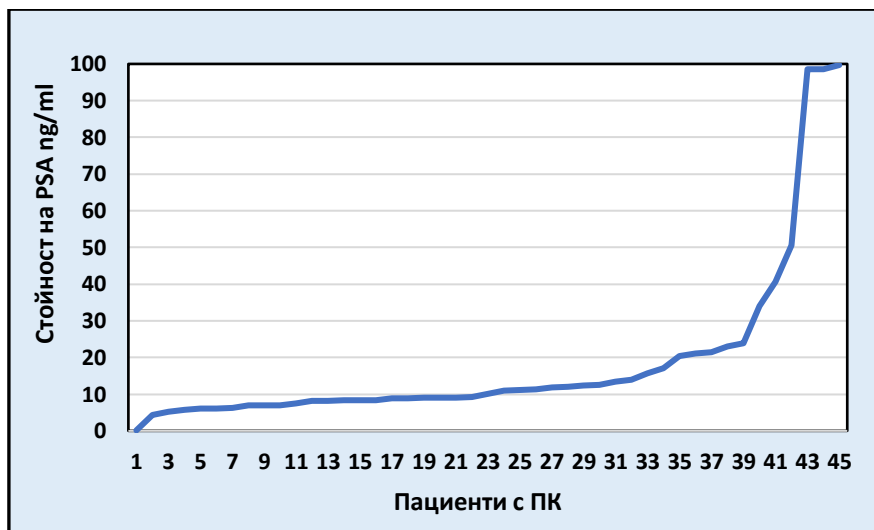
Нашите резултати подкрепят проучвания на други автори, че робот-асистираната радикална простатектомия в сравнение с лапароскопската хирургия се свързва с по-добри оперативни и следоперативни резултати. Han C et al (2020) в проучване при пациенти с колоректален карцином установява, че нивата на CRP са по-ниски в групата с роботизирана хирургия на първи, трети и четвърти ден след операцията. Също така и нивата на левкоцитите са били по-ниски в групата с РАРП на четвъртия ден след операцията, но като цяло според Cuk P et al (2021) не се наблюдават значителни различия в следоперативния период. Тези данни относно CRP и WBC при РАРП са потвърдени и от други автори, като важни за прогнозата на пациентите след оперативна интервенция (Lundin ES et al, 2020).

В друго голямо ретроспективно проучване от 2278 пациенти, подложени на РАРП, е оценена ролята на тазовото възпаление върху развитието на ПК, като е установено, че то и повишените нива на възпалителни маркери водят до по-агресивен ПК (Chakravarty D et al, 2021).

Инфекцията и хроничното възпаление са причина за около 25% от злокачествените заболявания по света. С тези резултати потвърждаваме и проучванията на други автори, че с намаляване степента на възпалителните маркери, антиоксидантният статус нараства (Strycharz-Dudziak M et al, 2019).

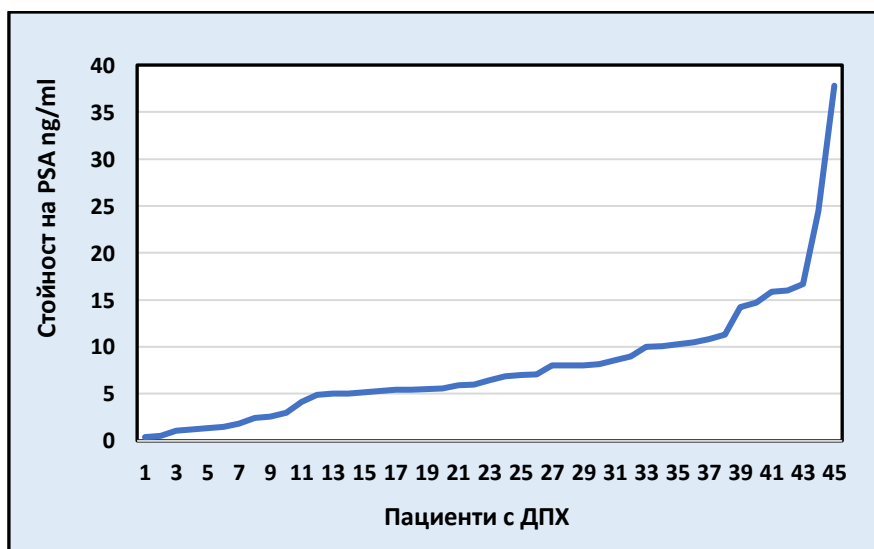
Задача 7. Да се потърси корелация между нивата на PSA при пациенти с ПК и ДПХ и нивата на ТАС.

Индивидуалните стойности на PSA при пациентите с ПК са разпръснати в изключително широки граници - от 0,14 ng/l до 99,7 ng/l – **фиг. 36**.



Фигура 36. Честотно разпределение на стойностите на PSA при ПК

При пациентите с ДПХ обхватът в стойностите на PSA е сравнително по-малък - от 0,40 ng/l до 37,89 ng/l (**фиг. 37**). И в двете групи се формира силно изразено асиметрично лявоизтеглено разпределение с коефициент на асиметрия 2,798 за групата с ПК и 2,355 при пациентите с ДПХ.

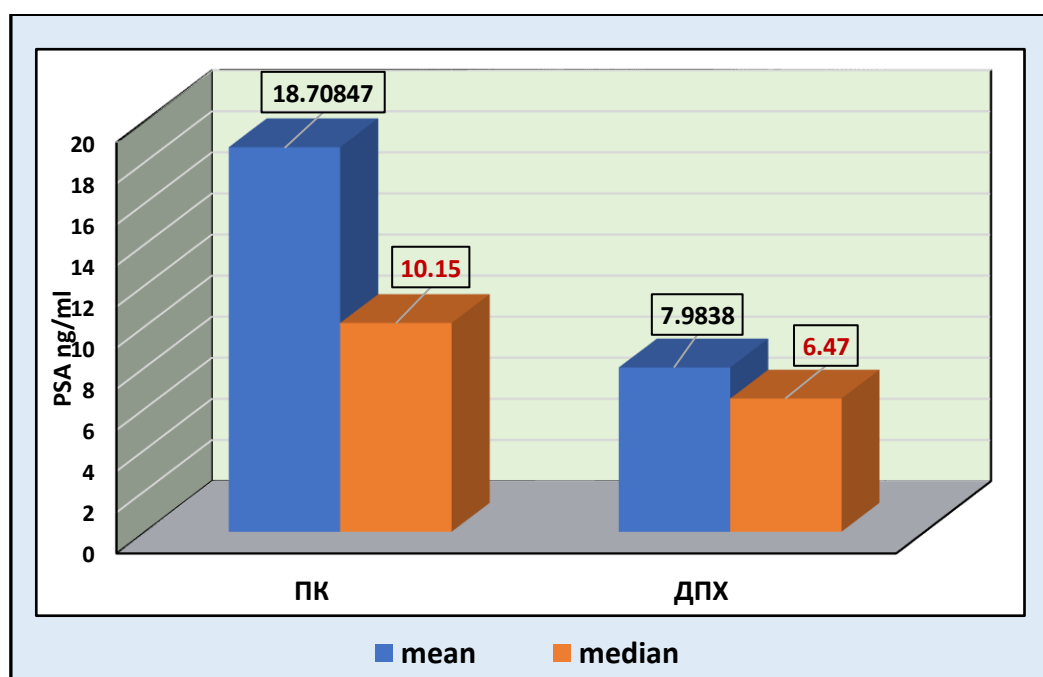


Фигура 37. Честотно разпределение на стойностите на PSA при ДПХ

Средната стойност на PSA при пациентите с ПК е 2 пъти по-висока от тази при ДПХ ($18,7084 \pm 23,6447$ ng/l при ПК и $7,9838 \pm 6,7375$ ng/l при ДПХ). По подобен начин и медианата за PSA при ПК е значително по-висока (10,15 ng/l) от тази при ДПХ (6,47 ng/l) – табл. 24 и фиг. 38.

Таблица 24. Описателни характеристики на PSA при пациентите с ПК и ДПХ

Групи	Mean $\pm$ SD	Median	95% CI	Min	Max	Skewness
ПК	$18,7084 \pm 23,6447$	10,15	14,520 – 22,897	0,14	99,70	2,798
ДПХ	$7,9838 \pm 6,7375$	6,47	3,795 – 12,172	0,40	37,80	2,355



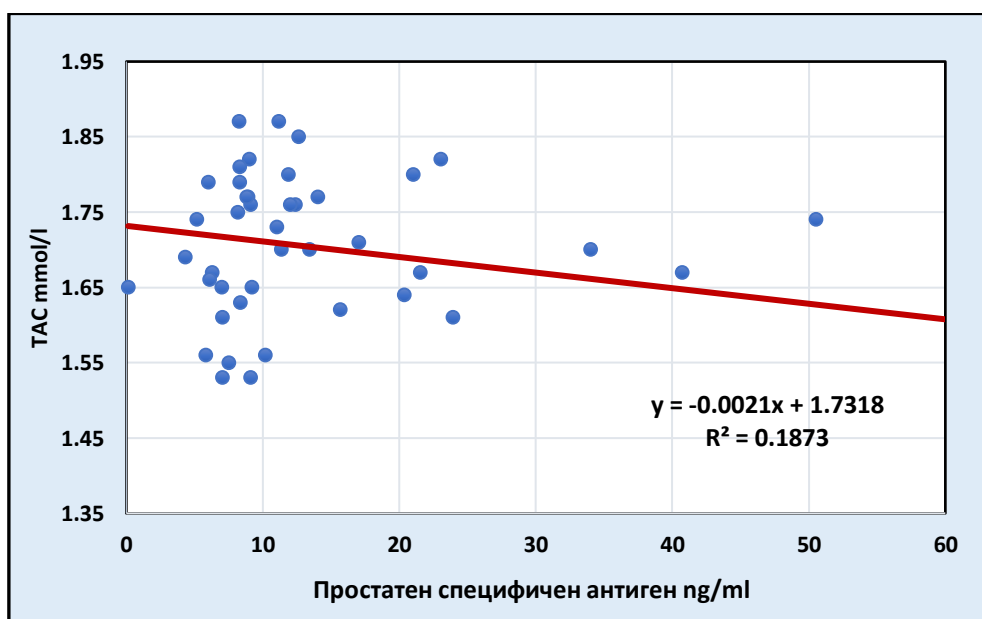
Фигура 38. Средни стойности и медиани на PSA при пациентите с ПК и ДПХ

Различието между средните нива на PSA при пациенти с ПК и с ДПХ, оценено чрез непараметричния критерий на Mann-Whitney, е с изключително високо ниво на достоверност – $p=0,000$.

В проспективно проучване, проведено в гр. Бенин от Ozah E. and Imasogie D. (2023) при нигерийски пациенти във възрастов диапазон 50-85 години (средна възраст $70,4 \pm 8,6$ години), са установени значително по-високи стойности на PSA, както при

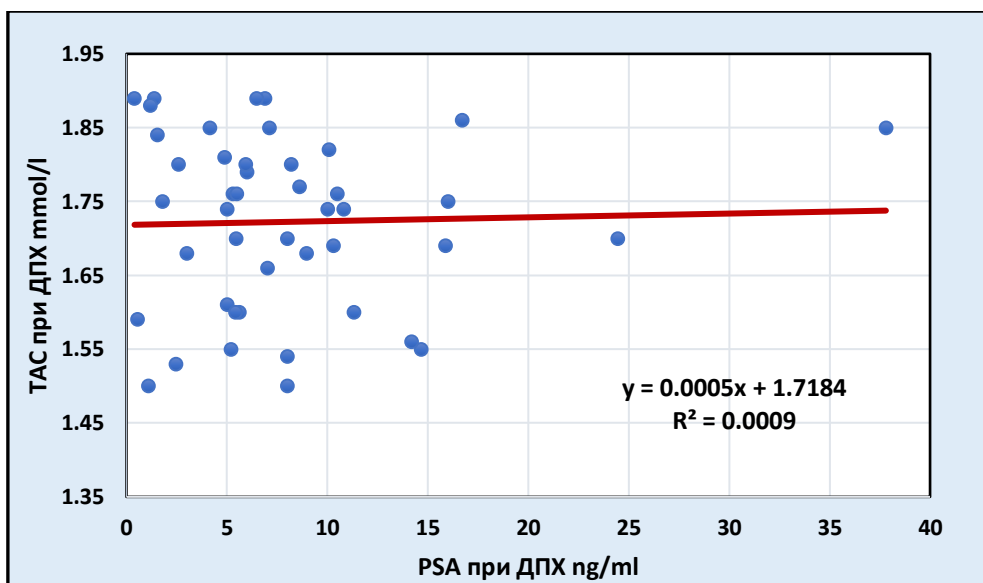
пациентите с ПК (79,2 ng/ml), така и при пациенти с ДПХ (16,0 ng/ml) и статистически значими различия между двете групи. Значително по-високите нива на туморния маркер PSA в посоченото нигерийско проучване в сравнение с данните от нашето проучване може да се дължат на различните изследвани популации. Не е известно също така колко пациенти от тази група са с наличие на метастази, което би се отразило на получените резултати за PSA. Друга вероятна причина за тези разлики може да се дължи на по-навременния скрининг, профилактика и по-добра информираност сред българската популация.

При проследяване на корелацията между стойностите на ТАС и PSA (фиг. 39) се вижда, че при пациентите с ПК има умерена и сигнификантна обратна корелация между ТАС и PSA (Pearson $r=-0,433$; $p=0,003$), което означава, че с нарастване на стойностите на PSA намаляват стойностите на ТАС. Коефициентът на детерминация $R^2=0.1873$ означава, че 18,7% от промените в ТАС могат да се свържат с PSA.



Фигура 39. Корелация между стойностите на PSA и ТАС при пациентите с ПК

При пациентите с ДПХ корелацията между PSA и ТАС е изключително слаба (практически липсва корелация) и статистически недостоверна (Pearson $r=0,029$; $p=0,848$) – **фиг. 40.**



Фигура 40. Корелация между стойностите на PSA и TAC при пациентите с ДПХ

Нашите резултати потвърждават данните на други автори, че PSA като туморен маркер има значително по-високи стойности при пациенти с ПК в сравнение с ДПХ. Получените данни също така доказват, че при по-високи нива на туморния маркер стойностите на TAC са по-ниски и обратно. Това подкрепя и мненията, че при по-напреднало злокачествено заболяване нивата на антиоксидантна защита на организма намаляват, но това би било добре да се проследява и във времето, като отново се измерят нивата на PSA и TAC.

Потърсихме отговор на въпроса „Какви промени в стойностите на PSA настъпват в зависимост от стадия на заболяването и наличието на метастази?“.

Тъй като в 1-ви стадий на заболяването са само 2-ма пациенти, обединихме пациентите в 1-ви и 2-ри стадий в една група с цел извършване на по-качествени сравнения и извличане на достоверни изводи. По такъв начин сформихме 3 групи за сравнение според стадия на заболяването: пациенти в 1-ви и 2-ри стадий (общо 15 пациенти); в 3-ти стадий (26 пациенти) и група с наличие на метастази (4 пациенти).

От данните в **табл. 25** ясно се вижда огромната разлика в средните стойности на PSA, медианите, минималните и максималните стойности при пациентите с метастази в сравнение с другите две сформирани групи.

Различията в средните стойности на PSA в 3-те сравнявани групи са подкрепени с много високо ниво на значимост (Kruskal-Wallis $H=10,966$; $df=2$; $p=0,004$).

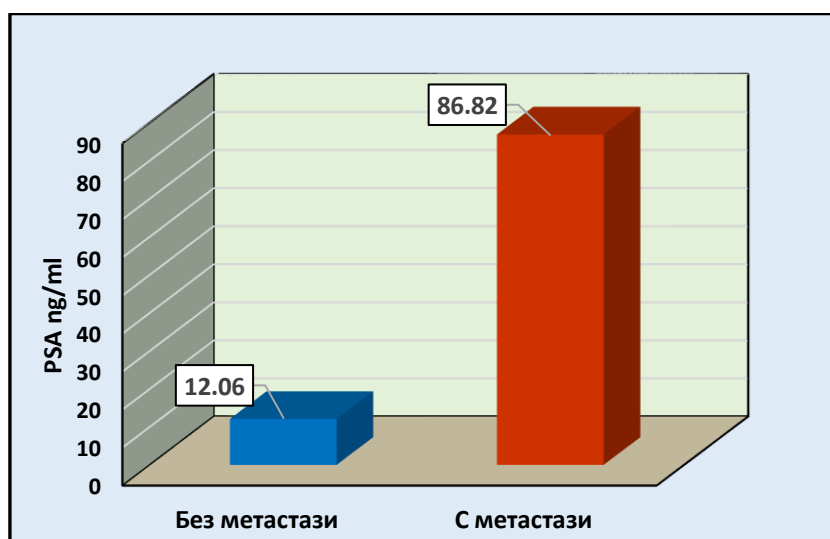
Таблица 25. Описателни характеристики на PSA при пациенти с ПК в зависимост от стадия на заболяването

Стадий на заболяване	Брой пациенти	Mean $\pm$ SD	Median	Min	Max
1-ви – 2-ри	15	14,7233 $\pm$ 11,5449	11,87	0,14	40,70
3-ти	26	10,5285 $\pm$ 4,1773	9,05	5,13	21,50
С метастази	4	86,8225 $\pm$ 24,2277	98,50	50,49	99,70

Още по-изразени са различията при разделяне на пациентите с ПК на две основни групи: без метастази и с метастази (табл. 26 и фиг. 41). При средно ниво на PSA 12,0632 $\pm$ 7,8575 ng/ml за пациентите с ПК без метастази, при 4-те пациенти с метастази средната стойност на PSA достига 86,8225 $\pm$ 24,2277 ng/ml. Достоверността на тези различия е изключително висока (Mann-Whitney U= 861,00; Z=3,271; p=0,000).

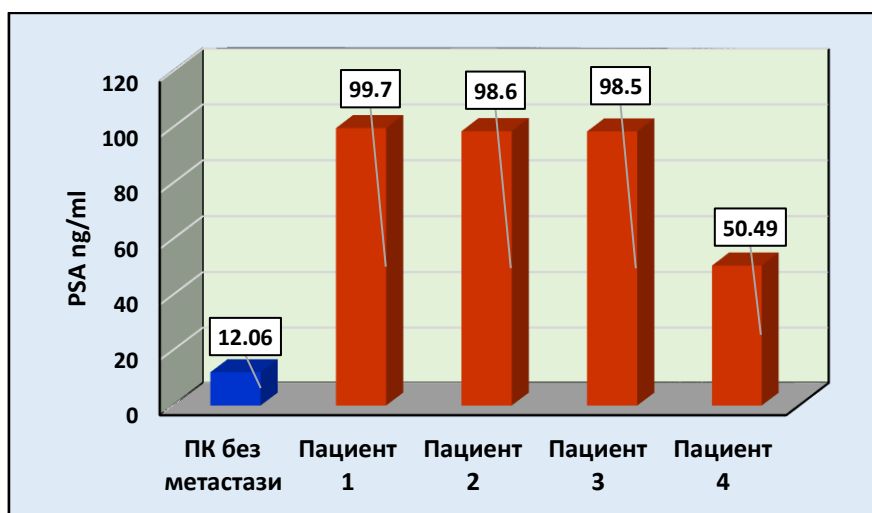
Таблица 26. Средни стойности на PSA при пациенти с ПК без метастази и с метастази

Сравнявани групи	Брой	Mean $\pm$ SD	Median	Min	Max
ПК без метастази	41	12,0632 $\pm$ 7,8575	9,10	0,14	40,70
ПК с метастази	4	86,8225 $\pm$ 24,2277	98,55	50,49	99,70



Фигура 41. Средни стойности на PSA при ПК без метастази и с метастази

Индивидуалните стойности на PSA при 3-ма от 4-те пациенти с метастази достигат изключително високи стойности – близо 100 ng/l (фиг. 42).



Фигура 42. Средна стойност на PSA при ПК без метастази и индивидуални стойности на PSA при 4-те пациенти с метастази

Задача 8. Да се установи има ли промяна в стойностите на ТАС в зависимост от стадия на ПК и наличието на метастази.

От данните в табл. 27 се вижда, че средните нива на ТАС при постъпване за пациентите в I-II и III стадий на ПК са много близки помежду си ($1,7060 \pm 0,884$ mmol/l за пациентите в I-II стадий и $1,7077 \pm 0,0978$ mmol/l при III-ти стадий). Средното ниво на ТАС при 4-те пациенти с ПК с метастази обаче е значително по-ниско – $1,5500 \pm 0,2035$ mmol/l.

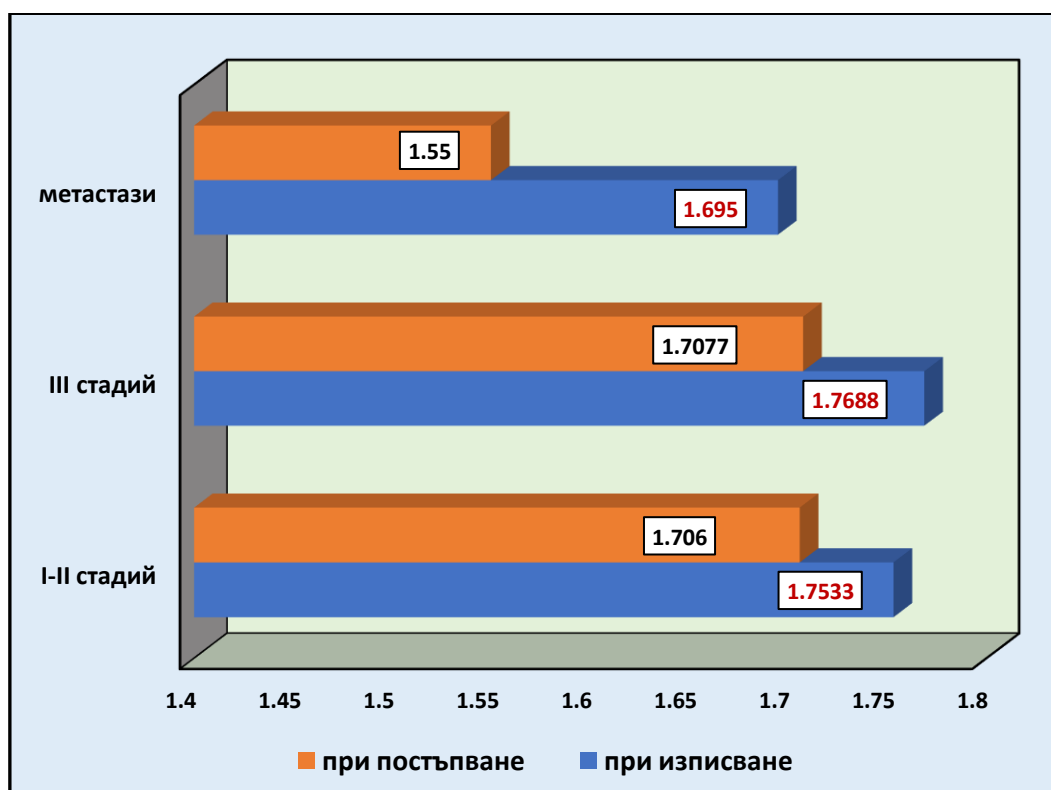
Таблица 27. Средни стойности на ТАС при пациенти с ПК при постъпване и при изписване в зависимост от стадия на заболяването и значимост на различията

Сравнявани групи	Брой пациенти	При постъпване		При изписване		p-value
		Mean $\pm$ SD	Median	Mean $\pm$ SD	Median	
I-II стадий	15	$1,7060 \pm 0,8838$	1,70	$1,7533 \pm 0,7678$	1,750	0,005
III- стадий	26	$1,7077 \pm 0,0979$	1,72	$1,7388 \pm 0,0858$	1,735	0,014
С метастази	4	$1,5500 \pm 0,2035$	1,56	$1,6950 \pm 0,2319$	1,705	0,046

Във всички стадии на заболяването се наблюдава нарастване на стойностите на ТАС при изписване, което отразява положителния ефект на отстраняването на туморното образование. Най-силно нарастване на стойностите на ТАС се наблюдава при пациентите в I-II стадий (от $1,7060 \pm 0,8838$ до $1,7533 \pm 0,7678$), следвано от групата пациенти в III стадий на заболяването (от $1,7077 \pm 0,0979$ до $1,7388 \pm 0,0858$) и значително по-слабо е нараснала стойността на ТАС при 4-та пациенти с метастази (от $1,5500 \pm 0,2035$ до $1,6950 \pm 0,2319$).

Сравняването на средните стойности на ТАС при постъпване и при изписване в трите групи чрез теста на Фридман (при повече от две зависими извадки) потвърждава наличието на сигнификатни различия, значимостта на които намалява от $p=0,005$ за I-II стадий до $p=0,014$ за III стадий и $p=0.046$ при пациентите с метастази (последното е съвсем близо до граничната стойност $p=0,05$).

Различията в средните стойности на ТАС при постъпване и при изписване за пациентите с ПК според стадия на заболяването се виждат още по-добре на **фиг. 43**.

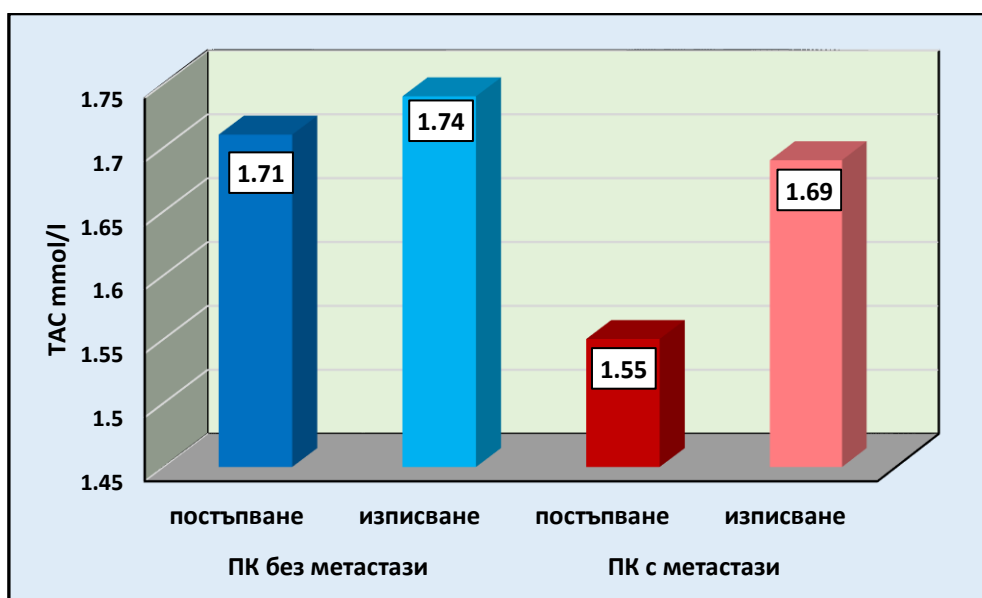


Фигура 43. Стойности на ТАС при постъпване и изписване в зависимост от стадия на ПК и наличието на метастази

Позитивният ефект от премахването на туморното образуване става още по-изразен при сравняване на двете основни групи – ПК без метастази и ПК с метастази (табл. 28 и фиг. 44). Стойностите на ТАС се повишават и при двете сравнявани групи, но се запазва тенденцията за значително по-ниски стойности на ТАС при ПК с метастази.

Таблица 28. Средни стойности на ТАС при пациентите с ПК без метастази и с метастази преди и след оперативна интервенция

Групи	Сравнения	Mean $\pm$ SD	Median	Min	Max
ПК без метастази (41 пациенти)	При постъпване	1,7071 $\pm$ 0,0933	1,700	1,53	1,87
	При изписване	1.7441 $\pm$ 0.0819	1,740	1,57	1,91
ПК с метастази (4 пациента)	При постъпване	1.5500 $\pm$ 0.2034	1,555	1,35	1,74
	При изписване	1,6950 $\pm$ 0,2318	1,705	1,47	1,90



Фигура 44. Средни стойности на ТАС при пациентите с ПК без метастази и с метастази преди и след оперативна интервенция

Според проучване на Wood S. и Brown J. (2020) метастазите в костите са едно от най-тежките усложнения, произтичащи от ПК и други видове рак. Костните метастази значително влошават качеството на живот на засегнатите пациенти и намаляват продължителността на живота. Благодарение на подобренията в лечението, 84% от мъжете с ПК имат 10 или повече години преживяемост. Метастази в скелета се наблюдават при до 80% от пациентите с напреднал ПК.

В литературата има сравнително малко актуални данни от проучвания за нивата на ТАС и наличието на метастази при ПК, но от нашите резултати за ТАС ясно се вижда, че след проведено лечение в клиниката по урология макар малкото време на престой на пациентите, във всеки стадий се наблюдава нарастване на антиоксидантния статус, като съществено повишаване има в групата на пациентите с метастази (Basseu IE et al. (2020).

Определянето на ТАС може да бъде полезно при оценката на туморната тежест при пациенти с различни стадии на ПК и да бъде важен прогностичен фактор. Въпреки малкия брой пациенти с метастази ясно се вижда, че стойностите на ТАС при тях са значително по-ниски сравнение с пациенти без метастази. Това подкрепя твърдението, че напредването на стадия на заболяването и наличието на метастази има негативно влияние върху резултатите за антиоксидантния статус на тези пациенти.

В заключение можем да кажем, че трябва и в бъдеще да продължи да се проучва антиоксидантния статус сред избраните групи пациенти, който е много важен показател за цялостното състояние на организма да се противопостави на нарастващия ОС в него. Това може да послужи за по-навременна превенция, профилактика, правилна ранна диагностика и успешно лечение при пациентите с ДПХ и ПК.

Проучването на приема на добавки с антиоксидантна функция също би било полезно, за да се оцени дали те биха оказали положителен ефект върху оценката на антиоксидантния статус и дали тяхната употреба може да послужи като превенция срещу развитието на ПК и ДПХ. В литературата има проучвания по темата с приема на антиоксиданти, но мненията все още са противоречиви и не категорични.

Трябва да се продължи проучването на ТАС като един по-нов и актуален показател, както и на други маркери с антиоксидантно значение сред застрашените групи пациенти и това да послужи за тяхната навременна профилактика и ранна диагностика, както и за подобряване на здравословното състояние при вече болели пациенти.

V. ИЗВОДИ:

1. От проведения анализ относно ролята на някои фактори от начина на живот на пациентите с ПК и ДПХ доказахме, че:

- и в двете изследвани групи най-висок дял заемат лицата на възраст 70-79 г.,
- системната умерена употреба на червено вино може да се приеме за протективен фактор срещу развитието на ПК и ДПХ;
- предзатлъстяването и затлъстяването са значимо по-чести при пациентите с ПК и с ДПХ и могат да се приемат за важен рисков фактор за развитие на заболяването;
- наличието на диабет повишава вероятността за развитие на ПК.

2. Доказахме, че средните стойности на ТАС при постъпване са значително по-ниски при пациентите с ПК и ДПХ спрямо здравите лица. Най-ниски са стойностите на ТАС в групата с ПК и най-високи - при здравите лица.

3. Нашите резултати показват, че от изследваните други показатели с антиоксидантно значение най-голяма роля за промените в ТАС има нивото на пикочната киселина. Само за групата на здравите лица се наблюдава достоверна умерена права корелация между ТАС и общия билирубин.

4. Установиха се значително по-високи средни стойности на CRP преди операция при пациентите с ПК в сравнение със здравите лица. Различията между двете групи като цяло са с високо ниво на значимост. Различията в средните стойности на левкоцитите преди операция между двете групи също са статистически значими.

5. Проучването доказва, че отстраняването на туморното образувание е способствало за повишаване нивото на ТАС след операция при две трети от пациентите с ПК и ДПХ (при 63-ма от общо 90 пациенти). Средните стойности на ТАС при постъпване и при изписване са по-високи при пациентите с ДПХ в сравнение с пациентите с ПК.

Установена е значима корелация след операция между ТАС и трите изследвани показатели с антиоксидантна значимост (пикочна киселина, албумин и общ билирубин).

Единствено при пациентите с ПК се установи, че след операция с нарастване на ТАС има тенденция за намаляване на стойността на CRP като маркер за възпаление.

6. Видът на използваната оперативната техника не оказва съществено влияние върху резултатите за ТАС.

7. Нашите данни доказват, че при наличие на метастази стойностите на туморния маркер значително нарастват. При пациентите с ПК е налице значима обратна корелация между нивото на PSA и стойностите на ТАС. При пациентите с ДПХ корелацията между PSA и ТАС е изключително слаба. Наблюдават се значими различия в стойностите на PSA и ТАС при пациентите с метастази и без метастази.

8. Доказахме, че при сравняването на средните стойности на ТАС при постъпване и при изписване при пациентите с ПК (I-II ст., III ст. и с метастази) се потвърждава наличието на сигнификатни различия, като се запазва тенденцията за по-ниски стойности на ТАС при групата с метастази.

VI. ПРИНОСИ

1. Приноси с оригинален характер:

1.1. За първи път в България са измерени нивата на ТАС и някои други по-широко достъпни маркери с антиоксидантно значение при пациенти с ДПХ и ПК и са сравнени с контролна група.

1.2. За първи път в България се проучват връзките между стойностите на ТАС с други маркери с антиоксидантно значение, с PSA и с маркери на възпалението преди и след операция при пациенти с ДПХ и ПК.

1.3. За първи път в България е осъществено проучване и анализ на промените в антиоксидантния статус преди и след проведено хирургично лечение и в зависимост от вида на използваната оперативна техника при пациентите с ДПХ и ПК.

1.4. За първи път в България се доказва важното значение на определянето на ТАС, като един по-нов и актуален показател, показващ значителна промяна най-вече при пациентите с ПК и тези с наличие на метастази.

2. Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер

2.1. Анализирана е значителна по обем литература по темата, с което се потвърждава нейната актуалност и се доказва необходимостта от ефективни методи за превенция и ранно откриване на ДПХ и ПК.

2.2. Потвърдиха се данните, че с отстраняване на туморното образуване нивата на ТАС се увеличават, което е свързано с намаляване на ОС в организма с премахване на болестния причинител.

2.3. Нашите резултати могат да послужат като информационна база за допълване на профилактиката и управлението на пациентите с ДПХ и ПК и за оценка важността на ТАС в ранната диагностика и успешното лечение на тези групи пациенти.

2.4. Нашето проучване може да послужи и при по-нататъшното изучаване на приложението на антиоксидантите като хранителни добавки и влиянието им върху нивата на ТАС, както и да се направи комплексна оценка относно евентуалната им протективна роля.

VII. НАУЧНИ ТРУДОВЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1.Оригинални статии:

Velkovska T. M., Ruseva A. L., Antioxidant status in patients with hyperplasia and prostate cancer. Journal of Biomedical and Clinical Research 17(2): 167-176
doi: 10.3897/jbcr.e125424

Velkovska T., Ruseva A., Study of total antioxidant status levels in patients with benign hyperplasia and prostate cancer. General Medicine, 2024, 26(3), 3-8, ISSN: 1311-1817, EMBASE/ExcerptaMedicaDatabase, **Scopus** и EBSCO

Velkovska T., Dunev V., Ruseva A. , Is there a relationship between PSA levels and Total Antioxidant Status in patients with benign prostatic hyperplasia and prostate cancer? , Clinical Urology vol. 4, №1/2024, ISSN: 2738-778X

2.Участие в научноизследователски проект в МУ- Плевен, свързан с дисертационния труд:

Проект D8/ 2022г.

Тема: ”Маркери за оксидативен стрес и възпаление при пациенти с някои онкологични заболявания”.

3. Участия в научни форуми в България:

В. Рачева¹, А. Русева², **Т. Велковска¹**, Промяна в концентрациите на пет плазмени протеина при жени с овариални тумори. Постер XIV Национална конференция по Клинична лаборатория 14- 16. 10. 2022г. Пловдив

Т.Велковска, В. Дунев, В. Рачева, А. Русева; Проучване нивата на тотален антиоксидантен статус при пациенти с доброкачествена хиперплазия и с карцином на простатната жлеза. 29-ти Национален симпозиум по урология и ендouroлогия с международно участие 06-08 юни 2024 Сандански, Сб. стр. 53

Т. Велковска, А. Русева; Сравняване на резултатите от измерване на тотален антиоксидантен статус при пациенти с доброкачествена хиперплазия и с карцином на простатната жлеза. Дни на Науката 2024г., гр. Пловдив