



**ВЛИЯНИЕ НА ГЕНЕТИЧНИТЕ, ПСИХОЛОГИЧНИТЕ И СОЦИО-  
АНТРОПОЛОГИЧНИ ФАКТОРИ ВЪРХУ СИЛАТА НА  
СЛЕДОПЕРАТИВНАТА БОЛКА ПРИ СРЕДНИ И ГОЛЕМИ ПО ОБЕМ  
ОПЕРАЦИИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**Проф. д-р Камелия Тодорова Цветанова д.м.**

на дисертационен труд за присъждане на научна степен „ДОКТОР НА  
НАУКИТЕ“ по научна специалност „Анестезиология и интензивно лечение“

**ПЛЕВЕН**

**2021 г.**

Дисертационният труд съдържа 560 страници и включва 45 фигури и 79 таблици.

Библиографският списък включва 1100 заглавия, от които 64 на кирилица и 1036 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита на разширен катедрен съвет на катедра „Анестезиология и интензивно лечение“, Факултет „Медицина“, Медицински университет- гр. Плевен.

**Научно жури:**

Проф. д-р Атанас Георгиев Темелков, д.м.н.

Проф. д-р Христо Стоянов Бозов, д.м.

Проф. д-р Евелина Христова Одисеева, д.м.

Проф. д-р Ташко Стефанов Делийски, д.м.н.

Доц. д-р Любомир Стефанов Бакаливанов, д.м.

Доц. д-р Боян Атанасов Стойков, д.м.

Доц. д-р Владислав Росенов Дунев, д.м.

**Резервен вътрешен член:** Доц. д-р Тихомир Панков Тотев, д.м.

**Резервен външен член:** Проф. д-р Димитър Динков Младенов, д.м.н.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на.....от.....часа  
в.....

на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата са на разположение в Научния отдел на МУ-гр. Плевен и са публикувани на интернет на страницата на МУ-гр. Плевен – [www.mu-pleven.bg](http://www.mu-pleven.bg).

Забележка: В автореферата номерата на таблиците и фигурите не съответстват на номерата в дисертацията.

## **СЪДЪРЖАНИЕ:**

I. УВОД.....	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	5
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ.....	7
IV. РЕЗУЛТАТИ.....	9
V. ДИСКУСИЯ.....	70
VI. ИЗВОДИ.....	79
VII. НАУЧНИ И ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ.....	82
VIII. СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	83

## **ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:**

**SNP OPRM1 A118G-** Единичен нуклеотиден полиморфизъм в гена SNP OPRM1 A118G на  $\mu$ -опиоидния рецептор

**COMT 1947 G>A-** Катехол- O-метилтрансфераза

**MDR1 ABCB1-** Ген за множествена лекарствена резистентност

**ORID-** Респираторна депресия предизвикана от опиоиди

## I. УВОД

Хирургичната намеса е най-честият и предсказуем източник на силна болка. Нелекуваната постоперативна болка може да доведе до нежелани психологически и физиологични ефекти, които увеличават заболяемостта и смъртността, като по този начин компрометират качеството на възстановяването. Общият аналгетичен ефект не е едностранен, а се влияе от редица гени, засягащи различните пътища на лекарствения метаболизъм.

Според Международната асоциация за изучаване на болката, тя представлява неприятно сензорно и емоционално състояние, обусловено от действието на действителни или възможни увреждащи въздействия върху тъканите.

Ето, защо успешното ѝ управление изисква осигуряването на аналгезия без нежелани странични ефекти. Фармакогенетиката в анестезиологията е наука, която има потенциала да подобри управлението на болката чрез предсказване на индивидуалния отговор към конкретен аналгетик преди започване на терапията и следователно е в състояние да подобри терапевтичният ход на лечението.

## II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:

**Цел:** На базата от анализа на генетичните, психологичните и социо-антропологични характеристики на пациентите подложени на средни и големи по обем операции (роботизирани, лапароскопски и конвенционални) в гръдния кош, коремната кухина и малкия таз, да се създаде алгоритъм на поведение за ефективно следоперативно обезболяване посредством прилагането на опиоидни аналгетици, основано на доказаната ефективност на роботизираната хирургия, като единствена възможна алтернатива на конвенционалната хирургия при хора с генетичен полиморфизъм SNP, OPRM1 118 A>G, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1.

### Задачи:

1. Да се направи честотно разпределение на пациентите по:
  - 1.1. Възраст
  - 1.2. Пол
  - 1.3. Диагноза
  - 1.4. Приложен оперативен метод
  - 1.5. Вид хирургичен метод
  - 1.6. Наличието на предходни операции
  - 1.7. По брой обезболявания за 24 часа
  - 1.8. По наличието на съпътстващи заболявания
  - 1.9. По наличието на странични реакции след приложението на обезболяващи медикаменти
    - гадене
    - повръщане
    - дихателна депресия
    - сърдечно-съдови усложнения
  - 1.20. По VAS- скалата за болка
  - 1.21. По наличието на катастрофизация
    - Rumination (постоянно размишление)
    - Magnification (преувеличаване)
    - Helplessness (безнадеждност)
  - 1.22. Според теста за тревожност на Тейлър

- мъже

- жени

1.23. Според „Инвентара“ на Бек за депресия

- мъже

- жени

1.24. По PHQ-9 теста за депресия

- мъже

- жени

1.25. По генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A (по алелите AA, AG, GG)

- мъже

- жени

1.26. По генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 118 A>G (по алелите AA, AG, GG)

- мъже

- жени

1.27. По генетичен полиморфизъм MDR1 (C3435T) ABCB1 (по алелите CC, CT TT)

- мъже

- жени

1.28. По местожителство

- мъже

- жени

1.29. По образование

- мъже

- жени

1.30. По семейно положение

- мъже

- жени

1.31. По наличието на родени деца

- мъже

- жени

1.31. По продължителност на оперативната намеса (час, минути)

1.32. По продължителност на анестезията (час, минути)

1.33. По BMI

1.34. По кръвни групи

1.35. По вид лечебно заведение

- държавно

- частно

2. Да се изследва влиянието на нивото на предоперативната тревожност и депресия (тест на Тейлър и PHQ-9 теста за депресия) и пред- и следоперативната депресия („Инвентар“ на Бек за депресия), върху интензивността на болката след операция (VAS- скалата за болка).

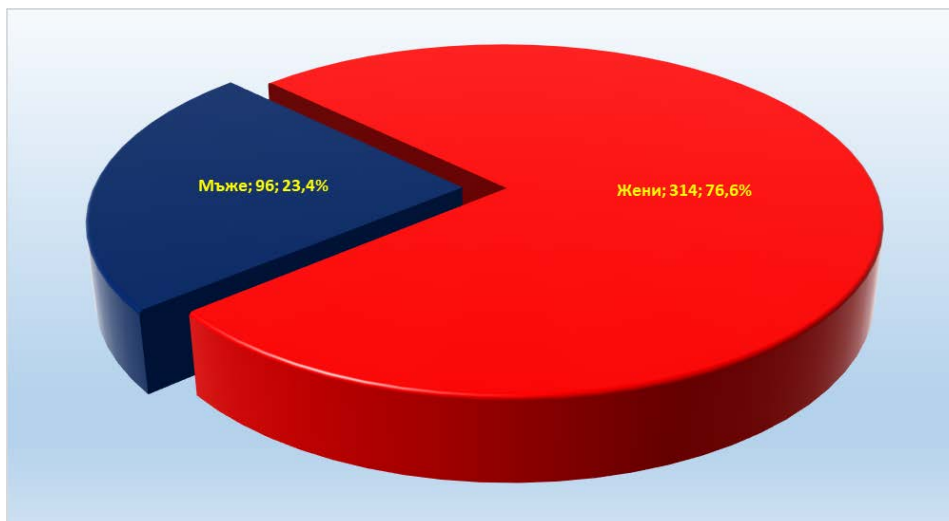
3. Да се направи оценка на честотата на генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 118 A>G (според алелите AA, AG, GG), на генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG), както и на полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT), и тяхното влияние върху интензивността на следоперативната болка (VAS- скалата за болка).

4. Да се изследва взаимовръзката SNP 118 A>G на гена OPRM1 (според алелите AA, AG, GG), генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG) и полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT) и предоперативното и следоперативно психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност, „Инвентар“ на Бек за депресия).
5. Да се направи оценка на връзката между предоперативното и следоперативно психологическо състояние на пациентите (Тест на Тейлър, „Инвентар“ на Бек и PHQ-9 теста за депресия) с генетичният полиморфизъм SNP 118 A>G на гена OPRM1 (според алелите AA, AG, GG), генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG) и полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT), VAS- скалата за болка и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху честотата и вида на възникналите в резултат на приложеното обезболяване усложнения (гадене, повръщане, дихателна депресия и сърдечно- съдови усложнения).
6. Да се анализира връзката между диагнозата, използваният хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана хирургия), вида хирургия (коремна, гръдна и малкотазова) и различните социо-антропологични фактори (възраст, пол, BMI, семейно положение, образование, местожителство, наличието на родени деца, образование, продължителност на оперативната намеса и анестезия) върху силата на изпитваната в следоперативният период болка (VAS- скала за болка) при пациенти с генетични полиморфизми COMT 1947 G>A, SNP OPRM 118 A>G и MDR1 (C3435T) ABCB1.
7. Да се потърси наличието на връзка между трите генетични полиморфизма, силата на болката (VAS-скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа, както и наличието на предходни операции преживяни от пациентите с появата на катастрофизация (Rumination, Magnification и Helplessness) по полова принадлежност и хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана хирургия).
8. Да се определи съществува ли връзка между кръвнотиповата принадлежност, трите генетични полиморфизма и силата на следоперативната болка, тревожност и депресия.
9. Да се потърси връзка между наличието на болка (VAS- скала) и вида лечебно заведение, в което се лекуват пациентите (държавно и частно).
10. Да се съпоставят получените резултати от теста на Тейлър, „Инвентара“ на Бек и PHQ-9 теста за депресия и да се установи доколко те са взаимозаменяеми по отношение на клиничното им приложение.
11. Да се потърси наличието на прогностични групи или други взаимовръзки.

### **III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ**

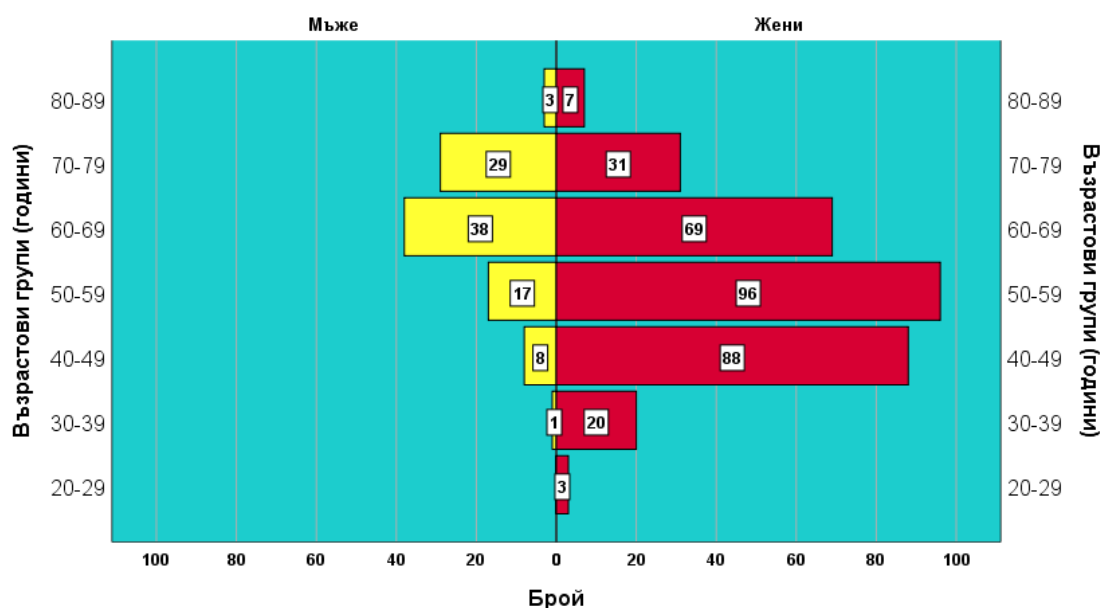
#### **ИЗСЛЕДВАН КОНТИНГЕНТ:**

Направено е амбиспективно клинично-епидемиологично проучване обхващащо 410 пациенти на УМБАЛ „Света Марина“- гр. Плевен с 13 различни диагнози за периода 2018 г. - 2020 година. Изследваният клиничен контингент е със средна възраст  $57,52 \pm 11,97$  години в диапазона 27 – 88 години. От включените в извадката участници в проучването 96 (23,4%) са мъже и 314 (76,6%) жени (Фиг. 1).



**Фигура 1: Честотно разпределение на изследвания контингент по полова принадлежност**

Възрастовата група с най-голяма численост (38) при мъжете е 60-69 години, следвана от 70-79 години с 29, а с най-малка (0) – 20-29 години. При жените с най-голяма численост (96) е възрастова група 50-59 години, следвана от 40-49 години с 88, а с най-малка (3) – 20-29 години (Фиг. 2).



**Фигура 2: Разпределение на участниците в проучването по пол и възрастови групи**

## МЕТОДИ:

### 1. Психологически тестове за депресия и тревожност:

Преди анестезията, в деня непосредствено преди оперативната намеса, пациентите попълваха Информирано съгласие за участие в проучването пременало през Етичната комисия (КЕНИД) на МУ- гр. Плевен, RHO-9 въпросника за предоперативна депресия, теста на Тейлър за тревожност, „Инвентар“ на Бек за депресия, и теста за катастрофизация на болката.



В деня на превеждането им от Клиниката по „Анестезиология и интензивно лечение“ към съответните отделения попълваха „Инвентара“ на Бек за депресия.

## **2. Анестезиологични методи:**

На всички пациенти беше извършена обща интубационна, инхалационна анестезия.

## **3. Реанимационни методи:**

В КАИЛ болните бяха мониторирани основните жизнени параметри: сърдечно-съдови, дихателни и др.

Последващите обезболявания се извършиха при съобщаване от пациентите за възникнала болка. Тя се оцени според VAS- скалата за болка. Отчетоха се показатели като артериално налягане, сърдечна честота и периферна сатурация. Отбелязаха се новопоявили се симптоми от страна на дихателната, сърдечно-съдовата системи и стомашно-чревният тракт, които се попълваха в Анкетната карта на пациента.

Взети бяха по 5 мл. венозна кръв за изследване на генетични полиморфизми, които се изработиха в Лабораторията по „Молекулярна биология“ на Медицински Университет- гр. Плевен от молекулярните биолози Владислав Нанков и Тихомир Рашев.

Финансирането на генетичните изследвания се извърши чрез научноизследователските проекти:

*1. Проект към НИИ при МУ-Плевен, 2018 г.: „Влияние на някои генетични, психологични и социо-антропологични фактори върху силата на изпитваната следоперативна болка при средни и големи по обем онкологични операции в коремната кухина и малкия таз“.*

*2. №17/2019 - "Връзка на алелния полиморфизъм C3435T в гена ABCB1/MDR1 с опиоидната чувствителност при лечението на следоперативната болка при пациенти претърпели роботизирана, лапароскопска и конвенционална хирургия"- финансиран от Фонд „Научни изследвания“ към МУ- гр. Плевен.*

## **4. Метод за генотипиране на полиморфизми чрез алел-специфична хибридизация:**

За изследване на генетичните варианти в настоящото проучване беше използван метод за генотипиране на полиморфизми чрез алел-специфична хибридизация (TaqMan метод).

## **5. Статистически методи:**

Данните са въведени и обработени със статистическите пакети IBM SPSS Statistics 25.0. и MedCalc Version 19.6.3. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза бе прието  $p < 0.05$ .

## **IV. РЕЗУЛТАТИ:**

### **Първа задача:**

На табл. 1 се вижда, че:

- С най-висок процент (21,5%) са пациентите с Карцином на ендометриума, следвани от тези с Карцином на шийката на матката – 17,3%;

От фиг. 3 става ясно, че:

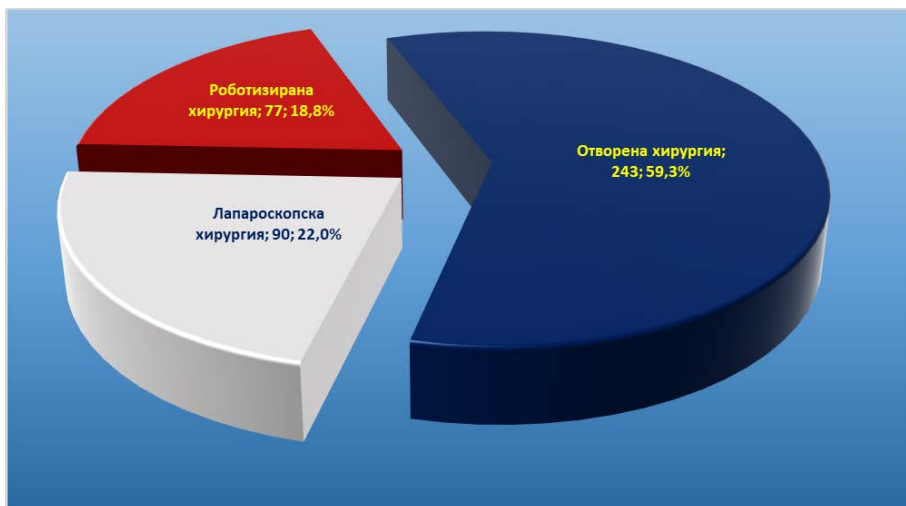
- С най-голям относителен дял (59,3%) са пациентите, на които е извършена отворена хирургия, следвани от тези с лапароскопска – 22%;

Резултатите от фиг. 4 показват, че:

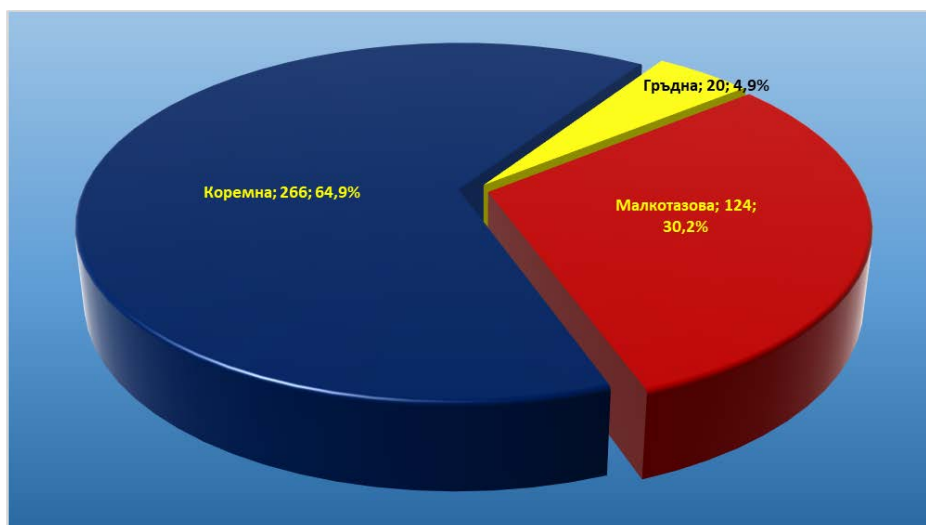
- С най-висок процент са пациентите с извършена коремна хирургия (64,9), следвани от тези с малкотазова – 30,2%;

**Таблица 1: Честотно разпределение на пациентите по диагноза**

Брой операции	n	Относителен дял (%)	Sp
Карцином на ендометриума	88	21,5	2,0
Карцином на шийката на матката	71	17,3	1,9
Лейомиома на матката	50	12,2	1,6
Карцином на яйчника	26	6,3	1,2
Карцином на сигмата	21	5,1	1,1
Карцином на простатната жлеза	21	5,1	1,1
Карцином на белият дроб	18	4,4	1,0
Карцином на ректума	17	4,1	1,0
Карцином на стомаха	14	3,4	0,9
Хиперплазия на ендометриума	14	3,4	0,9
Карцином на бъбрека	13	3,2	0,9
Карцином на пикочния мехур	12	2,9	0,8
Киста на яйчника	10	2,4	0,8
Полип на ендометриума	6	1,5	0,6
Карцином н колон асценденс	5	1,2	0,5
Пролапс на матката	3	0,7	0,4
Хиатална херния	3	0,7	0,4
Карцином на цекума	2	0,5	0,3
Карцином на млечната жлеза	2	0,5	0,3
Параметректомия	2	0,5	0,3
Ректо-вагинална фистула	2	0,5	0,3
Вентрална херния	2	0,5	0,3
Ретроперитонеален тумор	1	0,2	0,2
Перитонит	1	0,2	0,2
Илеус	1	0,2	0,2
Дисплазия на маточната шийка	1	0,2	0,2
Холелитиаза	1	0,2	0,2
Стеноза на пилора	1	0,2	0,2
Язва на стомаха	1	0,2	0,2
Сарком на матката	1	0,2	0,2
<b>Общо</b>	<b>410</b>	<b>100,0</b>	



**Фигура 3: Честотно разпределение на пациентите по вид на оперативния метод**



**Фигура 4: Честотно разпределение на пациентите по вид на хирургията**

Установихме, че с по-висок процент (68,5%) са пациентите с извършени предходни операции назад във времето, следвани от тези без предшестващи хирургични намеси – 31,5%, Фиг. 5:

От фиг. 6 ясно се вижда, че най-много (132 или 32,2%) са пациентите, на които е направено едно обезболяване в следоперативния период, следвани от тези с по три обезболявания – 128 или 31,2%;

Резултатите от фиг. 7 доказват, че 78,3% от участниците в проучването са с наличие на съпътстващи заболявания, а 21,7% - без такива.

По отношение на появата на странични реакции след приложението на обезболяващи медикаменти (фиг. 8) установихме, че:

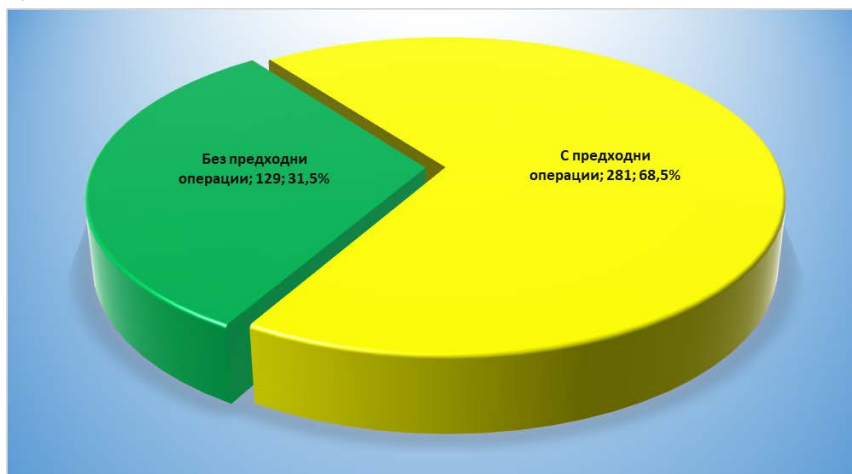
- С най-висок процент (64,4%) са тези от тях, при които като страничен ефект на обезболяването са получили получилите гадене, следвани от тези със сърдечно-съдовите усложнения с 37,1%;
- Най-малко са онези от тях, при които в резултат на приложеното обезболяване с Морфин +Аналгин са развили дихателна депресия – 75 или 18,3%.

Честотното разпределение на пациентите по VAS-скалата за болка установи, че (фиг. 9):

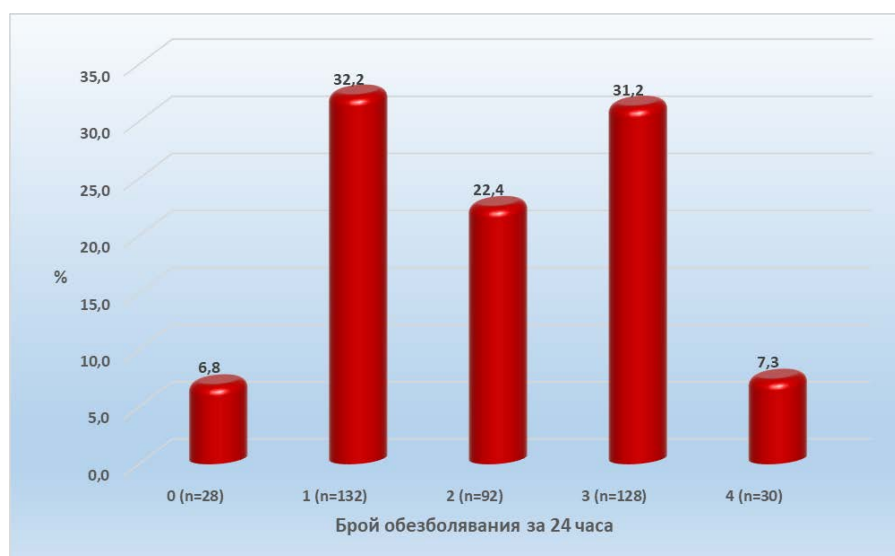
- С най-голям относителен дял (38%) са пациентите със средна по интензитет болка, следвани от тези със слаба до липсваща при движение – 37,3%;
- Най-малко са пациентите, при които се появява силна болка – 101 пациенти или 24,6%.

Резултатите от фиг. 10 показват, че по показателя наличието на катастрофизация:

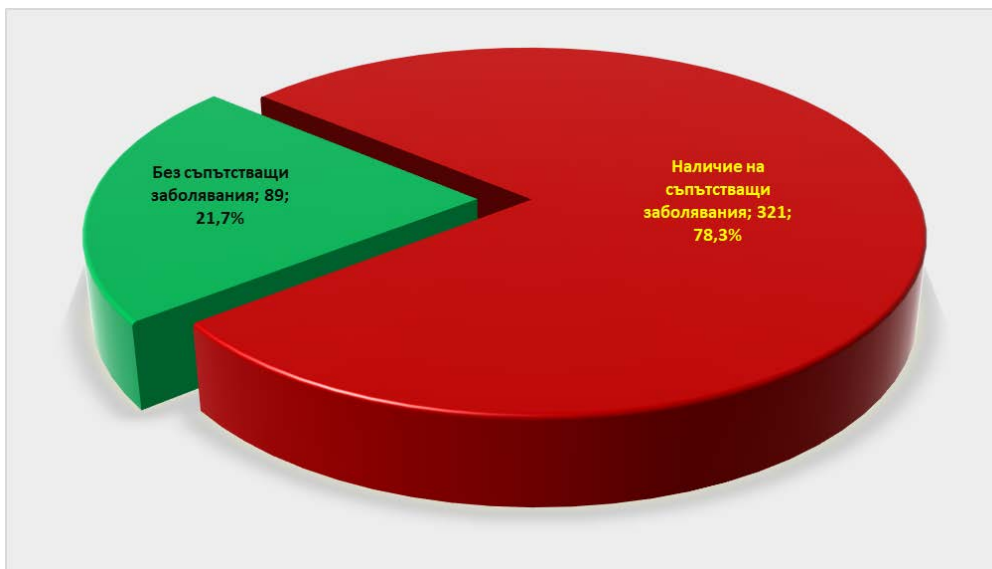
- С най-висок процент (54,6%) са пациентите без катастрофизация, следвани от тези, при които тя се представя с Ruminatation – 24,1%;
- Най-малко са болните, при които отчетохме безпомощност- Helplessness – 42 пациенти или 10,2%.



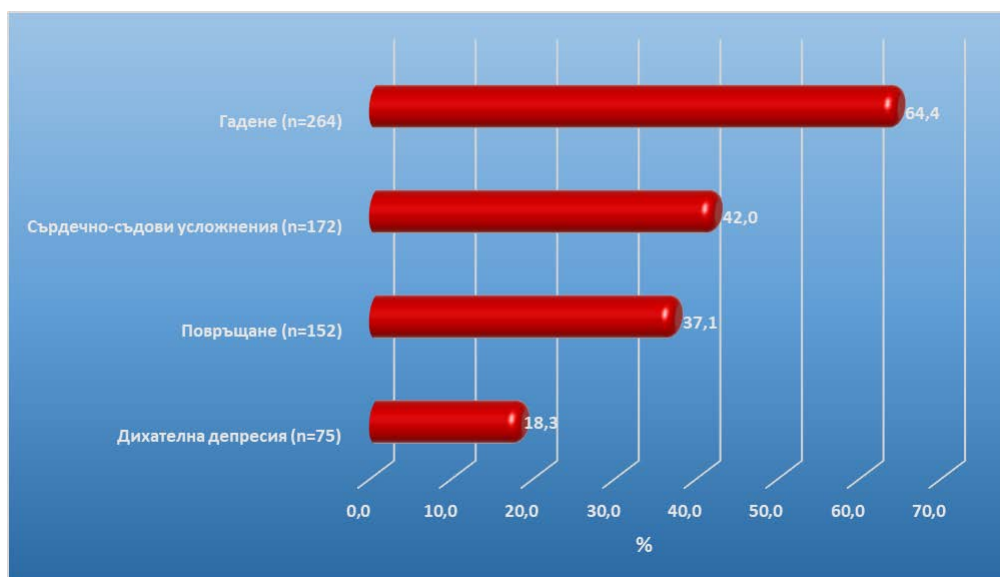
**Фигура 5: Честотно разпределение на пациентите по наличието на предходни операции**



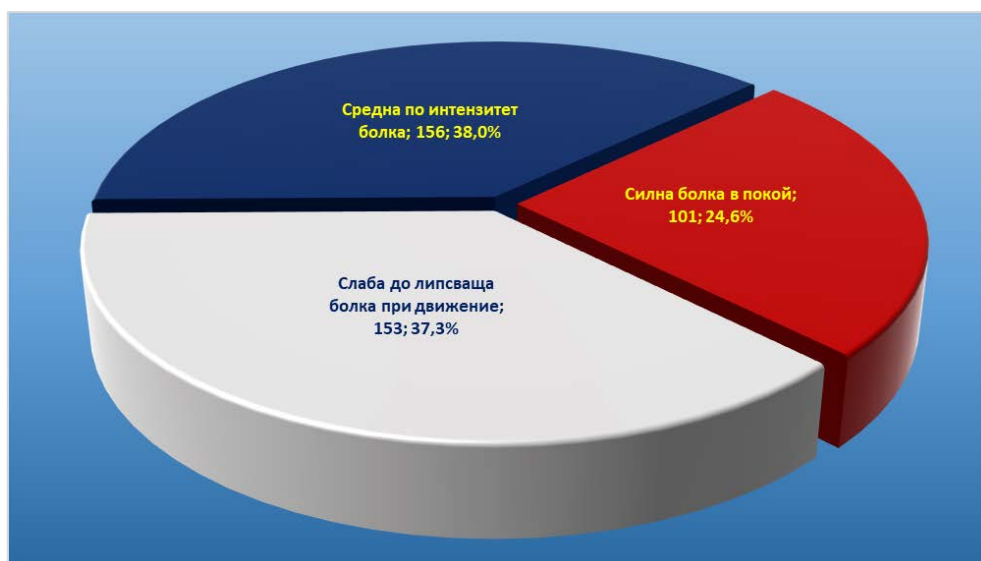
**Фигура 6: Честотно разпределение на пациентите по брой обезболявания за 24 часа**



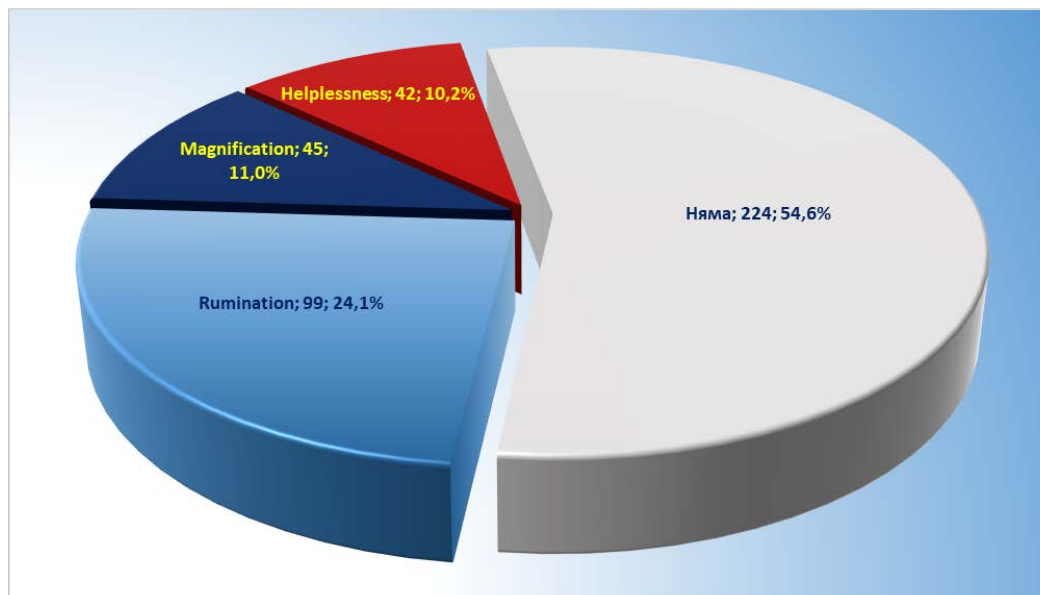
**Фигура 7: Честотно разпределение на пациентите по наличието на съпътстващи заболявания**



**Фигура 8: Честотно разпределение на пациентите по наличието на странични реакции след приложението на обезболяващи медикаменти**



**Фигура 9: Честотно разпределение на пациентите по VAS-скалата за болка**



**Фигура 10: Честотно разпределение на пациентите по наличието на катастрофизация**

На фиг. 11 се вижда, че по отношение на теста за тревожност на Гейлър:

- С най-висок процент (45,9%) са пациентите със средно ниво на тревожност (6-25 точки), следвани от тези с ниско ниво (0-5 точки) – 37,6%. С най-малък процент (16,6%) са тези с високо към много високо ниво тревожност (26-50 точки);

- При мъжете относителният дял на имащите средно ниво на тревожност (55,2%) е сигнификантно по-висок от този на жените (43%), докато при ниското ниво разликата отново е статистически значима, но по-високият процент е при жените (съответно 41,4% и 25%). Статистически достоверна разлика между двата пола по високото ниво на тревожност не се установява.

От фиг. 12 става ясно, че по отношение „Инвентара“ на Бек за депресия:

- Най-много (39,3%) са пациентите без депресия, следвани от тези с умерена към тежка депресия– 20,7%;

- Най-малко са болните, при които регистрирахме изключително тежка депресия – 3,9%;

- Статистически достоверна разликата между двата пола в честотното разпределение на „Инвентара“ на Бек за депресия не се установи.

Резултатите от фиг. 13 показват, че:

- Най-много (37,1%) са пациентите без депресия, следвани от тези с умерена до тежка – 23,7%;

- Най-малко са болните, при които е налице тежка депресия – 9,8%;

- Статистически значима разликата между двата пола в честотното разпределение на PHQ-9 теста за депресия не бе установена.

По отношение честотно разпределение на пациентите по генетичен полиморфизъм COMT 1947 (фиг. 14) се вижда, че:

- С най-висок процент (48,3%) са хетерозиготите (GA), следвани от GG хомозиготите по нормалния алел с 26,1%;

- Най-малко са онези от тях, които са хомозиготи по мутацията (AA)– 25,6%;

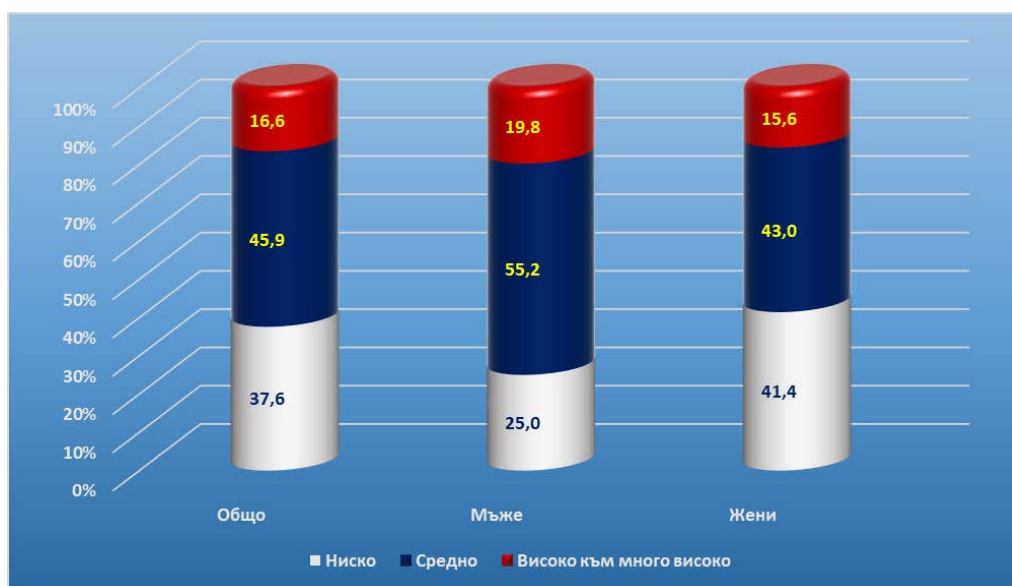
- Сигнификантна разликата между мъжете и жените по честотното разпределение на този вид полиморфизъм не се наблюдава.

Честотното разпределение на пациентите по генетичен полиморфизъм SNP OPRM 118 установи, че (фиг. 15):

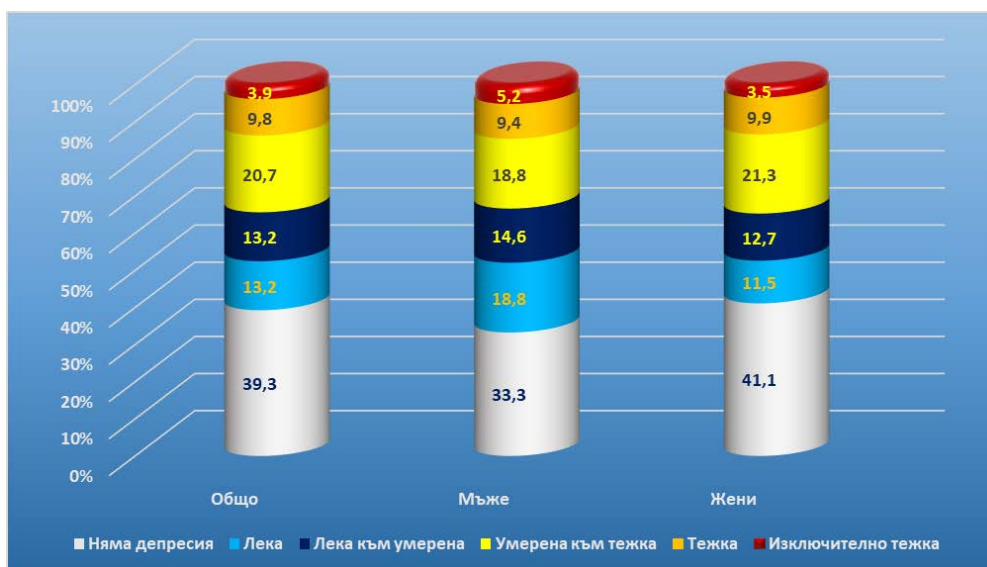
- С най-голям относителен дял (64,9%) са пациентите, които са с алел AA, т.е. хомозиготите по нормалния алел, следвани AG хетерозиготи с 30%;

По отношение честотно разпределение на пациентите по полиморфизъм MDR1 може да се каже, че то се доближава много до това на генетичен полиморфизъм COMT 1947 (Фиг. 16):

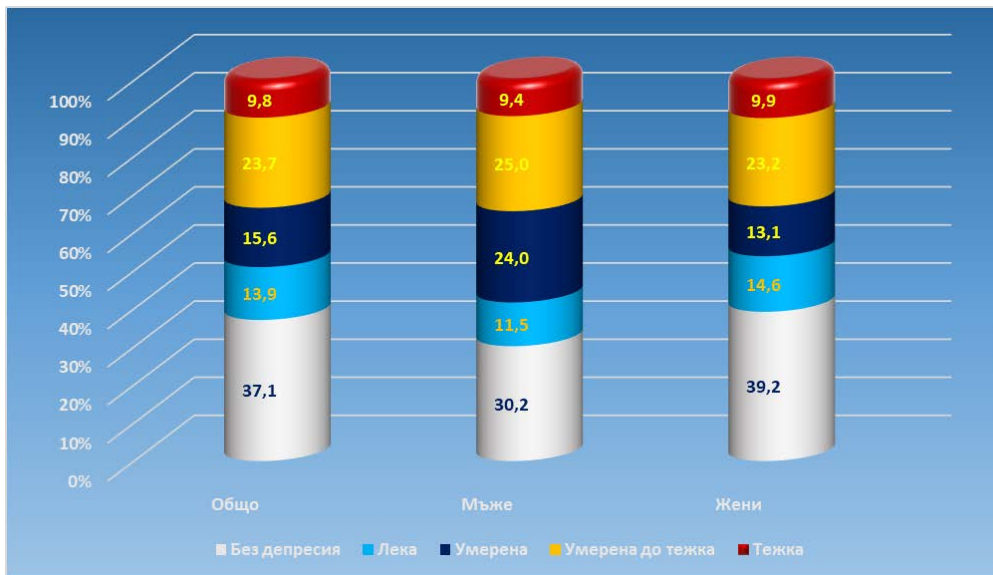
- С най-висок процент (51,7%) са хетерозиготите по алел СТ, следвани от СС хомозиготите по нормалния алел с 26,1%;



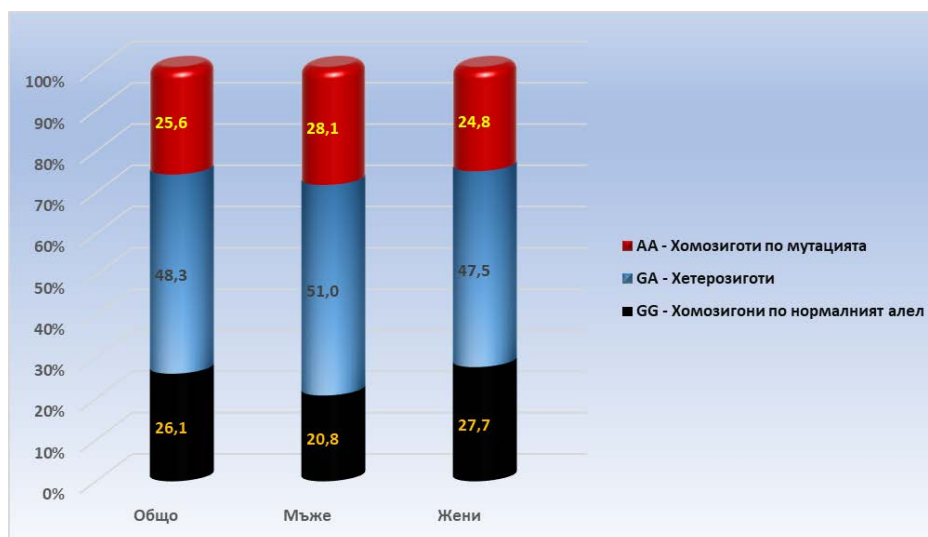
**Фигура 11: Честотно разпределение на пациентите според теста за тревожност на Тейлър**



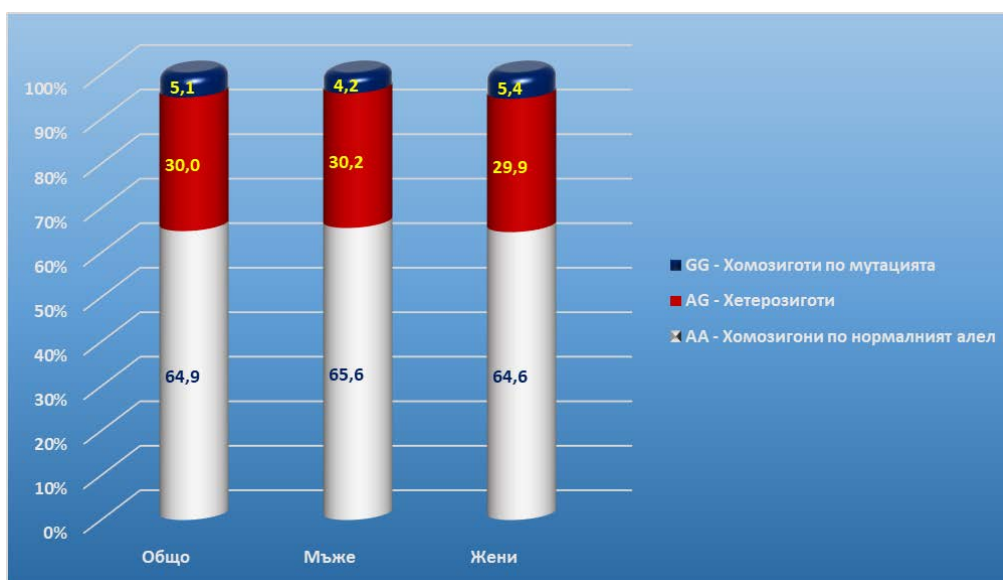
**Фигура 12: Честотно разпределение на пациентите според „Инвентара“ на Бек за депресия**



Фигура 13: Честотно разпределение на пациентите по PHQ-9 теста за депресия

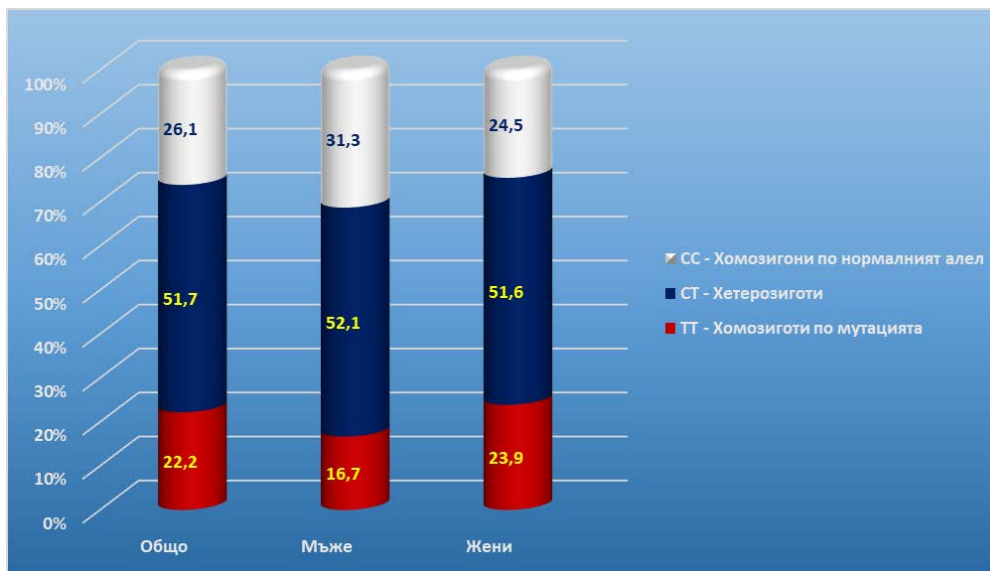


Фигура 14: Честотно разпределение на пациентите по генетичен полиморфизъм COMT 194T



Фигура 15: Честотно разпределение на пациентите по генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 194T





**Фигура 16: Честотно разпределение на пациентите по генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1**

Установихме, че с по-висок процент (70,7%) са пациентите с градско местожителство, следвани от тези живеещи на село – 29,3%, Фиг. 17 Статистически значима разлика между двата пола по този показател не беше установена.

По показателя образование получихме следните резултати:

- Най-много (53,9%) се оказват пациентите със средно образование, следвани от с висше образование магистър – 26,6%;
- Най-малко са тези с основно образование – 6,6%, като значима разлика между пациентите от двата пола се установява при три от образователните степени – мъжете са значимо повече при средните, а жените при имащите степен бакалавър и магистър, Фиг. 18.

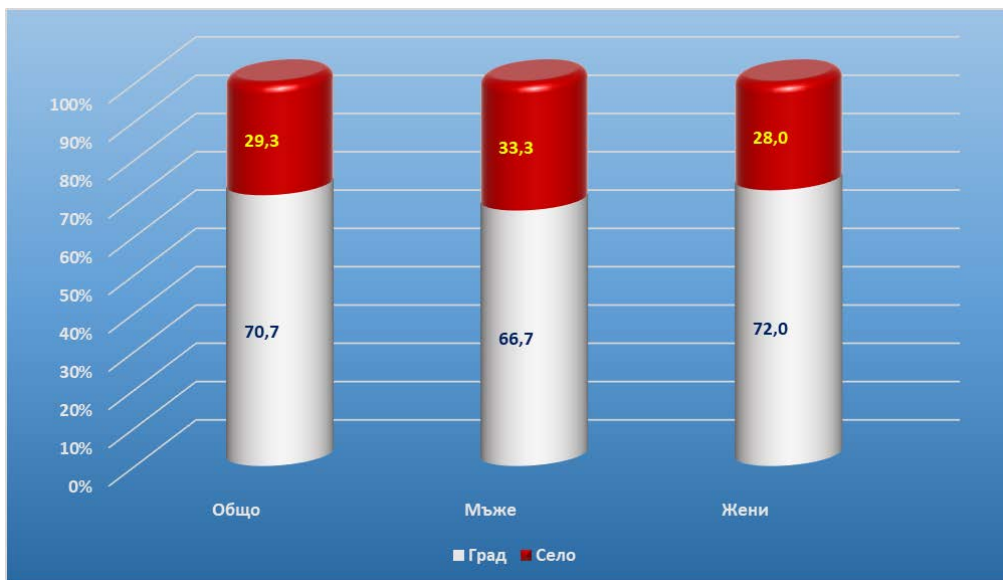
Резултатите от фиг. 19 показват, че по отношение на семейното положение:

- С най-висок процент (65,1%) са женени/омъжените пациенти/ки, следвани от разведените с 14,9%;
- Най-малко са от категорията неженен/неомъжена – 6,8%;
- Статистически достоверна разлика между пациентите от двата пола беше установена при три от категориите – мъжете са значително повече при семейните, а жените при разведените и неомъжените.
- С по-висок процент (83,4%) са пациентите, които имат родени деца, следвани от тези без деца 16,6%, като сигнификантна разлика между двата пола по този показател се изразява в по-висок процент на нямащите родени деца при жените, респективно значимо по-висок процент на имащите при мъжете, (Фиг. 20).

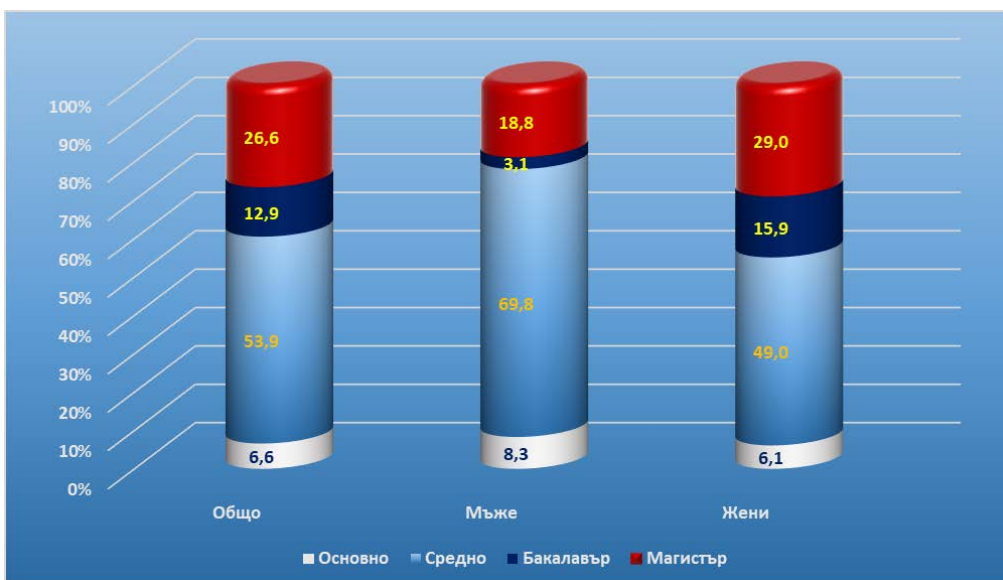
Честотното разпределение на пациентите по показателя кръвна група установи, че (Фиг. 21):

- С най-голям относителен дял (35,6%) са пациентите с кръвна група „А“, следвани от тези с нулева група – 32%;
- Съответно, най-малко са тези с „AB“ – 43 пациенти или 10,5%.

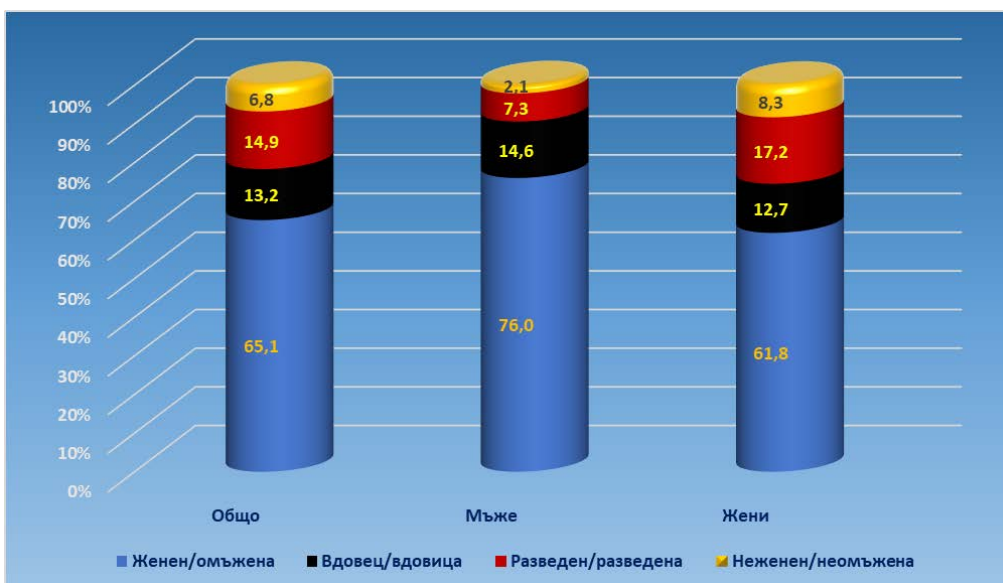
Резултатите от фиг. 22 показват, че съотношението на лекуваните пациенти в частно или държавно лечебно заведение е 3:2.



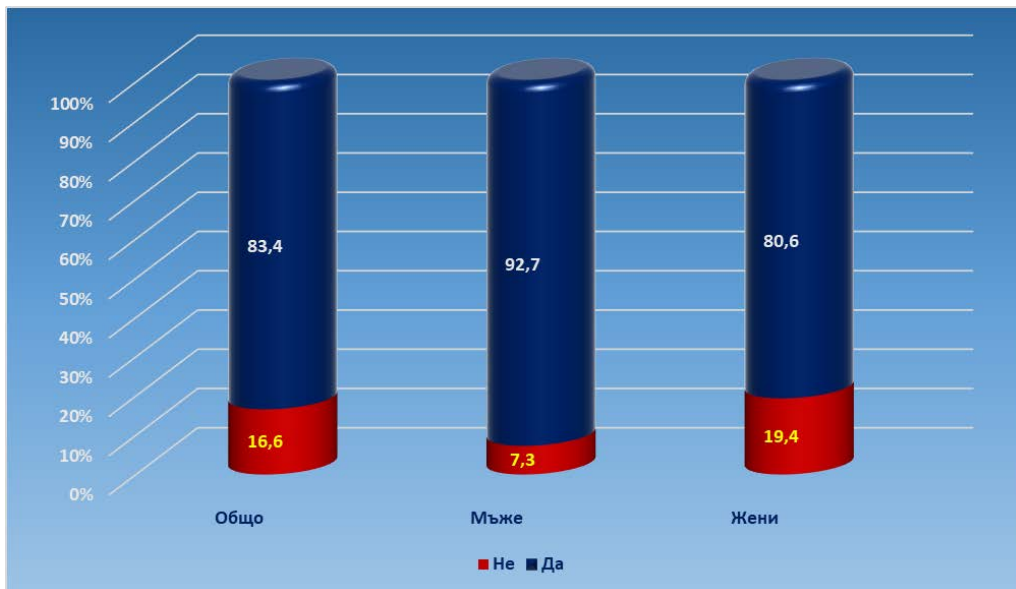
**Фигура 17: Честотно разпределение на пациентите по местожителство**



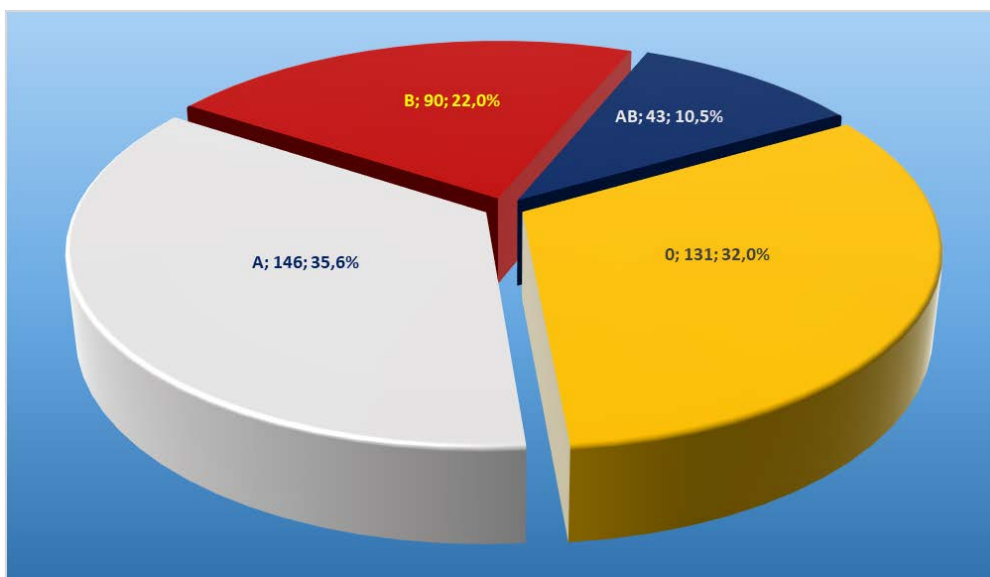
**Фигура 18: Честотно разпределение на пациентите по образование**



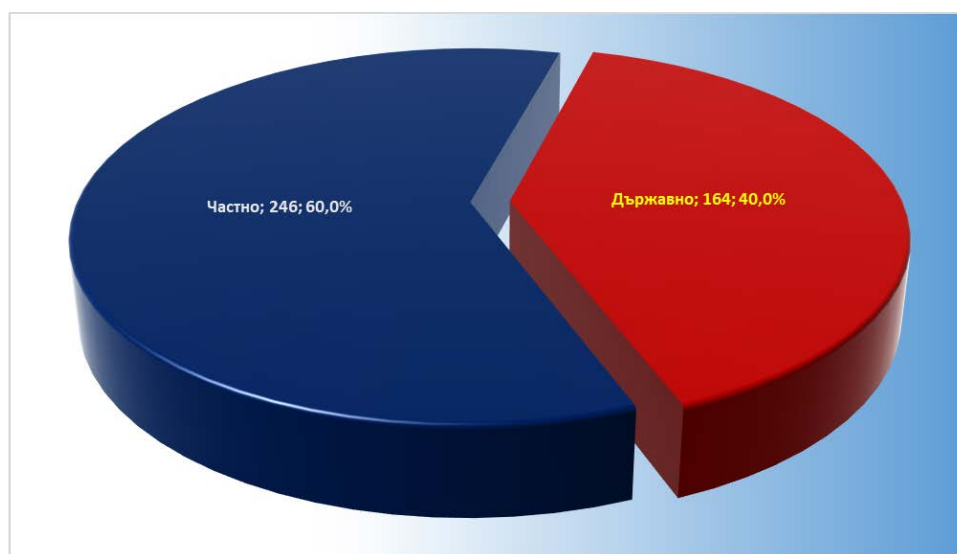
**Фигура 19: Честотно разпределение на пациентите по семейно положение**



**Фигура 20: Честотно разпределение на пациентите по наличието на родени деца**



**Фигура 21: Честотно разпределение на пациентите по кръвна група**

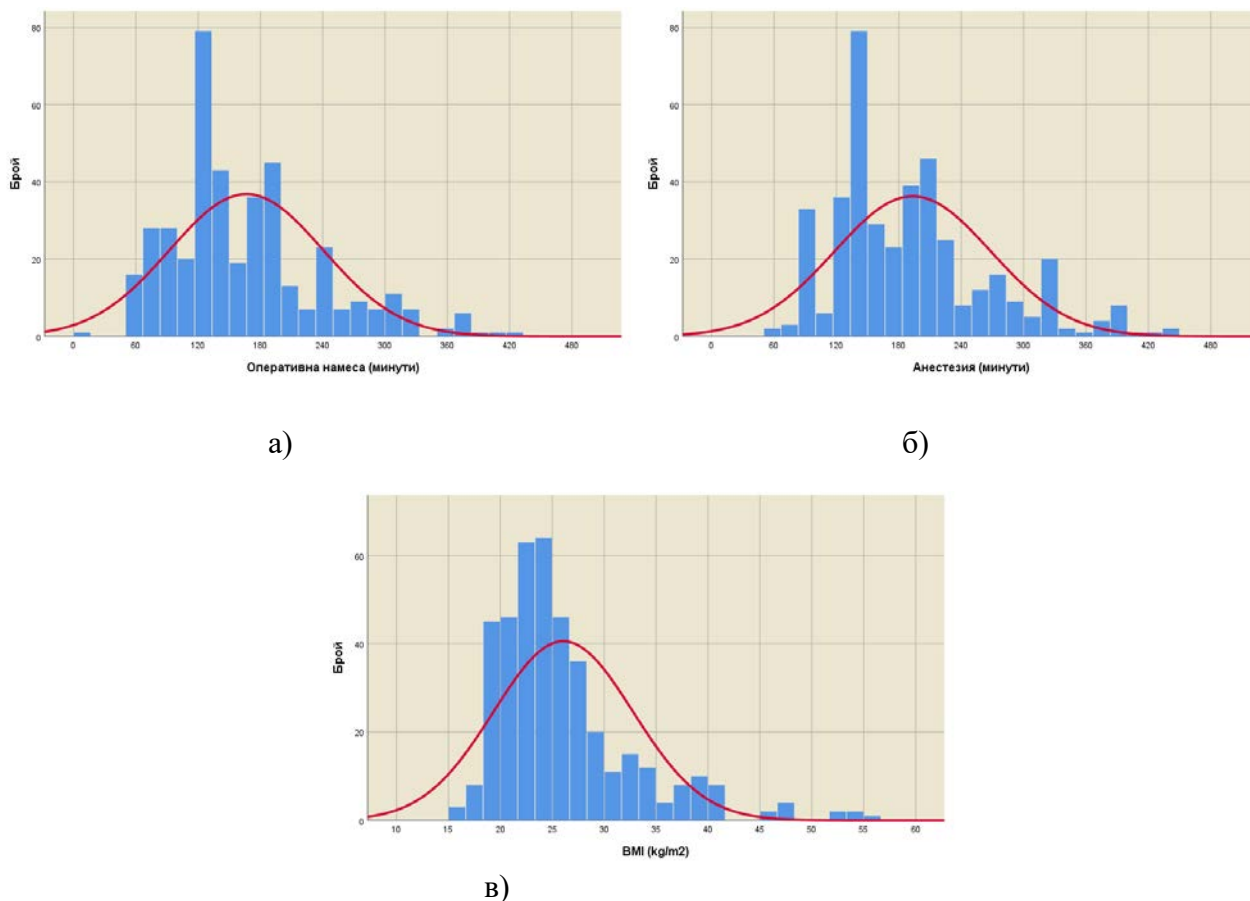


**Фигура 22: Честотно разпределение на пациентите по вид лечебно заведение**

Вариационният анализ на количествените признаци продължителност на оперативната намеса, продължителност на анестезията и ВМІ показва, че:

- И трите показателя са с честотно разпределение сигнификантно различно от нормалното, като с най-висок коефициент на вариация (44,4%) е продължителността на оперативната намеса, а с най-малка (25,8%) ВМІ (табл. 2), (фиг. 23);

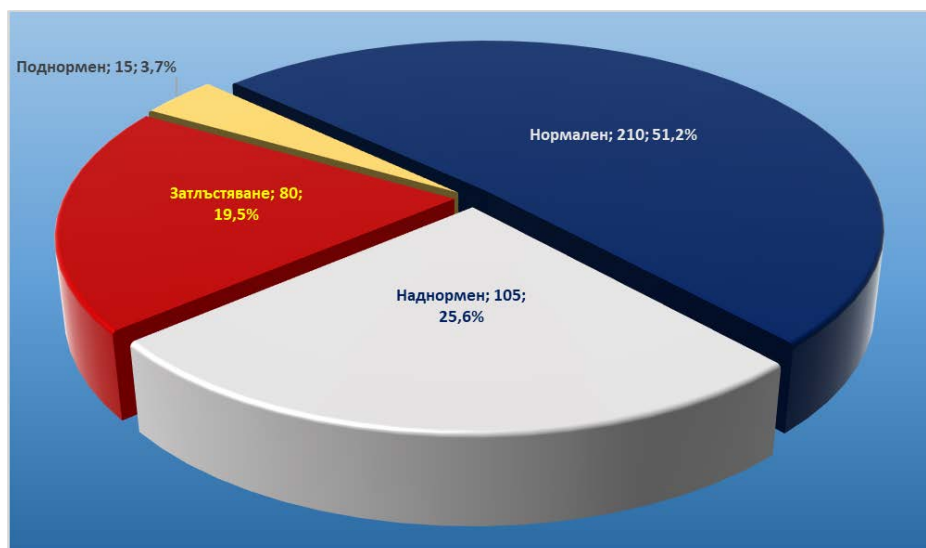
- Според четиригруповата класификация на ВМІ с най-висок процент от изследваните (51,2%) са пациентите с нормално тегло, следвани от пациентите с наднормено тегло (25,6%), а с най-малък (3,7%) – тези с поднормено тегло (фиг. 24).



**Фигура 23: Честотно разпределение на изследвания контингент по продължителност на оперативната намеса,  $p < 0,001$  (а); продължителност на анестезията,  $p < 0,001$  (б); ВМІ,  $p < 0,001$  (в)**

**Таблица 2: Вариационен анализ на изследваните количествени показатели**

Показател	n	Min	Max	$\bar{X}$	SD	Mode	V (%)
Продължителност на оперативната намеса (минути)	410	10	65	166,48	74,00	120	44,4
Продължителност на анестезията (минути)	410	420	440	193,29	75,13	150	38,9
ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	410	15,24	55,36	26,06	6,72	22	25,8



**Фигура 24: Честотно разпределение на пациентите по BMI**

**Втора задача: Да се изследва влиянието на нивото на предоперативната тревожност (тест на Тейлър) и депресия („Инвентар“ на Бек за депресия и PHQ-9 теста за депресия), върху интензивността на болката след операция (VAS - скалата за болка).**

За да се изследва влиянието на нивото на предоперативната тревожност и депресия (тест на Тейлър и PHQ-9 теста за депресия) и следоперативната депресия („Инвентар“ на Бек за депресия), върху интензивността на болката след операция (измерена чрез VAS - скалата за болка) като първа стъпка бе проведен корелационен анализ чрез който се установи, че:

- Следоперативната болка по VAS - скалата корелира еднопосочно и изразено по сила и с трите разглеждани теста, като разликата между корелационните коефициенти с трите теста е статистически нищожна (табл);
- Единствената статистически значима разлика между двата пола в силата на корелацията със следоперативната болка по VAS - скалата е при теста на Тейлър, като значимо по-висок коефициент се наблюдава при жените (табл. 3);

**Таблица 3: Корелационен анализ на зависимостта между предоперативната тревожност (тест на Тейлър), пред- и следоперативната депресия (PHQ-9 теста за депресия и „Инвентар“ на Бек за депресия) и следоперативната болка по VAS - скалата**

Показатели	Следоперативна болка по VAS - скалата			P
	Всички	Мъже	Жени	
Тест на Тейлър	0,690 <sup>***a</sup>	0,577 <sup>***a</sup>	0,714 <sup>***a</sup>	<b>0,045</b>
„Инвентар“ на Бек	0,670 <sup>***a</sup>	0,634 <sup>***a</sup>	0,698 <sup>***a</sup>	0,329
PHQ-9 тест за депресия	0,650 <sup>***a</sup>	0,600 <sup>***a</sup>	0,670 <sup>***a</sup>	0,320

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

♦ - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Като втора стъпка бе проведен сравнителен анализ на нивото на предоперативната тревожност и депресия (тест на Тейлър и PHQ-9 теста за депресия) и следоперативната депресия („Инвентар“ на Бек за депресия) при различните нива на интензивност на болката

след операция (табл. 4), който установи сигнификантно по-големи средни стойности и по трите теста при по-високите нива на следоперативната болка по VAS – скалата, както в цялата извадка, така и при двата пола.

В категориен план, зависимостта между нивото на предоперативната тревожност и депресия и интензивността на болката след операция е показана на табл. 5 , от където се вижда, че:

- При ниското ниво на теста за тревожност на Гейлър с най-висок процент е слабата по интензивност болка, при средното ниво – средната по сила болка и при високо към много високо ниво – силната болка. Допълнително трябва да се отбележи, че максималният процент на пациентите със силна болка съответства не на високото ниво на тревожност, а на средното. При мъжете описаната зависимост се повтаря, докато при жените разликата е, че максималният процент на пациентите със силна болка съответства на високото ниво на тревожност;

- При „Инвентар“ на Бек за депресия категориите са значително повече и съответната реакция на следоперативната болка по VAS - скалата корелира по доста различен начин. В цялата извадка и отделно за двата пола, при категория „Няма“ депресия статистически достоверно най-висок процент имат пациентите със слаба болка. При категория „Лека“ не се установява съществено различие в относителните дялове на трите нива на болката (слаба до липсваща, средна по интензитет и силна). При „Лека към умерена“ депресия в цялата извадка и при жените в частност с по-висок относителен дял е средната по сила болка (при мъжете разликата е статистически нищожна). На „Умерена към тежка“ депресия за цялата извадка и при жените със статистически достоверно по-високи проценти са средната и силната болка (при мъжете отново липсва сигнификантна разлика в честотното разпределение на трите вида болка- слабо до липсваща, средна по интензивност и силна). При тежката и изключително тежката депресия със значимо най-висок относителен дял е силната болка. Допълнително трябва да се отбележи, че при цялата извадка и жените максималните относителни дялове на средно и високо ниво на болката съответстват на категорията „Умерена към тежка“, докато при мъжете средната по сила болка е със най-висок процент при леката депресия, а високата – при категориите „Умерена към тежка“ и „Тежка“.

- При PHQ-9 тест за депресия категориите отново са повече и съответната реакция на следоперативната болка по VAS - скалата корелира по различен начин. И в този случай при цялата извадка и отделно за двата пола, при категория „Няма“ статистически достоверно най-висок процент имат пациентите със слаба болка. На категория „Лека“ най-често срещаната реакция е средната по сила болка в цялата извадка, силната болка при мъжете и слабата при жените, но разликата е статистически значима само при жените. Очакваното съответствие между умерената по сила депресия и средносилна болка се установява единствено за цялата извадка. При мъжете на тази категория на депресия съответства статистически еднакво разпределение на трите вида болка, а при жените средната и силната са сигнификантно повече отколкото слабата. При „Умерена до тежка депресия“ статистически достоверно най-честата реакция е средната и силната болка (без статистически значима разлика в относителните дялове). Както можеше и да се очаква пациентите с „Тежка“ депресия най-често са имали силна болка. В цялата извадка и при жените средната и силната болка са с максимални проценти при „Умерена до тежка“ депресия, докато при мъжете това е вярно само за силната болка. Средната е с максимален относителен дял при категория „Умерена“.

**Таблица 4: Анализ на влиянието на нивото на предоперативната тревожност и депресия (тест на Тейлър и PHQ-9 теста за депресия) и следоперативна депресия („Инвентар“ на Бек за депресия), върху следоперативната болка по VAS - скалата**

Извадка	Следоперативна болка по VAS - скалата	Тест на Тейлър			„Инвентар“ на Бек за депресия			PHQ-9 тест за депресия		
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
Всички	Слаба	153	5,88 <sup>a</sup>	6,79	153	9,01 <sup>a</sup>	5,76	153	4,51 <sup>a</sup>	4,33
	Средна	156	16,09 <sup>b</sup>	8,60	156	18,78 <sup>b</sup>	8,24	156	11,51 <sup>b</sup>	5,69
	Силна	101	24,75 <sup>c</sup>	12,56	101	26,70 <sup>c</sup>	11,03	101	15,39 <sup>c</sup>	6,23
Мъже	Слаба	17	6,12 <sup>a</sup>	4,44	17	6,18 <sup>a</sup>	3,19	17	3,00 <sup>a</sup>	3,16
	Средна	44	13,82 <sup>b</sup>	7,92	44	16,27 <sup>b</sup>	7,51	44	10,86 <sup>b</sup>	5,62
	Силна	35	23,17 <sup>c</sup>	13,51	35	24,26 <sup>c</sup>	11,53	35	14,31 <sup>c</sup>	6,57
Жени	Слаба	136	5,85 <sup>a</sup>	7,03	136	9,36 <sup>a</sup>	5,92	136	4,70 <sup>a</sup>	4,43
	Средна	112	16,98 <sup>b</sup>	8,72	112	19,77 <sup>b</sup>	8,34	112	11,77 <sup>b</sup>	5,72
	Силна	66	25,59 <sup>c</sup>	12,05	66	28,00 <sup>c</sup>	10,62	66	15,95 <sup>c</sup>	6,01

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

**Таблица 5: Анализ на влиянието на нивото на предоперативната тревожност и пред- и следоперативната депресия върху следоперативната болка по VAS - скалата**

Тестове	Нива на тревожност и депресия		Честота	Всички			Мъже			Жени		
				Следоперативна болка по VAS - скалата								
				Слаба	Средна	Силна	Слаба	Средна	Силна	Слаба	Средна	Силна
Тест на Тейлър (тревожност)	Ниско	Брой	113	30	11	11	9	4	102	21	7	
		%	73,9 <sup>a</sup>	19,2 <sup>b</sup>	10,9 <sup>b</sup>	64,7 <sup>a</sup>	20,5 <sup>b</sup>	11,4 <sup>b</sup>	75,0 <sup>a</sup>	18,8 <sup>b</sup>	10,6 <sup>b</sup>	
	Средно	Брой	37	105	46	6	30	17	31	75	29	
%		24,2 <sup>a</sup>	67,3 <sup>b</sup>	45,5 <sup>c</sup>	35,3 <sup>a</sup>	68,2 <sup>bc</sup>	48,6 <sup>ac</sup>	22,8 <sup>a</sup>	67,0 <sup>b</sup>	43,9 <sup>c</sup>		
Високо към много високо	Брой	3	21	44	0	5	14	3	16	30		
	%	2,0 <sup>a</sup>	13,5 <sup>b</sup>	43,6 <sup>c</sup>	0,0 <sup>a</sup>	11,4 <sup>a</sup>	40,0 <sup>b</sup>	2,2 <sup>a</sup>	14,3 <sup>b</sup>	45,5 <sup>c</sup>		
„Инвентар“ на Бек за депресия	Няма	Брой	118	30	13	16	10	6	102	20	7	
		%	77,1 <sup>a</sup>	19,2 <sup>b</sup>	12,9 <sup>b</sup>	94,1 <sup>a</sup>	22,7 <sup>b</sup>	17,1 <sup>b</sup>	75,0 <sup>a</sup>	17,9 <sup>b</sup>	10,6 <sup>b</sup>	
	Лека	Брой	20	26	8	1	12	5	19	14	3	
		%	13,1 <sup>a</sup>	16,7 <sup>a</sup>	7,9 <sup>a</sup>	5,9 <sup>a</sup>	27,3 <sup>a</sup>	14,3 <sup>a</sup>	14,0 <sup>a</sup>	12,5 <sup>a</sup>	4,5 <sup>a</sup>	
	Лека умерена	Брой	7	41	6	0	11	3	7	30	3	
		%	4,6 <sup>a</sup>	26,3 <sup>b</sup>	5,9 <sup>a</sup>	0,0 <sup>a</sup>	25,0 <sup>a</sup>	8,6 <sup>a</sup>	5,1 <sup>a</sup>	26,8 <sup>b</sup>	4,5 <sup>a</sup>	
	Умерена тежка	Брой	6	48	31	0	10	8	6	38	23	
		%	3,9 <sup>a</sup>	30,8 <sup>b</sup>	30,7 <sup>b</sup>	0,0 <sup>a</sup>	22,7 <sup>a</sup>	22,9 <sup>a</sup>	4,4 <sup>a</sup>	33,9 <sup>b</sup>	34,8 <sup>b</sup>	
Тежка	Брой	1	11	28	0	1	8	1	10	20		
	%	0,7 <sup>a</sup>	7,1 <sup>b</sup>	27,7 <sup>c</sup>	0,0 <sup>ac</sup>	2,3 <sup>bc</sup>	22,9 <sup>bc</sup>	0,7 <sup>a</sup>	8,9 <sup>b</sup>	30,3 <sup>c</sup>		
Изключително тежка	Брой	1	0	15	0	0	5	1	0	10		
%	0,7 <sup>a</sup>	0,0 <sup>a</sup>	14,9 <sup>c</sup>	0,0 <sup>ac</sup>	0,0 <sup>bc</sup>	14,3 <sup>bc</sup>	0,7 <sup>a</sup>	0,0 <sup>a</sup>	15,2 <sup>b</sup>			
PHQ-9 тест за депресия	Няма	Брой	112	29	11	15	9	5	97	20	6	
		%	73,2 <sup>a</sup>	18,6 <sup>b</sup>	10,9 <sup>b</sup>	88,2 <sup>a</sup>	20,5 <sup>b</sup>	14,3 <sup>b</sup>	71,3 <sup>a</sup>	17,9 <sup>b</sup>	9,1 <sup>b</sup>	
	Лека	Брой	24	25	8	0	6	5	24	19	3	
		%	15,7 <sup>a</sup>	16,0 <sup>bc</sup>	7,9 <sup>ac</sup>	0,0 <sup>a</sup>	13,6 <sup>a</sup>	14,3 <sup>a</sup>	17,6 <sup>a</sup>	17,0 <sup>a</sup>	4,5 <sup>b</sup>	
	Умерена	Брой	8	42	14	2	16	5	6	26	9	
		%	5,2 <sup>a</sup>	26,9 <sup>b</sup>	13,9 <sup>c</sup>	11,8 <sup>a</sup>	36,4 <sup>a</sup>	14,3 <sup>a</sup>	4,4 <sup>a</sup>	23,2 <sup>b</sup>	13,6 <sup>b</sup>	
Умерена тежка	Брой	5	56	36	0	13	11	5	43	25		
	%	3,3 <sup>a</sup>	35,9 <sup>b</sup>	35,6 <sup>b</sup>	0,0 <sup>a</sup>	29,5 <sup>b</sup>	31,4 <sup>b</sup>	3,7 <sup>a</sup>	38,4 <sup>b</sup>	37,9 <sup>b</sup>		
Тежка	Брой	4	4	32	0	0	9	4	4	23		
%	2,6 <sup>a</sup>	2,6 <sup>a</sup>	31,7 <sup>b</sup>	0,0 <sup>ac</sup>	0,0 <sup>a</sup>	25,7 <sup>bc</sup>	2,9 <sup>a</sup>	3,6 <sup>a</sup>	34,8 <sup>b</sup>			

\* - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)



**Трета задача: Да се направи оценка на честотата на генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 118 A>G (според алелите AA, AG, GG), на генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG), както и на полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT), и тяхното влияние върху интензивността на следоперативната болка (VAS- скалата за болка).**

На табл. 6 се вижда, че:

- С най-голям относителен дял (64,9%) при генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 е алелът AA, следван от AG с 30% и на последно място от GG с 5,1%, като при нито един от алелите не се установява разлика в честотното им разпределение по отношение на двата пола.

- При генетичния полиморфизъм COMT 1947 с най-голям относителен дял (48,3%) е алелът GA, следван от GG с 26,1% и на последно място от AA с 25,6%. Тук също липсва значима разлика между двата пола в честотното разпределение по алели.

- С най-голям относителен дял (51,7%) при полиморфизма MDR1 е алелът CT, следван от CC с 26,1% и TT с 22,2%. Отново се доказва, че няма статистически достоверна разлика между двата пола в честотното разпределение по алелите.

- При генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 (общо, мъже и жени) по-ниска средна стойност на следоперативната болка по VAS – скалата се оказват пациентите с алел AA спрямо тези с останалите два алела, които не се различават статистически помежду си по своите средни стойности;

- При генетичния полиморфизъм COMT 1947 (цяла извадка) достоверно по-ниска средна стойност на болката имат пациентите с алел GG спрямо останалите два алела, които обаче не се различават по своите средни стойности. Прави впечатление, че при изследваните мъже средната стойност на пациентите с алел GG е по-ниска от тези на мъжете с алел GA но не и от тази на изследваните лица с алел AA, чиято средна стойност не се различава статистически от тези с останалите два алела. При жените разликата между средните стойности на имащите трите алела е статистически нищожна;

- При MDR1 генетичният полиморфизъм (цяла извадка) сигнификантно по-висока средна стойност имат пациентите притежаващи алел CC спрямо тези с останалите два алела, които не се различават статистически по своите средни стойности. Мъжете с алел CC имат по-високи стойности спрямо пациентите с алел CT, не и от тези с алел TT, чиито стойности не се различават статистически от тези с останалите два алела. Жените с алел CC имат по-висока средна стойност спрямо пациентките с алел TT, но не и от тези с алел CT, чиято средна стойност също не се различава статистически от тези с останалите два алела.

**Таблица 6: Честотно разпределение на пациентите по видовете полиморфизъм и полова принадлежност**

Вид полиморфизъм	Алели	Честота	Мъже	Жени	P	Общо
SNP OPRM1	AA	Брой	63	203	0,889	266
		%	65,6	64,6		64,9
	AG	Брой	29	94		123
		%	30,2	29,9		30,0
	GG	Брой	4	17		21
		%	4,2	5,4		5,1
COMT 1947	GG	Брой	20	87	0,399	107
		%	20,8	27,7		26,1
	GA	Брой	49	149		198
		%	51,0	47,5		48,3
	AA	Брой	27	78		105
		%	28,1	24,8		25,6
MDR1	TT	Брой	16	75	0,223	91
		%	16,7	23,9		22,2
	CT	Брой	50	162		212
		%	52,1	51,6		51,7
	CC	Брой	30	77		107
		%	31,3	24,5		26,1

**Четвърта задача:** Да се изследва **взаимовръзката SNP 118 A>G на гена OPRM1 (според алелите AA, AG, GG), генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG) и полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT) и предоперативното и следоперативно психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност, „Инвентар“ на Бек за депресия и PHQ-9 тест за депресия).**

Анализът на взаимовръзката между видовете полиморфизъм и предоперативното психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност) показва, че (табл. 7):

- При генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 (общо, мъже и жени) по-ниска средна стойност на тревожността по Тейлър имат пациентите с алел AA спрямо тези с другите два алела, които не се различават статистически помежду си по своите средни стойности;

- При генетичния полиморфизъм COMT 1947 (цяла извадка) по-ниска средна стойност на тревожност имат пациентите с алел GG спрямо останалите два алела, които също не се различават статистически помежду си по своите средни стойности. При мъжете разликата между средните стойности при трите алела е статистически нищожна, докато при жените средната стойност на тези от тях, които са с алел AA е по-висока от тези на пациентите с останалите два алела, чиито средни стойности както и при мъжете не се различават статистически помежду си;

- При третия генетичен полиморфизъм MDR1ABCB1 (цяла извадка и при жените) статистически достоверно по-висока средна стойност имат пациентите с алел CC спрямо тези с алел TT, и по-ниска спрямо тези от тях с алел CT, чиято средна стойност не се различава статистически от тези с останалите два алела. При мъжете разликата между средните стойности при трите алела е статистически нищожна.

Анализът на взаимовръзката между видовете полиморфизъм и следоперативното психологическо състояние на пациентите („Инвентар“ на Бек за депресия) показва, че (табл. 8):

- При генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 (общо, мъже и жени) по-ниска средна стойност на депресия имат пациентите с алел AA спрямо тези с останалите два алела, които не се различават статистически помежду си по своите средни стойности;

- При извършеният анализ установихме, че генетичния полиморфизъм COMT 1947 (цяла извадка и жени) статистически достоверно по-ниска средна стойност на депресия проявиха пациентите с алел GG спрямо тези с останалите два алела, като при пациентите от мъжки пол средната стойност на алел GA по-висока от тази на болните с алел GG, но не и от тази на пациентите с алел AA, чиято средна стойност не се различава статистически от тези на имащите другите два алела;

Доказахме, че при генетичен полиморфизъм MDR1 (цяла извадка, мъже и жени) статистически значима разлика между средните стойности на „Инвентара“ на Бек за депресия липсват.

Анализът на взаимовръзката между видовете генетичен полиморфизъм и предоперативното психологическо състояние на пациентите (PHQ-9 тест за депресия) показва, че (табл. 9):

- При генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (общо, мъже и жени) по-ниска средна стойност на PHQ-9 теста имат пациентите с алел AA спрямо тези с останалите два алела, които не се различават статистически помежду си по своите средни стойности;

- При втория генетичния полиморфизъм COMT 1947 (цяла извадка) статистически достоверно по-ниска средна стойност на PHQ-9 теста имат пациентите с алел GG спрямо имащите другите два алела. GA и AA алелите не се различават статистически помежду си по своите средни стойности. При мъжете прави впечатление, че разликата между средните стойности на пациентите с трите алела е статистически нищожна, докато при жените средната стойност на онези от тях, които са с алел AA е сигнификантно по-висока от тези с останалите два алела, чиито средни стойности не се различават статистически помежду си;

- При третия генетичен полиморфизъм MDR1 (цяла извадка и жени) се установява, че с по-висока средна стойност са пациентите с алел CC спрямо тези с алел TT, но не и спрямо тези с алел CT, чиято средна стойност не се различава статистически от тези с останалите два алела. При мъжете разликата между средните стойности на пациентите с трите вида алели е статистически нищожна.

**Таблица 7: Анализ на взаимовръзката между видовете полиморфизъм и предоперативното психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност)**

Вид полиморфизъм	Алели	Общо			Мъже			Жени		
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
SNP OPRM1	AA	266	12,04 <sup>a</sup>	9,78	63	12,19 <sup>a</sup>	8,26	203	11,99 <sup>a</sup>	10,22
	AG	123	18,47 <sup>b</sup>	13,81	29	23,14 <sup>b</sup>	12,87	94	17,03 <sup>b</sup>	13,83
	GG	21	20,76 <sup>b</sup>	13,47	4	21,00	22,61	17	20,71 <sup>b</sup>	11,44
COMT 1947	GG	107	11,29 <sup>a</sup>	8,86	20	11,80 <sup>a</sup>	6,69	87	11,17 <sup>a</sup>	9,32
	GA	198	15,21 <sup>b</sup>	12,83	49	18,51 <sup>a</sup>	13,31	149	14,12 <sup>ac</sup>	12,53
	AA	105	16,10 <sup>b</sup>	11,75	27	14,07 <sup>a</sup>	10,34	78	16,81 <sup>bc</sup>	12,19
MDR1	TT	91	12,77 <sup>a</sup>	10,20	16	15,88 <sup>a</sup>	9,72	75	12,11 <sup>a</sup>	10,24
	CT	212	14,08 <sup>ac</sup>	12,09	50	15,04 <sup>a</sup>	11,16	162	13,79 <sup>ac</sup>	12,38
	CC	107	16,47 <sup>bc</sup>	12,16	30	17,23 <sup>a</sup>	13,49	77	16,17 <sup>bc</sup>	11,69

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - групите без статистическа представителност не участват в анализа

**Таблица 8: Анализ на взаимовръзката между видовете полиморфизъм и следоперативното психологическо състояние на пациентите („Инвентар“ на Бек за депресия)**

Вид полиморфизъм	Алели	Общо			Мъже			Жени		
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
SNP OPRM1	AA	266	14,94 <sup>a</sup>	9,11	63	14,25 <sup>a</sup>	8,57	203	15,16 <sup>a</sup>	9,28
	AG	123	20,77 <sup>b</sup>	12,47	29	23,72 <sup>b</sup>	11,49	94	19,86 <sup>b</sup>	12,68
	GG	21	22,62 <sup>b</sup>	12,31	4	21,00	16,99	17	23,00 <sup>b</sup>	11,59
COMT 1947	GG	107	13,95 <sup>a</sup>	8,70	20	12,90 <sup>a</sup>	7,89	87	14,20 <sup>a</sup>	8,90
	GA	198	17,97 <sup>b</sup>	11,57	49	19,90 <sup>bc</sup>	11,62	149	17,34 <sup>b</sup>	11,52
	AA	105	18,60 <sup>b</sup>	10,61	27	16,19 <sup>ac</sup>	9,87	78	19,44 <sup>b</sup>	10,78
MDR1	TT	91	15,91 <sup>a</sup>	10,32	16	17,50 <sup>a</sup>	10,97	75	15,57 <sup>a</sup>	10,22
	CT	212	16,94 <sup>a</sup>	10,83	50	16,96 <sup>a</sup>	10,72	162	16,94 <sup>a</sup>	10,89
	CC	107	18,36 <sup>a</sup>	11,03	30	18,07 <sup>a</sup>	10,96	77	18,48 <sup>a</sup>	11,12

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - групите без статистическа представителност не участват в анализа

**Таблица 9: Анализ на взаимовръзката между видовете полиморфизъм и предоперативното психологическо състояние на пациентите (PHQ-9 тест за депресия)**

Вид полиморфизъм	Алели	Общо			Мъже			Жени		
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
SNP OPRM1	AA	266	8,69 <sup>a</sup>	6,27	63	9,00 <sup>a</sup>	5,97	203	8,60 <sup>a</sup>	6,36
	AG	123	11,84 <sup>b</sup>	7,46	29	14,38 <sup>b</sup>	6,60	94	11,05 <sup>b</sup>	7,57
	GG	21	12,95 <sup>b</sup>	8,35	4	11,50	12,15	17	13,29 <sup>b</sup>	7,67
COMT 1947	GG	107	8,07 <sup>a</sup>	5,84	20	8,55 <sup>a</sup>	5,77	87	7,95 <sup>a</sup>	5,88
	GA	198	10,16 <sup>b</sup>	7,30	49	12,08 <sup>a</sup>	7,07	149	9,53 <sup>a</sup>	7,29
	AA	105	11,10 <sup>b</sup>	6,93	27	9,89 <sup>a</sup>	6,84	78	11,51 <sup>b</sup>	6,95
MDR1	TT	91	8,81 <sup>a</sup>	6,72	16	10,00 <sup>a</sup>	7,55	75	8,56 <sup>a</sup>	6,56
	CT	212	9,81 <sup>ac</sup>	6,95	50	10,92 <sup>a</sup>	6,65	162	9,47 <sup>ac</sup>	7,03
	CC	107	10,82 <sup>bc</sup>	6,98	30	10,80 <sup>a</sup>	7,00	77	10,83 <sup>bc</sup>	7,02

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - групите без статистическа представителност не участват в анализа

**Пета задача:** Да се направи оценка на връзката между предоперативното и следоперативно психологично състояние на пациентите (Тейлър, Бек и PHQ-9 теста за депресия) с генетичният полиморфизъм SNP 118 A>G на гена OPRM1 (според алелите AA, AG, GG), генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG) и полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT), VAS- скалата за болка и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху честотата и вида на възникналите в резултат на приложеното обезболяване усложнения (гадене, повръщане, дихателна депресия и сърдечно- съдови усложнения).

За да се направи оценка на връзката между предоперативното и следоперативно психологично състояние на пациентите (Тейлър, Бек и PHQ-9 теста за депресия) със следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложените обезболявания за 24 часа, като първа стъпка бе проведен корелационен анализ (табл. 10), според който:

- Броят на приложеното обезболяване за 24 часа корелира правопрпорционално и изразено по сила с резултатите от трите разглеждани теста и следоперативната болка по VAS - скалата, като разликата между корелационните коефициенти с трите теста е статистически нищожна, а корелационният коефициент със следоперативната болка по VAS - скалата е сигнификантно по-висок от тези с трите теста за цялата извадка и за жените, а при мъжете само с теста на Тейлър;

- Статистически достоверни разлики между двата пола в силата на корелацията се установяват при теста на Тейлър, „Инвентара“ на Бек и следоперативната болка по VAS – скалата, като значимо по-високи коефициенти се наблюдават при жените;

- Диаграмите на разсейване на фиг. 25 и 29 потвърждават количествената оценка на установената корелация.

От табл. 11 става ясно, че:

- При **генетичния полиморфизъм SNP OPRM1** (общо за изследваните леца и жени) сигнификантно по-ниска средна стойност на броя на приложеното обезболяване за 24 часа имат пациентите с алел AA спрямо останалите два алела, които не се различават статистически помежду си по своите средни стойности. При мъжете разликата между средните стойности на броя обезболявания при алели AA и AG е статистически нищожна;

- При **генетичния полиморфизъм COMT 1947** (цяла извадка и жени) - разликата между средните стойности на броя обезболявания при имащите трите алела е статистически нищожна. При мъжете средната стойност на тези от тях, които имат алел GG е сигнификантно по-ниска от тази на пациентите с алел GA но не и от мъжете с алел AA, която не се различава статистически от тези на притежаващи другите два алела;

- При **MDR1** (цяла извадка) – значимо по-висока средна стойност имат пациентите с алел CC спрямо тези с другите два алела, които не се различават статистически помежду. Мъжете и жените с алел CC имат по-високи средни стойности на приложеното обезболяване за 24 часа, спрямо пациентите с алел TT, не и от тези с алел CT, чиито средни стойности не се различават статистически от тези на имащите останалите два алела.

Анализът на зависимостта между предоперативното и следоперативно психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното



обезболяване за 24 часа върху възникването на гадене в резултат на приложеното обезболяване показва, че (табл. 12):

- **В цялата извадка и при жените** всички изследвани показатели (VAS-скала, пред- и следоперативно психологическо състояние, брой на обезболяванията за 24 часа) имат сигнификантно по-високи средни стойности при пациентите с възникнало гадене;

- **При мъжете** средните стойности на изследваните показатели (VAS-скала, пред- и следоперативно психологическо състояние, брой на обезболяванията за 24 часа) са по-високи при пациентите получили гадене, но единствено при броя на обезболяванията разликата е статистически значима.

Проведеният анализ на зависимостта между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху възникването на повръщане в резултат на приложеното обезболяване показва, че (табл. 13):

- **В цялата извадка и при жени**, всички изследвани показатели (VAS-скала, пред- и следоперативно психологическо състояние, брой на обезболяванията за 24 часа) имат сигнификантно по-високи средни стойности при пациентите с възникнало повръщане;

- **При мъжете** в проучването, средните стойности на изследваните показатели са по-високи при пациентите получили повръщане, но само при следоперативната болка по VAS - скалата и броя на обезболяванията разликата е статистически значима.

Анализът на зависимостта между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху възникването на дихателна депресия в резултат на приложеното обезболяване показва, че (табл. 14):

- **В цялата извадка и жени** всички изследвани показатели имат статистически достоверно по-високи средни стойности при пациентите с възникнала дихателна депресия;

- **При пациентите от мъжки пол** средните стойности на изследваните показатели са по-високи при тези от тях, които са получили дихателна депресия, но разликите нямат статистическа значимост.

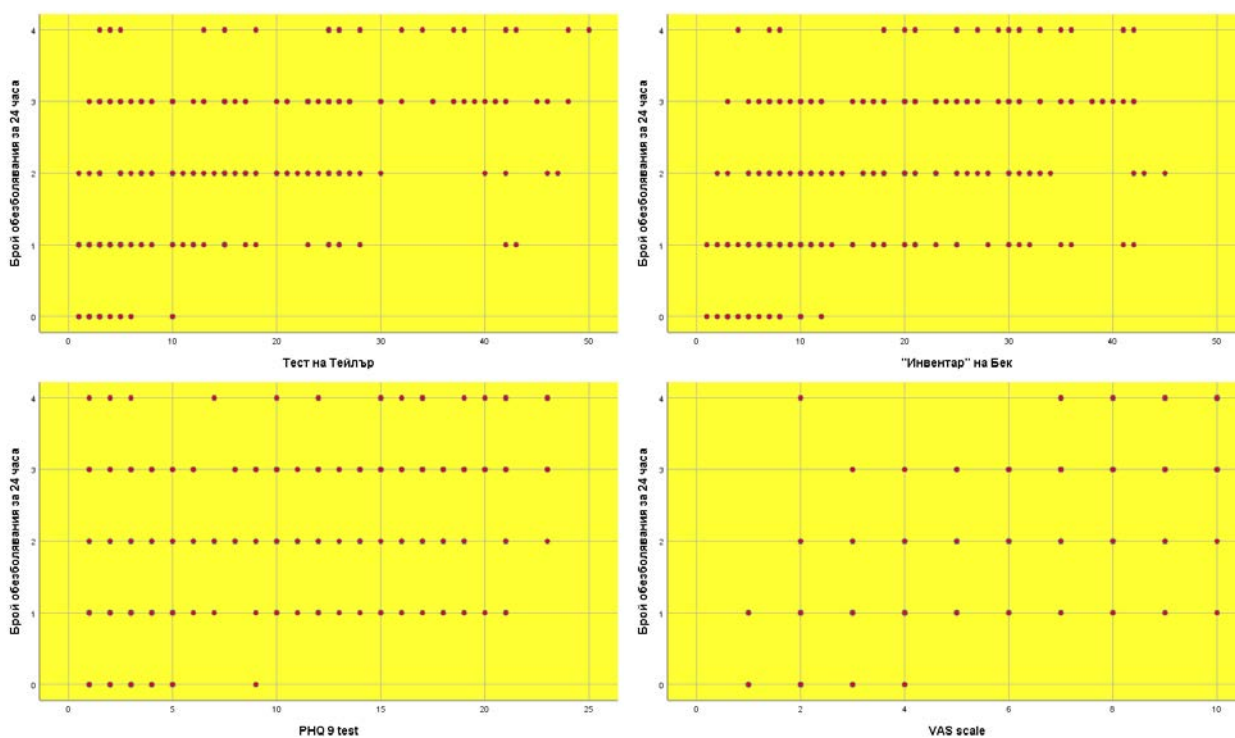
Проведеният анализ на зависимостта между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху възникването на сърдечно-съдови усложнения в резултат на приложеното обезболяване показва, че (табл. 15) **както при цялата извадка, така и при двата пола поотделно**, всички изследвани показатели имат сигнификантно по-високи средни стойности при пациентите с възникнали сърдечно-съдови усложнения.

**Таблица 10: Корелационен анализ между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа**

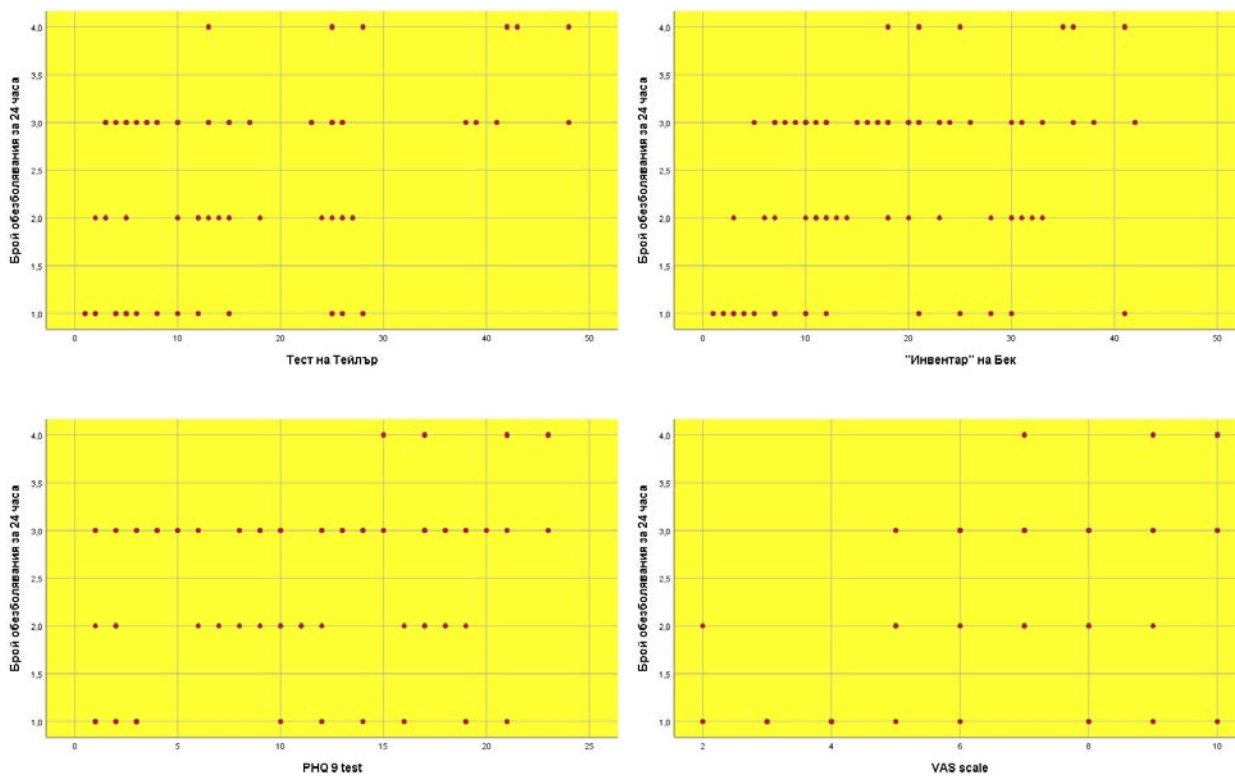
Показатели	Брой приложеното обезболяване за 24 часа			P
	Всички	Мъже	Жени	
Тест на Тейлър	0,577 <sup>***a</sup>	0,336 <sup>**a</sup>	0,628 <sup>***a</sup>	<b>0,001</b>
„Инвентар“ на Бек	0,554 <sup>***a</sup>	0,415 <sup>***ac</sup>	0,592 <sup>***a</sup>	<b>0,043</b>
PHQ-9 тест за депресия	0,546 <sup>***a</sup>	0,423 <sup>***ac</sup>	0,581 <sup>***a</sup>	0,072
Следоперативна болка по VAS - скалата	0,780 <sup>***b</sup>	0,591 <sup>***bc</sup>	0,800 <sup>***b</sup>	<b>&lt;0,001</b>

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$

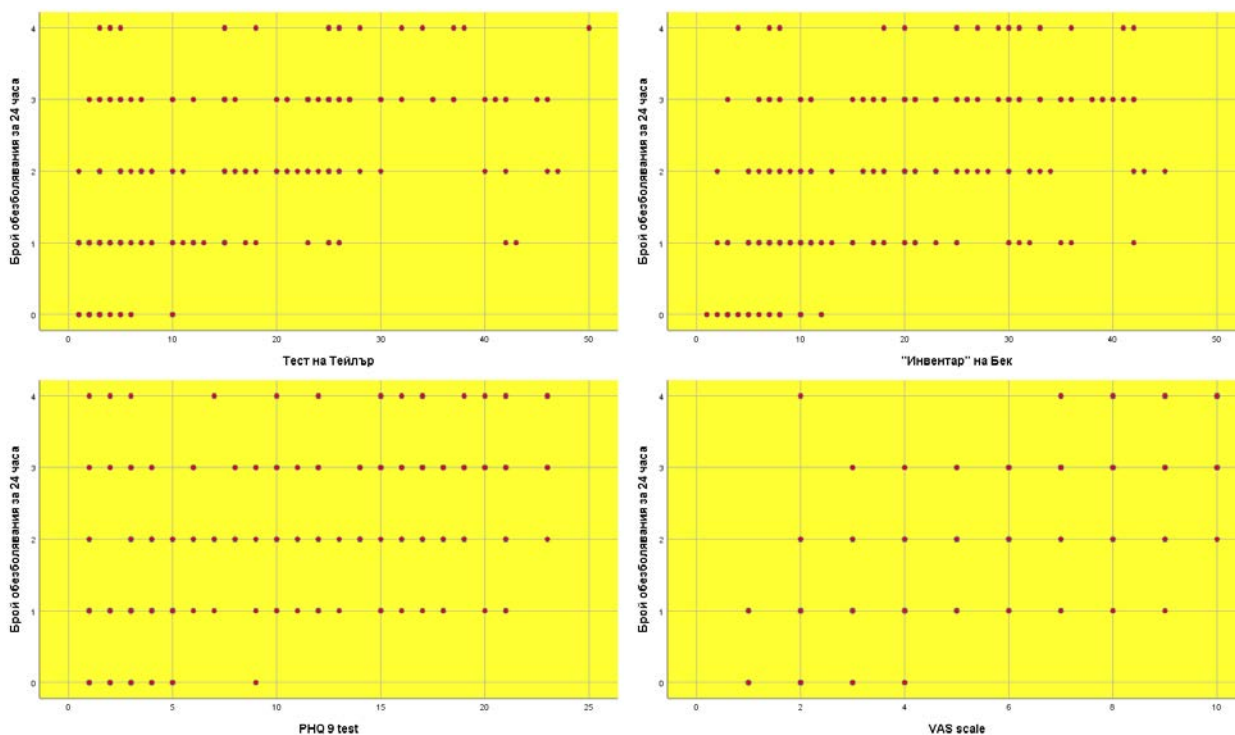
♦ - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )



**Фигура 25: Диаграми на разсейване между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа – цяла извадка**



а



б

**Фигура 26: Диаграми на разсейване между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа – а) мъже, б) жени**

**Таблица 11: Анализ на взаимовръзката между видовете полиморфизъм и броя на приложеното обезболяване за 24 часа**

Вид полиморфизъм	Алели	Общо			Мъже			Жени		
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD
SNP OPRM1	AA	266	1,86 <sup>a</sup>	1,04	63	2,29 <sup>a</sup>	0,87	203	1,73 <sup>a</sup>	1,05
	AG	123	2,23 <sup>b</sup>	1,17	29	2,62 <sup>a</sup>	1,01	94	2,11 <sup>b</sup>	1,20
	GG	21	2,38 <sup>b</sup>	1,12	4	2,50 <sup>a</sup>	1,29	17	2,35 <sup>b</sup>	1,11
COMT 1947	GG	107	1,83 <sup>a</sup>	1,01	20	2,15 <sup>a</sup>	0,67	87	1,76 <sup>a</sup>	1,07
	GA	198	2,05 <sup>a</sup>	1,17	49	2,57 <sup>bc</sup>	1,02	149	1,88 <sup>a</sup>	1,16
	AA	105	2,08 <sup>a</sup>	1,03	27	2,26 <sup>ac</sup>	0,90	78	2,01 <sup>a</sup>	1,08
MDR1	TT	91	1,76 <sup>a</sup>	1,05	16	2,06 <sup>a</sup>	0,93	75	1,69 <sup>a</sup>	1,07
	CT	212	1,96 <sup>a</sup>	1,12	50	2,34 <sup>ac</sup>	0,94	162	1,85 <sup>ac</sup>	1,15
	CC	107	2,28 <sup>b</sup>	1,04	30	2,67 <sup>bc</sup>	0,88	77	2,13 <sup>bc</sup>	1,07

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

**Таблица 12: Анализ на зависимостта между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху възникването на гадене в резултат на приложеното обезболяване**

Извадка	Показател	Гадене						P
		Не			Да			
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Всички	Тест наТейлър	146	9,84	10,61	264	16,95	11,62	<0,001
	„Инвентар“ на Бек за депресия	146	12,67	9,75	264	19,53	10,56	<0,001
	RHQ-9 тест за депресия	146	6,92	6,61	264	11,48	6,57	<0,001
	Следоперативна болка по VAS скалата	146	3,84	2,56	264	6,41	2,12	<0,001
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	146	1,31	1,00	264	2,38	0,95	<0,001
Мъже	Тест наТейлър	25	15,20	12,73	71	16,10	11,33	0,552
	„Инвентар“ на Бек за депресия	25	16,20	12,20	71	17,82	10,23	0,252
	RHQ-9 тест за депресия	25	9,80	7,98	71	11,06	6,43	0,380
	Следоперативна болка по VAS скалата	25	6,04	2,30	71	6,96	1,94	0,054
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	25	1,96	1,06	71	2,55	0,84	0,010
Жени	Тест наТейлър	121	8,73	9,82	193	17,26	11,74	<0,001
	„Инвентар“ на Бек за депресия	121	11,94	9,06	193	20,16	10,63	<0,001
	RHQ-9 тест за депресия	121	6,32	6,16	193	11,63	6,63	<0,001
	Следоперативна болка по VAS скалата	121	3,39	2,38	193	6,20	2,15	<0,001
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	121	1,17	0,94	193	2,32	0,98	<0,001

**Таблица 13: Анализ на зависимостта между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху възникването на повръщане в резултат на приложеното обезболяване**

Извадка	Показател	Повръщане						P
		Не			Да			
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Всички	Тест наТейлър	258	11,81	10,85	152	18,84	11,97	<b>&lt;0,001</b>
	„Инвентар“ на Бек за депресия	258	14,50	9,80	152	21,48	10,97	<b>&lt;0,001</b>
	RHQ-9 тест за депресия	258	8,26	6,65	152	12,57	6,56	<b>&lt;0,001</b>
	Следоперативна болка по VAS скалата	258	4,62	2,45	152	6,97	2,12	<b>&lt;0,001</b>
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	258	1,65	1,04	152	2,59	0,92	<b>&lt;0,001</b>
Мъже	Тест наТейлър	47	14,85	10,78	49	16,84	12,46	0,474
	„Инвентар“ на Бек за депресия	47	15,74	10,45	49	18,98	10,87	0,121
	RHQ-9 тест за депресия	47	10,02	7,30	49	11,41	6,38	0,243
	Следоперативна болка по VAS скалата	47	6,11	2,15	49	7,31	1,82	<b>0,005</b>
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	47	2,09	1,00	49	2,69	0,77	<b>0,002</b>
Жени	Тест наТейлър	211	11,13	10,77	103	19,79	11,67	<b>&lt;0,001</b>
	„Инвентар“ на Бек за депресия	211	14,22	9,66	103	22,67	10,86	<b>&lt;0,001</b>
	RHQ-9 тест за депресия	211	7,86	6,45	103	13,12	6,60	<b>&lt;0,001</b>
	Следоперативна болка по VAS скалата	211	4,29	2,40	103	6,81	2,24	<b>&lt;0,001</b>
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	211	1,55	1,03	103	2,54	0,98	<b>&lt;0,001</b>

**Таблица 14: Анализ на зависимостта между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху възникването на дихателна депресия в резултат на приложеното обезболяване**

Извадка	Показател	Дихателна депресия						P
		Не			Да			
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Всички	Тест наТейлър	335	13,57	11,89	75	18,17	10,48	<b>&lt;0,001</b>
	„Инвентар“ на Бек за депресия	335	16,53	10,84	75	19,59	10,21	<b>0,011</b>
	RHQ-9 тест за депресия	335	9,34	6,88	75	12,16	6,72	<b>0,002</b>
	Следоперативна болка по VAS скалата	335	5,21	2,61	75	6,75	2,12	<b>&lt;0,001</b>
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	335	1,90	1,09	75	2,44	1,00	<b>&lt;0,001</b>
Мъже	Тест наТейлър	58	14,52	11,78	38	17,92	11,29	0,072
	„Инвентар“ на Бек за депресия	58	16,86	10,94	38	18,21	10,51	0,439
	RHQ-9 тест за депресия	58	10,00	6,63	38	11,84	7,10	0,213
	Следоперативна болка по VAS скалата	58	6,41	2,15	38	7,18	1,86	0,138
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	58	2,34	0,95	38	2,47	0,92	0,560
Жени	Тест наТейлър	277	13,38	11,92	37	18,43	9,72	<b>0,005</b>
	„Инвентар“ на Бек за депресия	277	16,45	10,84	37	21,00	9,84	<b>0,011</b>
	RHQ-9 тест за депресия	277	9,20	6,93	37	12,49	6,39	<b>0,007</b>
	Следоперативна болка по VAS скалата	277	4,96	2,63	37	6,30	2,30	<b>0,002</b>
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	277	1,81	1,10	37	2,41	1,09	<b>0,002</b>

**Таблица 15: Анализ на зависимостта между предоперативното психологично състояние на пациентите, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху възникването на сърдечно-съдови усложнения в резултат на приложеното обезболяване**

Извадка	Показател	Сърдечно-съдови усложнения						P
		Не			Да			
		n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Всички	Тест наТейлър	238	10,48	10,08	172	19,85	11,78	<0,001
	„Инвентар“ на Бек за депресия	238	13,49	9,63	172	22,06	10,32	<0,001
	RHQ-9 тест за депресия	238	7,48	6,43	172	13,13	6,24	<0,001
	Следоперативна болка по VAS скалата	238	4,44	2,47	172	6,95	1,99	<0,001
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	238	1,58	1,02	172	2,58	0,93	<0,001
Мъже	Тест наТейлър	33	9,64	7,11	63	19,13	12,26	<0,001
	„Инвентар“ на Бек за депресия	33	10,85	7,82	63	20,83	10,50	<0,001
	RHQ-9 тест за депресия	33	6,33	5,57	63	13,03	6,33	<0,001
	Следоперативна болка по VAS скалата	33	5,24	1,90	63	7,49	1,70	<0,001
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	33	1,76	0,83	63	2,73	0,81	<0,001
Жени	Тест наТейлър	205	10,62	10,49	109	20,28	11,53	<0,001
	„Инвентар“ на Бек за депресия	205	13,92	9,84	109	22,77	10,20	<0,001
	RHQ-9 тест за депресия	205	7,67	6,55	109	13,19	6,22	<0,001
	Следоперативна болка по VAS скалата	205	4,31	2,53	109	6,63	2,08	<0,001
	Брой на приложеното обезболяване за 24 часа	205	1,55	1,04	109	2,50	0,99	<0,001



Анализът на зависимостта между изследваните видове генетичен полиморфизъм върху възникването на гадене и дихателна депресия в резултат на приложеното обезболяване установи, че (табл. 16 и 18):

- **В цялата извадка, мъже и жени,** разликата между относителните дялове на пациентите с и без разглежданите усложнения при всички видове изоморфизъм и алели е статистически нищожна.

Проведеният анализ на зависимостта между изследваните видове полиморфизъм върху възникването на повръщане в резултат на приложеното обезболяване доказва, че (табл. 17):

- **Единствено в групата на жените, при генетичния полиморфизъм SNP OPRM1, алел GG** – разликата между относителните дялове на пациентите с и без повръщане е статистически достоверна;

- Значимо по-висок процент имат пациентките с възникнало повръщане.

Проведеният анализ на зависимостта между изследваните видове полиморфизъм върху възникването на сърдечно-съдови усложнения в резултат на приложеното обезболяване показва, че (табл. 19):

- **В цялата извадка и в групата на мъжете, при генетичния полиморфизъм SNP OPRM1, алели AA и AG** разликата между относителните дялове на пациентите с и без сърдечно-съдови усложнения е статистически достоверна;

- При алел AA със сигнификантно по-висок процент са пациентите, които нямат разглежданото усложнение, а при алел AG, при които се появява такава.

- При жените разликата между относителните дялове на пациентите с и без сърдечно-съдови усложнения при всички видове изоморфизъм и алели е статистически нищожна.

**Таблица 16: Анализ на зависимостта между изследваните видове полиморфизъм върху възникването на гадене в резултат на приложеното обезболяване**

Извадка	Полиморфизъм	Алели	Гадене				P
			Не		Да		
			n	%	n	%	
Всички	SNP OPRM1	AA	98	67,1	168	63,6	0,479
		AG	43	29,5	80	30,3	
		GG	5	3,4	16	6,1	
	COMT 1947	GG	40	27,4	67	25,4	0,444
		GA	74	50,7	124	47,0	
		AA	32	21,9	73	27,7	
	MDR1	TT	33	22,6	58	22,0	0,620
		CT	79	54,1	133	50,4	
		CC	34	23,3	73	27,7	
	Мъже	SNP OPRM1	AA	18	72,0	45	63,4
AG			6	24,0	23	32,4	
GG			1	4,0	3	4,2	
COMT 1947		GG	6	24,0	14	19,7	0,894
		GA	12	48,0	37	52,1	
		AA	7	28,0	20	28,2	
MDR1		TT	4	16,0	12	16,9	0,835
		CT	12	48,0	38	53,5	
		CC	9	36,0	21	29,6	
Жени		SNP OPRM1	AA	80	66,1	123	63,7
	AG		37	30,6	57	29,5	
	GG		4	3,3	13	6,7	
	COMT 1947	GG	34	28,1	53	27,5	0,370
		GA	62	51,2	87	45,1	
		AA	25	20,7	53	27,5	
	MDR1	TT	29	24,0	46	23,8	0,418
		CT	67	55,4	95	49,2	
		CC	25	20,7	52	26,9	

**Таблица 17: Анализ на зависимостта между изследваните видове полиморфизъм върху възникването на повръщане в резултат на приложеното обезболяване**

Извадка	Полиморфизъм	Алели	Повръщане				P
			Не		Да		
			n	%	n	%	
Всички	SNP OPRM1	AA	175	67,8	91	59,9	0,156
		AG	73	28,3	50	32,9	
		GG	10	3,9	11	7,2	
	COMT 1947	GG	68	26,4	39	25,7	0,623
		GA	128	49,6	70	46,1	
		AA	62	24,0	43	28,3	
	MDR1	TT	61	23,6	30	19,7	0,492
		CT	134	51,9	78	51,3	
		CC	63	24,4	44	28,9	
Мъже	SNP OPRM1	AA	32	68,1	31	63,3	0,622
		AG	12	25,5	17	34,7	0,329
		GG	3	6,4	1	2,0	0,283
	COMT 1947	GG	11	23,4	9	18,4	0,774
		GA	24	51,1	25	51,0	
		AA	12	25,5	15	30,6	
	MDR1	TT	9	19,1	7	14,3	0,810
		CT	24	51,1	26	53,1	
		CC	14	29,8	16	32,7	
Жени	SNP OPRM1	AA	143	67,8	60	58,3	0,099
		AG	61	28,9	33	32,0	0,574
		GG	7	3,3	10	9,7	<b>0,019</b>
	COMT 1947	GG	57	27,0	30	29,1	0,635
		GA	104	49,3	45	43,7	
		AA	50	23,7	28	27,2	
	MDR1	TT	52	24,6	23	22,3	0,728
		CT	110	52,1	52	50,5	
		CC	49	23,2	28	27,2	

**Таблица 18: Анализ на зависимостта между изследваните видове полиморфизъм върху възникването на дихателна депресия в резултат на приложеното обезболяване**

Извадка	Полиморфизъм	Алели	Дихателна депресия				P	
			Не		Да			
			n	%	n	%		
Всички	SNP OPRM1	AA	217	64,8	49	65,3	0,886	
		AG	100	29,9	23	30,7		
		GG	18	5,4	3	4,0		
	COMT 1947	GG	85	25,4	22	29,3	0,308	
		GA	159	47,5	39	52,0		
		AA	91	27,2	14	18,7		
	MDR1	TT	69	20,6	22	29,3	0,158	
		CT	180	53,7	32	42,7		
		CC	86	25,7	21	28,0		
	Мъже	SNP OPRM1	AA	39	67,2	24	63,2	0,688
			AG	17	29,3	12	31,6	
			GG	2	3,4	2	5,3	
COMT 1947		GG	9	15,5	11	28,9	0,273	
		GA	31	53,4	18	47,4		
		AA	18	31,0	9	23,7		
MDR1		TT	6	10,3	10	26,3	0,118	
		CT	33	56,9	17	44,7		
		CC	19	32,8	11	28,9		
Жени		SNP OPRM1	AA	178	64,3	25	67,6	0,731
			AG	83	30,0	11	29,7	
			GG	16	5,8	1	2,7	
	COMT 1947	GG	76	27,4	11	29,7	0,224	
		GA	128	46,2	21	56,8		
		AA	73	26,4	5	13,5		
	MDR1	TT	63	22,7	12	32,4	0,304	
		CT	147	53,1	15	40,5		
		CC	67	24,2	10	27,0		

**Таблица 19: Анализ на зависимостта между изследваните видове полиморфизъм върху възникването на сърдечно-съдови усложнения в резултат на приложеното обезболяване**

Извадка	Полиморфизъм	Алели	Сърдечно-съдови усложнения				P
			Не		Да		
			n	%	n	%	
Всички	SNP OPRM1	AA	170	71,4	96	55,8	<b>0,001</b>
		AG	57	23,9	66	38,4	<b>0,002</b>
		GG	11	4,6	10	5,8	0,586
	COMT 1947	GG	63	26,5	44	25,6	
		GA	113	47,5	85	49,4	0,927
		AA	62	26,1	43	25,0	
	MDR1	TT	60	25,2	31	18,0	
		CT	118	49,6	94	54,7	0,224
		CC	60	25,2	47	27,3	
Мъже	SNP OPRM1	AA	28	84,8	35	55,6	<b>0,004</b>
		AG	3	9,1	26	41,3	<b>0,001</b>
		GG	2	6,1	2	3,2	0,503
	COMT 1947	GG	8	24,2	12	19,0	
		GA	13	39,4	36	57,1	0,243
		AA	12	36,4	15	23,8	
	MDR1	TT	6	18,2	10	15,9	
		CT	16	48,5	34	54,0	0,876
		CC	11	33,3	19	30,2	
Жени	SNP OPRM1	AA	142	69,3	61	56,0	
		AG	54	26,3	40	36,7	0,060
		GG	9	4,4	8	7,3	
	COMT 1947	GG	55	26,8	32	29,4	
		GA	100	48,8	49	45,0	0,806
		AA	50	24,4	28	25,7	
	MDR1	TT	54	26,3	21	19,3	
		CT	102	49,8	60	55,0	0,373
		CC	49	23,9	28	25,7	

**Шеста задача:** Да се анализира връзката между диагнозата, използваният хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана хирургия), вида хирургия (коремна, гръдна и малкотазова) и различните социо-антропологични фактори (възраст, пол, BMI, семейно положение, образование, местожителство, наличието на родени деца, образование, продължителност на оперативната намеса и анестезия) върху силата на изпитваната в следоперативният период болка (VAS- скала за болка) при пациенти с генетични полиморфизми COMT 1947 G>A, SNP OPRM 118 A>G и MDR1 (C3435T) ABCB1.

На табл. 20 са показани ранжираните в низходящ ред средни стойности на следоперативната болка по VAS - скалата при диагнозите имащи статистическа представителност. Резултатите показват, че:

- С най-висока средна стойност на болката по VAS-скалата (7,71) са пациентите с Карцином на сигмата, следвани от тези с Карцином на стомаха със 7,36 и Карцином на ректума (7,18);

- Първите 9 диагнози в диапазона на средната по интензитет болка, а последните четири – на слаба до липсваща болка.

От табл. 21 става ясно, че и при четирите представени диагнози няма статистически значима зависимост между изследваните видове полиморфизъм и стойностите на следоперативната болка по VAS – скалата.

Сравнителният анализ на следоперативната болка по VAS - скалата според използвания хирургичен метод показва, че има сигнификантна тенденция на намаляване на силата на болката от отворената към роботизираната хирургия (табл. 22).

**Таблица 20: Сравнителен анализ на следоперативната болка по VAS - скалата според диагнозата**

Диагноза	Следоперативна болка по VAS скалата		
	n	$\bar{X}$	SD
Карцином на сигмата	21	7,71 <sup>a</sup>	2,00
Карцином на стомаха	14	7,36 <sup>ac</sup>	1,74
Карцином на ректума	17	7,18 <sup>ac</sup>	2,04
Карцином на белият дроб	18	7,06 <sup>ac</sup>	1,63
Карцином на бъбрека	13	6,69 <sup>acd</sup>	2,18
Карцином на пикочния мехур	12	6,17 <sup>bce</sup>	1,64
Карцином на яйчника	26	6,00 <sup>bcf</sup>	2,19
Карцином на шийката на матката	71	5,82 <sup>bcg</sup>	2,82
Карцином на простатната жлеза	21	5,43 <sup>defgh</sup>	2,13
Лейомиома на матката	50	4,76 <sup>hj</sup>	2,19
Карцином на ендометриума	88	4,39 <sup>ij</sup>	2,69
Киста на яйчника	10	3,90 <sup>il</sup>	2,08
Хиперплазия на ендометриума	14	2,50 <sup>kl</sup>	1,16

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - в анализа участват само диагнозите имащи статистическа представителност

**Таблица 21: Сравнителен анализ на следоперативната болка по VAS скалата по диагноза и полиморфизъм**

Поли-морфизъм	Диагноза	Алели	Следоперативна болка по VAS скалата		
			n	$\bar{X}$	SD
SNP OPRM1	Карцином на шийката на матката	AA	50	5,28 <sup>a</sup>	2,51
		AG	16	7,13 <sup>a</sup>	3,22
		GG	5	7,00	3,32
	Карцином на ендометриума	AA	56	3,68 <sup>a</sup>	2,22
		AG	28	5,79 <sup>a</sup>	3,13
		GG	4	4,50	1,73
	Карцином на яйчника	AA	14	5,43 <sup>a</sup>	1,70
		AG	10	6,40 <sup>a</sup>	2,72
		GG	2	8,00	1,41
	Лейомиома на матката	AA	33	4,06 <sup>a</sup>	1,46
		AG	15	5,73 <sup>a</sup>	2,66
		GG	2	9,00	1,41
COMT 1947	Карцином на шийката на матката	GG	21	5,29 <sup>a</sup>	2,65
		GA	29	5,93 <sup>a</sup>	2,96
		AA	21	6,19 <sup>a</sup>	2,84
	Карцином на ендометриума	GG	30	3,67 <sup>a</sup>	2,26
		GA	40	5,08 <sup>a</sup>	3,04
		AA	18	4,06 <sup>a</sup>	2,21
	Карцином на яйчника	GG	7	5,57	1,90
		GA	11	6,00 <sup>a</sup>	2,86
		AA	8	6,38 <sup>a</sup>	1,41
	Лейомиома на матката	GG	11	4,91 <sup>a</sup>	2,47
		GA	29	4,69 <sup>a</sup>	2,09
		AA	10	4,80 <sup>a</sup>	2,39
MDR1	Карцином на шийката на матката	TT	15	5,47 <sup>a</sup>	2,61
		CT	37	5,81 <sup>a</sup>	2,87
		CC	19	6,11 <sup>a</sup>	3,00
	Карцином на ендометриума	TT	22	3,95 <sup>a</sup>	2,26
		CT	50	4,10 <sup>a</sup>	2,62
		CC	16	5,88 <sup>b</sup>	3,07
	Карцином на яйчника	TT	10	4,70 <sup>a</sup>	1,57
		CT	9	6,56 <sup>a</sup>	2,46
		CC	7	7,14	1,86
	Лейомиома на матката	TT	10	5,90 <sup>a</sup>	2,73
		CT	25	4,48 <sup>a</sup>	2,12
		CC	15	4,47 <sup>a</sup>	1,77

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - в анализа участват само диагнозите имащи статистическа представителност и след разбиването по алели

**Таблица 22: Сравнителен анализ на резултатите от следоперативната болка по VAS - скалата според използвания хирургичен метод**

Използван хирургичен метод	Следоперативна болка по VAS скалата		
	n	$\bar{X}$	SD
Отворена хирургия	243	7,08 <sup>a</sup>	1,80
Лапароскопска хирургия	90	4,02 <sup>b</sup>	1,75
Роботизирана хирургия	77	2,21 <sup>c</sup>	0,85

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

Корелационният анализ на зависимостта между следоперативната болка (по VAS – скалата) и показателите възраст, BMI, продължителност на оперативната намеса и анестезията, в цялата извадка и при двата пола показва следните резултати (табл. 23):

- В цялата извадка и при жените следоперативната болка корелира правопрпорционално и слабо с възрастта, а еднопосочно и умерено с продължителността на оперативната намеса и анестезията. Корелацията с възрастта е сигнификантно по-ниска от тази с другите два показателя, които не се различават статистически по своите корелационни коефициенти;

- При мъжете статистически достоверна корелация на болката с разглежданите в таблицата показатели не се установява.

Проведеният корелационен анализ на зависимостта между следоперативната болка (по VAS – скалата) и показателите възраст, BMI, продължителност на оперативната намеса и анестезията, по видовете полиморфизъм, показва, че, (табл. 24):

- При **SNP OPRM1, при пациентите с алел AA** следоперативната болка корелира правопрпорционално и слабо с възрастта, а еднопосочно и умерено с продължителността на оперативната намеса и анестезията. При имащите **алел AG** корелацията е само с последните два показателя (оперативна намеса и анестезия), а при тези с **алел GG** статистически достоверна корелация на следоперативната болка с разглежданите показатели не се установява. Статистически значимите корелационни коефициенти при изследваните лица с алел AA са сигнификантно по-високи от тези на пациентите с алел AG;

- При **COMT 1947 (и трите алела)** следоперативната болка корелира правопрпорционално и умерено с продължителността на оперативната намеса и анестезията, а при имащите **алел GA** - еднопосочно и слабо и с възрастта. Статистически значимите корелационни коефициенти при трите алела не се различават сигнификантно помежду си;

- При **MDR1, алели TT и CT**, следоперативната болка корелира правопрпорционално и умерено с продължителността на оперативната намеса и анестезията, а при хората с алел CC - еднопосочно и слабо със същите показатели, а умерено



и правопрпорционално с възрастта. Статистически достоверните корелационни коефициенти при алел СТ имат значимо по-високи стойности от тези на алел СС, но не и от тези на алел ТТ, които не се различават статистически от тези на останалите два алела.

От табл. 25 става ясно, че средната стойност на следоперативната болка при мъжете е значимо по-силна от тази на жените

Сравнителния анализ на следоперативната болка (по VAS – скалата) по местожителство показва, че средната стойност на живеещите на село е по-висока от тази на живеещите в градовете (табл. 26).

На табл. 27 се вижда, че разликата между средните стойности на пациентите с и без родени деца е статистически нищожна.

Резултатите от табл. 27 показват, че:

- Семейното положение е в сигнификантна зависимост с величината на следоперативната болка;
- Семейните пациенти имат статистически достоверно по-ниска средна стойност от тези на останалите три категории (вдовица/ вдовец, разведен/ разведена, неженен/ неомъжена), които не се различават статистически помежду си.

Проведеният сравнителен анализ по образователен ценз показва, че образованието не е фактор влияещ върху величината на следоперативната болка (по VAS – скалата) (табл. 28).

**Таблица 23: Корелационен анализ на зависимостта между следоперативната болка и показателите възраст, ВМІ, продължителност на оперативната намеса и анестезията, в цялата извадка и при двата пола**

Показатели	Следоперативна болка (по VAS – скалата)			P
	Общо	Мъже	Жени	
Възраст (години)	0,179 <sup>***а</sup>	-0,012	0,113 <sup>*а</sup>	-
ВМІ (kg/m <sup>2</sup> )	-0,073	0,021	-0,084	-
Продължителност оперативната намеса (мин)	на 0,366 <sup>***б</sup>	0,113	0,373 <sup>***б</sup>	-
Продължителност анестезията (мин)	на 0,364 <sup>***б</sup>	0,113	0,366 <sup>***б</sup>	-

\* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001

♦ - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

**Таблица 24: Корелационен анализ на зависимостта между следоперативната болка и показателите възраст, BMI, продължителност на оперативната намеса и анестезията, по видовете полиморфизъм**

Показатели	Следоперативна болка (по VAS – скалата)								
	SNP OPRM1			COMT 1947			MDR1		
	AA	AG	GG	AA	GA	GG	TT	CT	CC
Възраст (години)	0,245***	0,114	0,102	0,091	0,287***	0,072	0,133	0,113	0,338***
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-0,088	-0,106	-0,176	-0,113	-0,077	-0,080	0,012	-0,121	0,001
Продължителност на оперативната намеса (мин)	0,462*** <sup>a</sup>	0,253** <sup>b</sup>	0,166	0,358*** <sup>a</sup>	0,382*** <sup>a</sup>	0,352*** <sup>a</sup>	0,303** <sup>ac</sup>	0,458*** <sup>bc</sup>	0,230* <sup>a</sup>
Продължителност на анестезията (мин)	0,456*** <sup>a</sup>	0,250** <sup>b</sup>	0,104	0,363*** <sup>a</sup>	0,380*** <sup>a</sup>	0,346*** <sup>a</sup>	0,300** <sup>ac</sup>	0,462*** <sup>bc</sup>	0,236* <sup>a</sup>

\* - p<0,05, \*\* - p<0,01, \*\*\* - p<0,001

♦ - еднаквите букви по хоризонталите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава (p<0,05)

**Таблица 25: Сравнителен анализ на следоперативната болка (по VAS – скалата) при двата пола**

Следоперативна болка (по VAS – скалата)						
Мъже			Жени			P
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
96	6,72	2,07	314	5,12	2,62	<0,001

**Таблица 26: Сравнителен анализ на следоперативната болка (по VAS – скалата) по местожителство**

Следоперативна болка (по VAS – скалата)						
Град			Село			P
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
290	5,21	2,55	120	6,18	2,57	0,001

**Таблица 27: Сравнителен анализ на следоперативната болка (по VAS – скалата) по наличие на родени деца**

Следоперативна болка по VAS скалата						
Не			Да			P
n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
68	5,75	2,48	342	5,44	2,62	0,416

**Таблица 28: Сравнителен анализ на следоперативната болка (по VAS – скалата) по образование**

Образование	Следоперативна болка (по VAS – скалата)		
	n	$\bar{X}$	SD
Основно	27	5,78 <sup>a</sup>	2,95
Средно	221	5,39 <sup>a</sup>	2,58
Бакалавър	53	5,45 <sup>a</sup>	2,80
Магистър	109	5,65 <sup>a</sup>	2,44

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

**Седма задача: Да се потърси наличието на връзка между трите генетични полиморфизма, силата на болката (VAS-скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа, както и наличието на предходни операции преживени от пациентите с появата на катастрофизация (Rumination, Magnification и Helplessness) по полова принадлежност и хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана хирургия).**

Анализът на връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка (по VAS-скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа, както и наличието на предходни операции показват, че (табл. 29):

- При пациенти **без предишни операции и с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, алели AA и AG** – броят на обезболяванията при пациентите, при които болката е средна или силна болка е сигнификантно по-голям от този на болните със слаба до липсваща болка;

- При пациенти **без предишни операции с генетичен полиморфизъм COMT 1947, алел GA** – броят на обезболяванията при тези от тях, които са със средна или силна болка е статистически значимо по-голям от този на болните със слаба до липсваща болка;

- При пациентите **без предишни операции и с генетичен полиморфизъм MDR1, алел CT** – броят на обезболяванията при оперираните със средна или силна болка е статистически достоверно по-голям от този на пациентите със слаба до липсваща болка, докато при алел CC разликата в броя на обезболяванията при двата вида болка е статистически нищожна;

- При пациентите **с предходни операции и с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, алели AA и AG**, установихме, че броят на обезболяванията при имащите средна или силна болка е сигнификантно по-голям от този на болните със слаба до липсваща болка;

- При пациентите **с предишни операции и с генетичен полиморфизъм COMT 1947, при всички алели**, доказахме, че броят на обезболяванията при изследваните лица изпитващи средна или силна болка е статистически значимо по-голям от този на имащите слаба до липсваща болка;

- При пациенти **с предишни операции и с третия генетичен полиморфизъм MDR1 при всички алели** – броят на обезболяванията при имащите средна или силна болка е статистически значимо по-голям от този на имащите слаба до липсваща болка.

- Пациенти, **при които не открихме наличие на катастрофизация, и които са с генетичен полиморфизъм MDR1, алел CC** – броят на обезболяванията при онези от тях, които са със средна или силна болка е статистически достоверно по-голям от този на имащите слаба до липсваща болка;

- Пациенти **с Rumination, SNP OPRM1** – наличните данни позволяват единствено за алел **AG** да се твърди статистически достоверно, че броят на обезболяванията при имащите средна или силна болка е сигнификантно по-голям от този на имащите слаба до липсваща болка;

- Пациенти с **Rumination, COMT 1947** – наличните данни позволяват да се твърди статистически значимо, че броят на обезболяванията при имащите средна или силна болка е сигнификантно по-голям от този на имащите слаба до липсваща болка само за **алели GA и AA**;

- Установи се, че при пациентите с **Rumination** и с **генетичен полиморфизъм MDR1** – наличните данни позволяват единствено за **алел CT** да се твърди статистически достоверно, че броят на обезболяванията при болните със средна или силна болка е сигнификантно по-голям от този на имащите слаба до липсваща болка.

**Обобщение:** при пациентите, при които се открива катастрофизация с **Rumination** разликите в броя на обезболяванията значително по-рядко имат сигнификантен характер в сравнение с тези от тях, при които катастрофизацията отсъства.

Анализът на връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка (по VAS-скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа, както и наличието на катастрофизация (**magnification** и **helplessness**) показват, че (табл. 30):

Пациенти с **Magnification** и с **генетичен полиморфизъм SNP OPRM1** – наличните данни позволяват да се направи статистически достоверен анализ само за **алел AA**, при когото не се установява сигнификантна разлика в броя на обезболяванията при имащите слаба и средна или силна болка;

- При пациентите с **Magnification** и с **генетичен полиморфизъм COMT 1947** – наличните данни позволяват да се направи статистически достоверен анализ само за **алел GA**, при когото броят на обезболяванията при имащите средна или силна болка е статистически достоверно по-голям от този на имащите слаба до липсваща болка;

- При пациентите с **Magnification, MDR1** – наличните данни позволяват да се направи статистически достоверен анализ единствено за **алел CT**, при когото не се установява сигнификантна разлика в броя на обезболяванията при имащите слаба и средна или силна болка;

- При пациентите с **Helplessness** при всички всички видове полиморфизъм, **всички алели** се установи, че наличните данни не позволяват да се направи статистически достоверен анализ.

**Обобщение:** При пациентите с доказана катастрофизация и с **Magnification** разликите в броя на обезболяванията значително по-рядко имат сигнификантен характер в сравнение с тези, при които се отчита наличието на катастрофизация.

Анализът на връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка (по VAS-скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа, както и хирургичният метод (отворена хирургия) показват, (табл. 31):

- При пациентите с генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1**, **алели AA и AG** – броят на обезболяванията при тези от тях, които имат средна или силна болка е по-голям от този на тези със слаба до липсваща болка;

- При пациенти с **генетичен полиморфизъм COMT 1947**, **алели GG и GA** – броят на обезболяванията при пациентите със средна или силна болка е статистически значимо по-

голям от този на имащите слаба до липсваща болка, докато при алел АА разликата няма статистическа значимост;

- При пациенти с генетичен полиморфизъм, MDR1, алели СТ и СС – броят на обезболяванията при имащите средна или силна болка е статистически достоверно по-голям от този на имащите слаба до липсваща болка, докато при алел ТТ разликата е статистически нищожна.

Анализът на връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка (по VAS-скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа, както и приложеният хирургичен метод (лапароскопска и роботизирана хирургия) не може да се осъществи поради липса на статистическа представителност на образуваните подгрупи (табл. 32).

**Таблица 29: Анализ на връзката между трите генетични полиморфизма, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на обезболяванията за 24 часа, както и наличието на предходни операции**

Прецишни операции	Полиморфизъм	Алели	Сила на болката	Брой обезболявания през последните 24 часа			P	
				n	$\bar{X}$	SD		
Не	SNP OPRM1	AA	Слаба до липсваща	83	1,71	0,98	<b>&lt;0,001</b>	
			Средна или силна	12	2,83	0,72		
		AG	Слаба до липсваща	14	1,71	0,99		<b>0,012</b>
			Средна или силна	15	2,80	1,01		
		GG	Слаба до липсваща	3	3,00	0,00		-
			Средна или силна	2	3,00	1,41		
	COMT 1947	GG	Слаба до липсваща	28	1,71	1,01	-	
			Средна или силна	5	2,80	0,84		
		GA	Слаба до липсваща	43	1,65	1,02		<b>&lt;0,001</b>
			Средна или силна	17	2,88	0,86		
		AA	Слаба до липсваща	29	1,93	0,92		-
			Средна или силна	7	2,71	1,11		
MDR1	TT	Слаба до липсваща	27	1,48	0,98	-		
		Средна или силна	6	2,33	1,03			
	CT	Слаба до липсваща	46	1,74	1,02		<b>&lt;0,001</b>	

		Средна или силна	14	3,07	0,73	
	CC	Слаба до липсваща Средна или силна	27 9	2,04 2,78	0,90 0,97	0,073
	AA	Слаба до липсваща Средна или силна	147 24	1,72 2,79	1,01 0,83	<0,001
	AG	Слаба до липсваща Средна или силна	53 41	1,51 3,12	0,95 0,78	<0,001
	GG	Слаба до липсваща Средна или силна	9 7	1,56 3,00	0,88 1,00	-
	GG	Слаба до липсваща Средна или силна	66 8	1,68 2,88	0,93 0,99	0,004
Да	COMT 1947	Слаба до липсваща Средна или силна	94 44	1,61 3,07	1,04 0,82	<0,001
	AA	Слаба до липсваща Средна или силна	49 20	1,73 2,90	0,97 0,79	<0,001
	TT	Слаба до липсваща Средна или силна	45 13	1,62 2,54	1,01 0,97	0,009
	CT	Слаба до липсваща Средна или силна	120 32	1,63 3,06	1,00 0,80	<0,001
	CC	Слаба до липсваща Средна или силна	44 27	1,80 3,15	0,95 0,72	<0,001

\* - подгрупите без статистическа представителност не участват в анализа

**Таблица 30: Анализ на връзката между трите генетични полиморфизма, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на обезболяванията за 24 часа, както и наличието на катастрофизация (magnification, helplessness)**

Катастрофизация	Полиморфизъм	Алели	Сила болката	Брой обезболявания			P		
				на	през часа	последните 24			
				n	$\bar{X}$	SD			
Magnification	SNP OPRM1	AA	Слаба	до	15	2,27	0,96	0,682	
			Средна	или	9	2,44	1,01		
		AG	Слаба	до	7	1,86	0,90		-
			Средна	или	10	3,20	0,63		
		GG	Слаба	до	2	2,50	0,71		-
			Средна	или	2	3,00	1,41		
	COMT 1947	GG	Слаба	до	6	1,83	0,98	-	
			Средна	или	4	2,50	1,00		
		GA	Слаба	до	10	2,00	0,94		<b>0,020</b>
			Средна	или	11	3,09	0,83		
		AA	Слаба	до	8	2,63	0,74		-
			Средна	или	6	2,67	1,03		
	MDR1	TT	Слаба	до	4	2,25	0,50	-	
			Средна	или	4	2,25	0,96		
CT		Слаба	до	11	2,36	1,03	0,116		
		Средна	или	11	3,09	0,70			
CC		Слаба	до	9	1,89	0,93	-		
		Средна	или	6	2,83	1,17			
Helplessness	SNP OPRM1	AA	Слаба	до	5	1,40	0,55	-	
			Средна	или	3	3,33	0,58		
		AG	Слаба	до	3	1,67	0,58		-
			Средна	или	24	2,88	0,95		



		силна						
	GG	Слаба липсваща	до	0	-	-	-	
		Средна силна	или	7	3,00	1,00	-	
	GG	Слаба липсваща	до	1	1,00	0,00	-	
		Средна силна	или	0	-	-	-	
COMT 1947	GA	Слаба липсваща	до	2	1,00	0,00	-	
		Средна силна	или	24	3,00	0,88	-	
	AA	Слаба липсваща	до	5	1,80	0,45	-	
		Средна силна	или	10	2,80	1,03	-	
	TT	Слаба липсваща	до	3	1,33	0,58	-	
		Средна силна	или	7	2,43	1,13	-	
MDR1	CT	Слаба липсваща	до	2	1,50	0,71	-	
		Средна силна	или	15	2,93	0,96	-	
	CC	Слаба липсваща	до	3	1,67	0,58	-	
		Средна силна	или	12	3,25	0,62	-	

\* - подгрупите без статистическа представителност не участват в анализа

**Таблица 31: Анализ на връзката между трите генетични полиморфизма, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на обезболяванията за 24 часа, както и хирургичен метод (отворена хирургия)**

Хирургичен метод	Полиморфизъм	Алели	Сила болката	на	Брой обезболявания през последните 24 часа			
					n	$\bar{X}$	SD	
Отворена хирургия	SNP OPRM1	AA	Слаба липсваща	до	112	2,48	0,70	<b>0,008</b>
			Средна силна	или	35	2,83	0,79	
		AG	Слаба липсваща	до	29	2,34	0,77	<b>&lt;0,001</b>
			Средна силна	или	52	3,10	0,85	
		GG	Слаба	до	6	2,50	0,84	-

		липсваща Средна силна	или	9	3,00	1,00	
COMT 1947	GG	Слаба липсваща	до	53	2,23	0,75	<b>0,016</b>
		Средна силна	или	13	2,85	0,90	
	GA	Слаба липсваща	до	55	2,62	0,65	<b>&lt;0,001</b>
		Средна силна	или	58	3,07	0,81	
	AA	Слаба липсваща	до	39	2,54	0,68	0,067
		Средна силна	или	25	2,88	0,88	
MDR1	TT	Слаба липсваща	до	38	2,26	0,72	0,354
		Средна силна	или	15	2,53	1,06	
	CT	Слаба липсваща	до	76	2,46	0,74	<b>&lt;0,001</b>
		Средна силна	или	45	3,09	0,76	
	CC	Слаба липсваща	до	33	2,67	0,60	<b>0,012</b>
		Средна силна	или	36	3,06	0,79	

\* - подгрупите без статистическа представителност не участват в анализа

**Таблица 32: Анализ на връзката между трите генетични полиморфизма, следоперативната болка по VAS - скалата и броя на обезболяванията за 24 часа, както и хирургичен метод (лапароскопска и роботизирана хирургия)**

Хирургичен метод	Полимор- физъм	Алели	Сила на болката	Брой обезболявания през последните 24			P	
				часа	$\bar{X}$	SD		
				n				
Лапаро- скопска хирургия	SNP OPRM1	AA	Слаба липсваща	до	65	1,18	0,66	-
			Средна или силна		1	2,00	0,00	
		AG	Слаба липсваща	до	18	1,11	0,58	-
			Средна или силна		4	2,25	0,50	
		GG	Слаба липсваща	до	2	1,50	0,71	-
			Средна или силна		0	-	-	
	COMT 1947	GG	Слаба липсваща	до	14	1,43	0,76	-
			Средна или силна		0	-	-	

		GA	Слаба до липсваща	51	1,12	0,62	-	
			Средна или силна	3	2,00	0,00		
		AA	Слаба до липсваща	20	1,15	0,59	-	
			Средна или силна	2	2,50	0,71		
	MDR1	TT	Слаба до липсваща	16	0,94	0,57	-	
			Средна или силна	4	2,25	0,50		
		CT	Слаба до липсваща	43	1,19	0,66	-	
			Средна или силна	1	2,00	0,00		
		CC	Слаба до липсваща	26	1,31	0,62	-	
			Средна или силна	0	-	-		
	SNP OPRM1	AA	Слаба до липсваща	53	0,75	0,48	-	
			Средна или силна	0	-	-		
		AG	Слаба до липсваща	20	0,80	0,52	-	
			Средна или силна	0	-	-		
		GG	Слаба до липсваща	4	1,25	0,96	-	
			Средна или силна	0	-	-		
Роботизирана хирургия	COMT 1947	GG	Слаба до липсваща	27	0,78	0,58	-	
			Средна или силна	0	-	-		
		GA	Слаба до липсваща	31	0,68	0,48	-	
			Средна или силна	0	-	-		
		AA	Слаба до липсваща	19	1,00	0,47	-	
			Средна или силна	0	-	-		
		MDR1	TT	Слаба до липсваща	18	0,67	0,59	-
				Средна или силна	0	-	-	
			CT	Слаба до липсваща	47	0,79	0,51	-
				Средна или силна	0	-	-	
			CC	Слаба до липсваща	12	1,00	0,43	-
				Средна или силна	0	-	-	

\* - подгрупите без статистическа представителност не участват в анализа

**Осма задача:** Да се определи съществува ли връзка между кръвгруповата принадлежност, трите генетични полиморфизма и силата на следоперативната болка, тревожност и депресия, тревожност и депресия.

От направеното от нас проучване стана ясно, че няма статистически достоверна връзка между кръвгруповата принадлежност, трите генетични полиморфизма и силата на следоперативната болка.

Анализът на връзката между кръвгруповата принадлежност, трите генетични полиморфизма с предоперативното психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност) показва, че (табл. 33):

- Пациентите с **кръвна група „А“**, генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1**, алел **AA** имат сигнификантно по-ниска средна стойност на тревожността по Тейлър спрямо тази с алел **AG**;
- Пациентите с **кръвна група „А“**, генетичен полиморфизъм **COMT 1947** - статистически достоверно по-ниска средна стойност на тревожност имат пациентите с алел **GG** спрямо тази на алел **AA**, докато средната стойност на алел **GA** не се различава статистически от тези на останалите два алела;
- При пациентите с **кръвна група „А“** и полиморфизъм **MDR1** установи, че разликата между средните стойности при трите алела е статистически нищожна;
- При пациентите с **кръвна група „В“**, генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1** - по-ниска средна стойност на тревожността по Тейлър имат пациентите с алел **AA** спрямо тези на имащите алел **AG**;
- При пациентите с **кръвна група „В“**, полиморфизми **COMT 1947** и **MDR1** – разликата между средните стойности при трите алела е статистически нищожна;
- При пациентите с **кръвна група „AB“**, полиморфизми **SNP OPRM1**, **COMT 1947** и **MDR1** – разликата между средните стойности при трите алела е статистически нищожна;
- За **кръвна група „0“** и генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1** е характерно сигнификантно по-ниска средна стойност на тревожността по Тейлър имат пациентите с алел **AA** спрямо тази на имащите алел **AG**;
- Доказахме, че при пациенти с **кръвна група „0“**, полиморфизми **COMT 1947** и **MDR1** – разликата между средните стойности при трите алела е статистически нищожна.

Анализ на взаимовръзката между кръвгруповата принадлежност, трите генетични полиморфизма със следоперативното психологическо състояние на пациентите („Инвентар“ на Бек за депресия) показва, че (табл. 34):

- При хората с **кръвна група „А“**, генетични полиморфизми **SNP OPRM1** и **MDR1** - разликата между средните стойности на пациентите със съответните алели е статистически нищожна;
- При **кръвна група „А“**, генетичен полиморфизъм **COMT 1947** - статистически достоверно по-ниска средна стойност на депресия имат пациентите с алел **GG** спрямо тези с алел **AA**, но не и от тази на притежаващите алел **GA**, чиято средна стойност не се различава статистически от тези при другите два алела;
- При **кръвна група „В“**, генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1** - сигнификантно по-ниска средна стойност на депресия по Бек имат пациентите с алел **AA** спрямо тази с алел **AG**;

- При кръвна група „В“, генетичен полиморфизъм **COMT 1947** със статистически достоверно по-ниска средна стойност на депресия са пациентите с алел GG спрямо тази на болните с алел AA, но не и от тази на пациентите с алел GA, чиято средна стойност не се различава статистически от тези на другите два алела.

Установи се, че:

- Изследваните лица с кръвна група „В“ и полиморфизъм **MDR1** имат разлика между средните стойности при трите алела, която обаче е статистически нищожна;

- Кръвни групи „AB“ и „0“, генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1** - сигнификантно по-ниска средна стойност на депресия по Бек имат пациентите с алел AA спрямо тази на имащите алел AG;

- Кръвни групи „AB“ и „0“, полиморфизми **COMT 1947** и **MDR1** показват разликата между средните стойности при трите алела, която е статистически нищожна.

Беше направен анализ взаимовръзката между кръвнотруповата принадлежност, трите генетични полиморфизма и предоперативното психологическо състояние на пациентите (PHQ-9 тест за депресия), който установи, че (табл. 35):

- При пациентите с кръвни групи „А“ и „В“ и генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1** - средните стойности на депресия по PHQ-9 теста при пациентите с алели AA и AG не се различават статистически помежду си;

- При кръвни групи „А“ и „В“ и генетичен полиморфизъм **COMT 1947** - статистически достоверно по-ниска средна стойност на депресия имат пациентите с алел GG спрямо тази на имащите алел AA, но не и от тази на изследваните лица с алел GA, която не се различава статистически от тези с другите два алела;

- Доказа се, че при кръвни групи „А“ и „В“ и полиморфизъм **MDR1** - разликата между средните стойности при трите алела е статистически нищожна;

- При кръвна група „AB“ и генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1** - средните стойности на депресия по PHQ-9 теста при пациентите с алели AA и AG не се различават статистически помежду си;

- При кръвна група „AB“ и генетичен полиморфизъм **COMT 1947** - статистически достоверно по-ниска средна стойност на депресия имат пациентите с алел GG спрямо тази на имащите алел GA, но не и от тази на имащите алел AA, която не се различава статистически от тези с другите два алела;

- При кръвна група „AB“ и полиморфизъм **MDR1** - разликата между средните стойности при трите алела е статистически нищожна;

- При кръвна група „0“ и генетичен полиморфизъм **SNP OPRM1** - сигнификантно по-ниска средна стойност по PHQ - 9 теста за депресия имат пациентите с алел AA спрямо тази на имащите алел AG;

- При кръвна група „0“ и полиморфизми **COMT 1947** и **MDR1** – разликата между средните стойности на пациентите с трите алела

- е статистически нищожна.

**Таблица 33: Анализ на взаимовръзката между видовете кръвната група, видът полиморфизъм и предоперативното психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност)**

Кръвна група	Вид полиморфизъм	Алели	Тест на Тейлър			
			n	$\bar{X}$	SD	
A	SNP OPRM1	AA	93	12,66 <sup>a</sup>	10,64	
		AG	47	18,30 <sup>b</sup>	13,65	
		GG	6	26,67	13,87	
	COMT 1947	GG	39	11,08 <sup>a</sup>	9,66	
		GA	65	15,75 <sup>ac</sup>	13,09	
		AA	42	17,64 <sup>bc</sup>	12,44	
	MDR1	TT	30	13,17 <sup>a</sup>	11,95	
		CT	85	14,86 <sup>a</sup>	12,41	
		CC	31	17,39 <sup>a</sup>	12,16	
	B	SNP OPRM1	AA	57	11,49 <sup>a</sup>	9,30
			AG	26	19,58 <sup>b</sup>	14,42
			GG	7	17,71	15,12
COMT 1947		GG	24	11,13 <sup>a</sup>	7,75	
		GA	44	15,09 <sup>a</sup>	14,29	
		AA	22	16,23 <sup>a</sup>	10,11	
MDR1		TT	22	13,77 <sup>a</sup>	9,55	
		CT	43	13,67 <sup>a</sup>	12,66	
		CC	25	15,88 <sup>a</sup>	12,80	
AB		SNP OPRM1	AA	29	13,97 <sup>a</sup>	11,23
			AG	12	18,00 <sup>a</sup>	14,03
			GG	2	20,00	7,07
	COMT 1947	GG	14	11,71 <sup>a</sup>	9,33	
		GA	21	18,43 <sup>a</sup>	13,58	
		AA	8	13,75 <sup>a</sup>	10,04	
	MDR1	TT	8	14,63 <sup>a</sup>	10,95	
		CT	24	14,67 <sup>a</sup>	11,31	
		CC	11	17,45 <sup>a</sup>	14,42	
	0	SNP OPRM1	AA	87	11,09 <sup>a</sup>	8,57
			AG	38	18,08 <sup>b</sup>	14,03
			GG	6	18,67	13,75
COMT 1947		GG	30	11,50 <sup>a</sup>	8,83	
		GA	68	13,76 <sup>a</sup>	11,34	
		AA	33	14,64 <sup>a</sup>	12,45	
MDR1		TT	31	11,19 <sup>a</sup>	8,82	
		CT	60	13,05 <sup>a</sup>	11,71	
		CC	40	15,85 <sup>a</sup>	11,52	

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - подгрупите без статистическа представителност не участват в анализа

**Таблица 34: Анализ на взаимовръзката между видовете кръвната група, видът полиморфизъм и предоперативното психологическо състояние на пациентите (“Инвентар на Бек“ за депресия)**

Кръвна група	Вид полиморфизъм	Алели	“Инвентар на Бек“ за депресия			
			n	$\bar{X}$	SD	
A	SNP OPRM1	AA	93	15,56 <sup>a</sup>	9,85	
		AG	47	20,36 <sup>a</sup>	13,22	
		GG	6	30,33	11,40	
	COMT 1947	GG	39	14,15 <sup>a</sup>	8,60	
		GA	65	18,31 <sup>ac</sup>	12,08	
		AA	42	20,10 <sup>bc</sup>	12,51	
	MDR1	TT	30	16,17 <sup>a</sup>	11,91	
		CT	85	17,56 <sup>a</sup>	11,18	
		CC	31	19,61 <sup>a</sup>	12,28	
	B	SNP OPRM1	AA	57	15,25 <sup>a</sup>	9,57
			AG	26	21,19 <sup>b</sup>	11,73
			GG	7	18,71	12,38
COMT 1947		GG	24	13,67 <sup>a</sup>	10,14	
		GA	44	17,80 <sup>ac</sup>	11,90	
		AA	22	20,00 <sup>bc</sup>	7,56	
MDR1		TT	22	16,00 <sup>a</sup>	9,95	
		CT	43	17,05 <sup>a</sup>	10,71	
		CC	25	18,64 <sup>a</sup>	11,47	
AB		SNP OPRM1	AA	29	15,17 <sup>a</sup>	9,49
			AG	12	24,17 <sup>b</sup>	13,92
			GG	2	21,50	2,12
	COMT 1947	GG	14	14,07 <sup>a</sup>	8,30	
		GA	21	21,52 <sup>a</sup>	12,56	
		AA	8	15,50 <sup>a</sup>	10,64	
	MDR1	TT	8	21,50 <sup>a</sup>	12,62	
		CT	24	17,33 <sup>a</sup>	10,66	
		CC	11	16,82 <sup>a</sup>	12,34	
	0	SNP OPRM1	AA	87	14,01 <sup>a</sup>	7,83
			AG	38	19,92 <sup>b</sup>	11,85
			GG	6	19,83	13,73
COMT 1947		GG	30	13,87 <sup>a</sup>	8,20	
		GA	68	16,68 <sup>a</sup>	10,50	
		AA	33	16,52 <sup>a</sup>	9,56	
MDR1		TT	31	14,16 <sup>a</sup>	8,02	
		CT	60	15,83 <sup>a</sup>	10,65	
		CC	40	17,65 <sup>a</sup>	9,60	

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - подгрупите без статистическа представителност не участват в анализа

**Таблица 35: Анализ на взаимовръзката между видовете кръвната група, видът полиморфизъм и предоперативното психологическо състояние на пациентите (PHQ - 9 тест за депресия)**

Кръвна група	Вид полиморфизъм	Алели	PHQ - 9 тест за депресия		
			n	$\bar{X}$	SD
A	SNP OPRM1	AA	93	9,03 <sup>a</sup>	6,46
		AG	47	11,45 <sup>a</sup>	7,58
		GG	6	16,00	7,77
	COMT 1947	GG	39	7,95 <sup>a</sup>	6,00
		GA	65	10,18 <sup>ac</sup>	7,31
		AA	42	11,95 <sup>bc</sup>	7,11
	MDR1	TT	30	9,13 <sup>a</sup>	7,40
		CT	85	10,19 <sup>a</sup>	7,01
		CC	31	10,77 <sup>a</sup>	6,91
B	SNP OPRM1	AA	57	8,89 <sup>a</sup>	6,28
		AG	26	12,19 <sup>a</sup>	7,39
		GG	7	9,57	8,83
	COMT 1947	GG	24	7,79 <sup>a</sup>	5,99
		GA	44	9,89 <sup>ac</sup>	7,44
		AA	22	12,23 <sup>bc</sup>	6,19
	MDR1	TT	22	8,73 <sup>a</sup>	6,56
		CT	43	9,72 <sup>a</sup>	6,73
		CC	25	11,24 <sup>a</sup>	7,51
AB	SNP OPRM1	AA	29	9,28 <sup>a</sup>	7,29
		AG	12	13,00 <sup>a</sup>	7,21
		GG	2	13,00	2,83
	COMT 1947	GG	14	7,86 <sup>a</sup>	6,10
		GA	21	12,57 <sup>bc</sup>	7,83
		AA	8	9,63 <sup>ac</sup>	6,52
	MDR1	TT	8	11,50 <sup>a</sup>	7,46
		CT	24	10,17 <sup>a</sup>	7,48
		CC	11	10,45 <sup>a</sup>	7,17
0	SNP OPRM1	AA	87	8,00 <sup>a</sup>	5,70
		AG	38	11,71 <sup>b</sup>	7,69
		GG	6	13,83	9,77
	COMT 1947	GG	30	8,53 <sup>a</sup>	5,66
		GA	68	9,57 <sup>a</sup>	7,05
		AA	33	9,61 <sup>a</sup>	7,22
	MDR1	TT	31	7,87 <sup>a</sup>	6,05
		CT	60	9,20 <sup>a</sup>	6,94
		CC	40	10,70 <sup>a</sup>	6,91

\* - еднаквите букви по вертикалите означават липса на сигнификантна разлика, а различните – наличие на такава ( $p < 0,05$ )

\*\* - подгрупите без статистическа представителност не участват в анализа



**Девета задача: Да се потърси наличието на връзка между силата на изпитваната болка (VAS- скала) и вида лечебно заведение, в което се лекуват пациентите (държавно и частно).**

Резултатите от табл. 36 показват, че:

- Няма статистически значима зависимост между вида лечебно заведение, в което се лекуват пациентите (държавно или частно) и силата на следоперативната болка (измерена по VAS - скалата);
- Може, все пак, да се отбележи, че при мъжете разликата има граничносигнификантен характер ( $p < 0,1$ ), като по-високата средна стойност на изпитваната болка при пациентите лекувани (обезболявани) в държавното лечебно заведение.

**Таблица 36: Сравнителен анализ на следоперативната сила на болката (VAS- скала) според вида на лечебното заведение**

Извадка	Държавно			Частно			P
	n	$\bar{X}$	SD	n	$\bar{X}$	SD	
Всички	164	5,55	2,83	246	5,45	2,42	0,620
Мъже	43	7,19	1,92	53	6,34	2,12	<b>0,052</b>
Жени	121	4,98	2,89	193	5,21	2,45	0,369

**Десета задача: Да се установи дали се припокриват резултатите от теста на Тейлър, „Инвентара“ на Бек и RHO-9 теста за депресия.**

Съпоставянето на оценките за тревожност по теста на Тейлър и „Инвентара“ на Бек за депресия показва, че (табл. 37):

- В категорията „Няма“ депресия по „Инвентара“ на Бек е със най-висок относителен дял (88,3%) между пациентите оценени с ниво „Ниско“ по теста на Тейлър. С най-високи проценти (33,5% и 28,2%) между оценените с ниво „Средно“ са тези, които имат „Умерена към тежка“ и „Лека към умерена“ депресия, но процентът (сумарно около 62%) е доста понисък, т.е. степента на съответствие е по-малка. Между оценените с ниво на тревожност „Високо“ с най-големи относителни дялове са степените „Тежка“ (44,1%), „Умерена към тежка“ депресия (32,4%) и едва на трето място „Изключително тежка“ депресия с 22,1%, което също говори за едно по-слабо съответствие между двата теста по това ниво;

- Описаните съотношения на категориите по разглежданите тестове съвпадат в групата на жените, докато при мъжете, между оценените със „средно“ ниво на тревожност, най-високият относителен дял е с две степени по-ниско по скалата на Бек – „Лека“ депресия. При останалите две нива на тревожност съотношенията на двата теста съвпадат с тези на цялата извадка и жените.

Съпоставянето на оценките за тревожност по теста на Тейлър и RHO-9 тест за депресия показва, че (табл. 38):

- Категорията „Няма“ депресия по PHQ-9 теста е със най-висок относителен дял (86,4%) между пациентите оценени с ниво „Ниско“ по теста на Тейлър. С най-високи проценти (35,1% и 33,0%) между оценените с ниво „Средно“ са тези, които са с „Умерена към тежка“ и „Умерена“ депресия, но процентът (сумарно около 68%) е доста по-нисък, т.е. степента на съответствие е по-малка. Между оценените с „Високо“ ниво на тревожност с най-голям относителен дял е степента „Тежка“ (52,9%), следвана от „Умерена към тежка“ депресия с (44,1%), което говори за много добро съответствие между двата теста по това ниво;

**Таблица 37: Честотно разпределение на пациентите по тест на Тейлър и „Инвентара“ на Бек**

Извадка	„Инвентар на Бек“ за депресия	Честота	Тест на Тейлър (нива на тревожност)			
			Ниско	Средно	Високо	
Всички	Няма	n	136	25	0	
		%	88,3	13,3	0,0	
	Лека	n	17	37	0	
		%	11,0	19,7	0,0	
	Лека към умерена	n	0	53	1	
		%	0,0	28,2	1,5	
	Умерена към тежка	n	0	63	22	
		%	0,0	33,5	32,4	
	Тежка	n	0	10	30	
		%	0,0	5,3	44,1	
	Изключително тежка	n	1	0	15	
		%	0,6	0,0	22,1	
	Мъже	Няма	n	21	11	0
			%	87,5	20,8	0,0
Лека		n	3	15	0	
		%	12,5	28,3	0,0	
Лека към умерена		n	0	14	0	
		%	0,0	26,4	0,0	
Умерена към тежка		n	0	12	6	
		%	0,0	22,6	31,6	
Тежка		n	0	1	8	
		%	0,0	1,9	42,1	
Изключително тежка		n	0	0	5	
		%	0,0	0,0	26,3	
Жени		Няма	n	115	14	0
			%	88,5	10,4	0,0
	Лека	n	14	22	0	
		%	10,8	16,3	0,0	
	Лека към умерена	n	0	39	1	
		%	0,0	28,9	2,0	
	Умерена към тежка	n	0	51	16	
		%	0,0	37,8	32,7	
	Тежка	n	0	9	22	
		%	0,0	6,7	44,9	
	Изключително тежка	n	1	0	10	
		%	0,8	0,0	20,4	

**Таблица 38: Честотно разпределение на пациентите по тест на Тейлър и PHQ-9 тест за депресия**

Извадка	PHQ-9 тест за депресия	Честота	Тест на Тейлър (нива на тревожност)			
			Ниско	Средно	Високо	
Всички	Няма	n	133	19	0	
		%	86,4	10,1	0,0	
	Лека	n	19	37	1	
		%	12,3	19,7	1,5	
	Умерена	n	1	62	1	
		%	0,6	33,0	1,5	
	Умерена към тежка	n	1	66	30	
		%	0,6	35,1	44,1	
	Тежка	n	0	4	36	
		%	0,0	2,1	52,9	
	Мъже	Няма	n	20	9	0
			%	83,3	17,0	0,0
Лека		n	4	7	0	
		%	16,7	13,2	0,0	
Умерена		n	0	23	0	
		%	0,0	43,4	0,0	
Умерена към тежка		n	0	14	10	
		%	0,0	26,4	52,6	
Тежка		n	0	0	9	
		%	0,0	0,0	47,4	
Жени		Няма	n	113	10	0
			%	86,9	7,4	0,0
	Лека	n	15	30	1	
		%	11,5	22,2	2,0	
	Умерена	n	1	39	1	
		%	0,8	28,9	2,0	
	Умерена към тежка	n	1	52	20	
		%	0,8	38,5	40,8	
	Тежка	n	0	4	27	
		%	0,0	3,0	55,1	

## **Единадесета задача: Да се потърси наличието на прогностични групи и други взаимовръзки.**

За да се обособят прогностични групи за очакваната следоперативна болка приложихме бинарен логистичен регресионен анализ. Отчитайки досегашните резултати, като потенциални фактори оказващи влияние върху възникването на болка над 5 по скалата VAS бяха тествани: пол, местожителство, семейно положение, хирургичен метод, вид хирургия, полиморфизъм, тест на Тейлър (в категориен вид) и количествените - възраст, тестове за депресия на Бек и PHQ-9, време за оперативна намеса и време за анестезия. Границата 5 бе избрана експериментално, така че да се отчете влиянието на максимален брой потенциални фактори.

### ***В индивидуален план***

- Всички изследвани показатели са сигнификантни **рискови** фактори за възникване на следоперативна болка над 5 по скалата VAS;
- С най-голямо рисково влияние е наличието на високо ниво на тревожност по теста на Тейлър спрямо имащите ниско рискът е 62 пъти по-висок;
- Второ по величина е рисковото влияние на отворената хирургия спрямо останалите две (лапароскопски и роботизирани), установихме, че при нея рискът е около 44 пъти по-висок. Обединението на лапароскопския и роботизирания метод се наложи поради това, че при оперираните роботизирано няма нито един пациент със следоперативна болка над 5;
- На последно място са местожителството и възрастта с отношение на рисковете под 2.

За да се отчете комбинираното влияние на изследваните показатели и елиминират евентуалните замъгляващи фактори, поставихме съвместно в регресионното уравнение признаците имащи сигнификантни отношения на рисковете. След прилагане на процедурата “Backward conditional” във финалния вариант на уравнението влезнаха 6 от изследваните показатели. На табл. 39 се вижда, че:

- С най-висок риск (52 пъти) за следоперативна болка над 5 са пациентите с отворената хирургия спрямо тези с другите два вида, следвани от пациентите имащи алел GG спрямо алел AA при генетичен полиморфизъм SNP 118 с около 6,5 пъти;
- Най-ниското сигнификантно отношение на шансовете има мъжкия пол спрямо женския – рискът е около два пъти по-голям;
- Настоящият модел дава възможност за 86% точна класификация, което е много добър резултат.

**Таблица 39: Отношение на рисковете и 95% ДИ на изследваните показатели като фактори за стойности на следоперативната болка по скала VAS над 5**

Показатели	Сравнение	Индивидуални			Групови				
		OR	95% CI Долна граница	Горна граница	P	OR	95% CI Долна граница	Горна граница	P
Хирургичен метод	Открита хирургия /лапароскопия или роботизирана хирургия	44,397	23,602	83,515	<0,001	52,05 9	20,937	129,442	<0,001
Полиморфизъм 118	SNP AG/AA	2,358	1,516	3,665	<0,001	3,138	1,477	6,666	0,003
	GG/AA	3,283	1,235	8,723	0,017	6,488	1,336	31,510	0,020
Полиморфизъм COMT 1947	GA/GG	2,054	1,271	3,320	<0,001	5,609	2,545	12,365	<0,001
	AA/GG	1,912	1,106	3,304	0,020	3,594	1,565	8,253	0,003
Полиморфизъм MDR1	CT/TT	1,741	1,053	2,879	0,031	3,296	1,549	7,013	0,002
	CC/TT	2,808	1,576	5,004	<0,001	4,944	1,958	12,484	0,001
Тест на Тейлър за ниво на тревожност	Средно/ниско	8,688	5,186	14,555	<0,001	1,569	0,704	3,497	0,271
	Високо/ниско	62,031	22,740	169,210	<0,001	4,572	1,180	17,719	0,028
Пол	Мъже/жени	3,390	2,051	5,601	<0,001	2,110	1,011	4,404	0,047
“Инвентар на Бек“	≥11,5 / < 11,5	13,320	8,282	21,423	<0,001				
RHQ-9 тест	≥5,5 / < 5,5	14,868	9,104	24,281	<0,001				
Оперативна намеса (минути)	≥147,5 / < 147,5	4,337	2,866	6,562	<0,001				
Вид хирургия	Гръдна/коремна или малкотазова	4,083	1,341	12,432	0,013				
Анестезия (минути)	≥167,5 / < 167,5	3,983	2,638	6,014	<0,001				
	Вдовец(а)/семеини	2,051	1,123	3,747	0,019				
	Разведен(а)/семеини	1,624	0,926	2,849	0,091				
Семеино положение	и Неженен(неомъжен а)/ семеини	2,547	1,112	5,835	0,027				
Възраст	≥60,5 / < 60,5	1,957	1,310	2,923	0,001				
Местожителство	Село/град	1,847	1,196	2,852	0,006				

## Прогностични групи

Въз основа на получените резултати бяха обособени три прогностични групи (табл. 40):

**1. Нисък риск за болка над 5 по скалата VAS** - оперативен метод - роботизирана или лапароскопска хирургия; полиморфизъм SNP 118, алел AA; полиморфизъм COMT 1947, алел GG; полиморфизъм MDR1, алел TT; тест на Тейлър - ниско ниво на тревожност; пол – без значение.

**2. Среден риск за болка над 5 по скалата VAS** - оперативен метод - роботизирана или лапароскопска хирургия; полиморфизъм SNP 118, алел AG или GG; полиморфизъм COMT 1947, алел GA или AA; полиморфизъм MDR1, алел CT или CC; тест на Тейлър – средно или високо ниво на тревожност; пол – без значение.

**3. Висок риск за болка над 5 по скалата VAS** - оперативен метод – отворена хирургия.

**Таблица 40: Прогностични групи**

<b>Нисък риск за болка над 5 по скалата VAS</b>	<b>Среден риск за болка над 5 по скалата VAS</b>	<b>Висок риск за болка над 5 по скалата VAS</b>
1. Оперативен метод - роботизирана или лапароскопска хирургия	1. Оперативен метод - роботизирана или лапароскопска хирургия	1. Оперативен метод - отворена хирургия
2. Полиморфизъм SNP 118, алел AA	2. Полиморфизъм SNP 118, алел AG или GG	
3. Полиморфизъм COMT 1947, алел GG	3. Полиморфизъм COMT 1947, алел GA или AA	
4. Полиморфизъм MDR1, алел TT	4. Полиморфизъм MDR1, алел CT или CC	
5. Тест на Тейлър - ниско ниво на тревожност	5. Тест на Тейлър – средно или високо ниво на тревожност	
6. Пол – без значение	6. Пол – без значение	

## V. ДИСКУСИЯ:

Генерализираното тревожно разстройство е най-често диагностицираното тревожно разстройство в популацията на болните с хронична болка. Съвместното съществуване на болката и тревожността не трябва да ни изненадва – и двата сигнала предупреждават за опасност и целят справяне на индивида с предстоящата заплаха. Тревожните разстройства са на второ място след депресията в популацията на пациентите с хронична болка. Докато тревогата е нормален отговор при всички хора, клиничната тревожност води до повишена интензивност и пролонгиране на усещането за ужас, което се намесва в нормалното функциониране, (Adam K. M. и кол.).

Предоперативната депресия, която се характеризира с класическата триада забавен мисловен процес, абулия и дистимия, също повишава интензитета на болката и нуждата от

използването на опиати за купирането ѝ (независимо от пътя на приложение) в постоперативния период. Друго често явление при депресивните болни е високото ниво на неудовлетвореност от аналгезията, (Hartung T. и кол., ANZCA Acute Pain Management: Scientific Evidence: Australian & New Zealand College of Anaesthetists; (2nd Ed.) 2005).

В направеното от нас изследване, в задача две доказахме, че следоперативната болка по скалата за болка (VAS- скала) корелира еднопосочно и изразено по сила и с трите разглеждани психологични теста.

При пациентките от женски пол установихме по-силна връзка между силата на следоперативната болка и предоперативната тревожност по Тейлър ( $p < 0,001$ ) в сравнение с мъжете, което е в потвърждение на получените от Bukberg J. и кол., Halan O. и кол., Afivi M. и кол. и Riecher Rössler и кол. резултати.

Съвсем логично ние отчетохме, че колкото по- висока е степента на предоперативната тревожност и предоперативната и следоперативна депресия, толкова по-голяма е интензивността на изпитваната от пациентите болка в ранният следоперативен период, като липсва разлика между двата пола (съответно за теста на „Тейлър“ -  $SD = 12,56$ , PHQ-9 теста -  $SD = 6,23$  и „Инвентар“ на Бек -  $SD = 26, 70$ )- Табл. 14.

Установихме, че следоперативната болка по VAS- скалата корелира еднопосочно и изразено по сила и с трите използвани психологични тестове (Тест на Тейлър, „Инвентар“ на Бек, PHQ-9 въпросника за предоперативна депресия). Т.е., при ниски нивана тревожност и депресия, се наблюдава и по-слаба болка в ранният следоперативен период. Обратното, колкото по-високо е нивото на тревожност и депресия, толкова по-силна е интензивността на силата на изпитваната болка.

Доказахме, че следоперативната болка по VAS- скалата корелира еднопосочно и изразено по сила и с трите използвани психологични тестове (Тест на Тейлър, „Инвентар“ на Бек, PHQ-9 въпросника за предоперативна депресия). Т.е., при ниски нивана тревожност и депресия, се наблюдава и по-слаба болка в ранният следоперативен период. Обратното, колкото по-високо е нивото на тревожност и депресия, толкова по-силна е интензивността на силата на изпитваната болка.

При повечето хора, опитът и податливостта към болка са резултат от сложно взаимодействие между няколко генетични варианта, участващи в различни етапи на невроналната обработка на ноцицептивната информация с допълнителен принос на други генетични или психосоциални фактори, социокултурна среда и предварително обучение, (Lotsch J. и кол.). Освен това, различни гени могат да участват в различни видове болка, техните сензорни и афективни променливи измерения, като всички те се преплитат с други, което води до силно променливи отговори при хората, (Edwards R. и кол., Turk D. и кол.).

При изпълнението на трета задача в направеното от нас проучване установихме, че следоперативната болка (измерена чрез визуалната аналогова скала- VAS), е в пряка зависимост от генетичните полиморфизми SNP OPRM1, COMT 1947 и MDR1 ABCB1.

При генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (в цялата извадка), регистрирахме по-ниска средна стойност на следоперативната болка при пациентите с алел AA спрямо тези с алел AG и GG (AA-  $\bar{X} - 4,99$ ; AG-  $\bar{X} - 6,37$ ; GG-  $\bar{X} - 6,76$ ).

При хората с генетичен полиморфизъм COMT 1947 (в цялата извадка), прави впечатление, че най-слаба болка се отчита при тези от тях, които притежават алел GG ( $\bar{X}$  - 4,86), в сравнение с останалите два алела: AA ( $\bar{X}$  - 5,62) и GA ( $\bar{X}$  - 5,77).

При пациентите с генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 (в цялата извадка), най-силна болка се доказва при тези с алел CC ( $\bar{X}$  - 6,16).

Доказани са редица гени, тествани за асоциация с белези свързани с тревожността, включващи моноаминооксидази тип А, цитохром Р 450 2D6 изоензим, GABA-A рецепторна алфа -6- субединица и в редица проучвания катехоло-метилтрансфераза, (Eley T. и кол., Jorm A. и кол., Roberts R. и кол., Sen S. и кол., Enoch M. и кол., Henderson A. и кол.).

В извършеното от нас проучване по отношение на теста на Тейлър и анализирайки получените резултати в четвърта задача, стигнахме до извода, че сред цялата група изследвани лица (мъже и жени), с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 е налице по-ниско ниво на тревожност при тези от тях, които са с алел AA.

По полова принадлежност, при SNP OPRM1 се доказва, че при мъжете с алел GG относителният дял на средното ниво на тревожност е статистически достоверно по-ниско от тези на другите две нива, които не показват разлика помежду си- табл. 14.

При мъжете и при жените с генетичен полиморфизъм COMT 1947, не беше установена статистически значима разлика в нивото на тревожност по Тейлър при трите алела. Липсата на такава разлика се наблюдава и при генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1.

На базата на направеното изследване установихме, че съществува връзка между пред- и следоперативната депресия (PHQ-9 теста и „Инвентара“ на Бек) и различните генетични полиморфизми.

При пациентите с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, с по-ниска средна стойност на предоперативната депресия (съгласно получените резултати от PHQ-9 теста) се установяват при хората с полиморфизъм AA ( $\bar{X}$  - 8,69; SD- 6, 27), Табл. 13.

При COMT 1947 полиморфизма при двата пола, които са с алел GG установихме по-ниско ниво на предоперативна депресия в сравнение с останалите два алела ( $\bar{X}$  - 8,07- общо за извадката,  $\bar{X}$  - 8,55 за мъжете и  $\bar{X}$  - 7,95 за жените).

При генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 в общата извадка от пациенти, с най-висок процент на предоперативна депресия са пациентите с алел CC ( $\bar{X}$  -10,82; SD- 6,98), а с най-нисък тези с алел TT ( $\bar{X}$  -8,81; SD- 6,72)- Табл. 13.

По полова принадлежност мъжете с алел GA се оказват с най-висок процент на „Тежка депресия“ според PHQ-9 въпросника за депресия, (77,8 %). Жените повтарят честотното разпределение на цялата извадка и за трите алела на разглеждания генетичен полиморфизъм- табл. 18.

При генетичен полиморфизъм COMT 1947, при жените с алел AA се доказва по-висок процент на „Умерена до тежка депресия“ (29,0 %), докато при мъжете, разликата в честотното разпределение на степените на депресия е статистически нищожно- табл. 19.

Що се касае до полиморфизъм MDR1 ABCB1, установихме, че жените с алел TT са с най-ниско ниво на тревожност (9,7%) спрямо останалите алели. При пациентите от мъжки пол не се установи значима разлика в честотното разпределение на различните степени на депресия и при трите алела- табл. 20.



Тревожността е най-честия предиктор за следоперативна болка, като е потвърдена положителната корелация с интензивността на изпитваната от пациента болка. Това се доказва в шест проучвания извършени през последните години върху хирургия на стомашно-чревния тракт, пет в акушеро-гинекологичната хирургия, две в смесената хирургия, едно в хирургията на гърдата и едно в гръдната хирургия, (Rudin A. и кол., Taenzer P. и кол., Caumo W. и кол.).

В направеното от нас изследване в задача пета установихме, че броя на приложеното обезболяване корелира със силата на изпитваната в следоперативния период болка.

Корелация се установява и между изследваните лица и трите теста за пред- и следоперативна тревожност и депресия, броя на обезболяванията за 24 часа и силата на следоперативната болка.

При пациентите с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, по-малка нужда (брой обезболявания за 24 часа) имат пациентите с алел AA ( $\bar{X}$ -1, 86, SD- 1,04).

При пациентите с генетичен полиморфизъм COMT 1947 и при двата пола и трите вида алели не се установява наличие на разлика в броя обезболявания за 24 часа, докато изследваните лица от мъжки пол с алел GA се доказва по-честа нужда от следоперативно обезболяване в ранният следоперативен период.

При болните с генетичен полиморфизъм MDR1 и SNP OPRM1, се установява, че и при двата пола, които притежават алел CT се характеризират с нуждата от по-често обезболяване в първите 24 часа след извършване на хирургичната намеса ( $\bar{X}$  за цялата извадка- 2,28, SD- 1,04;  $\bar{X}$  мъже- 2,67, SD мъже- 0, 88;  $\bar{X}$  жени- 2,13, SD жени- 1,07)- Табл. 22.

Това крие риск от появата на редица неблагоприятни странични ефекти в резултат на приложението за следоперативно обезболяване Морфин.

Единственото проучване, което подкрепя връзката между гаденето и повръщането и предоперативната тревожност е това на Quinn и кол., (Quinn A. и кол.).

В нашето проучване, в цялата извадка от изследвани пациенти и при жените, честотата на възникналото гадене е в правопрпорционална връзка със силата на изпитваната болка (VAS-скала за болка), броя на приложените обезболявания и пред- и следоперативното психологическо състояние на пациентите. Това не се установява при изследваните пациенти от мъжки пол. При тях, подобна зависимост се доказва само по отношение на броя на приложените обезболявания, т.е. при тях липсва връзка между психологическия статус и силата на болката- Табл. 23.

При другото често срещано усложнение- повръщането се доказва, че в цялата извадка и при жените е налице значима връзка между психичното състояние, силата на болката, броя на обезболяванията с възникналото повръщане, докато при мъжете отново се открива разлика, а именно, при тях тези стойности са по-високи по отношение на болката и броя на обезболяванията, т.е. пред- и следоперативното психологическо състояние нямат такова съществено отношение за този страничен ефект възникнал в резултат на приложеното обезболяване с опиоидния аналгетик Морфин- Табл. 24.

Друг авторски колектив, който потвърждава нашите резултати е този на Stadler M. и кол., които изказват твърдението, че женският пол и общата анестезия са предпоставка за по-често следоперативно гадене и повръщане, (Stadler M. и кол.).

Третото често регистрирано усложнение в резултат на приложеното обезболяване е дихателната депресия.

В редица проучвания се доказва, че повишен риск от появата на ORID съществува при пациенти, които имат основно сърдечно или белодробно заболяване, т.к. при тях е налице намален кардио-респираторен резерв, което повишава чувствителността към опиоидните аналгетици, (Weingarten T. и кол., Ramachandran S. и кол.).

В нашето проучване, дихателната депресия като усложнение се наблюдава по-често при изследваните жени, при които се регистрира по-високо ниво на предоперативната тревожност, пред- и следоперативната депресия и по-голямата интензивност на изпитваната болка, нуждаеща се от по-често обезболяване.

При мъжете в изследваната група лица това е по-слабо изразено и разликите в отчетените показатели и честотата на постоперативната депресия нямат статистическа значимост- Табл. 29.

Доказано е, че предоперативната тревожност и страх могат да доведат до повишаване на нивата на хормоните на стреса, което води до нежелани метаболитни реакции преди анестезия, включително с появата на високи системни нива на катехоламини, които причиняват повишаване на артериалното кръвно налягане и сърдечната честота, (Weissman C. и кол., Fell D. и кол.).

Последните усложнения, които изследвахме възникнали в резултат на приложеното обезболяване са сърдечно-съдовите усложнения (хипотония, хипертония, ритъмно-проводни нарушения и др.). И тук се открива правопрпорционална връзка (и при двата пола), между всички изследвани показатели (пред- и следоперативно психологическо състояние, следоперативна болка и брой на приложеното обезболяване в рамките на първите 24 часа) върху сърдечно-съдовите усложнения- Табл. 30.

Доказахме, че при изследваните жени с алел GG на генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, честотата на възникналото в резултат на честото обезболяване с Морфин повръщане е по-висока в сравнение с останалите два алела (p- 0,156)- Табл. 28.

Анализът на зависимостта между трите вида генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, COMT 1947 и MDR1 върху възникването на гадене и дихателна депресия в резултат на опиоидният аналгетик Морфин установи, че разликата между относителните дялове на пациентите с и без тези две усложнения е статистически нищожна- Табл. 27 и Табл. 29.

Направени са много усилия за идентифициране на предикторите за следоперативна болка. За съжаление, факторът на „образователния статус“ не е проучен задълбочено. Установено е обаче, че ниското образование е свързано с по -висока честота на болезнени състояния, (Jordan K. и кол.).

Откриват се редица проучвания, които оценяват връзката на образователният ценз с постоперативната болка, но те са неубедителни, т.к. не показват наличието на връзка, като само в един описан в литературата случай се доказва наличието на отрицателна асоциация (т.е. колкото по -високо е образованието, толкова по -ниска е болката), но това се основава само при 40 пациенти, (Chia Y. и кол., Lau H. и кол, Taenzer P. и кол.

Ние установихме, че средна по сила болка дават пациентите с диагноза Карцином на сигмата, а с най-слаба тези, които са с диагноза Хиперплазия на ендометриума.

Налице е тенденция за намаляване на силата на болката от отворена към роботизирана хирургия.

При отвореният хирургичен метод, пациентите с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, алели AG и GG, при генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A, с алели AA и GA и при генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1, алели CC и CT се установява по-силна болка в следоперативният период.

При лапароскопските операции и при трите вида полиморфизъм, разликата между средните стойности по VAS- скалата на пациентите със съответните алели е статистически нищожна.

При роботизираната хирургия, единствено при полиморфизъм MDR1 ABCB1 се установява значителна разлика между средните стойности на следоперативната болка. Най-силна болка се доказва при оперираните с алел CC и CT, най-слаба при тези с алел TT.

Според вида хирургия се доказва, че най-висока средна стойност на следоперативната болка има при пациентите претърпели гръдни операции.

По показателя семейно положение за най-слаба болка съобщават семейните пациенти.

По показателя местожителство се установява по-силна болка при пациентите живеещи на село.

По показателя наличие на родени деца и генетични полиморфизми и сила на следоперативната болка се установи, че няма връзка между наличието или липсата на родени деца и силата на следоперативната болка.

Направеният от нас анализ в задача седем, на връзката между трите изследвани генетични полиморфизми, силата на следоперативната болка (VAS- скала), броят на обезболяванията за 24 часа с наличието на предходни операции преживяни от пациента доказва, че при хората с алел AA и AG на генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 без значение дали са преживяли или не предходни оперативна намеси, броят на обезболяванията при онези от тях, които съобщават за средна до силна болка е по-висок от този на пациентите със слаба до липсваща болка. Най-слаба болка обаче се регистрира при алел GG ( $\bar{X}$ - 3) спрямо останалите два алела, независимо от интензивността на болката, за която съобщават оперираните пациенти- Табл. 49.

При COMT 1947 генетичен полиморфизъм също се наблюдава по-често обезболяване (брой обезболявания за 24 часа) при пациентите със средна до силна болка, без значение от това дали тези пациенти имат или не предходни операции. Най-голяма интензивност на следоперативната болка, съответно по-често обезболяване се открива при оперираните, които до този момент нямат предшестващи операции и са носители на алел GG ( $\bar{X}$ - 2,88)- Табл. 49.

Доказа се, че наличието на предходни операции не оказва влияние върху връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка (VAS- скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 час.

В поставената от нас седма задача се включи и анализ на връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка и броя на обезболяванията за 24 часа спрямо половата принадлежност на пациентите.

При мъжете с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 не се установява значима разлика между обезболяванията при различната по сила болка.

При жените с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 при алели AA и AG средния брой на обезболяванията при силна болка е по-голям съответно при AA ( $\bar{X}$ - 2,95;  $p < 0,001$ )- Табл. 50.

При мъжете с генетичен полиморфизъм COMT 1947, разликата между броя на обезболяванията при пациентите със средна или силна болка и слаба до липсваща се установява при всички алели: GG ( $\bar{X}$ - 2,91;  $p < 0,001$ ), GA ( $\bar{X}$ - 3,05;  $p < 0,001$ ), AA ( $\bar{X}$ - 3, 07;  $p < 0,001$ )- Табл. 50.

При мъжете с полиморфизъм MDR1 с алел CT се доказва по-силна болка и нужда от по-често обезболяване ( $\bar{X}$ - 2,93;  $p < 0,006$ )- Табл. 50.

При жените със същия полиморфизъм е налице статистически значима разлика между броя на обезболяванията и всички видове по сила болка и при трите алела: TT ( $\bar{X}$ - 2,54;  $p < 0,003$ ), CT ( $\bar{X}$ - 3,13;  $p < 0,001$ ) и CC ( $\bar{X}$ - 3,19;  $p < 0,001$ )-Табл. 50.

Клинично, катастрофизирването на болката е признат феномен, който често се разглежда в контекста на депресията, (Hirsh A. и кол., Sullivan M. и кол., Affleck G. и кол.).

Болката, депресията и катастрофизацията могат да бъдат еднакво важни в мултимадалното управление на тези състояния.

При търсене на връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка, броя на обезболяванията за 24 часа с наличието на катастрофизация установихме, че пациентите с полиморфизъм SNP OPRM1 с алели AA и AG, при които не се наблюдава катастрофизация, силата на болката след операция е по-голяма, което налага по-често обезболяване през първите 24 часа при пролежаването им в Реанимация, съответно AA ( $\bar{X}$ - 3,11;  $p < 0,001$ ), AG ( $\bar{X}$ -3,11;  $p < 0,001$ )- Табл. 51.

При болните с полиморфизъм SNP OPRM1 и с катастрофизация с Rumination, броят на обезболяванията е по-висок единствено при алел AG ( $\bar{X}$ - 3,15,  $p < 0,001$ )- Табл. 51.

При катастрофизация с Magnification и SNP OPRM1 се доказва по-често обезболяване при средна до силна болка при алел AA ( $\bar{X}$ - 2,44;  $p < 0,6821$ )- Табл. 52.

Болните с полиморфизъм COMT 1947, при които не се наблюдава катастрофизация, най-често прилагането на обезболяване в резултат на развила се средна до силна болка се установява при алел GA ( $\bar{X}$ - 3,20;  $p < 0,001$ )-Табл. 51.

При онези от тях, при които е налице катастрофизацията с Rumination, броят обезболявания за 24 часа е най-висок при алели GA ( $\bar{X}$ - 2,88;  $p < 2,88$ ;  $p < 0,006$ ) и AA ( $\bar{X}$ - 3,00;  $p < 0,023$ )- Табл. 51.

Регистрирахме и пациенти с полиморфизъм COMT 1947 и Magnification, като тези, които са пожелали по-често обезболяване поради развила се средна до силна болка в първите 24 часа са с алел GA ( $\bar{X}$ - 3,09;  $p < 0,020$ )- Табл. 52.

За пациентите с генетичен полиморфизъм MDR1 без катастрофизация е характерно, че най-силна следоперативна болка е потвърдена при алел CC ( $\bar{X}$ - 3,25;  $p < 0,001$ )- Табл. 51.

Отвореният (конвенционален) хирургичен метод и генетични полиморфизми също имат отношение към силата на следоперативната болка (по VAS- скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа- Табл. 53.

При SNP OPRM1 най-силна болка се установи при алели AA ( $\bar{X}$ - 2,83;  $p < 0,008$ ) и AG ( $\bar{X}$ - 3,10;  $p < 0,008$ ).

При COMT 1947 най-силна болка се доказва при алели GG ( $\bar{X}$ - 2,85;  $p = 0,016$ ) и GA ( $\bar{X}$ - 3,07;  $p < 0,001$ ). При алел AA разликата в броя на обезболяванията при силна, средна, слаба до липсваща болка е незначителен-  $p = 0,067$ - Табл. 53.

При MDR1, най-силна е болката при пациентите подложени на отворена хирургия с алели CC ( $\bar{X}$ - 3,09;  $p < 0,001$ ) и CC ( $\bar{X}$ - 3,06;  $p = 0,012$ )- Табл. 53.

При оперираните пациенти чрез лапароскопски и роботизиран хирургичен метод, поради липсата на статистическа представителност не може да бъде направен конкретен анализ на връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка (по VAS- скалата за болка) и броя на обезболяванията с приложеният вид хирургичен метод (лапароскопски или роботизиран).

В проучвания на Shankar N. и кол. и Simoni A. и кол. се изследва връзката между кръвната група и експериментално индуцираната болка предизвикана от студен пресор. В първото проучване не се установява значителна разлика между кръвните групи и експериментално предизвиканата болка при здрави доброволци, докато второто проучване установява разлика между кръвните групи, (Shankar N. и кол., Simoni A. и кол.).

В нашето проучване не се доказва наличието на връзка между кръвноруповата принадлежност, трите генетични полиморфизма и силата на следоперативната болка- Табл. 55-58.

Понастоящем, малко изследвания показват потенциалната връзка между кръвните групи от "ABO"-системата и предоперативната тревожност. В обсервационно проучване извършено от Feng Xu и кол. върху 352 пациенти обаче се предоставят сериозни доказателства, че кръвните групи от „ABO“-системата са свързани с наличието на предоперативна тревожност, (Feng Xu).

Те установяват, че пациентите с кръвна група „AB“, подложени на планова операция проявяват по-голяма склонност към развитието на тревожност, т.е. кръвна група „AB“ е рисков фактор за нейното предоперативно проявление, (Feng Xu).

Пациентите с кръвна група „A“ и с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, алел AA, генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A, алел GG проявяват ниска степен на тревожност. При генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1, се установява незначителна разлика между стойностите на трите алела.

При пациентите с кръвна група „B“, генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, алел AA се доказва ниска степен на тревожност. При полиморфизми COMT 1947 G>A и SNP OPRM1, липсва разлика между трите алела.

При пациенти с кръвна група „AB“, при трите генетични полиморфизма липсва статистически значима разлика между трите алела.

При полиморфизми SNP OPRM1, алел AA са с най-ниска степен на тревожност, докато при MDR1 ABCB1 и COMT 1947 G>A, липсва разлика между трите алела.

По отношение на „Инвентара“ на Бек и кръвна група „A“, пациентите със SNP OPRM1 и SNP OPRM1, не показват разлика между средните стойности на съответните алели.

При COMT 1947 G>A, по-ниска средна стойност на депресия имат пациентите с алел GG.

При изследваните лица с кръвна група „В“, SNP OPRM1, алел AA, COMT 1947 G>A, алел AA, при генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A, алел GG се доказва най-ниско ниво на депресия.

При MDR1 ABCB1 липсва разлика в средните стойности при трите алела.

При кръвна група „AB“ и „O“, генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, алел AA е налице липсваща депресия или наличие на слабо изразен депресивен синдром.

По отношение на PHQ-9 въпросника за предоперативна депресия, пациентите, които са с кръвни групи „A“ и „B“ и с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, при алели AA и AG не се установяват разлики между различните алел GG. При MDR1 ABCB1 се установява незначителна разлика между трите алела.

При кръвна група „AB“, генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 и алели AA и AG не се различават помежду си.

При COMT 1947 G>A, пациентите с алел GG имат най-ниска степен на депресия.

При MDR1 ABCB1, разликите между трите алела са незначителни.

При кръвна група „O“, SNP OPRM1, алел AA се установи най-нисък процент на предоперативна депресия.

При COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1, липсва разлика между трите алела.

9. Ние не открихме статистически зависима връзка между вида лечебно заведение, в което се лекуват пациентите (държавно или частно) и силата на следоперативната болка (измерена чрез VAS-скалата).

При мъжете обаче, прави впечатление, че съществува разлика, макар и граничносигнификантна ( $p < 0,1$ ), като по-висока средна стойност на изпитваната болка се установява при тези от тях, които са били лекувани, респективно обезболявани в държавно лечебно заведение ( $p=0,052$ )- Табл. 67.

10. Съпоставянето на тестовете за пред- и следоперативна тревожност и депресия (Тест на Тейлър за тревожност, „Инвентар“ на Бек за депресия, PHQ-9 въпросник за депресия), показват сходни резултати, което на практика ги прави взаимозаменяеми в клиничната работа с пациенти според предпочитанията на отделния анестезиолог-реаниматор.

11. Въз основа на получените резултати в задача единадесет, бяха обособени три прогностични групи.

**1. Нисък риск за болка над 5 по скалата VAS** - оперативен метод - роботизирана или лапароскопска хирургия; полиморфизъм SNP 118, алел AA; полиморфизъм COMT 1947, алел GG; полиморфизъм MDR1, алел TT; тест на Тейлър - ниско ниво на тревожност; пол – без значение.

**2. Среден риск за болка над 5 по скалата VAS** - оперативен метод - роботизирана или лапароскопска хирургия; полиморфизъм SNP 118, алел AG или GG; полиморфизъм COMT 1947, алел GA или AA; полиморфизъм MDR1, алел CT или CC; тест на Тейлър – средно или високо ниво на тревожност; пол – без значение.

**3. Висок риск за болка над 5 по скалата VAS** - оперативен метод- отворена (конвенционална) хирургия.

## VI. ИЗВОДИ:

1. Силата на следоперативната болка корелира с пред- и следоперативната тревожност и депресия.
2. Връзката между следоперативната болка и тревожността е по-силно изразена при пациентите от женски пол.
3. Следоперативната болка е в пряка зависимост от генетичните полиморфизми (SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1).
4. Нисък риск за болка над 5 по скалата VAS се установи при оперативен метод - роботизирана или лапароскопска хирургия; полиморфизъм SNP 118, алел AA; полиморфизъм COMT 1947, алел GG; полиморфизъм MDR1, алел TT; тест на Тейлър - ниско ниво на тревожност; пол – без значение.
5. При пациенти с генетични полиморфизми SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1, при отворена хирургия рискът от появата на усложнения свързани с обезболяването спрямо останалите два вида хирургични метода (лапароскопски и роботизирани) е около 44 пъти по-висок.
6. С най-висок риск (52 пъти) за развитието на следоперативна болка над 5 са пациентите претърпели отворена оперативна интервенция спрямо лапароскопските и роботизирани операции.
7. Пациентите с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 и алел AA изпитват по-слаба следоперативна болка от пациентите с останалите два алела.
8. При пациентите с генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A, най-силна болка изпитват онези от тях, които са носители на алели AA и GA.
9. Пациентите с генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 с алел CC изискват по-често следоперативно обезболяване поради по-силната болка, която се регистрира при тях в постоперативния период.
10. Пациентите с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (алел AA), тревожността по Тейлър е по-ниска в сравнение с пациентите с алели AG и GG.
11. При COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1 липсва разлика в нивото на тревожност по Тейлър и при трите алела
12. При пациенти с генетични полиморфизми SNP OPRM1 (алел AA), COMT 1947 G>A (алел GG) и при MDR1 ABCB1 (алел TT) показват най-ниска степен на депресия по PHQ-9 въпросника за предоперативна и следоперативна депресия по „Инвентара“ на Бек.
13. Мъжете с генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 и алел CC са с най-висока степен на тревожност по PHQ- 9 теста за депресия.
14. При пациентите с генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A, алел AA е налице по-висок процент на „Умерена до тежка“ депресия.
15. При хората с генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1, алел CC се наблюдава най-висок процент на тревожност.

16. Броят на обезболяванията в следоперативния период корелират със силата на изпитваната болка в периоперативния период.
17. Пациенти с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (алел GG), с генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A (алел GA) и с генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 (алел CT), се нуждаят от по-често обезболяване.
18. Честотата на следоперативното гадене е в правопрпорционална връзка със силата на следоперативната болка.
19. Налице е значима връзка между психичното състояние, силата на болката и броя на обезболяванията с появата на следоперативно повръщане, дихателна депресия и сърдечно-съдовите усложнения, възникнали в резултат на обезболяването с Морфин.
20. Сърдечно-съдовите усложнения в следоперативния период появили се след обезболяване с Морфин, се наблюдават най-често при пациентите с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, алел AG.
21. Най-силна следоперативна болка се регистрира при отворените (конвенционални операции), следвани от лапароскопските и роботизирани операции.
22. При отворените операции, най-силна следоперативна болка се регистрира при пациенти с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (алели AG и GG), при генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A (алел AA и GA) и при генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 (алели CC и CT).
23. Според вида хирургия, най-висока средна стойност на болката имат пациентите претърпели гръдни операции.
24. При пациентите с генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, алел AA, следоперативната болка корелира с възрастта и продължителността на оперативната намеса, а при хората носители на алел AG, корелира с продължителността на оперативната намеса и анестезия.
25. При генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A и при трите алела е налице правопрпорционална връзка с продължителността на оперативната намеса и анестезия, като при хората с алел GA е налице връзка и с възрастта на пациентите.
26. При оперираните хора с генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 с алели TT и CT е налице връзка между болката и продължителността на оперативната намеса и анестезия, а при тези с алел CC и с възрастта.
27. Най-слаба следоперативна болка има при семейните пациенти.
28. По-силна болка се установява при пациентите живеещи на село.
29. Липсва връзка между изследваните генетични полиморфизми и наличието или липсата на родени деца.
30. При хората с алел AA и AG на генетичен полиморфизъм SNP OPRM1, без значение дали са преживяли или не предходни операционни намеси, броят на обезболяванията при онези от тях, които съобщават за средна до силна болка е по-голям от този на пациентите със същите алели, но изпитващи слаба до липсваща болка.



31. При пациентите с генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A, без предходящи оперативни намеси и с алел GA, броят на обезболяванията при онези от тях, които съобщават за средна до силна болка е по-голям.
32. При пациентите с генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 без предходни операции пациентите с алел СТ изискват по-често обезболяване.
33. Наличието на предходни операции не оказва влияние върху връзката между трите генетични полиморфизма, силата на следоперативната болка и броя на обезболяванията.
34. При всички пациенти с катастрофизация с Rumination и Magnification, разликата в броя на обезболяванията по-рядко имат сигнификантен характер в сравнение с пациентите, при които от приложените тестове не се доказва наличието на катастрофизация.
35. При кръвна група „А“ и генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (алел AA) и при генетичен полиморфизъм COMT 1947 G>A (алел GG) се установява по-ниска степен на тревожност по Тейлър. При генетичен полиморфизъм MDR1 ABCB1 е налице незначителна разлика между стойностите на различните алели.
36. При кръвна група „В“ и „AB“ и генетичен полиморфизъм SNP OPRM1 (алел AA) е налице най-ниска степен на тревожност.
37. Липсва връзка върху вида лечебно заведение (държавно и частно), в което се лекуват пациентите и силата на следоперативната болка. При мъжете лекувани в държавно лечебно заведение, средната стойност на изпитваната болка има граничносигнификантен характер.
38. Използването на различните психологични тестове за пред- и следоперативна депресия и тревожност могат да изяснят психологическият профил на пациента, като с голяма вероятност да предскажат вероятността от наличието на генетични полиморфизми свързани с болката, а това да помогне за изготвянето на оптимален план за оперативно лечение и следоперативно обезболяване.
39. Различните психологически тестове припокриват своите резултати, което позволява да бъдат взаимозаменяеми и да се използват по-кратките, но достатъчно информативни варианти, според предпочитанията на отделния анестезиолог.
40. Роботизираните оперативни намеси с роботизираната система Da Vinci със своята минимална инвазивност дават реална възможност при пациенти с генетични полиморфизми SNP OPRM1, COMT 1947 G>A и MDR1 ABCB1 да се постигне отличен следоперативен резултат свързан с по-слаба болка в ранният следоперативен период.
41. Прилагането на т. нар. персонализирана медицина, т.е. клиничен подход в лечението на болните според техните индивидуални нужди и характеристика (генетични, психологични, социо-антропологични и др.) и излизането от клишето „златен стандарт“ се оказва най-правилен и ориентиран към конкретния пациент.

## **VII. НАУЧНИ И ПРИЛОЖНИ ПРИНОСИ:**

1. За първи път в България и в света е изследвано влиянието на нивото на предоперативната тревожност (тест на Тейлър) и пред- и следоперативната депресия („Инвентар“ на Бек за депресия и PHQ-9 теста за депресия), върху интензивността на болката след операция (VAS- скалата за болка) при роботизирани, лапароскопски и конвенционални операции.
2. За първи път в България е направена оценка на честотата на генетичния полиморфизъм SNP OPRM1 118 A>G (според алелите AA, AG, GG), на генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG), както и на полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT), и тяхното влияние върху интензивността на следоперативната болка (VAS- скалата за болка).
3. За първи път в България и в света е изследвана взаимовръзката SNP 118 A>G на гена OPRM1 (според алелите AA, AG, GG), генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG) и полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT) и предоперативното психологическо състояние на пациентите (тест на Тейлър за тревожност, „Инвентар“ на Бек за депресия и PHQ-9 тест за депресия).
4. За първи път в България е направена оценка на връзката между предоперативното и следоперативно психологическо състояние на пациентите (Тейлър, Бек и PHQ-9 теста за депресия) с генетичният полиморфизъм SNP 118 A>G на гена OPRM1 (според алелите AA, AG, GG), генетичния полиморфизъм COMT 1947 G>A (според алелите AA, AG, GG) и полиморфизма MDR1 (C3435T) ABCB1 (според алел CC, CT TT), VAS- скалата за болка и броя на приложеното обезболяване за 24 часа върху честотата и вида на възникналите в резултат на приложеното обезболяване усложнения (гадене, повръщане, дихателна депресия и сърдечно- съдови усложнения).
5. За първи път в България и в света е потърсена връзката между диагнозата, използваният хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана хирургия), вида хирургия (коремна, гръдна и малкотазова) и различните социо-антропологични фактори (възраст, пол, BMI, семейно положение, образование, местожителство, наличието на родени деца, образование, продължителност на оперативната намеса и анестезия) върху силата на изпитваната в следоперативният период болка (VAS- скала за болка) при пациенти с генетични полиморфизми COMT 1947 G>A, SNP OPRM 118 A>G и MDR1 (C3435T) ABCB1.
6. За първи път в България и света е изследвана и анализирана зависимостта между трите генетични полиморфизма (SNP OPRM1, COMT 1947 G>A, MDR1 ABCB1), силата на болката (VAS-скалата за болка) и броя на обезболяванията за 24 часа, както и наличието на предходни операции преживяни от пациентите с появата на катастрофизация (Rumination, Magnification и Helplessness) по полово принадлежност и хирургичен метод (отворена хирургия, лапароскопска хирургия и роботизирана хирургия).
7. За първи път в България и в света е потърсена съществуваща връзка между кръвнотиповата принадлежност, трите генетични полиморфизма и силата на следоперативната болка, депресия и тревожност.
8. Проучена е връзката между наличието на болка (VAS- скала) и вида лечебно заведение, в което се лекуват пациентите (държавно и частно).
9. Оценени са различните психологични тестове за тревожност и депресия в периоперативния период (теста на Тейлър, „Инвентара“ на Бек и PHQ-9 теста за депресия) и възможността да бъдат взаимозаменяеми в клиничната практика.
10. Открити са няколко прогностични групи и редица взаимовръзки.

### **VIII. Списък на научните публикации, свързани с дисертационния труд:**

1. **Цветанова К.,** Нанков Вл. „Асоцииране на еднонуклеотидния полиморфизъм C3435T в ABCB1/ MDR1 гена с опиоидната чувствителност към Морфина при лечението на следоперативната болка“. Сп. „Анестезиология и интензивно лечение“. бР. 1/ 2021 г. Стр. 4-9. **ISSN: 1310-4284. SCOPUS, SJR 0.1.**
2. **Цветанова К.** Влияние на различните социални, демографски, полови и възрастови фактори върху следоперативната депресия при пациенти с онкологични заболявания. Списание „Сестринско дело“, Бр. 2/ 2021 г. Стр. 20-27. **ISSN: 1310-7496. Web of Science.**
3. **Цветанова К.** Съвременни аспекти свързани със следоперативната болката, лечението ѝ и нейното прогнозиране. Списание „Сестринско дело“, Бр. 2/ 2021 г. Стр. 45-51. **ISSN: 1310-7496. Web of Science.**
4. **Цветанова К.** Влияние на предоперативната депресия, социалната среда, възрастта и вида оперативен метод върху силата на следоперативната болка при пациентки с диагноза карцином на шийката на матката. Сп. „Анестезиология и интензивно лечение“, Бр. 2/ 2021 г., Стр. 12-16. **ISSN: 1310-4284. SCOPUS, SJR 0.1**
5. **Tsvetanova K.** Pharmacofenetics Aspects of Anesthesia and Postoperative Anesthezation. International Journal of Science and Research (IJSR), Vol. 10, Issue 2, February 2021. P. 888-891. **ISSN: 2319-7064. Google Scholar.**
6. **Tsvetanova K.** The Patient Target of Personalized Medicine. International Journal of Science and Research (IJSR), Vol. 10, Issue 1, January 2021. P. 1551-1553. **ISSN: 2319-7064. Google Scholar.**