



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА
КАТЕДРА ПО ОБЩА И ОПЕРАТИВНА ХИРУРГИЯ**

Д-р Стефан Благовестов Михайлов

**ТРАНСАБДОМИНАЛНО ЛАПАРОСКОПСКО ЛЕЧЕНИЕ
НА НАДБЪБРЕЧНИ ТУМОРИ ПРИ ВЪЗРАСТНИ И ДЕЦА**

АВТОРЕФЕРАТ

на дисертация за присъждане на образователна и научна степен „доктор“ в
област на висшето образование 7. Здравеопазване и спорт, професионално
направление 7.1. Медицина и научна специалност
03.01.37 „Хирургия“

Научен ръководител:

Доц. д-р Веселин Маринов Маринов, д.м.н.

Варна
2025

Настоящият дисертационен труд е разработен в Катедрата по обща и оперативна хирургия при Факултета по медицина на Медицинския университет „Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

Дисертационният труд съдържа общо 224 страници, онагледен с 50 фигури и 38 таблици. Книгописът съдържа 428 заглавия, от тях 2 на кирилица, 426 на латиница.

Докторантът заема длъжност „лекар-асистент“ в Първа клиника по хирургия при УМБАЛ „Св. Марина“, гр. Варна и Катедра „Обща и оперативна хирургия“ при Медицински университет – Варна.

Дисертационният труд е обсъден, приет и насочен за защита пред научно жури от Катедрен съвет на „Обща и оперативна хирургия“ при МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“, гр. Варна с протокол №7/27.06.2025г.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 02.09.2025г. от при научно жури в състав:

Вътрешни членове:

Проф. д-р Красимир Димитров Иванов, д.м.н.

Проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н.

Резервен вътрешен член

Доц. Александър Каменов Златаров, д.м.

Външни членове

Проф. д-р Ивелин Руменов Такоров, д.м.

Доц. д-р Николай Василев Белев, д.м.

Доц. Д-р Мартин Петров Караманлиев, д.м.

Резервен външен член

Проф. Божидар Иванов Хаджиев, д.м.н.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицинския университет ”Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна и са на разположение в Научния отдел на Медицинския университет ”Проф. д-р Параскев Стоянов“-Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
I. ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
II. Цел и задачи	10
1. Цел	10
2. Задачи	10
III. Материали и методи	11
1. Материали и дизайн на проучването.....	11
1.1. Критерии за включване в проучването	11
1.2. Критерии за изключване от проучването.....	11
1.3. Процес на подбор на пациентите в проучването.....	12
2. Методи.....	13
2.1. Документален метод.....	13
2.2. Клинични методи.....	14
2.3. Образни методи	14
2.4. Лабораторни методи.....	16
2.5. Терапевтични методи	17
2.5.1. Анестезиологични техники.....	17
2.5.1.1. Предоперативен период	17
2.5.1.2. Интраоперативен период	19
2.5.2. Хирургична техника	20
2.5.2.1. Постоперативен период	25
2.5.3. Патоанатомични методи	25
2.5.4. Статистически методи.....	26
IV. Резултати.....	27
1. Демографски и клинични характеристики.....	27
2. Интраоперативни показатели	46
2.1. Оперативно време.....	46
2.2. Интраоперативна хемодинамика	47

2.3. Кръвозагуба.....	49
2.4. Съдови аномалии.....	50
2.5. Конверсии.....	51
2.6. Усложнения.....	52
3. Следоперативни показатели	54
3.1. Време до вертикализация	55
3.2. Нужда от следоперативна аналгезия	57
3.3. Болничен престой	60
4. Сравнителни анализи	61
5. Следоперативен хормонален профил	70
6. Ограничения на проучването	71
7. Заключение.....	72
V. Дискусия	75
VI. Изводи.....	88
VII. Приноси	90
VIII. Научни публикации във връзка с дисертационния труд.	91
Благодарности.....	92

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

АКТХ – адренотропни хормони

АТ-блокери – ангиотензин-рецепторни блокери

ВНХ – вродена надбъбречна хиперплазия

ДАН – диастолично артериално налягане

ЕКГ – електрокардиография

ИБС – исхемична болест на сърцето

КАИЛ – Клиника по анестезиология и интензивно лечение

КГА – кръвно-газов анализ

КОМТ – катехол-О-метил трансфераза

КТ – компютърна томография

МАО – моноаминооксидаза

МСБ – мозъчносъдова болест

НБЖ – надбъбречна жлеза

ПКК – пълна кръвна картина

ПЕТ-КТ – Позитрон-емисионна компютърна томография

РА – роботизирана адреналектомия

САН – систолно артериално налягане

СЗО – Световна здравна организация

СЧ – сърдечна честота

ТАБ – тънкоиглена аспирационна биопсия

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

ЦВП – централен венозен път

ЦВН – централно венозно налягане

ЦНС – централна нервна система

ЯМР – ядрено-магнитен резонанс

АСС – Адренотропна карцинома

АСЕ инхибитори – инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим

AI – Artificial intelligence, изкуствен интелект

AR – Augmented reality, виртуална реалност

ASA – American society of anaesthesiologists, Американско общество на анестезиолозите

AVS – Adrenal venous samplinc, Адренална венозна катетеризация

BMD – минералната плътност на костите

CRH – corticotropin releasing hormone, кортикотропин стимулиращ хормон;

CSA – кортико-съхраняваща адреналектомия

DHEA/ DHEA-S - дехидроепиандростерон и неговата сулфатна форма

DST – Dexamethason suppression test, супресионен тест с дексаметазон;

ENSAT – Европейската мрежа за изследване на надбъбречните тумори

ES/PNET – Ewing сарком / примитивен невроектодермален тумор

GR – глюкокортикоидни рецептори

GRE – глюкокортикоидни отговорни елементи

HPA – хипоталамо-хипофизо-надбъбречната

ICG – Indocyanin green, Индоцианин зелено

ISA – inferior adrenal artery, долна надбъбречна артерия

IVC – Inferior vena cava, Долна празна вена

MEN2 – Множествена ендокринна неоплазия тип 2

MSA – middle adrenal artery, средна надбъбречна артерия

NF1 – неврофиброматоза тип 1

PASS – Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score

POMC – про-опиомеланокортин

SBRT – стереотаксичната лъчетерапия на тяло

SP-PRA – Single port – posterior retroperitoneal adrenalectomy, Робот-асистирана ретроперитонеоскопска адреналектомия с един достъп

SSA – superior adrenal artery, горна надбъбречна артерия

StAR – стероидогенния остър регулаторен протеин

UFC – urine free cortisol, свободен кортизол в урината

VHL – болест на фон Хипел-Линдау

V. ВЪВЕДЕНИЕ

Надбъбречната жлеза е анатомично описана още през 1563 г. от Eustachius, но значението ѝ за човешката физиология започва да се разбира едва през XIX век благодарение на изследванията на Thomas Addison (1855 г.) и Brown-Séquard (1856 г.) (1). Историята на нейното хирургично лечение започва през 1890 г., когато Thornton докладва първата успешно извършена адреналектомия. През следващите десетилетия хирургичният достъп и техниката търпят множество модификации, но истинският пробив настъпва през 1992 г., когато Gagner и колегите му публикуват първите три случая на лапароскопска адреналектомия. Този иновативен подход бележи началото на нова ера в хирургията на надбъбречната жлеза и се налага като предпочитан метод за лечение на повечето функционални и нефункционални тумори. Още в началото на 90-те години експертни публикации препоръчват откритата хирургия да се използва само при инвазивни надбъбречни карциноми и при злокачествени форми на феохромоцитом (2).

Нашият колектив се насочи към проучване на оперативните резултати от приложението на минимално-инвазивният подход при трансабдоминалния подход при лапароскопска адреналектомия.

Туморните образувания на надбъбречните жлези са често инцидентна находка при извършване на образно изследване по друг повод. Голям процент от тях не представляват клиничен интерес и подлежат на проследяване. Другата част от пациентите, при които поради естеството на надбъбречната жлеза – хормон-продуциращ орган, има първично изява на усложненията от свръхпродукция на даден хормон. В тази връзка диагностицирането, обсъждането и лечението на пациенти с туморни формации на надбъбречните жлези, трябва трябва да бъде мултидисциплинарно.

Трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия се е утвърдила като водещ метод в хирургичното лечение на надбъбречни тумори както при възрастни, така и при деца. Това отразява цялостната тенденция към минимално инвазивна хирургия в различни медицински области. От първото ѝ описание през 1992 г. насам, лапароскопската техника – особено

чрез трансабдоминален достъп – показва редица предимства пред традиционната открита операция: по-малка кръвозагуба, по-кратък болничен престой, по-бързо възстановяване и по-добър козметичен резултат (3,4). Тези ползи са наблюдавани както при възрастни, така и при деца, което прави лапароскопската адреналектомия предпочитан метод при повечето доброкачествени надбъбречни образувания (3,5,6).

Трансабдоминалният подход се предпочита особено поради осигуряването на по-голямо оперативно поле и ясна анатомична визуализация, което улеснява отстраняването на по-сложни или обемни тумори и осигурява по-добра визуализация на съдовите структури (7,8). Това е особено важно при необходимост от допълнителни интраабдоминални интервенции или при пациенти със затлъстяване, тъй като трансабдоминалният достъп е по-слабо повлиян от периреналната мастна тъкан в сравнение с ретроперитонеалния (7).

При възрастни пациенти лапароскопската адреналектомия вече се счита за златен стандарт при доброкачествени тумори и при някои злокачествени лезии, когато няма данни за локална инвазия или засягане на лимфни възли (3,9,10). Натрупаният хирургичен опит и технологичният напредък разширяват показанията за лапароскопско отстраняване и при по-големи тумори – някои клиники успешно премахват надбъбречни маси с размер над 10 см (7,8,10).

При деца, въпреки сравнително рядкото срещане на надбъбречни тумори и специфичното им биологично поведение в тази възрастова група, минимално инвазивната адреналектомия също намира все по-широко приложение (5,6,11). Най-честата патология на надбъбречната жлеза в детска възраст е невробластомът, който често създава хирургични затруднения поради склонността си да прораства към съдовите структури.

Въпреки че класическата „отворена“ операция остава метод на избор при големи, инвазивни или злокачествени тумори, лапароскопската трансабдоминална адреналектомия се прилага все по-често при по-малки и локализирани образувания. Данните сочат, че когато се извършва от опитни хирурзи, този подход е със сравнима безопасност и ефективност спрямо отворената хирургия (5,6,11).

Съвременни мултицентрични проучвания подчертават висок процент на успешно завършени лапароскопски интервенции, ниска следоперативна заболеваемост и кратък болничен престой при деца. Това подкрепя лапароскопския достъп като предпочитан метод при повечето доброкачествени и част от злокачествените надбъбречни тумори в педиатричната популация (5,6).

Въпреки многобройните предимства, лапароскопският подход не е лишен от ограничения. Размерът на тумора, съмнението за злокачествен процес и наличието на локална инвазия остават ключови фактори при избора на подходяща хирургична техника (7,9,10). При адренортикален карцином и други агресивни злокачествени тумори все още се препоръчва открита хирургия, с цел постигане на пълна резекция и избягване разпространението на туморни клетки (9,10).

Необходимо е да се подчертае, че преминаването към отворена операция не трябва да се възприема като неуспех, а като необходима мярка за осигуряване на безопасността на пациента в по-сложни случаи (4,10).

VI. Цел и задачи

1. Цел

Целта на дисертационният труд е да се анализират резултатите от трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия при възрастни и деца.

2. Задачи

1. Да се анализират клиничните характеристики на пациентите.
2. Да се анализират анатомичните особености.
3. Да се проучат ранните следоперативни резултати.
4. Да се проучат късните следоперативни резултати.
5. Да се проучи влиянието на ендокринните заболявания върху интраоперативните резултати.
6. Да се проучи влиянието на ендокринните заболявания върху следоперативните усложнения.

За периода 2008 – 2024 г. се идентифицираха 82 пациента с новообразувания на надбъбречните жлези, оперирани чрез трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия.

VII. Материали и методи

1. Материали и дизайн на проучването.

Описаният труд засяга ретроспективно, обсервационно, моноцентрично проучване. Извършено е от хирургичен екип на Първа Клиника по хирургия към УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, гр. Варна с главен изследовател - дисертанта. Проведено е в структурите на УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, гр. Варна. Обхваща извършените лапароскопски адреналектомии за период от 01.01.2008г. до 31.12.2024г. Проучването е одобрено с решение на Комисията по етика на научните изследвания (КЕНИ) №12/27.03.2025г. при медицински университет “Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна. Обект на проучването са пациенти с туморни заболявания на НБЖ, на които е извършена лапароскопска адреналектомия. Предмет на проучването са интра- и следоперативните показатели.

1.1.Критерии за включване в проучването

Определиха се следните критерии за включване на пациенти в проучването:

- Пациенти хоспитализирани в УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, подписали общоболничната декларация за информирано съгласие относно оперативно лечение на надбъбречни заболявания.
- Пациенти, претърпяли планова лапароскопска адреналектомия за периода 2008 -2024г.

1.2.Критерии за изключване от проучването

Определиха се следните критерии за изключване на пациенти от проучването:

- Пациенти оперирани за надбъбречни тумори чрез класически отворен достъп.
- Пациенти, при което е извършена адреналекткомия като част от друга мултивисцерална оперативна интервенция.

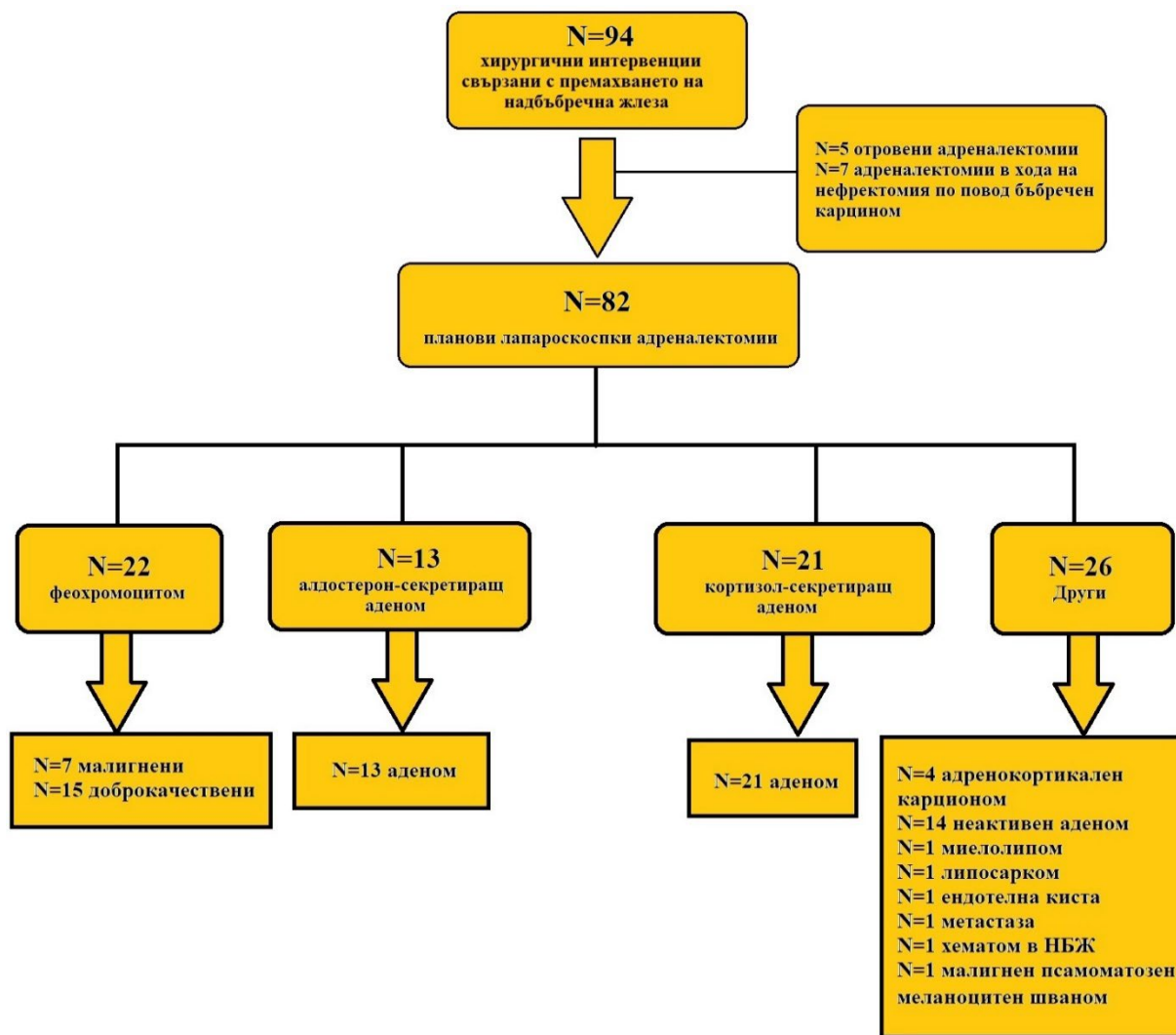
1.3.Процес на подбор на пациентите в проучването

Посочена е (вж. Фигура 1), която представя алгоритъма при подбора на пациенти в проучването. След получено писмено разрешение на Изпълнителния директор на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД, от Отдел Статистика към лечебното заведение ни предостави списък с всички оперативни интервенции извършени по Клинична пътека №189 в периода 2008-2016 и Клинична пътека №203 за периода 2017-2024 с диагнози по МКБ - D35.0 Доброкачествено новообразувание на надбъбречната жлеза, D48.3 Доброкачествено новообразувание на ретроперитонеума и C74 Злокачествено новообразувание на надбъбречната жлеза и C79.7 Ворично злокачествено новообразувание на надбъбречната жлеза, кодирани в болничната система като лапароскопска адреналектомия, за периода на проучването (n=94). Получихме пълните истории на заболяването на тези пациенти от болничният архив. При анализ на документите, случаите, които не отговаряха на критериите за включване бяха извадени от по-нататъшния анализ (n=12). В крайното проучване бяха включени (n=82) оперативни интервенции. В зададеният период са обхванати 6 пациенти, които са претърпели двустранна етапна адреналектомии за изследвания период, съответно лява дясна (3 с феохромоцитом и 3 с хиперглюкокортизолизъм) като всяка е включена като самостоятелен случай в проучването.

Включените в проучването пациенти, са групирани в четири раздела от клинична и функционална гледна точка, според техния предоперативен статус.

- **Група 1 феохромоцитом** – пациенти с пълни клинични и лабораторни данни за тумор произхождащ от медулата на НБЖ свързан с хиперпродукция на катехоламини (n=22).
- **Група 2 хипералдостеронизъм** - пациенти с клинични и лабораторни данни за аденом с произход кората на НБЖ свързан с хиперпродукция на алдостерон (n=13)
- **Група 3 хиперглюкокортизолизъм** - пациенти с клинични и лабораторни данни за аденом с произход кората на НБЖ свързан с хиперпродукция на кортизол (n=21).

- **Група 4 други** – пациенти с образни и клинични данни за тумор на НБЖ, индициран за адrenaлeктомия, при които няма лабораторни и



Фигура 1 Диаграма на процеса по подбор на пациенти в проучването.

клинични данни за хиперпродукция на надбъбречни хормони, злокачествени новообразувания (n=26).

2. Методи

2.1. Документален метод

За избраната пациентска кохорта беше събрана информация относно: демографските характеристики (пол и възраст); клиничните характеристики (BMI, придружаващи заболявания, класификация по ASA, антихипертензивна терапия, размер на тумора, страна на засегнатата надбъбречна жлеза, предоперативна алфа-блокада, нива на надбъбречните

хормони); интраоперативни хемодинамични показатели (САН, ДАН и СЧ), техниките и медикаментите за контрола ѝ при пациентската група предоперативни данни за феохромоцитомы, хистологичните варианти, интраоперативна кръвозагуба, оперативно време, време до вертикализация, нужда от следоперативна аналгезия, интраоперативни усложнения и нуждата от конверсия. Всички данни от проучването са получени чрез обработка и анализ на информация от документални източници – пълна история на заболяването на всеки пациент; епикризи от пролежавания във връзка със заболяването; анестезиологични и реанимационни листи; оперативни протоколи; лабораторни, образни и хистологични резултати; журналы. При обработката на материалите са спазени всички законови разпоредби във връзка със защитата на лични данни.

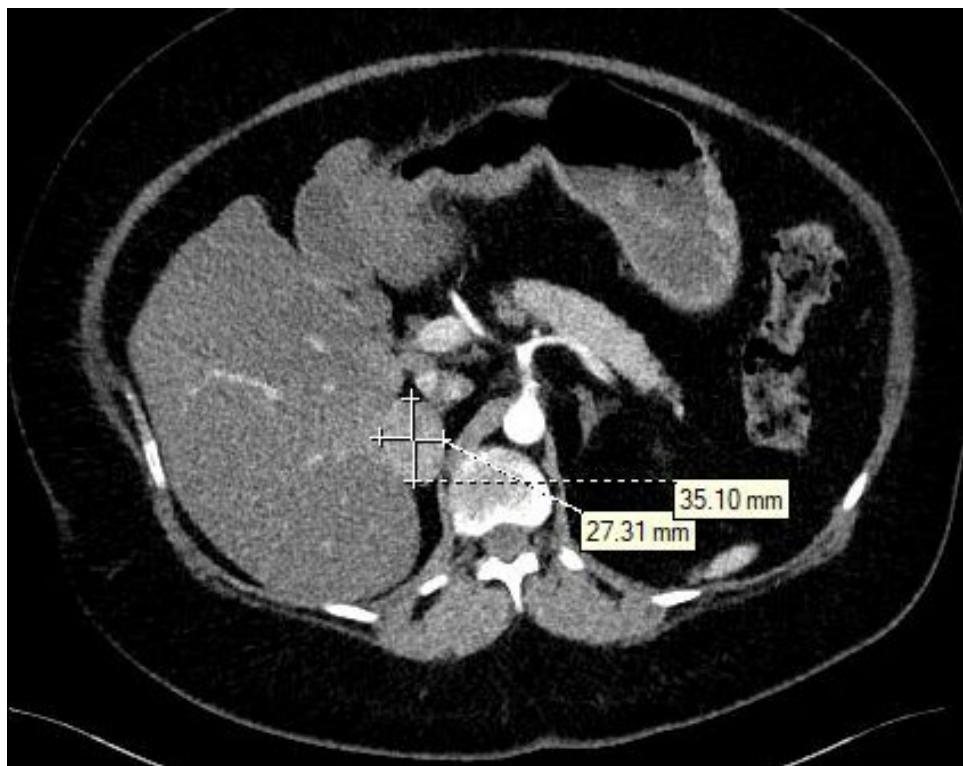
2.2. Клинични методи

На всички пациенти е снета и документирана анамнеза за минали и хронични заболявания и прием на терапия свързана с тях. Регистрирани са антропометричните данни – възраст, ръст, тегло и е изчислен BMI на пациентите. Извършван е многократно пред- и следоперативно стандартен, физикален, клиничен преглед, надлежно отразявани в историята на заболяването. На всички е извършено стандартно 12-канално ЕКГ. Предоперативната подготовка включваше клинична оценка от анестезиолог, базирана на функционалния статус на пациента и са оценени по Класификацията за физикалния статус на пациента на Американското общество на анестезиолозите (American society of anaesthesiologists, ASA). При необходимост пациентите са консултирани с различни специалисти – кардиолози, ендокринолози и други.

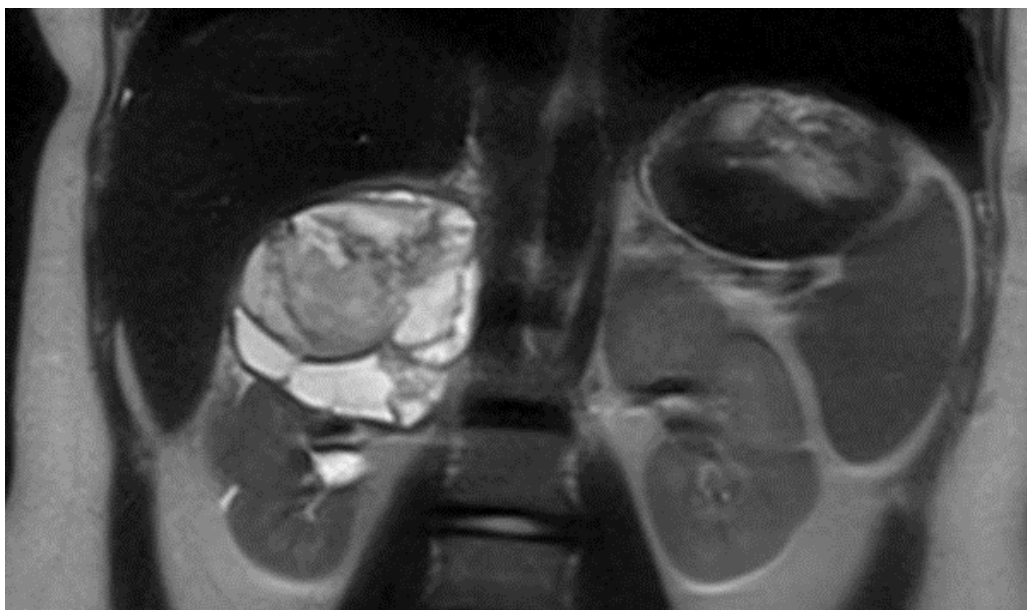
2.3. Образни методи

Образните методи, използвани за диагностика и проследяване най-често включват компютърна томография (КТ) на коремна кухина и малък таз; при необходимост КТ на други зони (вж. Фигура 2). Изследванията бяха извършвани на Siemens SOMATOM Force по протокол за надбъбречните

жлези с напрежение на тръбата 120 kVp. Изследванията включват три фази: нативна (без контраст), венозна фаза, заснета между 60 и 75 секунди след венозно инжектиране на контрастно вещество, и късна фаза, регистрирана 15 минути след приложението. Използват се 2x576 детектора с дебелината на срезове 1mm. Използваното контрастно вещество е йоексол (Omnipaque, GE Healthcare) с концентрация 300 и 350 mg I/mL и йодиксанол (Visipaque, GE Healthcare) с концентрация 270 и 320 mg I/mL. Обемът на прилаганото контрастно вещество варира от 75 до 150 mL в зависимост от телесното тегло на пациента, а скоростта на инжектиране – между 2.5 и 3 mL/s според клиничната насоченост – аденом или суспектна малигненост (383–385). Ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) (вж. Фигура 3); Позитрон-емисионна компютърна томография (18-FDG или 64 Cu-DOTATATE PET-CT), ехография на коремна кухина и други зони по необходимост. По клинична преценка на част от пациентите е извършена селективна катетеризация на надбъбречните вени под рентгенов контрол. При някои от пациентите не подлежащи на хирургично лечение, но с изявена клинична картина бе извършена селективна катетеризация и емболизация на адреналните артерии.



Фигура 2 КТ на корем с протокол за надбъбречна жлеза, установява аденом на дясна
НБЖ 35x27мм.



Фигура 3 MRI образ на друга туморна формация на дясна НБЖ

2.4. Лабораторни методи

Извършен бе предоперативен хормонален анализ по утвърден протокол в Клиника по Ендокринология на УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна. След оперативните интервенции пациентите продължават своето проследяване в Клиника по ендокринология.

Изследвани бяха следните лабораторни показатели, пред- и постоперативно - стандартни кръвни изследвания (ПКК, биохимични проби, коагулационен статус, КГА), уринен анализ и специфични изследвания за хормонална активност на тумора.

Уточняването на хормоналната активност следва диагностичния алгоритъм на българското дружество по ендокринология включващо множество биохимични и хормонални показатели.

При подозрение за феохромоцитом, алгоритъмът започва с определяне на свободни метанефрини в урината или фракционирани плазмени метанефрини. При пациентите с трикратно увеличение на метанефрините над горната референтна граница е съществен индикатор за феохромоцитом. При тези групи с двукратно увеличение диагнозата може да се приеме след правилна интерпретация на клиниката, лабораторните резултати и находката от образните методи (51).

Следващият етап от диагностичното уточняване е изследване на отношението алдостерон/ренин на фона на спазени преданалитични условия. Алдостеронът се изследва в pmol/l, а ренинът като директна концентрация в uIU/ml. При положително съотношение алдостерон/ренин (>80) диагнозата синдром на Кон се приема за вероятна (150).

Диагнозата синдром на Кушинг се поставя след като се открият нарушения в нормалният циркаден ритъм на кортизола (серумен кортизол в 8:00ч. и 23ч.), свободен уринен кортизол в 24ч. урина, супресионен тест с 1mg Dexamethason (експресен), двудневен (48ч.) супресионен тест с 2 mg/24h Dexamethasone (малък). При експресния и малкия супресионни тестове с Dexamethasone е приета прагова стойност от 50 pmol/l сутрешен серумен кортизол (130).

Изследване нивото на серумният АКТХ се използва при определения на АКТХ-зависимите от АКТХ-независимите форми на синдром на Кушинг.

Всички изследвания са извършени в лицензирани клинични лаборатории на УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД - Варна с изправна и надлежно калибрирана апаратура и са отразени в медицинската документация с референтните граници за конкретната методика.

2.5. Терапевтични методи

2.5.1. Анестезиологични техники

Включените в дисертационният труд пациенти подлежат на планови оперативни интервенции. В хода на предоперативната подготовка видът, размерите и анатомичните съотношения на туморите са уточнени.

2.5.1.1. Предоперативен период

Пациентите преминават консултации с анестезиологичен екип, определя се ASA и се назначава медикаментозна корекция при пациенти с изразени коморбидности когато се установят отклонения от нормата.

При доказан феохромоцитом и по преценка при суспектен такъв, след мултидисциплинарно обсъждане с ендокринолози, хирурзи и анестезиолози, пациентите провеждат предоперативен курс с алфа адренергични блокери – Prazosine в двукратен прием с постепенно

покачващи се дози с 0,5 mg до максимум 16 mg/24h (средно 4-6 mg/24h). Непосредствено предоперативно се оценява адекватността на алфа-блокада според наличието на нормотензия, нормални комплекси на ЕКГ, ритмичната сърдечна дейност, лек ортостатизъм, назална конгестия.

В деня на операцията или предходният, на всички пациенти е поставен централен венозен катетър във вътрешната югуларна вена (лява или дясна според индивидуалните анатомични особеност). Катетеризацията се извършва под локална инфилтрационна анестезия с Lidocaine 1% по техника на Seldinger под УЗД контрол при спазени всички правила за асептика и антисептика (вж. Фигура 4). По индивидуална преценка по същото време се поставя и епидурален катетър за постоперативна аналгезия на ниво Th10-



Фигура 4 Сет за постасяне на централен венозен път

Th11.

Всички пациенти спазват утвърден режим за липса на орален прием предоперативно за твърди храни 6 часа, 4 часа за небистри течности и 2 часа за бистри течности. При пациенти получаващи алфа-блокери, последната доза се приема 06:00 часа сутринта в деня на операцията.

При всички лапароскопски адреналектомия се използва обща интубационна анестезия с мускулна релаксация със или без епидурална аналагеизия.

На пациентните с известни или суспектни феохромоцитомии рутинно се поставя канюла за непрекъснато инвазивно мониториране на артериалното налягане. Извършва се на тест на Allen за оценка на артериалния кръвоток към дланта, след което бе използван достъп до радиалната артерия чрез ултразвуково насочено катетеризиране, съобразено с техниката на Seldinger. Използват се стандартните правила за асептика и антисептика и специален (вж. Фигура 5).



Фигура 5 Поставяне на канюла за измерване на централно артериално налягане

2.5.1.2. Интраоперативен период

Поддържането в обща анестезия се извършва чрез стандартни практики с комбинация от инхалаторни и венозни анестетици, опиоидни аналгетици и изкуствена белодробна вентилация. Мониторират се ЕКГ, измерване на САН/ДАН чрез брахиален маншет и артериална канюла, СЧ, пулсоксиметрия и дихателните параметри. Измерва се диурезата след поставен уретрален катетър от моментът на антестезията до извеждането в КАИЛ.

При пациенти положени на лапароскопска адреналектомия по повод феохромоцитом, интраоперативните техники за хемодинамичен контрол включват множество подходи:

- Промяна дълбочината на анестезия като метод за контрол на артериалното налягане, отчетено със стойностите на (MAC/BIS) на анестезиологичните апарати.

- Контролиране и изчисляване на количеството инфузирани кристалоидни и колоидни разтвори съобразени с диурезата.
- При регистриране на тахикардия и хипертония, след контрол на интраоперативната аналгезия, при определени случаи се администрират вазодилататори в продължителна инфузия - Glyceryl trinitrate 1 mg/ml или Nitroprusside sodium 1 mg/ml (при спазване на специфичният начин на приложение в тъмни спринцовки).
- При комбинирани интраоперативни находки на хипертония с тахикардия е използван Metoprolol венозно в болус дози; Lidocaine 1mg/kg болус или Amiodaron като постоянна инфузия инфузия са при появата на хемодинамично значими аритмии.
- При регистриране на хипотония се прилагат симпатикомиметици като Ephedrine в покачващи се болус дози, продължителна инфузия с Dopamine 4000 mcg/ml и/или Norepinephrine 80 mcg/ml.
- Манипулирането на феохромоцитом преди оперативното лигиране на адреналната вена води до масивна либерация на катехоламини в кръвното русло, като част от методите за справянето е прекратяване на хирургичната интервенция до нормализиране на екстремните хемодинамични промени и атравматичната манипулация на тумора.

2.5.2. Хирургична техника

Лапароскопските адреналкетомии при всички пациенти се извършва от един и същ хирургичен екип, в една и съща клиника по един и същ оперативен метод и план на дисекция.

Използван е латерален трансперитонеален достъп. Пациентите се поставят странично Jackknife положение на операционната маса според локализацията на заболяването (вж. Фигура 6). Ръцете са отведени на 90°, като горната заставка над главата на пациента на предварително монтирана стойка. Пациентите са подпомогнати от вакум дюдек, който след вакуумиране позволява безопасната промяна на операционната маса по

време на интервенцията. Лапароскопската апаратура е представена на (вж. Фигура 7).



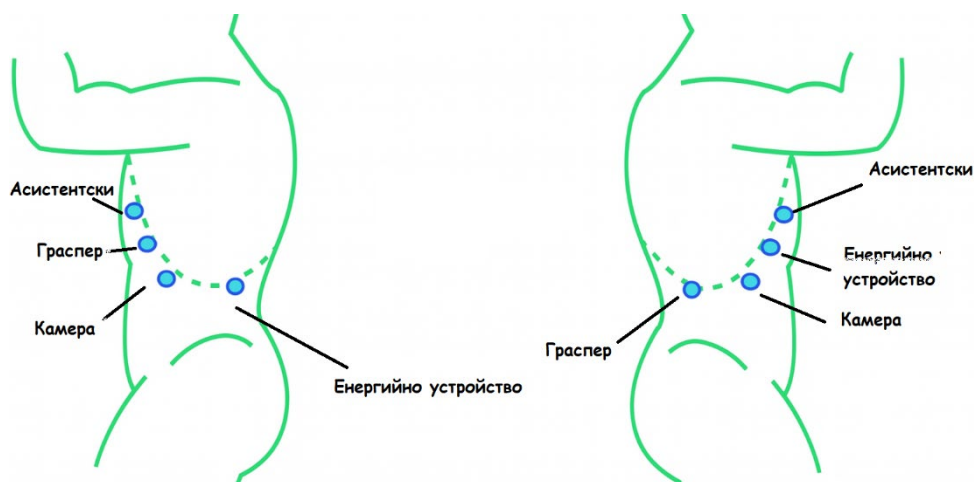
Фигура 6 Поция на операционната маса



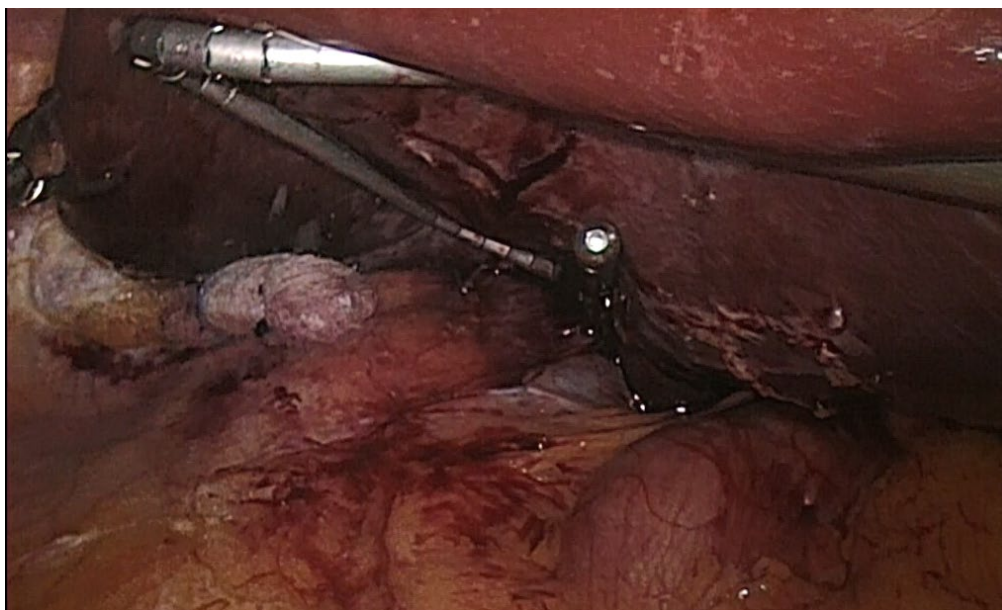
Фигура 7 Лапароскопска апаратура

След щателна антисептика на оперативното поле, чрез игла на *Veress* в точката на Hasson в съответното подребрис е инфузиран въглероден диоксид до създава пневмоперитонеум с налягане 12-14 mmHg. При пациенти с известни предходни оперативни интервенции, операцията се започва в положение по гръб. Създава се супраумбиликален достъп по Hasson с цел избягване случайното увреждане на адхезирани структури към коремната стена. След интраоперативна оценка се пристъпва към завъртане на пациента в съответното антидекубитално положение. Поставят се четири работните портове на 5cm субкостално в следната последователност - по медиоклавикуларна линия, по предна, средна и задна аксиларна линия (вж. Фигура 8). Трябва да се избягва близкото разположение на портовете, тъй

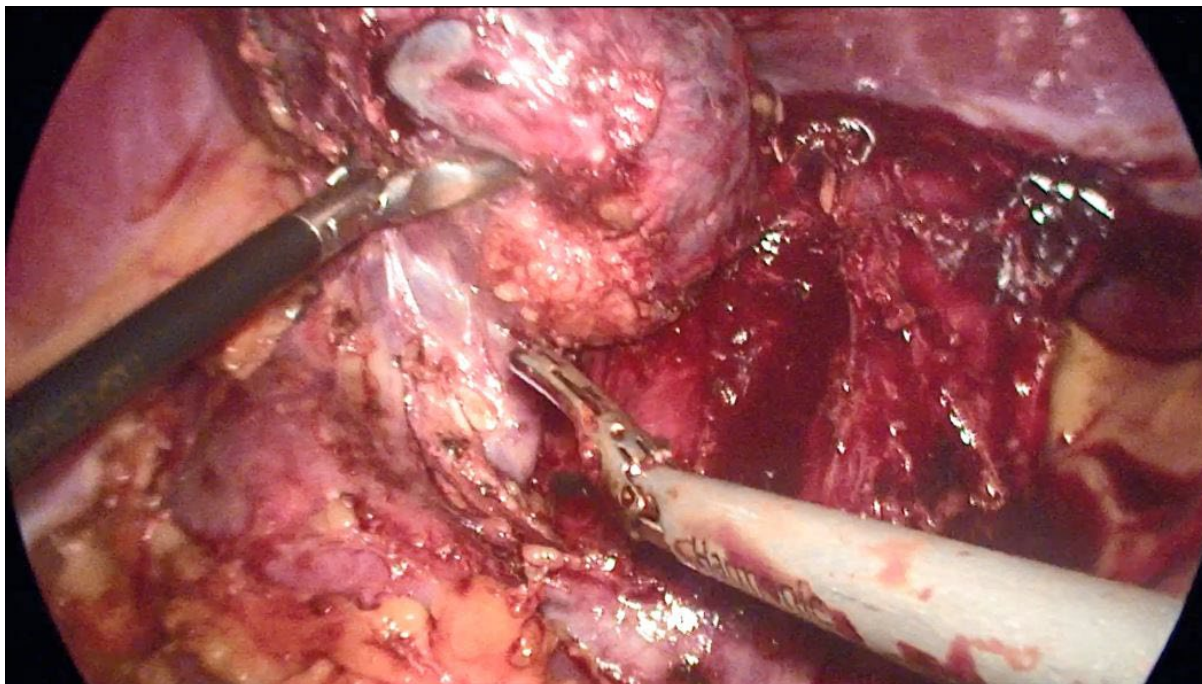
като това затруднява оператора. Оптимальното разстояние е 8 см. Лапароскопът се разполага в порта по предна аксиларна линия. При дясна локализация се използва Nathanson ретрактор за десният чернодробен дял, което позволява по-добра визуализация на надбъбречната жлеза (вж. Фигура 9). Дисекцията извършваме посредством ултразвуков скалпел Ethicon© Harmonic Ace, Medtronic© LigaSure, както и монополярен коагулатор (вж. Фигура 10). При отпрепарирание и лигиране на съдове над 3 мм използвахме метални или полимерни клипси. В случаите с наличен феохромоцитом се предпочита предварително лигиране на съдовете преди дисекцията на жлезата с цел прекратяване на освобождаването на катехоламини в циркулаторното русло (вж. Фигура 11). Препаратът се екстрахира от коремната кухина чрез Endo-bag система (вж. Фигура 12).



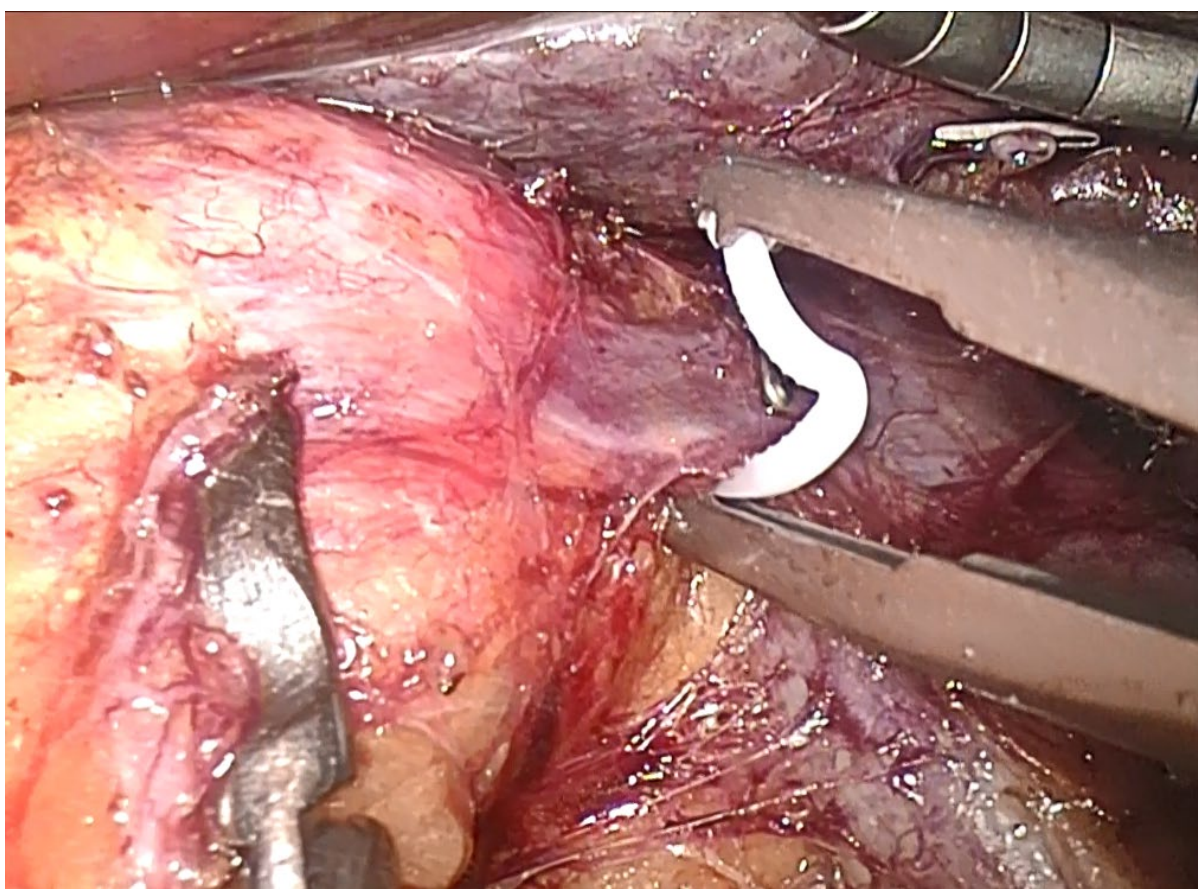
Фигура 8 Разположение на портовете при лява и дясна локализация



Фигура 9 Поставяне на чернодробният ретрактор при десностранна локализация



Фигура 10 Дисекция на тумора от дясната ренална вена и долна празна вена



Фигура 11 Селективно лигиране на дясна надбъбречна вена с полимерен клипс като първи етап от дисекцията на надбъбречната жлеза



Фигура 12 Поставяне на резектата в endo-bag система за екстракция

Залага се един контактен дрен в ложето на надбъбречната жлеза (вж. Фигура 13). Послойно се възстановяват всички троакартни достъпи.



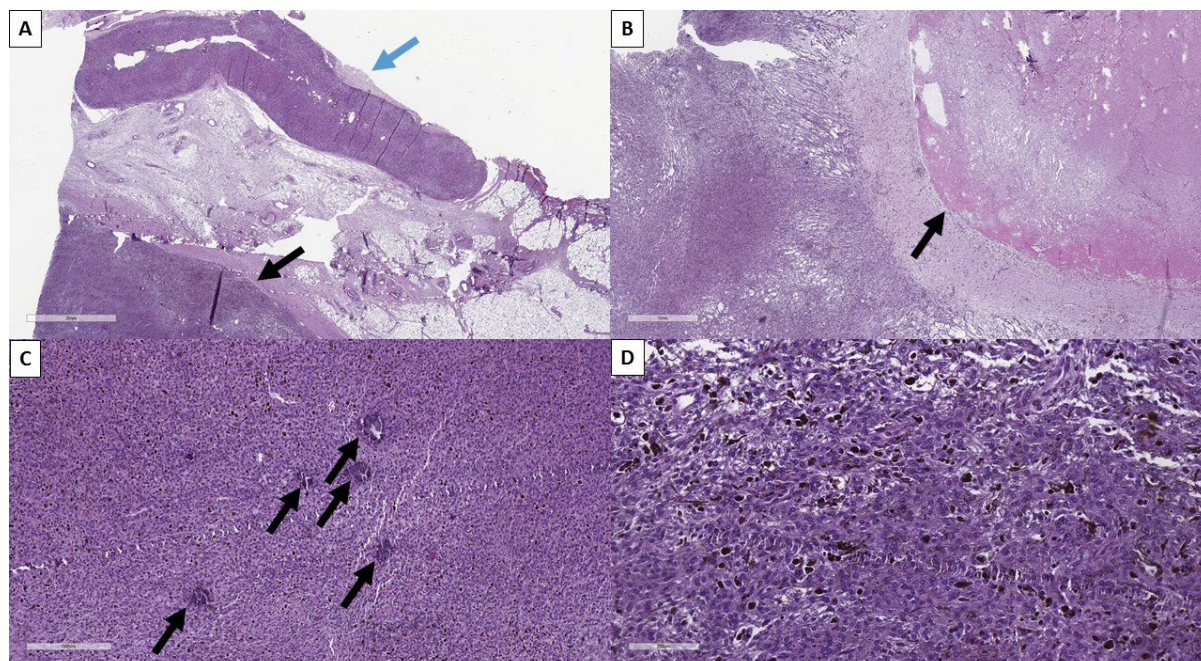
Фигура 13 Поставяне на дрен в ложето на надбъбречната жлеза

2.5.2.1. Постоперативен период

Всички пациенти след лапароскопска адреналектомия след извеждане от анестезия са преведени за интензивно наблюдение и лечение в КАИЛ за минимален период от 24 часа. По време на се извършва непрекъснат мониториране на жизнените показатели и всички отклонения са регистрирани в реанимационни листи и декурзуси в историята на заболяването. Проведени са постоперативни кръвни изследвания (ПКК, биохимия, КГА и други по преценка).

2.5.3. Патоанатомични методи

Всички резектати са подложени на хистологична оценка и патолого-анатомичен анализ след стандартно фиксиране в неутрален формалинов разтвор и оцветяване чрез хематоксилин и еозин (ХЕ) (вж. Фигура 14 и Фигура 15). При някои случаи по преценка на патоанатомичната лабораторния се извършва имунохистохимично изследване за доуточняване на диагнозата. Няма разминаване между предоперативно установените по клинични и лабораторни данни диагноза и хистологичния резултат постоперативно при пациентите, включени в това проучване.



Фигура 14 Макроскопски образ на резектат от туморна формация на надбъбречната жлеза



Фигура 15 Микроскопски образ ХЕ на препарат от туморна формация на надбъбрчната жлеза

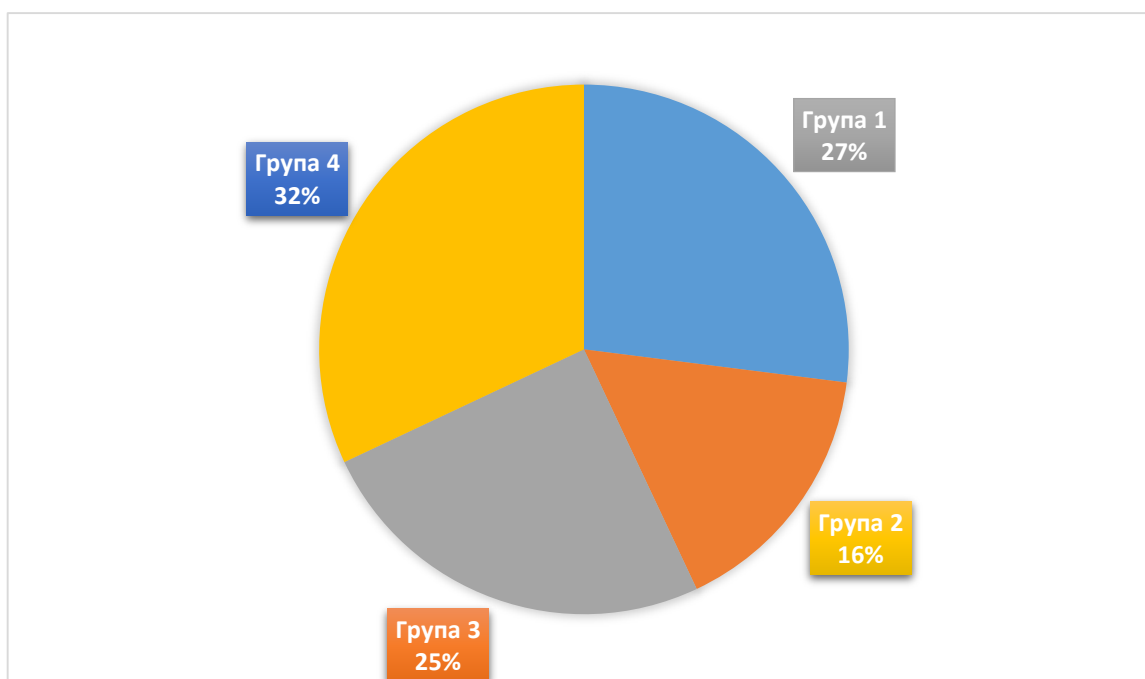
2.5.4. Статистически методи

Статистическият анализ на данните е извършен чрез софтуерния продукт на IBM SPSS ver. 27.01. Измерваните показатели са представени като средна аритметична стойност (mean) $\pm$ стандартно отклонение (SD), вариационен анализ. Проверка на нормалност преди прилагане на параметрични тестове се извърши чрез Shapiro-Wilk тест. Алтернативен анализ е приложен на качествените променливи. Сравненията в параметричните данни между четирите групи е извършено чрез тест One/Two way ANOVA. При номинални и категорийни променливи, сравненията са извършени чрез тест на Kruskal-Wallis. Категоричните променливи са сравнени чрез Chi square test, Fisher's exact test, t-test и Mann-Whitney U test между две групи. За post-hoc анализи се използва Tukey's HSD. Корелационни анализи са използвани за установяване на връзка между променливи. За предикторен анализ се използва логистична регресия. Статистическа значимост е приета при $p \leq 0,05$. За графично представяне на резултатите е използван софтуерния продукт Microsoft Office Excel 2021.

VIII. Резултати

1. Демографски и клинични характеристики

Проучването включва 82 планови лапароскопски адреналектомии, извършени в УМБАЛ „Света Марина“ ЕАД, Варна за периода от 01.01.2008г. до 31.12.2024г. Разделени са в четири групи според хормоналната активност на тумора. Група 1 включва пациенти с клинични и лабораторни данни за феохромоцитом (n=22, 27%); Група 2 – за хипералдостеронизъм (n=13, 16%); Група 3 – за хиперглюкокортизолизъм (n=21, 25%); а Група 4 – други пациенти, без данни за хормонална активност (n=26, 32%). Групираното разпределение е представено на (вж. Фигура 16).

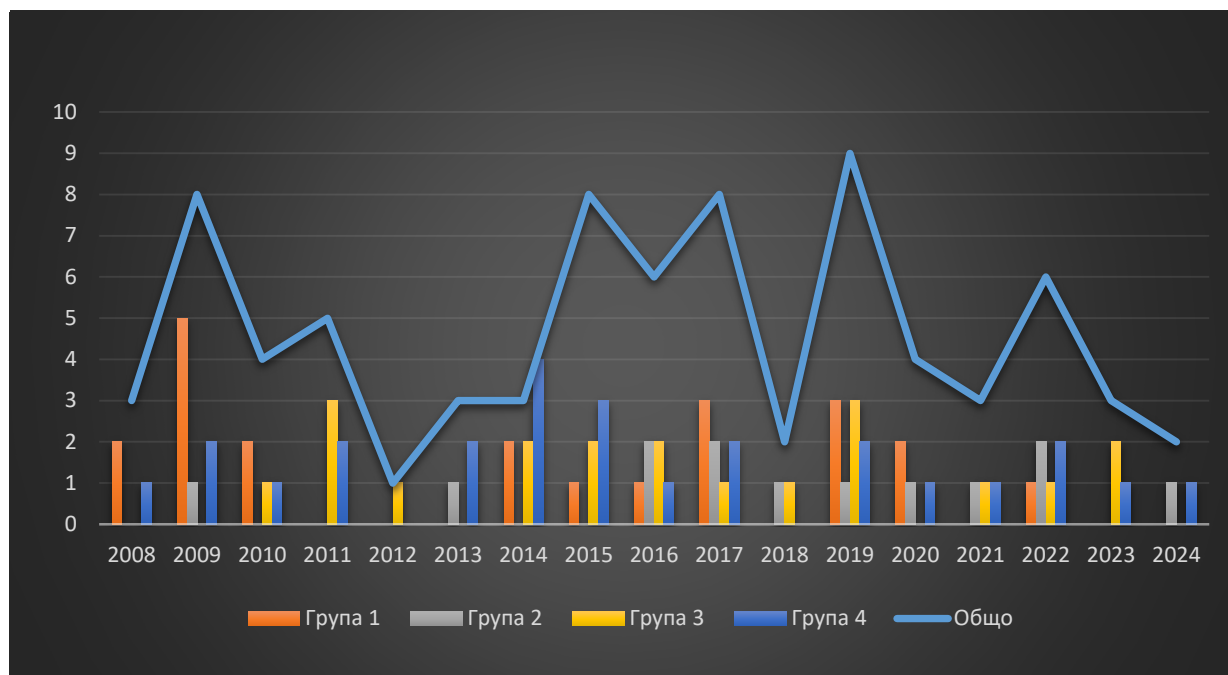


Фигура 16 Графично изобразено разпределението по групи

Поради ретроспективният характер на проучването, в (Таблица 1) е показано годишното разпределение на оперативните интервенции по групи. Графично е изобразено на (Фигура 17)

	20 08	20 09	20 10	20 11	20 12	20 13	20 14	20 15	20 16	20 17	20 18	20 19	20 20	20 21	20 22	20 23	20 24
Об що	3	8	4	5	1	3	3	8	6	8	2	9	4	3	6	3	2
Гру па 1	2	5	2	0	0	0	2	1	1	3	0	3	2	0	1	0	0
Гру па 2	0	1	0	0	0	1	0	0	2	2	1	1	1	1	2	0	1
Гру па 3	0	0	1	3	1	0	2	2	2	1	1	3	0	1	1	2	0
Гру па 4	1	2	1	2	0	2	4	3	1	2	0	2	1	1	2	1	1

Таблица 1 Годишно разпределение на оперативните интервенции по групи



Фигура 27 Графично изобразяване на годишното разпределение по групи

Ясно се изобразява, че общият брой на случаите има променлив тренд през годините, като се запазва сравнително постоянна честота на оперативните интервенции. Не може да се определи положителна тенденция

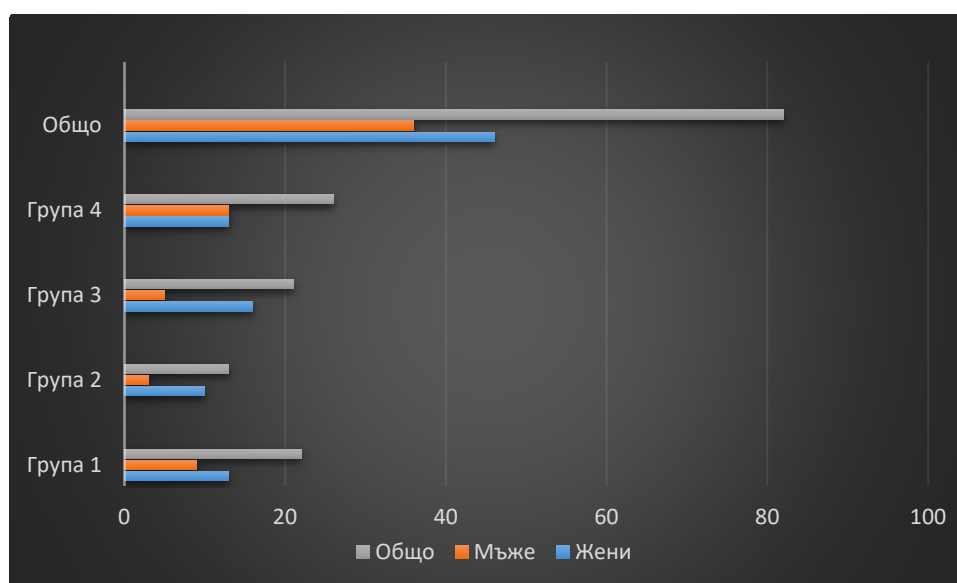
на покачване на честотата за отделните групи. За изследвания период в нашия център на година са извършвани средно по 4.76 (SD=2,76) резекции на НБЖ. Най-много адреналектомии са извършени през 2019 година (n=9, 11,11%). Най-малко на брой операции за година е 1 (1.23%) като толкова са били през 2012 година. В литературата не са посочени едноцентрови проучвания на български автори, за да можем да сравним обема на работа в нашето лечебно заведение с другите центрове, които извършват трансабдоминална лапароскопска адреналектомия у нас.

От общият брой включени в проучването пациенти 46 (56,79%) са жени, а 35 (43,21%) са мъже. Разпределението по пол в отделните групи е представено в (Таблица 2) и графично на (Фигура 18).

Пол	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Жени	13	59.09	10	76.92	16	76.19	13	50	52	63.41
Мъже	9	40.91	3	23.08	5	23,81	13	50	30	36.59
Общо	22	100	13	100	21	100	26	100	82	100

Таблица 2 Разпределение по пол в различните групи

В изследваната популация се наблюдава доминиране на женския пол – както в цялата извадка (n=45, 59,2%), така и в повечето от отделните подгрупи (съответно n=13, 59.09%, n=10, 76.92% и n=16, 76.19%).



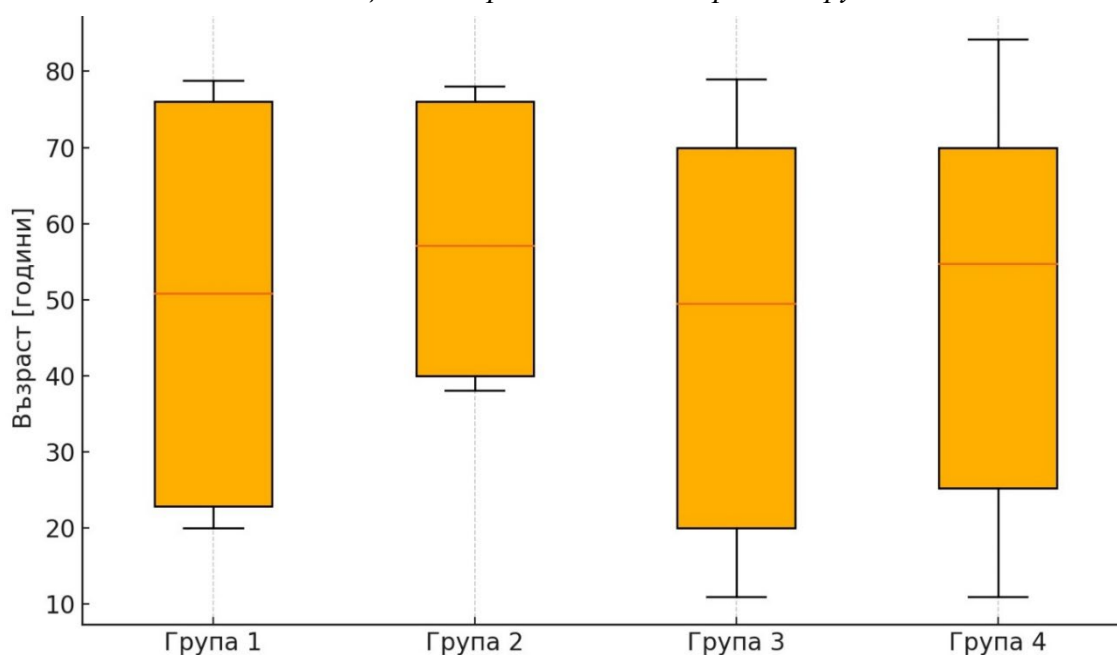
Фигура 18 Разпределение по пол в различните групи

Единствено в четвърта група разпределението между мъже и жени е равномерно ($n=12$, 50%). Въпреки че се установява по-висока честота на надбъбречни тумори при жените, тази разлика не достига статистическа значимост и се дължи на случайни фактори ($\chi^2(3)=4.69$, $p=0.196$, $p>0.005$).

Възрастовото разпределение е друг показател, който изисква отделно проследяване. В (Таблица 3) са представени възрастовите характеристики на обследваната в нашето проучване популация по групи. Графично изобразяване на данните може да се види на (Фигура 19).

Възраст [години]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	22	13	21	26	82
<i>Mean</i>	50.83	57.08	49.53	54.71	52.10
<i>SD</i>	15.58	10.17	14.06	13.94	14.32
<i>Range</i>	56	38	59	59	67
<i>Min</i>	20	40	11	11	11
<i>Max</i>	76	78	70	70	78

Таблица 3 Разпределение по възраст в групите



Фигура 19 Разпределение по възраст в групите

Анализът на възрастовото разпределение показва, че средната възраст на всички пациенти възлиза на 52,1 години при стандартно отклонение от 14,23. Група 3 и 4 включват най-младите участници със средна възраст 49.53 и 54.71 години респективно, но и най-голяма вътрешногрупова вариация

(SD = 15.58) се открива в Група 1. Най-младите регистрирани пациенти са на 11 години и също попадат в тази две групи. Най-възрастният участни, на 78 години, е част от Група 2. Сравнително най-малко вариации във възрастта се наблюдават в Група 2, където стандартното отклонение е 10.17. Възрастта на пациентите в групите на показва статистически значима разлика ($F=1.50$, $p=0.221$). Въпреки хетерогенността на група 4 (включва множество хистологични вариант, но без хормонална активност), също не показва статистически значима разлика по отношение на възрастта.

В нашето проучване се вижда, че хормонално активните надбъбречни тумори се диагностицират в приблизително еднаква възраст в сравнение с нефункционалните образувания.

Надбъбречната жлеза е чифтен орган като според локализацията на туморната формация се налага да се извършва оперативна интервенция на лявата и дясната. Разпределението на латералността на засягане на и оперативната интервенция е представено на (Таблица 4).

Страна на операция	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Дясна	14	63,6	7	53,8	8	38,1	11	42,3	40	48,8
Лява	8	36,4	6	46,2	13	61,9	15	57,7	42	51,2
Общо	22	100	13	100	21	100	26	100	82	100

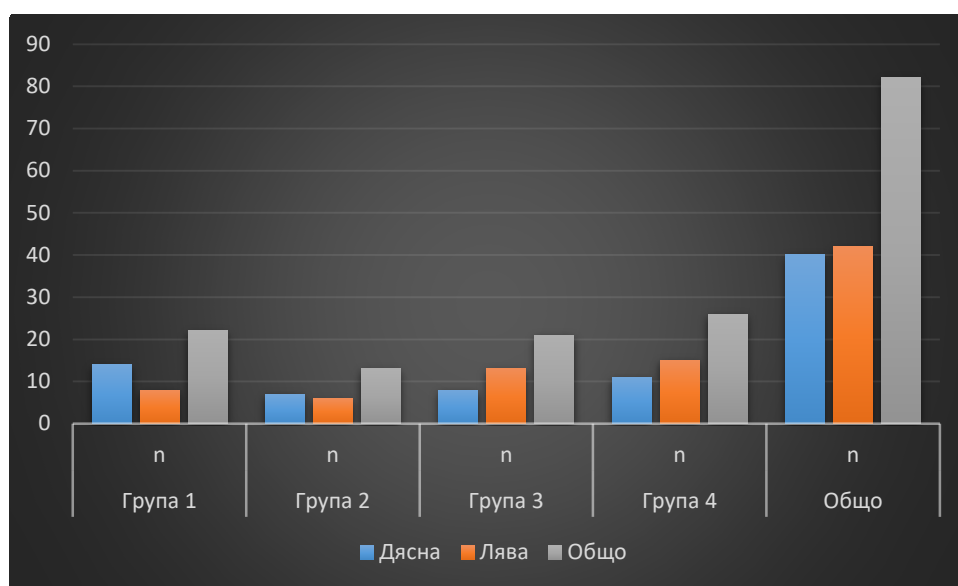
Таблица 4 Разпределение по страна на операцията

В анализираната група пациенти се установява слабо превъзходство на левостранните адреналектомии – 51,2% ($n=42$) от случаите, в сравнение с 48,8% ($n=40$) десностранни интервенции. Разликата от 2,4% обаче не достига статистическа значимост ($\chi^2=3.47$, $p=0.324$). Различна от общата тенденция за левостранна локализация се наблюдава само в подгрупите с феохромоцитом (Група 1), където десностранната локализация е установена при 63,6% от пациентите ($n=14$), както и в (Група 2) – при 53,8% ($n=17$).

И в двата случая анализът не показва статистически значими различия (съответно $\chi^2= 0.464$, $p=0.830$ и $\chi^2=0,634$, $p=0,514$). При пациентите с хиперглюкокортизолизъм (Група 3) се наблюдава обратната картина – туморите са по-често разположени в лявата надбъбречна жлеза (61,9%,

n=15) спрямо дясната (38,1%, n=11), но и тук разликата не е статистически значима ($\chi^2=1.19$, $p=0.275$). В (Група 4) резултатите са сходни, като преобладава лявата локализация – 57,7%, n=11, за сметка на дясната 42,3%, n=11 където също не се наблюдава статистическа значимост ($\chi^2=0.62$, $p=0.433$). Графично данните са изобразени на (Фигура 20).

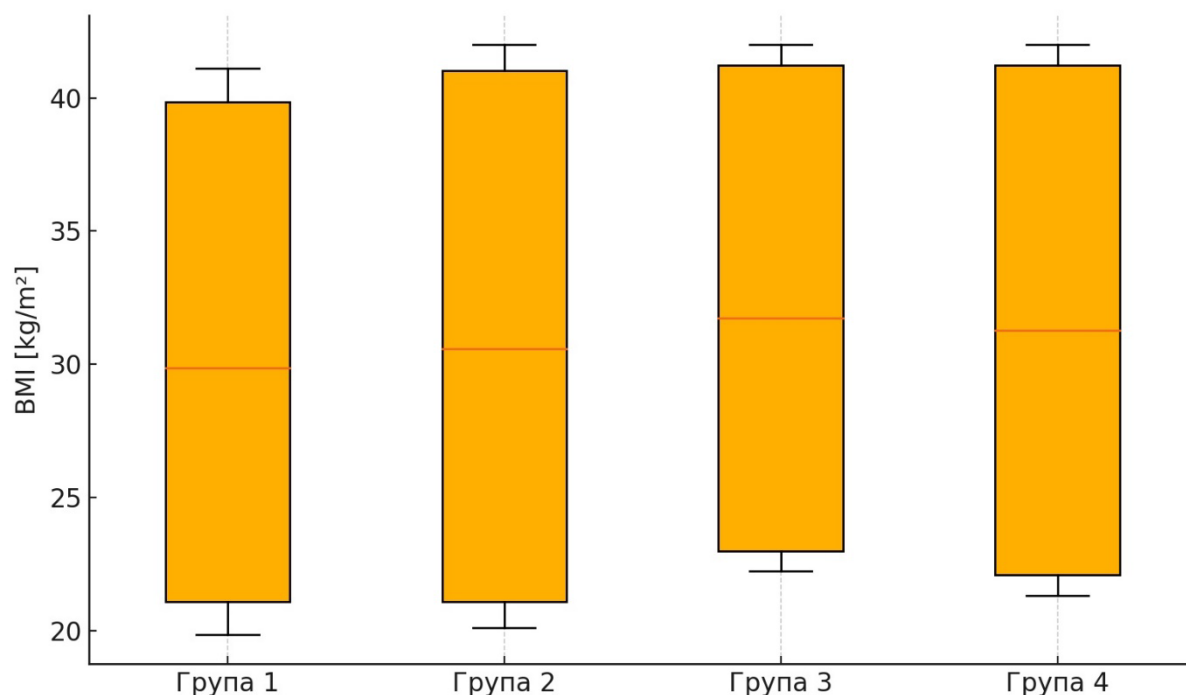
От медицинската документация в хода на диагностичното уточняване, събрахме данни за BMI на пациентите, които са обобщени в (Таблица 5) и графично представени на (Фигура 21).



Фигура 20 Разпределение по локализация в групите

BMI [kg/m ²]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	22	13	21	26	82
<i>Mean</i>	29.86	30.57	31.74	31.28	30.96
<i>SD</i>	5.65	20.9	19.0	19.8	6.46
<i>Range</i>	20.0	8.15	6.21	6.58	20.9
<i>Min</i>	21.2	21.1	23.0	22.2	21.1
<i>Max</i>	41.1	41.9	42.1	42.0	42.1

Таблица 5 Разпределение по BMI и груп



Фигура 21 Разпределение по BMI и групи

Средният BMI в изследваната популация възлиза на $30.96 \pm 6.46 \text{ kg/m}^2$. Най-тежкият пациент (с BMI – 42.1 kg/m^2) се намира в група 3, а този с най-ниският BMI - 21.1 kg/m^2 в рамките на Група 2. Класическият хиперглюкокортизолизъм се асоциира с центрипетално натрупване на мазнини и нарушен въглехидратен метаболизъм, като най-високата средна стойност на BMI е отчетена именно при пациентите от Група 3 – $31.74 \pm 19.0 \text{ kg/m}^2$. Анализът не установява статистически значима разлика в BMI между отделните групи ($F(3) = 0.53$, $p = 0.666$).

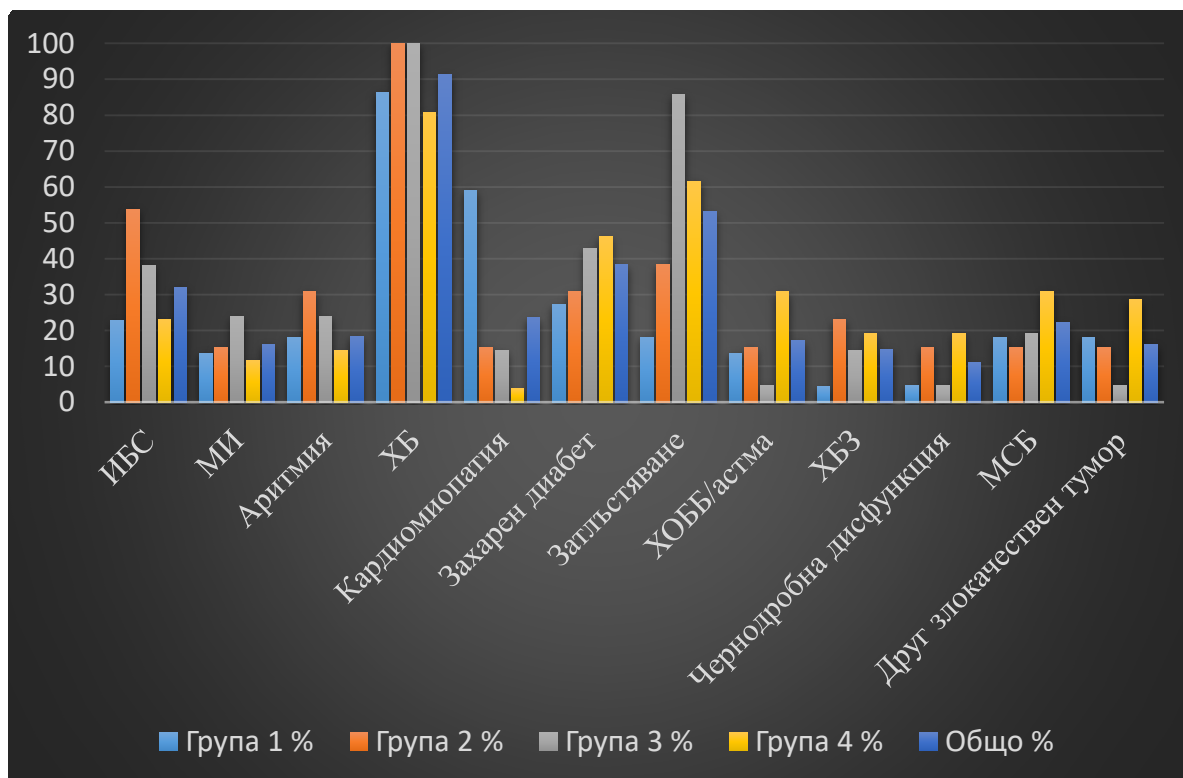
Въпреки че средната възраст на пациентите е сравнително ниска (52.10 ± 14.32 години), характерна особеност на извадката е наличието на изразен коморбидитет. Разпределението на най-често срещаните съпътстващи заболявания е представено в (Таблица 6).

Заболявания	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ИБС	5	22,7	7	53,85	8	38,09	6	23,1	26	32,1
МИ	3	13,64	2	15,38	5	23,81	3	11,53	13	16,05
Аритмия	4	18,18	4	30,77	5	23,81	3	14,29	16	18,39
ХБ	19	86,36	13	100,0	21	100,0	21	80,77	74	91,36
Кардиомиопатия	13	59,09	2	15,38	3	14,29	1	3,85	19	23,46
Захарен диабет	6	27,27	4	30,77	9	42,86	12	46,15	31	38,27
Затлъстяване	4	18,18	5	38,41	18	85,71	16	61,54	43	53,09
ХОББ/астма	3	13,64	2	15,38	1	4,76	8	30,77	14	17,28
ХБЗ	1	4,44	3	23,08	3	14,29	5	19,23	12	14,81
Чернодробна дисфункция	1	4,54	2	15,38	1	4,76	5	19,23	9	11,1
МСБ	4	18,18	2	15,38	4	19,05	8	30,77	18	22,2
Друг злокачествен тумор	4	18,18	2	15,38	1	4,76	6	28,57	13	16,05

Таблица 6 Разпределение на пациентите според коморбидностите

Единствено двама от всички пациенти, включени в настоящото проучване (2,47%), не съобщават за наличие на друго съпътстващо заболяване, извън основната индикация за извършената адреналектомия – дете на 11г. и мъж на 34г. Това се отнася представители от Група 4. Най-често срещаната придружаваща диагноза е артериалната хипертония, регистрирана при 74 души (91,36%), като тя доминира и в разпределението по подгрупи: в Група 1 – при 86,36 от пациентите (n=19), в Групи 2 и 3 – при всички изследвани (100%, съответно n=13 и n=21), а в Група 4 – при 13 80,77% (n=26). Тази тенденция кореспондира с добре установените патофизиологични ефекти на прекомерната секреция на надбъбречни хормони установени в съответните подгрупи. На второ място по честота в цялата извадка се нарежда затлъстяването – 53.09% (n=43), следвано от захарният диабет – 38,27% (n=31), исхемичната болест на сърцето – 32,1% (n=26) и кардиомиопатията – 23,46% (n=19).

Разпределението в процентно отношение на изследваните хронични заболявания разпределение в подгрупите и в общата популация е графично представено на (Фигура 22).



Фигура 22 Процентно разпределение на пациентите според придружаващите заболявания

Трябва да се обърне внимание на значително по-високият дял на диагностицирани кардиомиопатии в Група 1, 59,09% ($n=13$, $p=0,0096$), което е статистически значимо както спрямо общата кохорта (23,46%, $n=19$), така и спрямо всяка от останалите групи поотделно (Група 2 15,38%; $n=2$; Група 3 - 14,29%, $n=3$ и Група 4 - 3,85%, $n=1$).

Статистически значимо е затлъстяването между групите, като най-голяма честота има в група 3 (85,71%, $n=18$; $p=0,0134$). Отчетените резултати от нашият анализ кореспондират с фактът, че хиперкортизолизма предразполага центрипетално затлъстяване и високи стойности на ВМІ. Гранична статистическа значимост се открива по отношение на заболяванията ХОББ/Астма, като най-висок е процентът в Група 4 (30.77%), а най-нисък в Група 3 (4.76%), $p=0.0599$. Статистическата значимост . между различните придружаващи заболявания в отделните групи е представена на (Таблица 7).

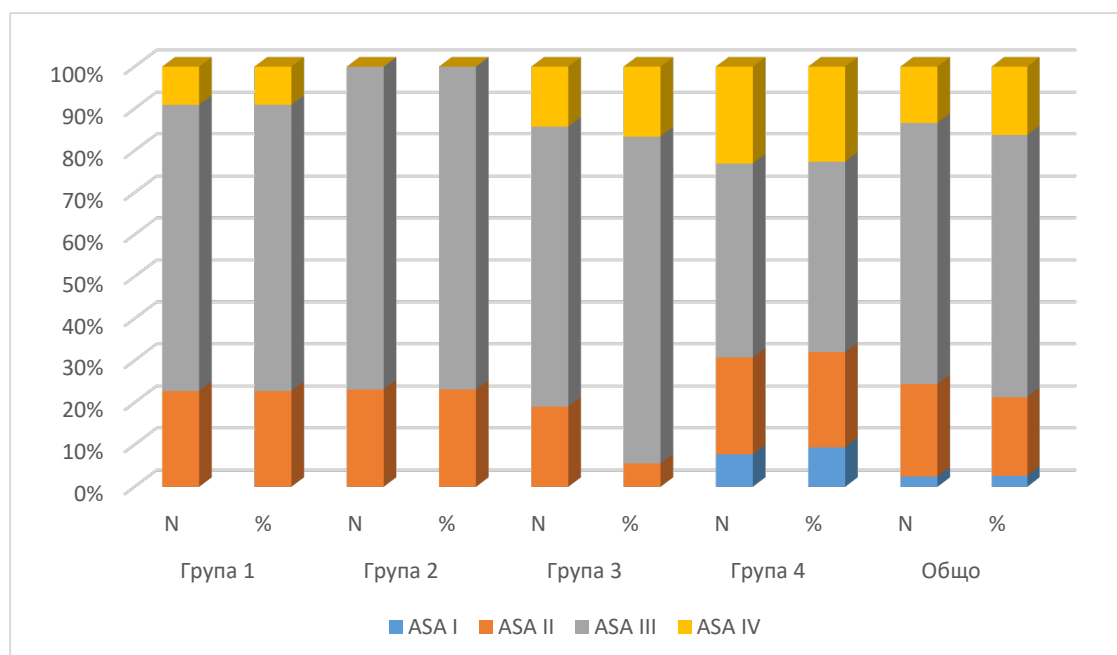
	<i>Kruskal-Wallis H</i>	<i>df</i>	<i>p-value</i>
ИБС	2,080	3	0.3616
Миокарден инфаркт	2,023	3	0.7432
Аритмия	3,133	3	0.6602
ХБ	4,297	3	0.3703
Кардиомиопатия	24,947	3	0,0096
Захарен диабет	1,845	3	0.5197
Затлъстяване	21,354	3	0,0134
ХОББ/ астма	8,039	3	<u>0,0599</u>
ХБЗ	2,436	3	0.3627
Чернодробна дисфункция	4,115	3	0.3704
МСБ/ инсулт	2,082	3	0.7437
Други злокачествени тумори	3,845	3	0.7348

Таблица 7 Статистическа значимост между различните придружаващи заболявания в отделните групи

Разглеждането на общото функционално състояние на пациентите преди операция и нивото на контрол над съпътстващите хронични заболявания е извършено по време на предастестезиологичната консултация чрез изчисляване на скор и класификацията му според ASA. Тази скала, използвана при планирани хирургични намеси, обхваща степени от ASA I до ASA IV. Разпределението на пациентите в настоящото изследване спрямо съответните функционални категории е илюстрирано в (Таблица 8) и визуализирано на (Фигура 23).

ASA	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ASA I	0	0	0	0	0	0	2	9,52	2	2,47
ASA II	5	22,72	3	23,08	4	4,76	6	23,08	18	18,52
ASA III	15	68,18	10	76,92	14	66,66	12	46,15	51	62,2
ASA IV	2	9,09	0	0	3	14,29	6	23,08	11	13,41

Таблица 8 Разпределение по ASA сред групите



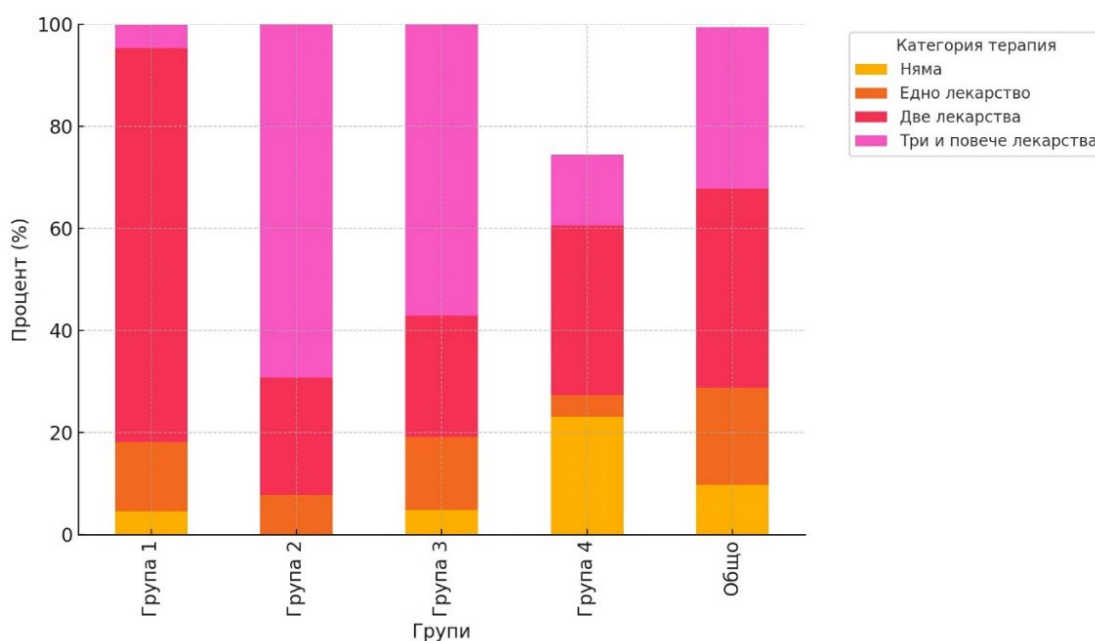
Фигура 23 Разпределение по ASA сред групите

Анализът на представените данни показва, че преобладаващата част от пациентите – 62,2% (n=51) – са категоризирани като ASA III, което предполага наличие на поне едно тежко системно заболяване. Това разпределение е сходно и при разглеждане на отделните групи. Двама пациенти (2,47%) от всички включени е класифициран в най-ниската категория – ASA I. Пациентите с тежки, потенциално застрашаващи живота системни заболявания, отговарящи на ASA IV, съставляват 13,41% (n=11) от извадката, като най-висок дял на такива случаи се наблюдава в Групи 3 и 4 – съответно 14,29% (n=3) и 23,08% (n=6). Статистически значима разлика между групите по отношение на ASA разпределението не се установява (Kruskal-Wallis test $H = 0.662$; $p=0.882$).

Антихипертензивната терапия, приемана преди операцията от пациентите, е анализирана самостоятелно поради нейното съществено значение за контрола на хемодинамичните показатели интраоперативно, което има пряко значение за оперативната техника при болните с хормонално активни тумори. Пациентите са групирани според броя на лекарствата, които приемат редовно за регулиране на артериалното налягане (вж. Таблица 9). Процентното разпределение е изобразено на (Фигура 24).

Антихипертензивна терапия	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Няма	1	4,5	-	-	1	4,8	6	23,1	8	9,8
Едно лекарство	3	13,6	1	7,7	3	14,3	9	4,2	16	19,5
Две лекарства	17	77,3	3	23,1	5	23,8	7	33,3	32	39
Три и повече лекарства	1	4,5	9	69,2	12	57,1	4	13,9	26	31,7

Таблица 9 Разпределение по групи на антихипертензивната терапия



Фигура 24 Разпределение по групи на антихипертензивната терапия

Наблюдава се че при (n=5), 9,8% от всички пациенти, не се налага прилагането на антихипертензивна терапия. При по-задълбочен анализ се вижда, че в групата на феохромоцитомите само един пациент се е наложило да приема тройна лекарствена комбинация. От друга страна, в Групи 2 няма пациенти без антихипертензивно лечение, като само един от тях е на монотерапия. Статистическата значимост на разликите в антихипертензивната терапия между групите е представена в (Таблица 10).

Групи	<i>Mann-Whitney U Test</i>	<i>p value</i>
Групи 1 - 2	8,0	1,000
Групи 1 - 3	5,0	0,467
Групи 1 - 4	7,0	0,884
Групи 2 - 3	7,0	0,885
Групи 2 - 4	7,5	1,000
Групи 3 - 4	10,0	0,685

Таблица 10 Статистически анализ на антихипертензивната терапия

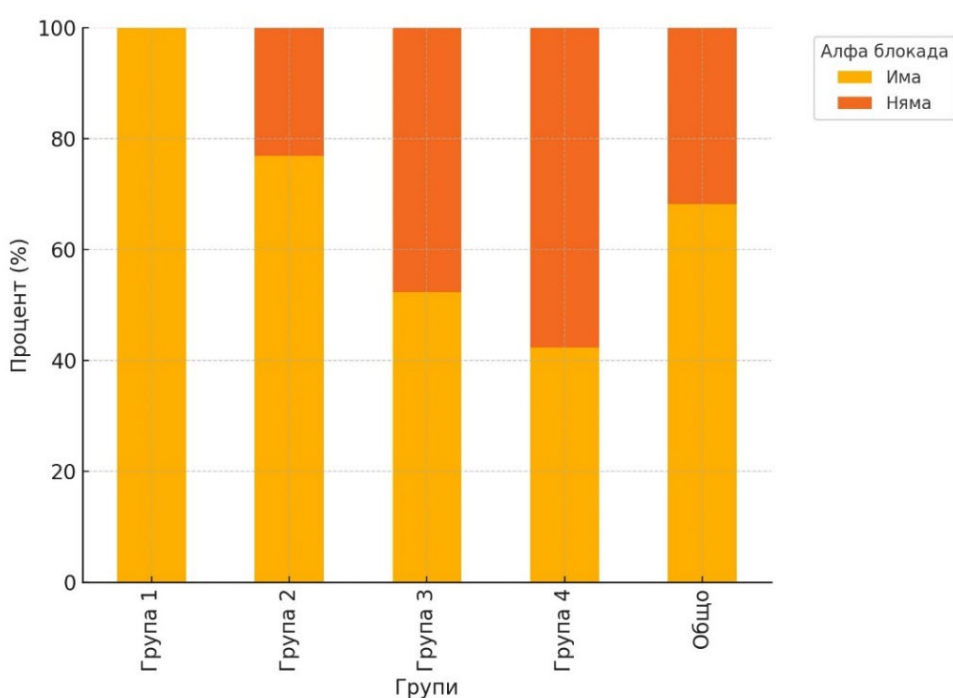
На базата на данните се наблюдава, че най-висок дял от пациентите, лекувани с три или повече антихипертензивни медикамента, се открива в Група 2 и Група 3, докато в Група 1 има само 1 такъв случай. При пациенти с хипералдостеронизъм 69,2% (n=9), а при тези с хиперглюкокортизолизъм 57,1% (n=12) са били на тройна или четворна терапия

В настоящото изследване се наблюдава по-висока честота на комбинирана антихипертензивна терапия с два или повече медикамента спрямо данните от други автори. Това разминаване вероятно се дължи на факта, че цитираните проучвания се фокусират единствено върху случаи с феохромоцитом, докато в нашата извадка са включени пациенти с по-широк спектър от ендокринни хипертонични състояния. Възможно обяснение са и различията в кардиологичните терапевтични алгоритми между центрoвете, както и липсата на информация за съпътстваща есенциална хипертония при някои от анализиранияте случаи.

При болни с феохромоцитом, стандартната предоперативна практика включва добавяне на алфа-блокери към антихипертензивния режим с цел постигане добър контрол над артериално налягане преди хирургичната интервенция. Това съответства и на наблюдаваната в нашата група 100% медикаментозна подготовка (n=22) в Група 1. Подробности относно приложението на алфа-блокери при пациентите, включени в проучването, са изложени в (Таблица 11) и визуализирани на (Фигура 25).

Алфа блокада	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Общо	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Има	22	100	11	76,9	11	52,4	11	42,3	56	68,3
Няма	0	0	2	23,1	10	47,6	15	57,7	26	31,7

Таблица 11 Разпределение по групи на приема на алфа блоккер



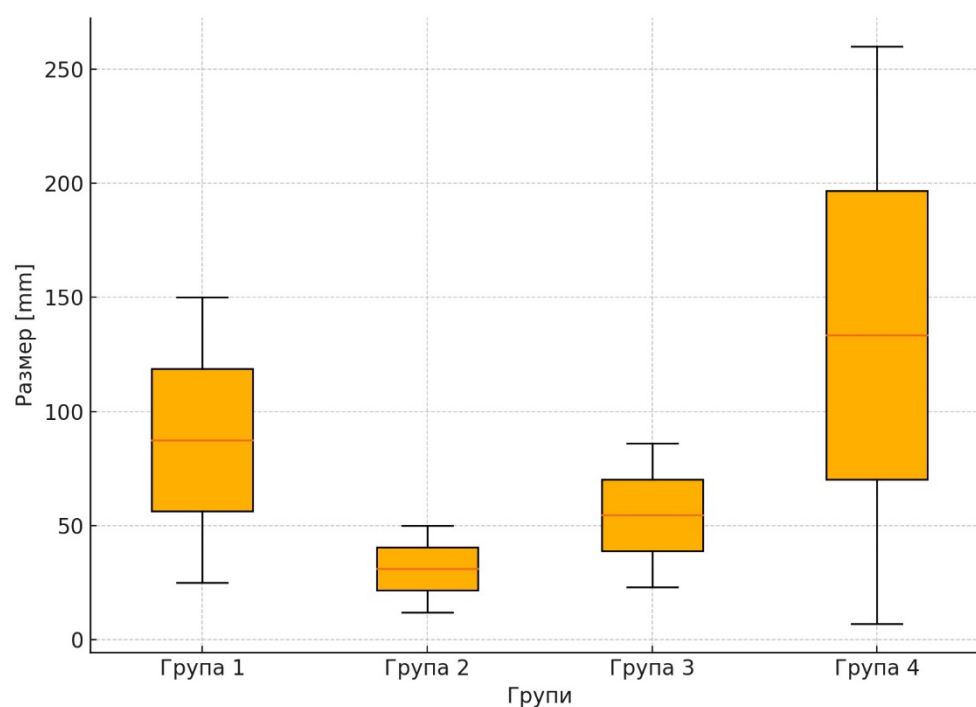
Фигура 5 Разпределение по групи на приема на алфа блоккер

В нашето лечебно заведение, предоперативна терапия с алфа-блокери е приложена при 68,3% (n=56) от пациентите, подложени на лапароскопска адреналектомия. Конкретно, в Група 2 такава медикаментозна подготовка е проведена при 76,9% (n=11), а в Група 3 – при 52,4% (n=11) от пациентите. Забележителен е фактът, че дори в Група 4, където липсват клинични или лабораторни данни за хормонална активност, 42,3% (n=11) са получили алфа-блоккер преди операцията. Статистически анализ с Kruskal-Wallis H тест не установи значима разлика между Групи 2, 3 и 4 ($H(2) = 0,854$; $p = 0,765$).

След обстоен анализ на размера на туморните формации чрез образните изследвания предоперативно и измервания при секцията на резектата следоперативно, данните се обобщиха в (Таблица 12) и онагледени на (Фигура 26).

Размер [mm]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	22	13	21	26	82
<i>Mean</i>	55.17	26.23	38.95	67.15	50.57
<i>SD</i>	28.83	10.93	14.08	61.11	41.01
<i>Range</i>	125	38	63	253	253
<i>Min</i>	25	12	23	7	7
<i>Max</i>	150	50	86	260	260

Таблица 12 Разпределение на размера на тумора



Фигура 26 Разпределение на размера на тумора

В изследваната популация средната стойност на туморния размер е $50,57 \pm 41,01$ mm. Най-малки по размер са неоплазмите в Група 2 ($26,23 \pm 10,93$ mm), докато най-големи се наблюдават в Група 4 ($67,15 \pm 61,11$ mm).

mm). Графичното представяне на данните показва вариации в туморния размер между отделните групи. Проведеният статистически анализ разкрива значима статистическа значимост поради разликата между средната стойност в Група 2 спрямо тази в Група 4 и Група 1 ($t=4,458$; $t=-4,941$; $p<0,001$). Приблизително 29,63% от случаите ($n=24$) включват тумори с големина ≥ 50 mm, а при 8,64% ($n=7$) размерът надхвърля 80 mm.

Хормоналната секреция на установените тумори може да се види на (Таблица 13). Първа група включва пациенти с повишена продукция на катехоламини – епинефрин и норепинефрин. Поради краткия полуживот на тези вещества, диагностиката обикновено разчита на определяне на техните метаболити в плазмата или урината. В Група 2 при трима пациенти, както и при двама от Група 3 и 4, са отчетени завишени стойности на метанефрини, без обаче да е установена диагноза феохромоцитом чрез хистологичен анализ или клинична картина. Отчитането на фалшиво повишени стойности може да бъде резултат от прием на определени медикаменти (напр. трициклични антидепресанти, неселективни алфа-блокери, МАО-инхибитори, симпатикомиметици), както и от преданалитични фактори като неподходяща позиция на тялото или липса на информация за приемани лекарства (Захариева, 2012) (398).

Втора група се отличава с хиперсекреция на алдостерон. От останалите участници, само един пациент от Група 1 демонстрира отклонения, които вероятно се дължат на предхождащ прием на спиронолактон. Известно е, че възрастта, полът, както и някои медикаменти (напр. бета-блокери, АСЕ-инхибитори, АТ-блокери, диуретици или хормон-заместителна терапия) също могат да повлияят на лабораторните резултати (Захариева, 2012) (398).

При пациентите от Група 3 туморите показват повишена секреция на глюкокортикостероиди, по-специално кортизол. За целите на анализа са включени както стойностите на сутрешен серумен кортизол, така и резултатите от 24-часово изследване на уринен кортизол.

Хормонална активност	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо	Норма
Metanephrine Pl [ng/l]						< 80
<i>Mean</i>	1063,26	58,44	63,25	52,76	308,93	
<i>SD</i>	1308,84	22,49	73,72	29,17	777,74	
<i>Min</i>	45	21	21	22	21	
<i>Max</i>	4787	95	334	154	4787	
Normetanephrine Pl [ng/l]						< 180
<i>Mean</i>	1826	94,15	105,32	82,93	526,07	
<i>SD</i>	1929,05	36,79	53,62	36,28	1210,47	
<i>Min</i>	89	38,5	31	34	31	
<i>Max</i>	7627	175,0	218	152	7627	
Cortisol Pl [nmol/l]						118-618
<i>Mean</i>	398,97	312,17	781,89	421,09	473,33	
<i>SD</i>	120,92	113,80	222,26	143,25	228,75	
<i>Min</i>	240,5	140	348,53	187,6	140	
<i>Max</i>	680,54	476,36	1100,7	698	1100,70	
Cortisol Urine [nmol/24h]						55-286
<i>Mean</i>	383,18	276,75	824,31	307,79	435,64	
<i>SD</i>	351,48	166,08	661,71	169,69	427,74	
<i>Min</i>	129,4	144,80	102	77	77	
<i>Max</i>	1728	751,00	2999	841	2999	
Aldosterone Pl [pmol/ml]						30-650
<i>Mean</i>	188,00*	694,35	236,78	283,97	381,74	
<i>SD</i>	415,51	159,6	226,61	411,09		
<i>Min</i>	99,7	310	47	35	35	
<i>Max</i>	2770	1980	629	837	2770	
Renin Pl [uIU/ml]						2,8-39,9
<i>Mean</i>	17,30*	0,85	13,63	28,9	25,62	
<i>SD</i>	0,59	9,35	30,18	60,72		
<i>Min</i>	1,1	0,01	1,6	1,1	0,01	
<i>Max</i>	500	2,2	35	138,9	500	
Aldosterone/Renin Ratio						≤ 80
<i>Mean</i>	17,00*	8454,53	25,01	18,24	1798,01	
<i>SD</i>	16303,32	17,55	18,53	8070,53		
<i>Min</i>	0,26	242,38	2,24	1,02	0,26	
<i>Max</i>	118,00	45990,00	61,90	61,00	45990	

Таблица 13 Разпределение на хормоналната активност по групи

При двама пациенти от Група 1 и трима от Група 4 са отчетени повишени стойности на плазмения кортизол. Тълкуването на тези данни обаче е предизвикателство, тъй като кортизолът е основен хормон в отговора на организма към стрес, а стойностите му могат да се колебаят под влияние на множество фактори. При посочените пациенти липсват допълнителни доказателства от други диагностични тестове за наличие на хиперкортизолизъм. Също така, поради ограничената диагностична стойност на изолираното измерване на сутрешен кортизол, не може с достатъчна увереност да се приеме наличие на ендогенна хиперсекреция на кортизол.

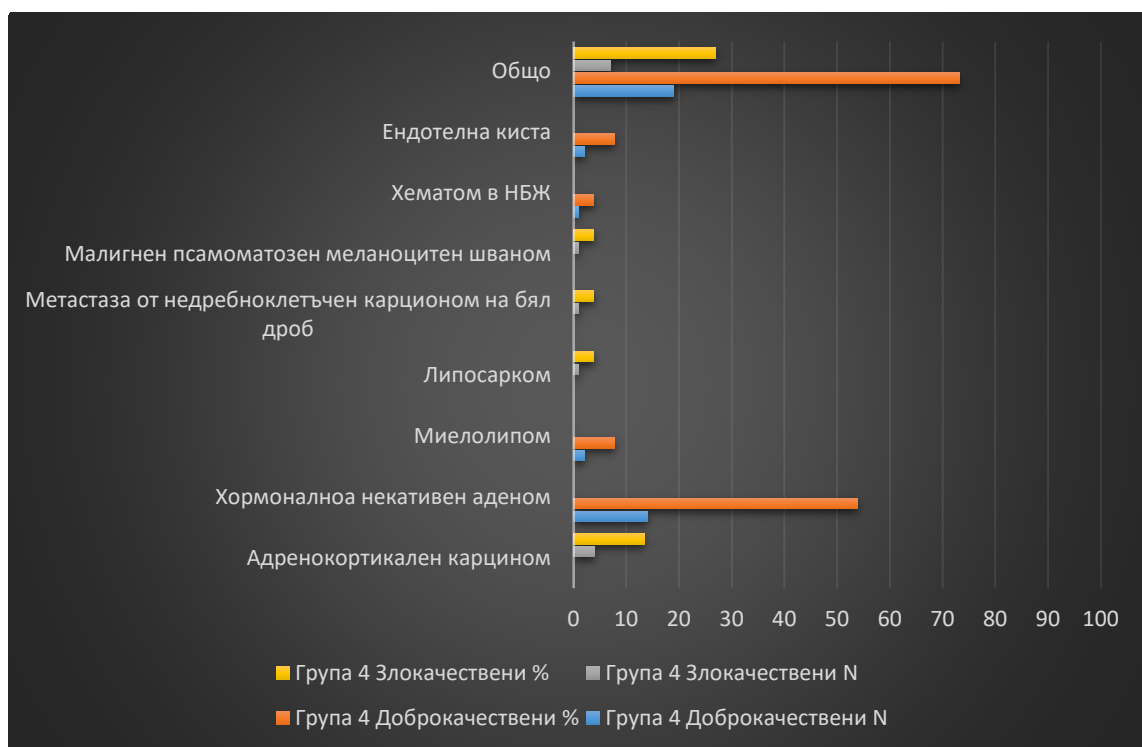
Освен това, девет пациенти от Група 1, петима от Група 2 и дванадесет от Група 4 са с нива на свободен кортизол в 24-часова урина, надхвърлящи референтните граници за съответната лаборатория. Въпреки това стойностите не са значително повишени, а резултатите се базират на еднократно изследване, без наличие на други позитивни скринингови тестове (напр. изследване на денонощен ритъм на кортизола, супресионен тест с дексаметазон и др.). Не трябва да се пренебрегват и възможни преданалитични отклонения, като неправилно събиране на урината, които могат да повлияят резултата от изследването.

Въпреки подразделението на тумори според хормоналната активност, последните могат да се разгледат в контекста на техният биологичен потенциал. Трябва да се отбележи, че за пациентите в Група 1 клиничната, хормоналната и патоанатомичната диагноза корелират – феохромоцитом. Разликата, която произтича е след патоанатомичният анализ и ИХХ с PASS оценката за техният малигнен потенциал. От хистологично диагностицираните феохромоцитомы (n=22), хистологични варианти с маглинен потенциал се открива при 36,4% или (n=8). Бенигнени феохромоцитомы са диагностицирани при (n=14) пациенти или 63,6%. За пациентите в Групи 2 и 3, образните и патоанатомичните диагнози съответстват – аденом на надбъбречната жлеза, като разликата произлиза от клинично доказата им хормонална свръх синтеза – алдостерон (n=13) за Група 2 и кортизол (n=21), Група 3. Най-голям хистологичен плеоморфизъм има в Група 4, където са разпределени надбъбречните формации без

хормонална активност. За по-лесно интерпретиране на данните в (Таблица 14) са представени хистологичните варианти на изследваните туморни формации в Група 4. Графично данните са изобразени на (Фигура 27).

Хистологичен вариант	Група 4			
	Доброкачествени		Злокачествени	
	N	%	N	%
Адренокортикален карцином	-	-	4	13,4
Хормонална некативен аденом	14	53,8	-	-
Миелолипом	2	7,7	-	-
Липосарком	-	-	1	3,8
Метастаза от недребноклетъчен карцином на бял дроб	-	-	1	3,8
Малигнен псамоматозен меланоцитен шваном	-	-	1	3,8
Хематом в НБЖ	1	3,8	-	-
Ендотелна киста	2	7,7	-	-
Общо	19	73,1	7	26,9

Таблица 14 Разпределение на хистологичните варианти в Група 4



Фигура 27 Разпределение на хистологичните варианти в Група 4

Статистическият анализ не показва значимост между биологичният потенциал на тумора и хормоналната му активност ($\chi^2=1.15$, $df=1$, $p=0.284$), като няма пряка връзка между злокачествеността му и хормоналният синтез.

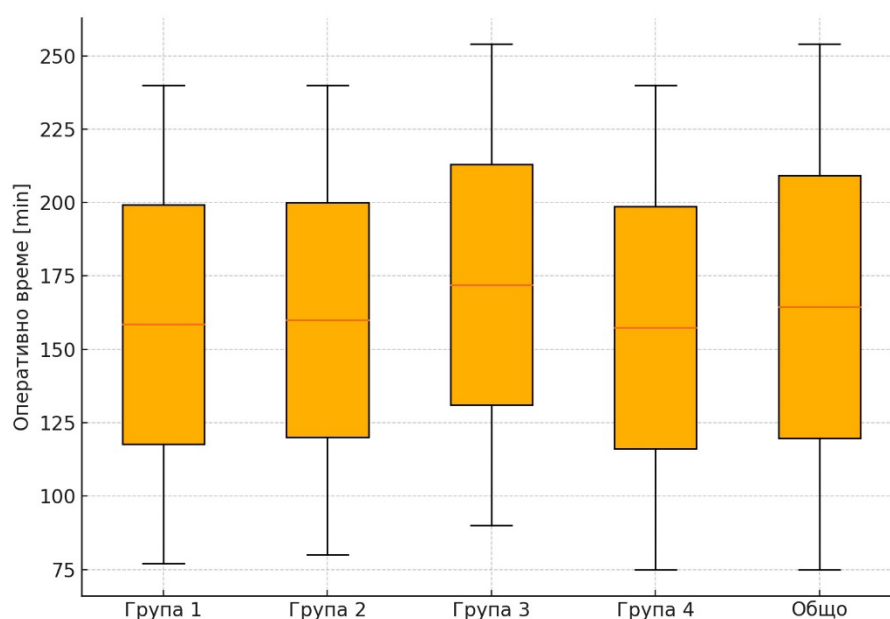
2. Интраоперативни показатели

2.1. Оперативно време

Оперативното време на интервенцията приехме времето от първи разрез до затваряне на отворието на последният порт. Данните са обобщени и представени в (Таблица 15) и (Фигура 28).

Оперативно време [min]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	22	13	21	26	82
<i>Mean</i>	142.30	152.54	167.58	165.92	157.46
<i>SD</i>	47.30	62.75	51.17	49.21	51.67
<i>Range</i>	163	160	164	165	179
<i>Min</i>	77	80	90	75	75
<i>Max</i>	240	240	254	240	254

Таблица 15 Разпределение на оперативното време в групите



Фигура 28 Разпределение на оперативното време в групите

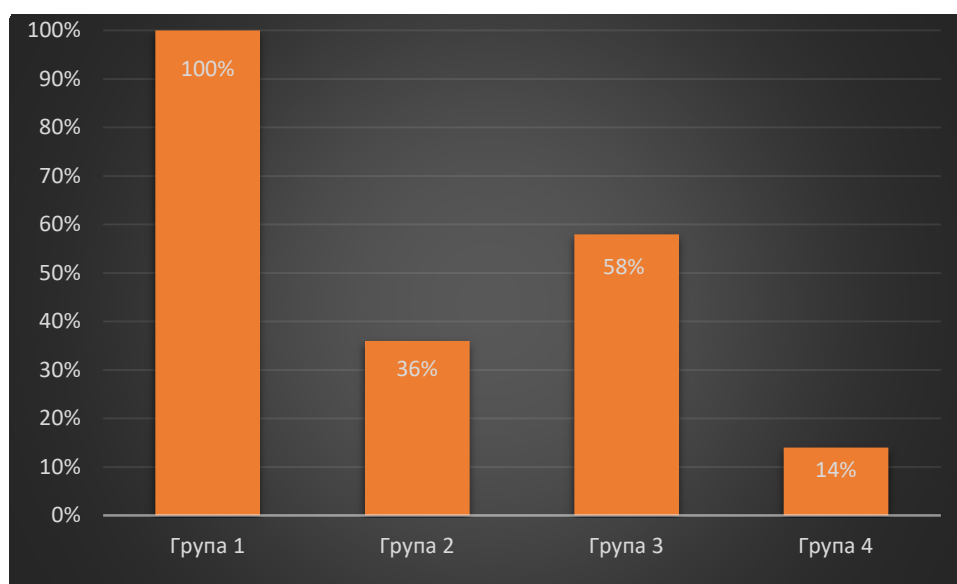
За анализирания период средното оперативно време на лапароскопските адреналектомии, извършени в нашето лечебно заведение, възлиза на 157.46 ± 51.67 минути. Най-кратките интервенции са продължили 75 минути, докато най-дългите са достигнали до 254 минути. Отчетено бе,

че оперативните времена са най-продължителни при пациенти с кортизол-секретиращи тумори – средно 167.58 ± 51.17 минути. Разликата в продължителността не е статистически значима при сравнение с Група 1 (T-HSD= -0.122, $p=0.903$) и Група 2 (T-HSD = -0.727, $p= 0.475$). Вероятно продългата продължителност при пациенти с кортизол-секретиращи формации се дължи на по-високите средни стойности на BMI в тази група, както и на интраоперативните трудности свързани със затлъстяването. Не се установява статистически значима разлика във времето на операцията между останалите групи ($p > 0,05$). Оперативното време зависи от множество фактори, което затруднява директното му сравнение между различни проучвания. В настоящото изследване основният критерий за групиране на пациентите е хормоналната активност на туморите, като съответните стойности на секретирания хормони са обобщени в (Таблица 13).

2.2. Интраоперативна хемодинамика

Интраоперативният хемодинамичен контрол е повратен момент в безопасното извършване на всяка оперативна интервенция. Особен интерес представлява хемодинамичният профил по време на операция при пациенти със заболявания на надбъбречната жлеза, тъй като някои от тях влияят както директно, така и индиректно върху артериалното налягане и сърдечната честота. Важни от анестезиологична гледна точка са както епизодите на хипотония – нейната тежест и продължителност, както и тези на екстремна хипертония. По тези показатели може косвено да се съди за тъканната перфузия и рисковете от сърдечно-съдови усложнения. Основен момент в лечението на надбъбречните тумори са интраоперативни състояния на хипертония, особено тези свързани с феохромоцитомите, тъй като всяка хирургична манипулация на тумора може пряко да повлияе на артериалното налягане, а от там да индуцира системни нарушения. Като част от анестезиологичните протоколи, анализирахме интраоперативните хипертонични кризи и тяхната връзка със заболяването, поради което се извършва лапароскопската адреналектомия.

По време на анализа на интраоперативната хипертония бе приложен и персонализиран подход за оценка, базиран на увеличението на систоличното артериално налягане (САН) с 30% или повече спрямо изходното ниво, за да се избегнат фалшиво позитивни резултати. Резултатите от този метод са визуализирани на (Фигура 29). Видно е при всички пациенти в Група 1 е установен епизод на значимо повишено САН. В Група 2 такива прояви са регистрирани при 36% от случаите (n=5), в Група 3 – при 58% (n=12), а в Група 4 – при 14% (n=4). Проведеният статистически анализ разкрива, че честотата на значима хипертония е значително по-висока при Група 1 в сравнение с останалите групи. (Kruskal-Wallis $H(3)=161.45$, $p < 0.001$).



Фигура 29 Регистрирани епизоди на хипертония според хормоналната активност на тумора

Регистрираните тежки епизоди на хипертония налагат временно спиране на операцията до нормализиране на хемодиминаката, което пряко влияе на интраоперативните показатели като оперативно време и честотата на усложнения. Заедно с останалите пациенти, при които се регистрирани значимо колебания, установяваме че се касае за 52,4% с форма на трайно изменение в артериалното налягане.

2.3. Кръвозагуба

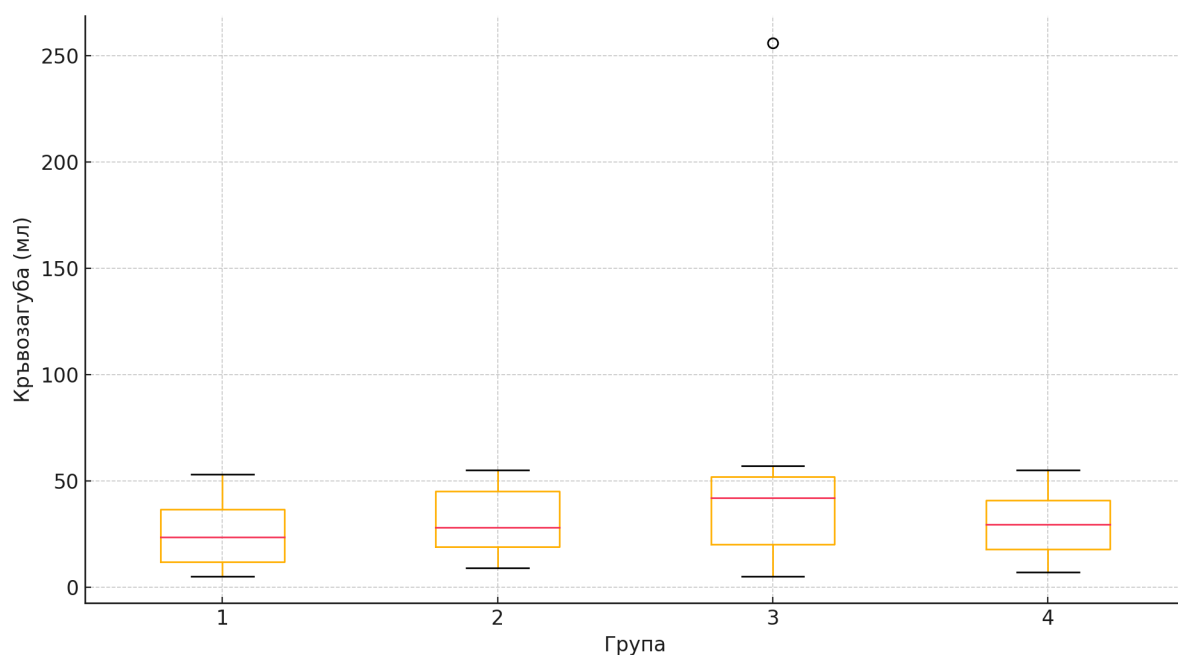
Кръвозагубата по време на лапароскопска адреналектомия представлява важен показател за безопасността и ефективността на хирургичната интервенция. Надбъбречните жлези са богато кръвоснабдени органи, а близостта им до големи съдове създава риск от значителни интраоперативни кръвоизливи. Обемът на загубената кръв зависи от редица фактори – включително размера на тумора, анатомичните вариации и избория хирургичен подход. Минимизирането на кръвозагубата е от ключово значение за намаляване на следоперативните усложнения и ускоряване на възстановителния процес.

За анализираният период на средната кръвозагуба загуба, възлиза на $33,18 \pm 29,56$ милилитра. Най-малката кръвозагуба възлиза на 5 милилитра, докато най-много количество кръв е била отчетена като 256мл. Отчетено бе, че интраоперативната кръвозагуба е най-голяма при пациенти с кортизол-секретиращи тумори – $45,58 \pm 53,79$ мл. Анализираният данни са събрани в (Таблица 16) и графично изобразени на (Фигура 30).

Кръвозагуба [ml]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	22	13	21	26	82
<i>Mean</i>	27,57	30,08	45,58	29,92	33,18
<i>SD</i>	16,92	16,22	53,79	13,91	29.56
<i>Range</i>	52	46	251	48	251
<i>Min</i>	5	9	5	7	5
<i>Max</i>	57	55	256	55	256

Таблица 16 Интраоперативна кръвозагуба разпределна в групите

Кръвозагубата не показва статистически значими разлики между четирите групи според Kruskal-Wallis теста ($H = 4.9358$, $p = 0.1766$). Това предполага, че груповата принадлежност според хормоналната активност не оказва съществено влияние върху интраоперативната кръвозагуба при изследваната популация.



Фигура 30 Статистически анализ на кръвозагубата по групи

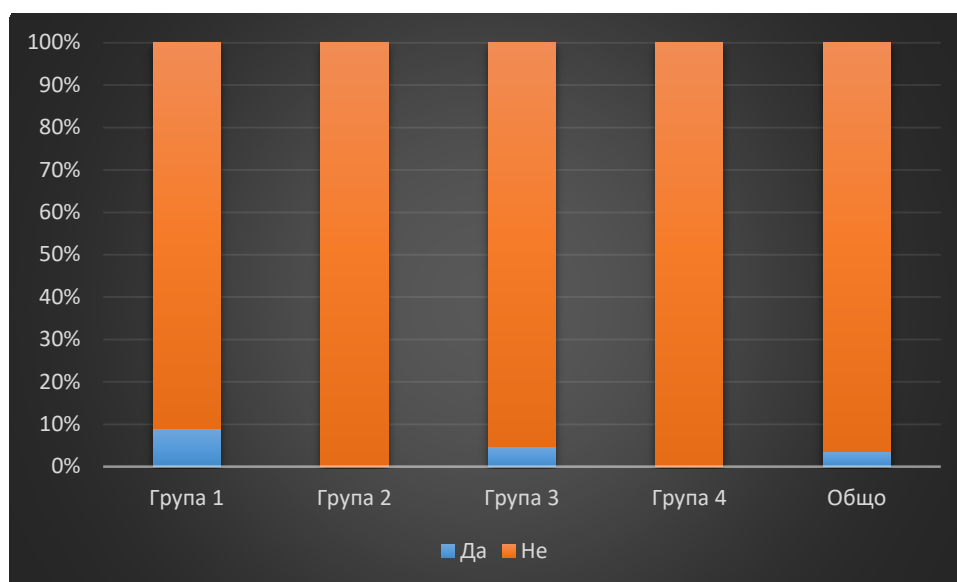
2.4. Съдови аномалии

Надбъбречните жлези се характеризират с изключително богато и вариабилно кръвоснабдяване, което е резултат от сложния им ембриологичен произход. Съдовите аномалии в тази област представляват значим анатомичен и клиничен интерес, тъй като вариациите в броя, произхода и разклоненията на артериите и вените могат да окажат пряко влияние върху оперативния подход при адреналектомия, както и върху риска от интраоперативни усложнения (402). Липсата на унифицирана съдова анатомия изисква индивидуализирана предоперативна оценка и повишено внимание при образна диагностика и хирургично планиране. Познаването на тези вариации е от решаващо значение за безопасното и ефективно лечение на заболявания, засягащи надбъбречните жлези.

Съдови аномалии	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
Да	2	-	1	-	3
Не	20	13	20	26	79

Таблица 17 Разпределение на съдовите аномалии

Съдови вариации в наблюдаваната кохорта се установиха при трима пациенти ($n=3$, 3,66%), като двама от тях са в Група 1, а един в Група 3. Резултатите са представени в (Таблица 17) и визуализирани в (Фигура 31). Корелационният анализ между наличието на съдови аномалии и интраоперативната кръвозагуба показва резултатите от корелационния анализ показват следното, че няма статистическа значимост между установените съдови аномалии и степента на интраоперативно кървене ($[r] = -0.116$, $p = 0.299$). Докладваната съдова аномалия на вливането на адреналната вена в долна куха вена при 1 пациент в група 3 със Синдром на Кушинг и десностранна локализация, може да се приеме че дължи на грешка в хода на предоперативната подготовка и хирургичната техника.



Фигура 31 Графично изобразяване на наличието на съдови аномалии в групите

2.5. Конверсии

Конверсиите по време на адреналектомия представляват преминаване от лапароскопски към отворен достъп и обикновено се налагат при възникване на усложнения или при затруднено оперативно поле. Въпреки напредъка в минимално инвазивната хирургия, определени анатомични особености, съдови вариации или технически затруднения могат да ограничат безопасността на лапароскопския подход. Затова предварителната оценка на

риска и индивидуализираният подход към всеки случай са ключови за успешното хирургично поведение.

Конверсия се наложи при $n=6$ пациенти, 7.32% поради големият размер на тумора, който не е позволил понататъчно извършване на интервенцията по лапароскопски метод. Класифицирани по Clavien-Dindo при пациентите имаме усложнения - IIIb ст., изискващи допълнителна хирургична намеса за корекцията им извън плана на оперативната интервенция.

2.6. Усложнения

Усложненията при адреналектомия могат да възникнат независимо от използвания оперативен достъп и са свързани както с анатомичната локализация на надбъбречните жлези, така и с функционалния профил на тумора. Те варират от интраоперативни кръвоизливи и съдови увреждания до следоперативни инфекции, хормонален дисбаланс или нужда от допълнителни инвазивни процедури и продължителна болнична грижа. Своевременното им разпознаване и адекватното им овладяване са от съществено значение за успешното възстановяване на пациента.

Настъпилите усложнения класифицирахме по унифицираната система на Clavien-Dindo, като данните са представени в табличен и графичен вид (Таблица 18-19 и Фигура 32).

Усложнения се наблюдаваха при десет болни ($n=10$, 12,2%). Разпределени според класификацията на Clavien-Dindo, 1ст. бяха установени при четирима ($n=4$, 4,88%), два от които супурация на оперативната рана тренирани консервативно чрез иригация и антибиотично лечение и два случая на следоперативен фебрилитет продължил до 3-ти следоперативен ден овладян консервативно. Интраоперативни хипертонични кризи със стойност на артериалното налягане до 300/120mmHg при трима пациенти ($n=3$) и следоперативна пневмония при един пациент ($n=1$) класифицирани като C-D IIст. ($n=4$, 4,88%). Интраоперативно кървене C-D IIIb бе установено при един пациент, наложило мероприятия по хемостаза. При един пациент изписан на 3-ти следоперативен ден се резхоспитализира на 4-ти следоперативен ден с

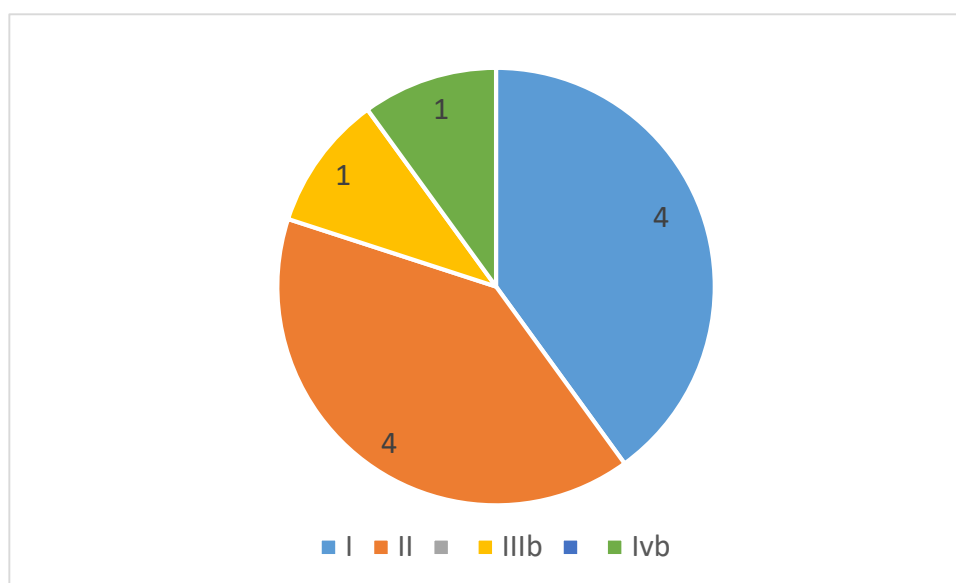
клиника на масивна белодробна тромбоемболия в интензивно отделение. В хода на лечението развива исхемичен мозъчен инсулт, като след интензивно лечение е дехоспитализиран на 39-ти следоперативен ден - C-D IVст., n=1 (1,2%). Следоперативна смъртност не се установява.

Степен	Състояние	Случаи
I	• Всяко отклонение от нормалния следоперативен ход без необходимост от медикаментозно лечение или хирургични, ендоскопски и радиологични интервенции • Нужда от терапия с лекарства като антиеметици, антипиретици, аналгетици, диуретици и водно-солеви р-ри и физиотерапия. • Супурация на раните, третирани при леглото на болния	4
II	• Изискване на фармакологично лечение с лекарства, различни от разрешените за усложнения от степен I. • Кръвопреливане и тотално парентерално хранене	4
III	Изискваща хирургична, ендоскопска или интервенционална процедура	-
IIIa	Интервенция без обща анестезия	-
IIIb	Интервенция под обща анестезия	1
IV	Животозастрашаващо усложнение (включително усложнения от страна на ЦНС - мозъчен кръвоизлив, исхемичен инсулт, субарахноидален кръвоизлив с изключение на преходни исхемични атаки), изискващо интензивно и реанимационно лечение	-
IVa	дисфункция на един орган (включително диализа)	1
IVb	Полиорганна недостатъчност	-
V	Летален изход за пациента	-

Таблица 18 Усложненията преставени по класификацията на Clavien-Dindo

Усложнения по Clavien-Dindo	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
I	1	-	1	2	4
II	3	-	1	-	4
IIIa	-	-	-	-	-
IIIb	-	-	1	-	1
IVa	-	-	-	-	-
IVb	-	-	1	-	1
V	-	-	-	-	-

Таблица 19 Усложненията разпределени според хормоналната активност на тумора



Фигура 32 Усложненията класифицирани по Clavien-Dindo

Прави впечатление при разпределението на усложненията по групи според хормоналната активност на тумора, че като честота Група 1 и 3 са с по (n=4) случая, но най-тежките C-D III-IVст. са именно за сметка на кортизол-секретиращите тумори в Група 3. Не се наблюдават усложнения в група 2, свързана с алдостероновата секреция. Данните са изложени в (Таблица). Статистическият анализ показва, че няма статистическа значимост между честотата и тежестта на усложненията в групите (Chi-square test $\chi^2=7.5$; $p=0.277$; Fisher's Exact Test $p=0.429$).

3. Следоперативни показатели

Предимствата на лапароскопската адреналектомия предполага по-малка хирургична травма, по-бързо възстановяване и по-малка нужда от

следоперативна аналгезия. Отчетоха се ограничията в здравната система наложена от методите на лечение по клинични пътеки, които изискват минимален болничен престой при пациентите оперирани за надбъбречни заболявания без значение конвенционално или лапароскопски. Този факт сам по себе си елиминира всякакви статистически възможности за анализ, затова въведохме няколко показателя, по които обективно да оценим ефекта от минимално-инвазивните интервенции. За по-точно обективизиране изследвахме времето след операция нужно за самостоятелна вертикализация на пациентите и нуждата от следоперативна аналгезия. Двата показателя определихме като брой дни, до които е имало нужда от рехабилитация и чужда помощ и нужда от аналгетици респективно.

3.1. Време до вертикализация

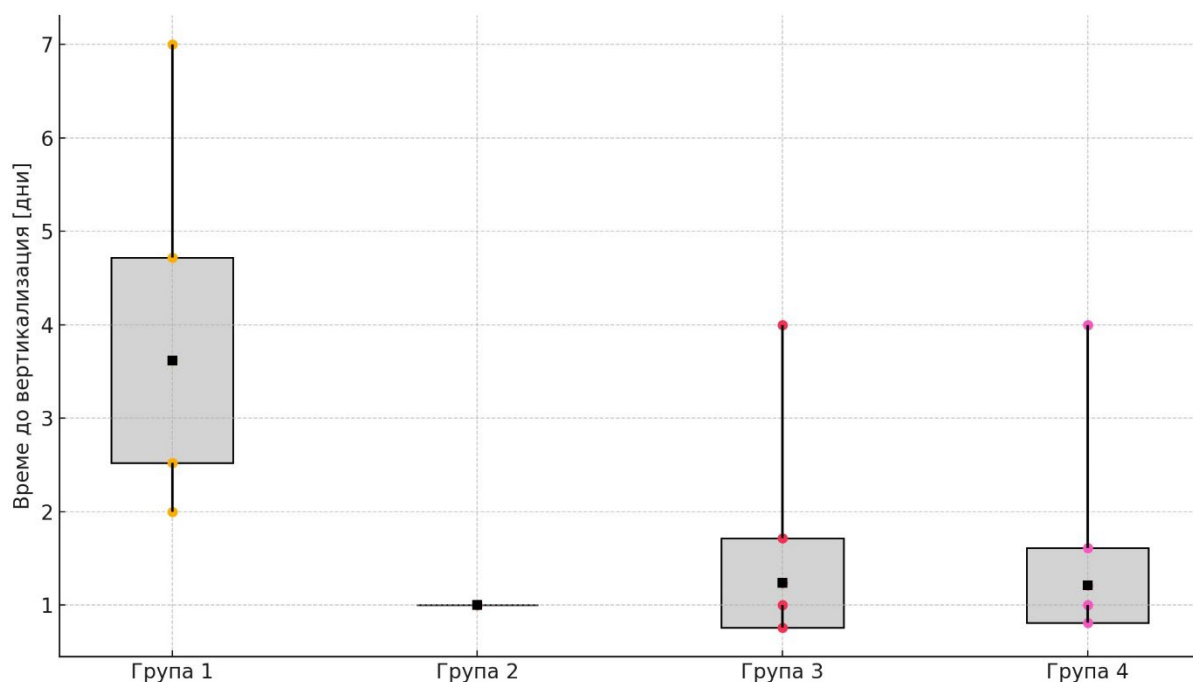
При анализа на времето до вертикализация, пациентите започват да се изправят средно на 1.29 ± 0.77 ден. Най-ранна самостоятелна вертикализация, наблюдаване на 1-ви следоперативен ден, докато най-дългото залежаване наблюдаваме на 7-ми следоперативен ден за пациент в група 1. Данните от анализа са изложени в (Таблица 20) и (Фигура 33).

Време до вертикализация [дни]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	22	13	21	26	82
<i>Mean</i>	3,62	1	1,24	1,21	1,29
<i>SD</i>	1,63	0	0,71	0,59	0,77
<i>Range</i>	5	0	3	3	3
<i>Min</i>	2	1	1	1	1
<i>Max</i>	7	1	4	4	7

Таблица 20 Анализ на времето до самостоятелна вертикализация

Статистическият анализ показва значима разлика между групите по отношение на времето за верикализация (Kruskal-Wallis $H(3) = 47.14$, p -

value < 0.001). Данните от извършено директно сравнение между групите са представени в (Таблица 21).



Фигура 33 Анализ на времето до самостоятелна вертикализация

	p-value	U-статистика	Статистическа значимост
Група 1 vs Група 2	4.479	286.0	True
Група 1 vs Група 3	6.879	429.5	True
Група 1 vs Група 4	3.407	542.0	True
Група 2 vs Група 3	0.013	84.5	False
Група 2 vs Група 4	0.044	123.5	False
Група 3 vs Група 4	0.438	10	False

Таблица 21 Статистически анализ на времето за вертикализация измежду групите

Проведеният анализ установява, че Група 1 се отличава с по-продължителен период до вертикализация, което може да се дължи на по-тежко клинично състояние, по-инвазивен подход или други специфики на популацията. Останалите три групи показват бързо възстановяване с минимални вариации.

3.2. Нужда от следоперативна аналгезия

Едно от основните предимства на лапароскопските оперативни методи е свързано с необходимостта от по-малки кожни инцизии и по-малко хирургична травма върху миофасциалните слоеве в сравнение с отворената хирургия, което от своя страна води до редуцирана болка както по време на интервенцията, така и в следоперативния период. Прилагането на епидурална аналгезия при миниинвазивни процедури обикновено е ограничено, тъй като потенциалните рискове, произтичащи от техниката, често превишават възможните ползи. Изключение от тази тенденция обаче представлява адреналектомията.

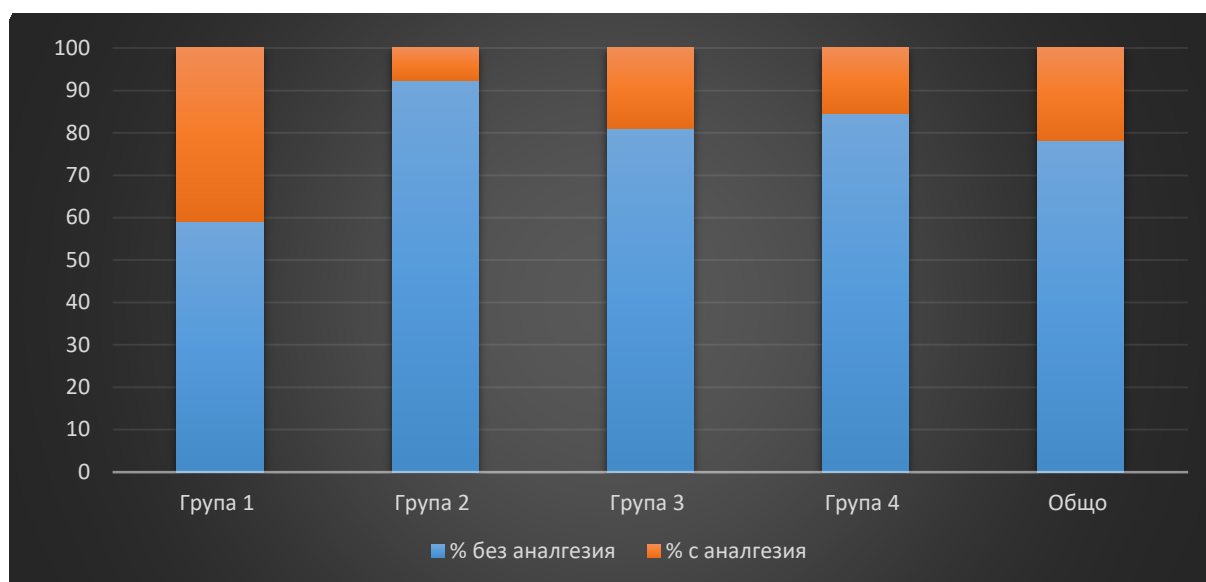
Епидуралното въвеждане на анестетични и опиоидни медикаменти може да намали секрецията на катехоламини, поради блокиране на симпатиковата нервна система на гръбначно ниво. Това води до ограничаване или дори пълно елиминиране на физиологичния стресов отговор към хирургичната интервенция (389). Обикновено тази реакция се характеризира с активиране на хипофизо-надбъбречната ос и освобождаване на хормони като АКТХ, кортизол, адреналин, норадреналин и вазопресин, както и стимулация на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. При наличие на надбъбречни неоплазми – особено функционално активни – тази реакция може да бъде хиперболизирана, което би довело до опасно високи стойности на артериалното налягане, ускорен сърдечен ритъм и серозни усложнения от страна на сърдечно-съдовата система особено при пациенти с тежки придружаващи системни заболявания.

Данните за използването на епидурална аналгезия в рамките на нашето изследване са представени в (Таблица 22) и визуализирани на (Фигура 34).

	N	%	Wald χ^2	p value
Група 1	9	40,9	0.727	0.394
Група 2	1	7,7	9.31	0.0023
Група 3	4	19	0.10	0.752
Група 4	4	15,4	0.022	0.883
Общо	18	21,9	6.92	0.075

Таблица 22 Статистическа значимост в използването на епидурална анестезия

Анализът не установи статистически значими различия в честотата на използване на епидурална аналгезия между четирите изследвани групи (Kruskal-Wallis $H(3)=6.83$ $p=0.077$), но поради показаната тенденция към значимост се извърши анализ поотделно за всяка група. Допълнителна проверка се установява, че в Група 2 ($p=0,0023$) броят на пациентите, при които не е използвана невроаксиална аналгезия, е съществено по-висок в сравнение с тези, при които е приложена. В останалите изследвани групи разпределението между пациентите с и без епидурален катетър сварнени помежду си, не показва статистически значима разлика (Kruskal-Wallis $H(2)=16.00$, $p=0.453$), което предполага относителна равнопоставеност при избора на аналгетичен подход в тази подгрупа.



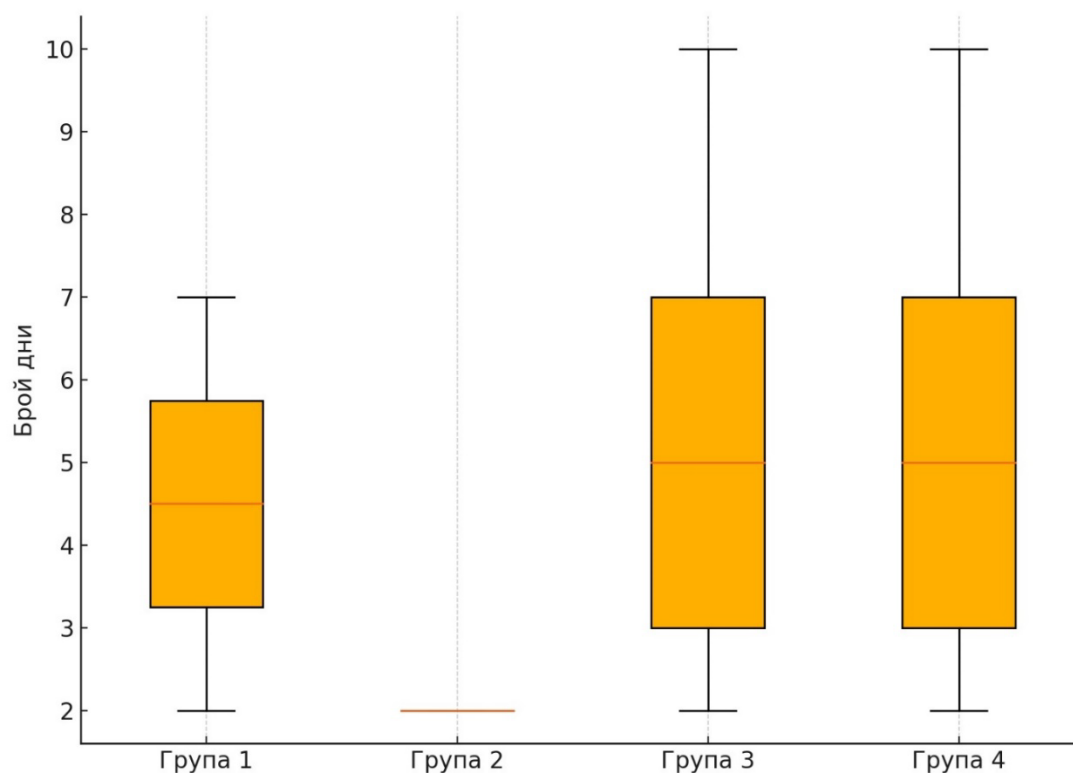
Фигура 34 Приложение на невроаксиални техники в групите

Анализира се базата данни за нуждата от следоперативна епидурална аналгезия и медикаментозната такава като данните са изложени по групи в (Таблица 23) и графично представени на (Фигура 35). Проведеният статистически анализ, че разликите между групите в нуждата от следоперативна аналгезия са статистически значими (Kruskal-Wallis $H(3)=81.00$, $p\text{-value} < 0.001$). При индивидуално сравнение между групите с помощта на Mann-Whitney U тест за всяка двойка групи (с корекция на р-стойностите по Benjamini-Hochberg), анализът показва следното - Група 1 има статистически значимо по-висока нужда от следоперативна аналгезия спрямо Група 2 ($p < 0.001$); Група 3 ($p < 0.001$); Група 4 ($p < 0.001$); Група 2

се различава значимо от Група 3 ($p=0.020$, коригирана), но не и от Група 4 ($p \approx 0.053$ – близо до прага на значимост). Няма статистически значима разлика между Група 3 и Група 4 ($p = 0.438$). Това потвърждава, че Група 1 има съществено по-дълъг период на следоперативна аналгезия, докато останалите групи показват по-сходни резултати помежду си.

Нужда от следоперативна аналгезия [дни]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	22	13	21	26	82
<i>Mean</i>	3,62	2	2,44	2,48	2,78
<i>SD</i>	1,63	0	1,50	1,29	1,46
<i>Range</i>	5	0	8	8	8
<i>Min</i>	2	2	2	2	2
<i>Max</i>	7	2	10	10	10

Таблица 23 Продължителност на следоперативната аналгезия



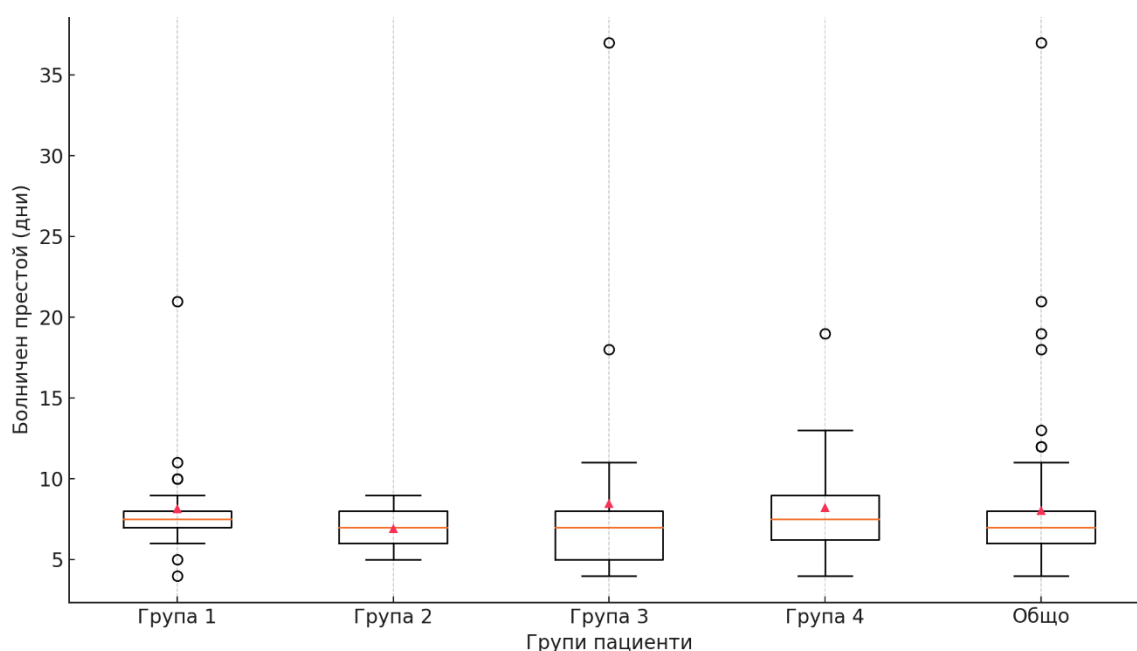
Фигура 35 Продължителност на следоперативната аналгезия

Болничен престой

За анализираният период на средният болничен престой, възлиза на $8,1 \pm 4,42$ дни. Най-краткият престой възлиза на 4, докато най-дълго е пролежал пациент с усложнения C-D IVa ст. – 37 дни. Отчетено бе, че най-дълъг болничен престой има при пациенти с феохромоцитом – $8,52 \pm 3,27$ дни. Най-краткият болничен престой се установява в група 2 свързана с алдостерон-продуциращи тумори – $6,92 \pm 1,12$ дни. Анализираните данни са събрани в (Таблица 24) и графично изобразени на (Фигура 36).

Болничен престой [дни]	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	Общо
<i>N</i>	22	13	21	26	82
<i>Mean</i>	8,52	6,92	8,24	8,23	8,1
<i>SD</i>	3,27	1,12	7,29	3,17	4,42
<i>Range</i>	16	4	33	15	33
<i>Min</i>	5	5	4	4	4
<i>Max</i>	21	9	37	19	37

Таблица 24 Разпределение на болничния престой по групи



Фигура 36 Графично изобразяване на статистическият анализ между отделните групи

Проведеният статистически анализ чрез Kruskal-Wallis тест ($H = 3.62$, $p = 0.306$) показва, че няма статистически значима разлика в болничния престой между четирите групи пациенти. Това означава, че

продължителността на хоспитализацията не се влияе съществено от хормоналната активност на тумора и групата, към която принадлежи пациентът.

В нашето проучване не бе установена статистически значима разлика в болничния престой между различните групи пациенти ($p=0.306$). Тези резултати са в съответствие с данните от световната литература, където болничният престой след лапароскопска адреналектомия обикновено варира между 2 и 7 дни, в зависимост от съпътстващите заболявания и хормоналната активност на тумора (9,421).

4. Сравнителни анализи

Сравнихме интраоперативните показатели по отношение локализация на тумора и честотата на усложнения. При проведените статистически анализи (χ^2 тест и Fisher's exact test) между локализацията на тумора (лява/дясна) и наличието на следоперативни усложнения, не се установи статистически значима асоциация във всички сценарии ($p > 0.05$). Това показва че локализацията на тумора не оказва съществено влияние върху честотата на усложненията при изследваната популация. Получените резултати са потвърдени както от χ^2 теста. така и от Fisher's exact test. което допълнително подкрепя тяхната надеждност. Данните са представени на (Таблица 25).

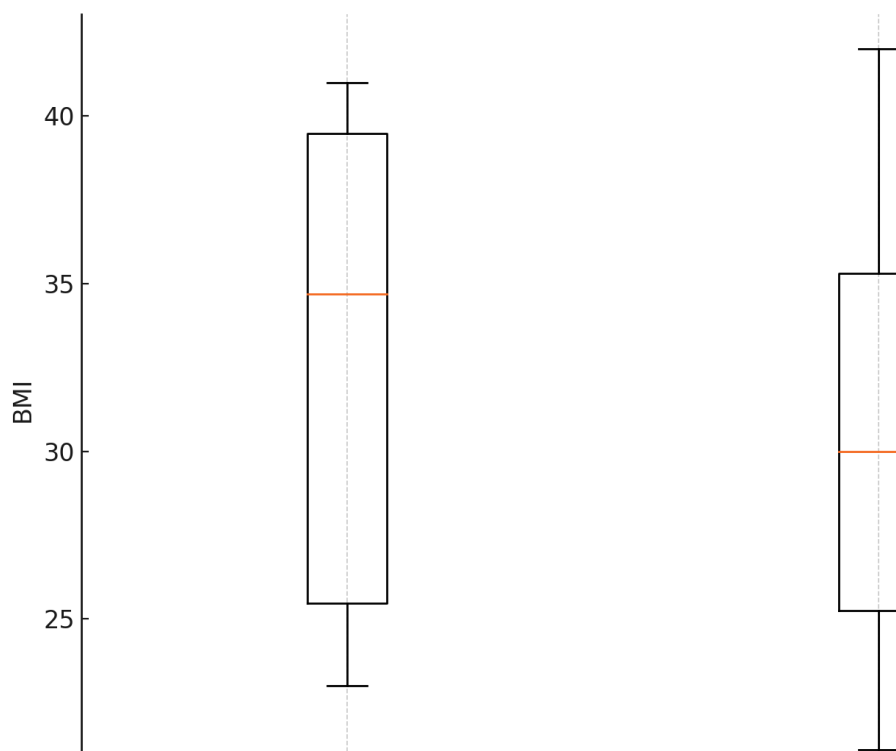
	Chi-square тест	Fisher's exact тест
Група 1	$\chi^2 = 0.003$; $p = 0.958$	Odds ratio = 0.5; $p = 0.602$
Група 2	Няма усложнения	Няма усложнения
Група 3	$\chi^2 = 0.000$ $p = 1.000$	Odds ratio = 1.83 $p = 0.618$
Група 4	$\chi^2 = 0.000$ $p = 1.000$	Odds ratio = 1.4 $p = 1.000$
Общо	$\chi^2 = 0.000$ $p = 1.000$	Odds ratio = 1.06 $p = 1.000$

Таблица 25 Статистически сравнителен анализ между локализация на тумора и честотата на усложнения

При група 1 е установена $OR = 0.5$, което предполага намалена, но статистически незначима вероятност за усложнения ($p = 0.602$). При групи 3 и 4 се наблюдават $OR > 1$ (1.83 и 1.4 съответно), което предполага

тенденция към по-висок риск, но без статистическа значимост ($p > 0.6$). Липсата на усложнения в група 2 подчертава потенциално ниския хирургичен риск.

Извършен бе сравнителен анализ между честотата на усложненията и регистраият BMI на пациентите, за да се установи има ли статистическа значимост затлъстяването и рискът от усложнения в изследваната кохорта. Извърши се t-test, като резултатът показва две независими групи, нормално разпределение ($t = 0.94$, $p = 0.368$), Mann-Whitney U тест ($U = 413.5$, $p = 0.405$) изложени на (Фигура 37 и Таблица 26) и Two-Way ANOVA – таблично данните са изложени в (Таблица 27).



Фигура 37 Статистически анализ на връзката между усложненията и BMI на пациента

	t-test (p)	Mann-Whitney U (p)
Група 1	0.406	0.417
Група 2	Няма усложнения	Няма усложнения
Група 3	0.786	0.682
Група 4	0.194	0.163

Таблица 26 Статистически анализ на връзката между усложненията и BMI на пациента

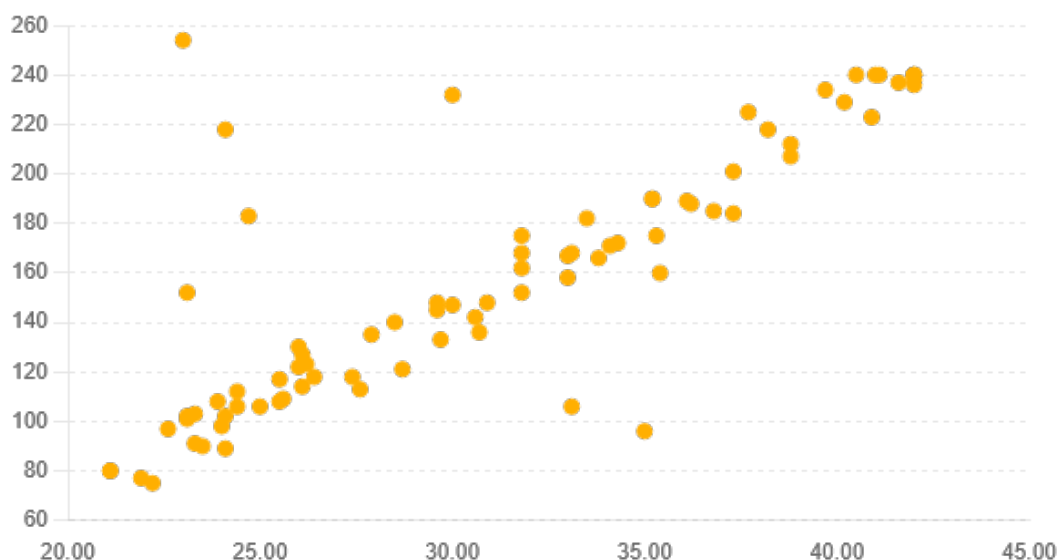
	sum_sq	df	F	PR(>F)
Групи	114.5274	3.0	1.3166	0.274
Усложнения	71.6303	1.0	0.7365	0.3936
Групи към усложнения	99.4402	2.0	0.5706	0.5673
Остатък	2384.2794	82.0	-	-

Таблица 27 Two-Way ANOVA анализ на усложненията според BMI

T-test и Mann-Whitney U индивидуално анализирани по групи, между пациенти с и без усложнения в рамките на всяка група 1, 3 и 4 не бяха установени статистически значими разлики в BMI (и при двата теста $p > 0.05$). Two-Way ANOVA анализът не установи статистически значима разлика в BMI между групите, нито влияние на BMI върху усложненията. Както и липса на значимо взаимодействие между двата фактора. Това означава, че нито груповата принадлежност, нито BMI на пациентите оказват съществено влияние върху наличието на усложнения ($p > 0.05$), както на ниво обща популация, така и при анализ в рамките на всяка отделна група.

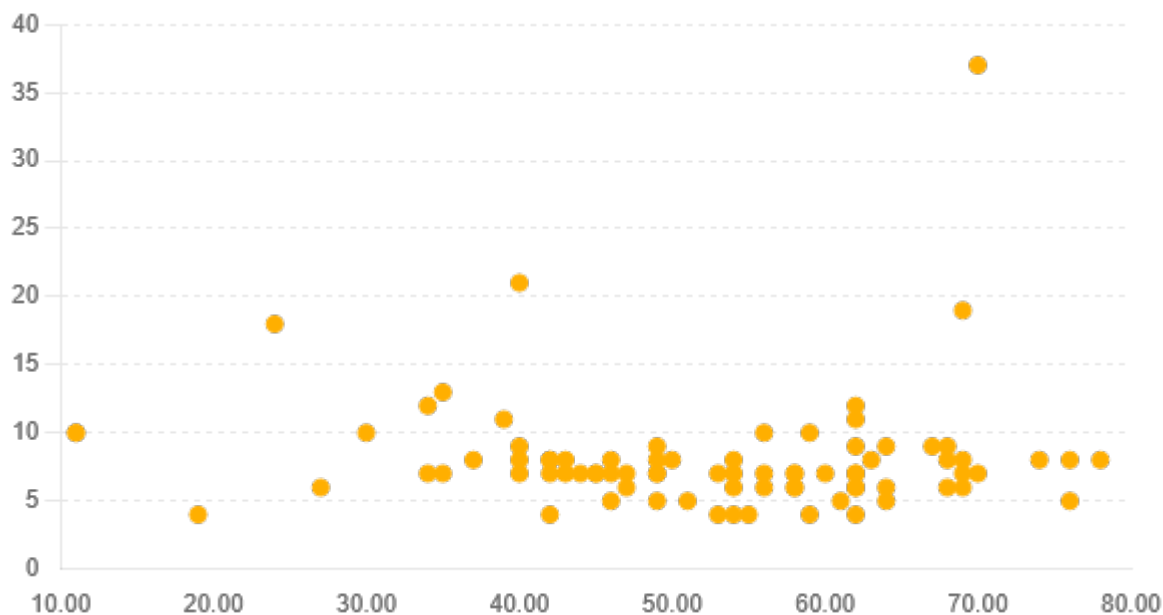
Данните получени от сравнителните ни анализи подозират значимо увеличаване на оперативното време при нарастване на BMI на пациентите, което се потвърждава и от световната литература. Поради това проведохме корелационен анализ между описаните показатели от нашата кохорта. Използвахме Pearson линейна корелация ($r = 0.82$, $p < 0.001$) и Spearman монотонна корелация ($\rho = 0.81$, $p < 0.001$). Налице е силна положителна корелация, като по-високият BMI се свързва с по-продължително оперативно време, като резултатите са статистически значими при двата теста ($p < 0.001$). Данните от анализа са представени на (Фигура 38).

Извърши се сравнителен и корелационен анализ между хормоналната активност на туморите и честотата на усложненията в общата кохорта. Анализите показват (Chi-square - $\chi^2 = 0.45$, $p = 0.501$; Fisher's exact test - OR = 0.51, $p = 0.318$; Spearman корелация - $\rho = -0.11$; $p = 0.313$) липса на статистически значима асоциация или корелация между хормоналната активност на тумора и честотата на усложненията ($p > 0.05$ при всички тестове). Според Spearman налице е слаба и отрицателна, но несъществена корелация.



Фигура 38 Корелационен анализ между BMI и кръвозагубата

Корелационният анализ между възрастта на пациентите и болничният престой (Pearson - $r = -0.02$, $p = 0.848$ и Spearman - $\rho = -0.10$, $p = 0.357$) установяват, че липсва статистически значима корелация между възрастта на пациентите и продължителността на болничния престой ($p > 0.05$). Посоката на връзката е слабо отрицателна, но несъществена. Графично данните са изложени на (Фигура 39).



Фигура 39 Корелационен анализ между възрастта на пациентите и болничния престой

Нашите данни съвпадат с анализа на Akpınar, като не установяваме значима корелация между възрастта и болният престой в изследваната кохорта поради корето проведохме допълнителни тестове, за да установим влияе ли възрастта върху следоперативните показатели – време до вертикализация и нужда от обезболяване. След проведен корелационен анализ се установява, че няма значима корелация между възрастта на пациентите и времето до вертикализация и нуждата от обезболяване. Допълнителен анализ между последните два показателя показва силна положителна корелация между време до вертикализация и нуждата от обезболяване ($\rho=0.672$, $p<0.001$). Данните са представени в (Таблица 28) и графично изобразени на (Фигура 40).

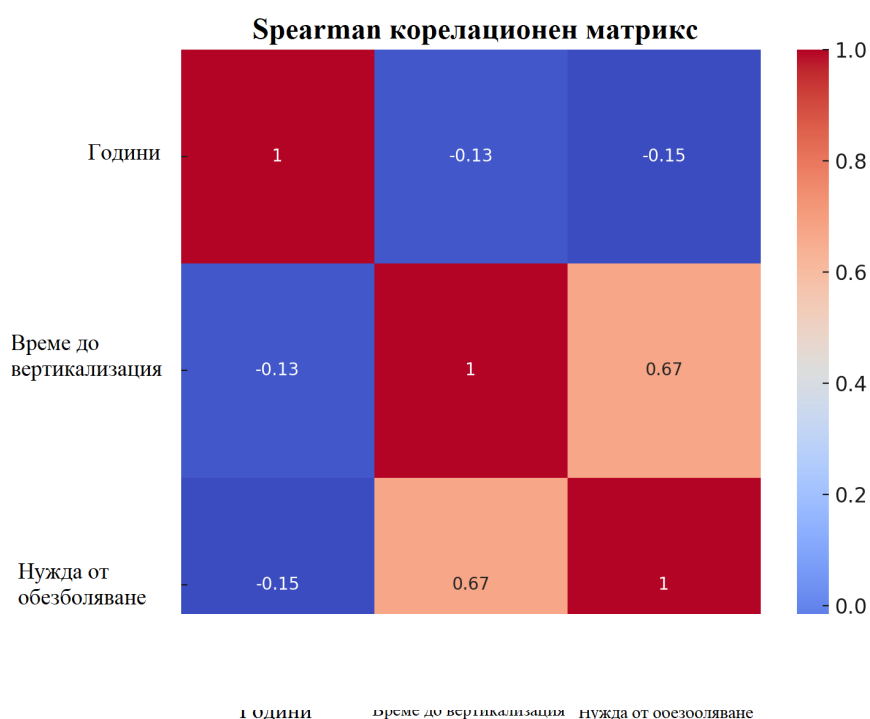
	rho	p-value
Възраст & Време до вертикализация	-0.127	0.260
Възраст & Нужда от обезболяване	-0.155	0.168
Време до вертикализация & Нужда от обезболяване	0.672	<0.001

Таблица 28 Данни от корелационен анализ между отделните следоперативни показатели

Визуализацията чрез Spearman heatmap показва ранговите зависимости между трите изследвани показателя – възраст, време до вертикализация и нужда от обезболяване. Установи се средно силна положителна корелация между времето до вертикализация и дните с нужда от обезболяване ($\rho=0.672$, $p<0.001$). Това предполага, че пациентите, които се мобилизират по-бавно след операцията, изискват по-дълга аналгезия, което отразява по-бавен възстановителен процес и по-изразен следоперативен болков синдром. Не бяха установени статистически значими зависимости между възрастта и останалите два показателя ($\rho=-0.127$ и $\rho=-0.155$, $p>0.05$). Анализът с Pearson корелация не установи статистически значими линейни зависимости между трите изследвани променливи (всички $p>0.05$).

Това предполага, че връзката между тях не е строго линейна, а е по-скоро монотонна или се влияе от други фактори като вид на хирургичната

интервенция, болков праг и съпътстващи заболявания. Сравнителният анализ между възрастта на пациентите, хистологичният вариант и болничен престой показва следните резултати, изложени в (Таблица 29) и визуализирани на (Фигура 41). ANOVA анализът показва резултати за възрастта - $p = 0.875$; хистологичен вариант - $p = 0.990$. Нито възрастта, нито хистологичният вариант влияят значимо на болничния престой при тази извадка. Kruskal-Wallis ($H = 10.90$, $p = 0.366$), не установява статистически значими разлики в разпределението на болничния престой между различните хистологични групи. Tukey HSD потвърждава ANOVA резултата.



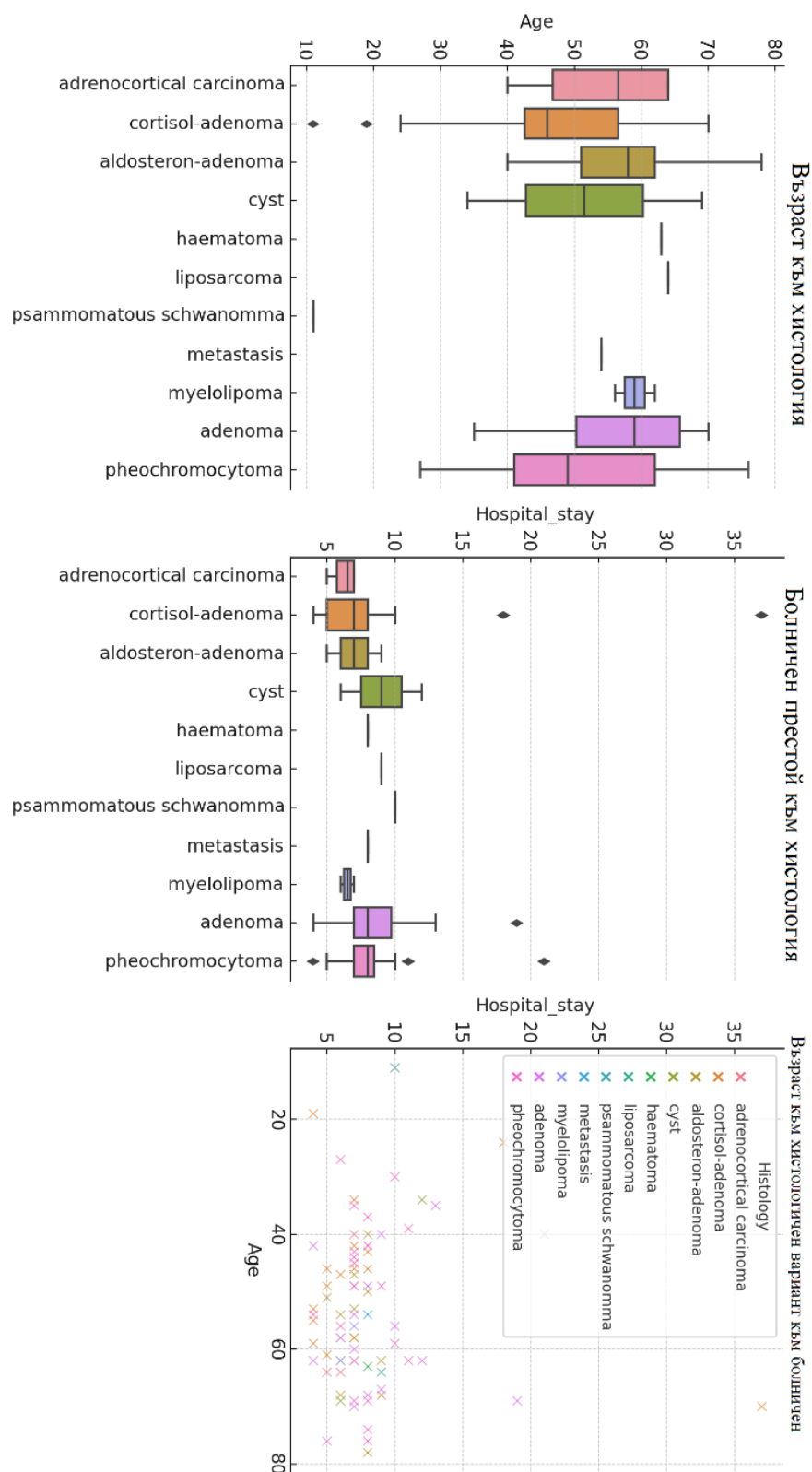
Фигура 40 Корелационна матрикс графика между години - време до вертикализация - нужда от обезболяване

	sum sq	df	F	PR(>F)
Хистологичен вариант	53.314906	10.0	0.243760	0.990400
Възраст	0.542081	1.0	0.024784	0.875365
Остатък	1509.159764	69.0	-	-

Таблица 29 Сравнителен анализ между възрастта на пациентите, хистологичният вариант и болничен престой

Липсата на статистическа значимост в нашата кохорта вероятно се дължи и на малкия брой пациенти в някои подгрупи, което ограничава

силата на анализа. Въпреки това, резултатите потвърждават, че лапароскопската адреналектомия е безопасна и приложима при широк спектър пациенти, независимо от възраст и хистология.



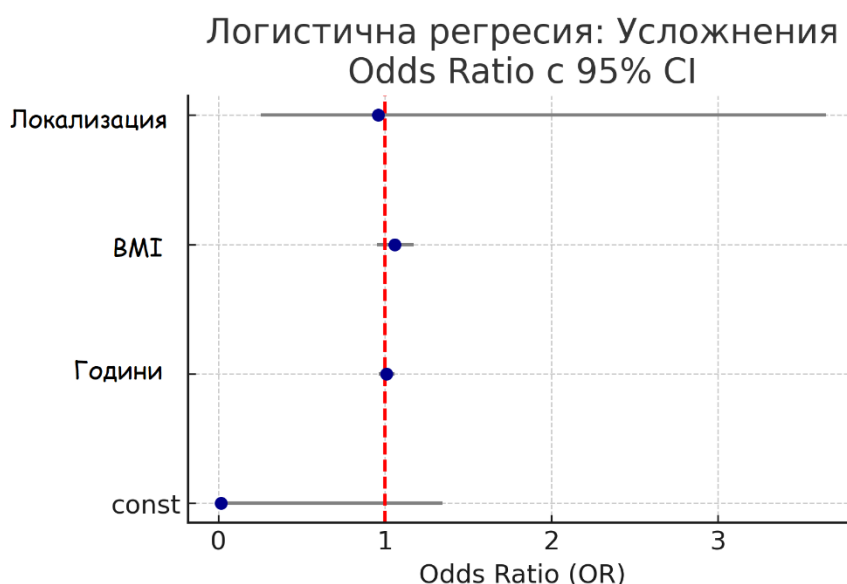
Фигура 41 Сравнителен анализ между възрастта на пациентите, хистологичния вариант и болничен престой

Проведе се предикторен анализ чрез логистична регресия, за да установим кой от показателите има влияние върху настъпилите усложнения (Таблица 30). Моделът не идентифицира статистически значими предиктори за усложнения. BMI показва несигурна тенденция за увеличаване на риска, но $p > 0.05$. Локализацията и възрастта също не са значими. Pseudo R-squared = 0.020, което показва ниска обяснителна сила на модела.

Предиктор	OR (Odds Ratio)	95% CI	p-стойност
Възраст	1.008	0.961 – 1.058	0.731
BMI	1.057	0.954 – 1.172	0.290
Локализация (дясна vs лява)	0.960	0.253 – 3.649	0.953
Intercept (Const)	0.016	0.000 – 1.345	0.067

Таблица 30 Логистичен регресионен анализ между различни постоперативни показатели

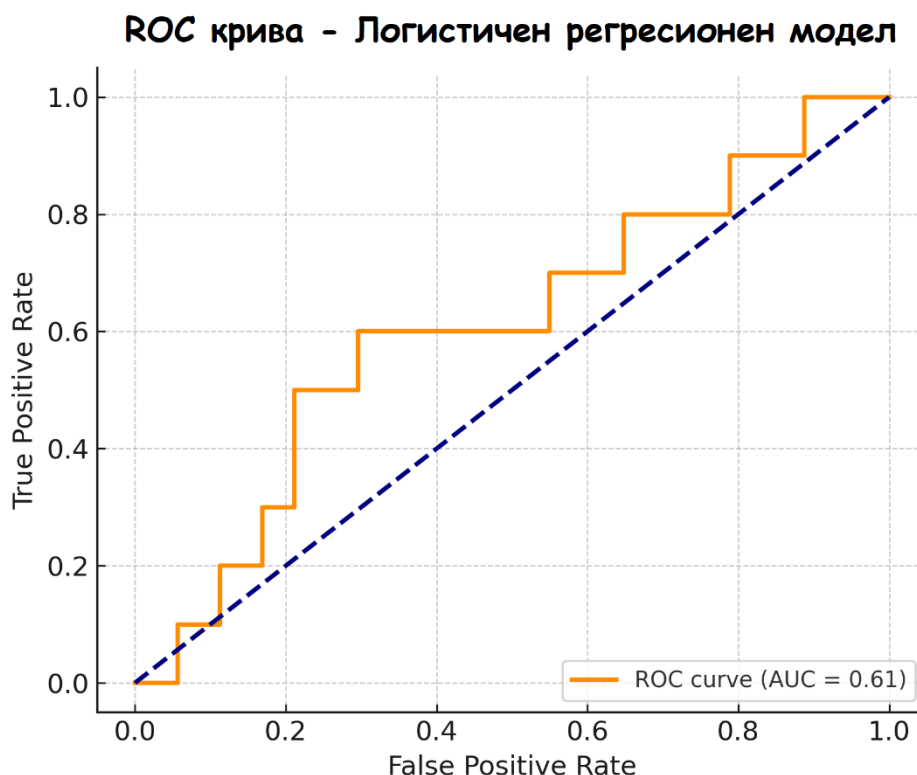
Forest plot графиката визуализира в настоящия анализ, че BMI показва OR=1.06 (95% CI: 0.95–1.17), което предполага леко увеличаване на риска за усложнения с повишаване на BMI, но резултатът не е статистически значим ($p=0.29$). Възрастта има OR=1.01 (95% CI: 0.96–1.06), без значима връзка ($p=0.73$). Локализацията (дясно срещу ляво) не е значим предиктор (OR=0.96, $p=0.95$). Червената линия при OR=1 показва липса на ефект.



Фигура 42 Forest plot анализ между различни следоперативни показатели

Всички CI в този анализ пресичат 1, което потвърждава липсата на статистическата значимост (Фигура 42).

ROC кривата оценява дискриминационната способност на модела да различава пациенти с усложнения от тези без усложнения. $AUC = 0.61$, което показва ниска предиктивна стойност (Фигура 43). Настоящият модел има ограничена клинична приложимост за прогнозиране на усложнения.



Фигура 43 ROC-графика изведена от логистичен регресионен анализ

Резултатите от логистичната регресия показват, че възрастта, BMI и локализацията на тумора не са статистически значими предиктори за развитие на усложнения след лапароскопска адреналектомия в настоящата кохорта. Въпреки леката тенденция за увеличен риск при пациенти с по-висок BMI ($OR=1.06$), резултатът не достига статистическа значимост. ROC кривата потвърждава ниската дискриминационна способност на модела ($AUC=0.61$).

5. Следоперативен хормонален профил

При анализ на хормоналния статус на пациентите предоперативно, изложени по-горе в (Таблица 13) и първата следоперативна контрола (Таблица 31), един месец след оперативното лечение се наблюдава значително намаление в стойностите на катехоламиновите метаболити (метанефрин и норметанефрин) в Група 1 (намаление с над 80%). Това корелира с хирургичното отстраняване на феохромоцитомата и е индикатор за ефективността на оперативната интервенция. Нивата на кортизол в плазма и урина също демонстрират редукция след адреналектомия, особено в група 3, където е регистрирано близо 50% намаление, отговарящо на отстраняването на кортизол-продуциращ аденом. Относно алдостерона и ренина, се наблюдава разнопосочна динамика между групите, като група 2 показва значителен спад в Aldosterone/Renin Ratio (намаление с 99%), което е в унисон с корекцията на алдостерон-продуциращите тумори при Conn синдром.

Хормонална активност постоперативно	Група 1		Група 2		Група 3		Група 4		Норма
	Стойност	%-нама-ление	Стойност	%-нама-ление	Стойност	%-нама-ление	Стойност	%-нама-ление	
Metanephrine Pl [ng/l]									< 80
Mean	180	83,07	45,32	22,8	55	13,04	50	5,23	
Normetanephrine Pl [ng/l]									< 180
Mean	300,1	83,52	80,1	15,1	90	14,55	85	-2,5	
Cortisol Pl [nmol/l]									118-618
Mean	350,18	12,17	290	7,1	399,8	49,04	360,1	14,41	
Cortisol Urine [nmol/24h]									55-286
Mean	289,8	24,38	200,5	27,71	241,1	69,98	228,3	26,27	
Aldosterone Pl [pmol/ml]									30-650
Mean	170,2	9,51	310	55,35	200	15,34	250,1	11,86	
Renin Pl [uIU/ml]									2,8-39,9
Mean	18	-4,05	8	-841,2	15	-10,1	25	13,49	
Aldosterone/Renin Ratio									≤ 80
Mean	55,00	-223,53	39	99,54	30	-19,9	22	-20,61	

Таблица 31 Разпределение по хормонален анализ на първа следоперативна контрола

Следоперативните хормонални профили на пациентите потвърждават, че трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия е ефективна в нормализирането на хормоналната хиперсекреция, което е основна цел на лечението при ендокринно активни тумори.

6. Ограничения на проучването

При тълкуване и използване на резултатите и заключенията от настоящото изследване следва да се отчетат определени възможни ограничения.

Настоящото изследване е ретроспективно обсервационно проучване, което налага някои методологични и аналитични ограничения, отразяващи се върху степента на интерпретация и обобщаемост на резултатите. Ретроспективният характер на анализа носи риск от непълнота и неточност на данните, тъй като се разчита на вече съществуваща медицинска документация. Възможни са пропуски в отразяването на клинични параметри, оперативни усложнения или лабораторни стойности. Всички операции и проследяване са извършени в рамките на едно лечебно заведение и един хирургичен екип, което може да ограничи възможността за генерализиране на резултатите към други болници и хирургични екипи с различен опит и ресурси.

Общият брой изследвани пациенти е 82, което при разпределението им в подгрупи (по възраст, хистологичен тип, хормонална активност и други параметри) води до намаляване на статистическата мощност при нужда от междугрупови сравнения. В проучването не е включена контролна група пациенти, лекувани чрез отворена хирургия или друг оперативен достъп, което ограничава възможността за директни сравнителни изводи относно ефективността и безопасността на латераният трансабдоминален лапароскопски достъп.

Пациентската група включва както деца, така и възрастни, с различни типове надбъбречни тумори (доброкачествени, злокачествени, функциониращи, нефункциониращи), което затруднява изолирането на ефекта на оперативния подход върху конкретни подтипове. В анализа не се включват

данни за дългосрочни резултати като рецидив на заболяването, късни усложнения или качеството на живот след интервенцията.

Въпреки тези ограничения, проучването предлага ценна информация за практическата приложимост, безопасност и оперативни характеристики на трансабдоминалния лапароскопски достъп при лечение на надбъбречни тумори в широк клиничен контекст.

7. Заключение

Настоящото ретроспективно моноцентрично изследване има за цел да анализира интра-, пери- и следоперативните характеристики при пациенти с тумори на надбъбречната жлеза и различни ендокринни заболявания, подложени на лапароскопска адреналектомия чрез латерален трансабдоминален подход. Проучването обхваща 82 планови лапароскопски операции на надбъбречните жлези, извършени в рамките на шестнадесет годишен период. Пациентите са класифицирани в четири основни групи в зависимост от ендокринната активност на неоплазмата – феохромоцитом при 22 болни, първичен хипералдостеронизъм при 13 болни, хиперкортизолизъм при 21 болни и нехормонално активни тумори при 26 пациенти. Делът на различните туморни форми, представен в научната литература, се колебае в зависимост от диагностичните критерии, естеството на включената популация (консервативно или хирургично лекувана), броя на наблюдаваните случаи и времевия обхват на проучванията. Независимо от тези различия, съществува ясно очертана тенденция към увеличаване на честотата на диагностициране и индикациите за оперативно лечение на надбъбречни тумори през последните години.

Резултатите от анализа, предоставят ценна информация относно профила на пациентите и основните интраоперативни характеристики, свързани с този хирургичен подход. Анализът на данните показва, че средната възраст на включените пациенти е 52.10 години (± 14.32), като жените преобладават с дял от 56.8%. По отношение на локализацията, най-често засегнат е левият надбъбрек (51.8%). Индексът на телесна маса при пациентите е средно 31.28 (± 19.08), което е показател за значителна честота на наднормено тегло и

затлъстяване сред изследваната популация. Средният размер на туморните формации е 50.57 mm (± 41.01), а оперативното време възлиза средно на 157.46 минути (± 51.67), което е в съответствие с утвърдените в литературата данни за времетраенето на лапароскопски адреналектомии. Повечето пациенти са били с повишен оперативен риск според Американската анестезиологична класификация, като ASA III е регистрирана при 62.8% от случаите.

Настоящото ретроспективно проучване предоставя обобщена характеристика на пациенти, подложени на лапароскопска трансабдоминална адреналектомия, като акцентът е поставен върху предоперативния статус, интраоперативните параметри и постоперативното възстановяване. Анализът показва, че значителен дял от пациентите (39%) са приемали по две антихипертензивни лекарства, а при 28% се е налагала комбинирана терапия с три и повече медикамента, което подчертава високата честота на съпътстваща артериална хипертония. Сред най-често установените придружаващи заболявания са хипертоничната болест, затлъстяването, захарният диабет и исхемичната болест на сърцето – коморбидитети, които изискват внимателна предоперативна оценка и мултидисциплинарен подход.

По отношение на безопасността на хирургичната интервенция, усложнения са отчетени при 10 от общо 82 оперирани пациенти (12.2%), като тежки такива – Clavien-Dindo степен III и IV – са регистрирани само при двама. Средната интраоперативна кръвозагуба възлиза на 139.95 ml (± 91.09), което потвърждава ниския инвазивен характер на лапароскопската техника. Времето до вертикализация на пациентите е средно 1.29 дни (± 0.77), а необходимостта от следоперативна аналгезия е ограничена до средно 2.78 дни (± 1.46), което е индикатор за бързо и поносимо възстановяване.

От хистологична гледна точка, доброкачествените новообразувания представляват 73.1% от всички случаи, което съответства на данните в литературата и подчертава важността на прецизната предоперативна образна и хормонална диагностика.

Получените резултати потвърждават ефективността и приложимостта на лапароскопския трансабдоминален достъп при лечението на надбъбречни тумори в широка група пациенти, включително такива с повишен анестезиологичен риск, наднормено тегло и големи лезии. Данните подчертават нуждата от индивидуализиран подход при предоперативната оценка и планиране, с оглед оптимизиране на безопасността и хирургичния резултат.

V. Дискусия

Надбъбречните тумори се откриват все по-често поради широкото използване на мултимодална-срезова образна диагностика. Клинично проявени хормонални синдроми, като синдром на Кушинг, феохромоцитом или първичен алдостеронизъм, се установяват при приблизително 1–15% от всички надбъбречни тумори, въпреки че повечето мащабни популационни проучвания отчитат по-ниски стойности – около 4.5% (130,157,160). В популационно проучване, включващо 1 287 пациенти, изразена хормонална активност е установена при 4.5% от случаите (130). В друга голяма група пациенти с адренални инциденталомии (AI), 15% са имали симптоми или клинични признаци, насочващи към хормонално активна формация (171). В обзор върху 2 005 пациенти с адренални инциденталомии са отчетени честоти на ексцесивна кортизолова секреция – 10.4% и Синдром на Кушинг – 5.1%; Феохромоцитом – 3.9%; Първичен алдостеронизъм – 3.9% (62). В друго проучване, базирано в третициарен център са докладвани честоти на Синдром на Кушинг от 11.5%, Първичен хипералдостеронизъм – при 8.7%, феохромоцитом при 3.4% от пациентите с надбъбречни тумори (1). Нашите резултати показват сходство с тези на Zhu и съавт., в чието проучване 64% от адреналектомираните пациенти са били с функционално активни тумори, а 25% от тях са били феохромоцитомии (171). Ние също установяваме, че сред хормонално активните тумори (n=56, 69%), най-голям процент са феохромоцитомите (n=22, 27%) (6). Съотношението между различните типове надбъбречни тумори, описано в научните източници, се различава значително в зависимост от редица фактори. Сред тях основна роля играят диагностичният подход (дали диагнозата е поставена случайно или целенасочено), видът на прилаганото лечение (хирургично или консервативно), обемът на изследваната популация, както и времевият интервал, в който е проведено проучването (Vassiliades и съавт.. (2020); Chuan-yu и съавт. (2014); Ebbehøj и съавт. 2020), (68,71,389).

Подобни наблюдения по отношение на половото разпределение, което се наблюдава в нашето проучване са докладвани и в други проучвания, в които макар да се отчита превес на женския пол, не се установява значима връзка между интраоперативните находки (Dogrul и съавт., 2012; Chen и съавт.,

2018; Gaujoux и съавт., 2016; Livingstone и съавт., 2015; Thompson et al., 2019) (3,350,389,390).

Получените стойности за средна възраст от нашите анализи са в съответствие с данни, публикувани от други изследователи (Chen и съавт., 2018; Liao и съавт., 2011; Pan и съавт., 2015) (211,388,391). Възрастта на пациентите в групите на показва статистически значима разлика ($F=1.50$, $p=0.221$). Въпреки хетерогенността на група 4 (включва множество хистологични вариант, но без хормонална активност), също не показва статистически значима разлика по отношение на възрастта. В нашето проучване се вижда, че хормонално активните надбъбречни тумори се диагностицират в приблизително еднаква възраст в сравнение с нефункционалните образувания.

Според изследване на Gaujoux и сътр. (2016), съотношението между дясна и лява локализация е 43,6% спрямо 56,4% в полза на левия надбъбрек (390). Авторите не откриват връзка между страната на тумора и честотата на интраоперативните усложнения около оперативната интервенция, въпреки известните анатомични различия между дясната и лявата жлеза. Това се потвърждава и от нашите наблюдения, при които не се установява значима асоциация между латералността и трудностите интраоперативно.

В свой метаанализ, Danwang et al. установяват, че затлъстелите пациенти с $BMI > 30\text{kg/m}^2$ са били в статистически значимо по-висока анестезиологична рискова категория (ASA III–IV) в сравнение с незатлъстелите (71,1% срещу 48,6%). Затлъстяването е свързано и със статистически значимо по-дълго оперативно време (72,5 мин срещу 60 мин) и с по-голяма интраоперативна кръвозагуба (40 мл срещу 20 мл). Не установяват съществени разлики по отношение на честотата на конверсия към отворена хирургия, следоперативната заболеваемост и продължителността на болничния престой (366).

Множеството придружаващи заболявания установи при нашата пациентка кохорта утежняват пери и постоперативната картина у пациентите. Въпреки че съществуват данни за негативно въздействие на излишъка от кортикостероидни хормони върху сърдечния мускул (Frustaci и съавт., 2019; Pingle и съавт., 2020), преобладаващият брой случаи на

кардиомиопатия е отчетен сред пациентите в групата с феохромоцитом (George и съавт., 2021) (392–394). Повишените концентрации на катехоламини са способни да предизвикат различни форми на миокардно увреждане, включително дилатативна, хипертрофична и т.нар. стрес-индуцирана кардиомиопатия (Kassim и съавт., 2008) (395). Наличието на подобна преидружаваща кардиологична патология следва да бъде внимателно оценена в хода на подготовката за анестезия, тъй като може да доведе до тежки интраоперативни усложнения като остър белодробен оток, тотална сърдечна недостатъчност, както и до характерни промени в ST-сегмента на електрокардиограмата (Kumar и съавт., 2021) (396).

За разлика от нашите получени резултати касаещи оценката по ASA на предоперативният функционален статус, проучването на Chen и съавт. (2018) показва, че 67,4% от пациентите са определени в категориите ASA I и II, докато 32,6% са били класифицирани като ASA III или IV (391). Подобни различия се открояват и в данните на Pan и съавт. (2011), при които всички пациенти попадат в ASA I или II (388). Вероятна причина за тези несъответствия е разликата в общото здравословно състояние на населението в различните страни, където са проведени проучванията.

В свое проучване от Brunaud и сътр. (2014), които отбелязват, че 36% от участниците не са били на медикаментозна терапия преди поставянето на диагнозата, 30% са приемали един медикамент, 20% са били на два, а при 14% е била необходима комбинирана терапия с три или повече лекарства (Brunaud et al., 2014) (397). Важно е да се отбележи, че техният анализ включва единствено пациенти с феохромоцитом. По сходен начин, изследването на Gaujoux и съавт. (2016), също фокусирано върху катехоламин-секретиращи тумори, показва следното разпределение: 33,5% от пациентите не са се нуждаели от лечение, 30,9% са били на монотерапия, 25,5% са приемали два медикамента, а 10,1% са се нуждаели от три или повече антихипертензивни препарата (390).

Макар включването на алфа-блокери в терапията на пациенти с феохромоцитом да е отразено в редица международни и европейски препоръки (Lenders и съавт., 2014; Brunaud и съавт., 20014), в литературата все още липсват висококачествени рандомизирани проучвания, които да

потвърждават еднозначно ефективността и безопасността на тази практика (Castinetti и съавт., 2022) (48,159,397). Спорове относно необходимостта от подобна терапия съществуват особено при специфични туморни подтипове – напр. допамин-секретиращи формации, нормотензивни пациенти с повишени катехоламини, както и т.нар. "тихи" феохромоцитомы, при които липсват симптоми и метанефринови отклонения, но хистологично е доказано наличие на хромафинни клетки. Според ретроспективни данни (Lafont и съавт., 2015; Shao и съавт., 2011; Kumar и съавт., 2012), при тези случаи също се наблюдава нестабилност в кръвното налягане по време на операция (396,398,399). Това вероятно обяснява приложението на алфа-блокери и при пациенти без лабораторни признаци на феохромоцитом, но с трудно овладяема артериална хипертония – тенденция, която се наблюдава и в нашата клинична практика. В публикуваните източници не са открити данни за употреба на алфа-блокери при други типове надбъбречни неоплазми освен феохромоцитомы. Потенциалният риск от катехоламинова криза при манипулация върху надбъбречната жлеза, дори когато туморът произхожда от кората, засега остава хипотетичен. Въпреки това, в нашия център като предпазна мярка се прилага алфа-блокираща терапия предоперативно при всички пациенти с надбъбречни тумори и тежка, трудно контролируема хипертония.

В сравнение с данни от други автори, в нашата извадка се наблюдават по-големи размери на туморите. Например, Chuan-Yu и сътр. докладват среден размер от 42 mm, Brunaud – 45 mm, а Thompson – 50 mm (350,389,397). Някои публикации свързват по-големия туморен обем с по-висока честота на интраоперативните усложнения (Bozkurt и съавт., 2015; Sung и съавт., 2022; Fouche и съавт., 2013), както и по-висок риск от следоперативни усложнения (Bergamini и съавт., 2011; Chen и съавт., 2018) (219,328,330,336,391). При феохромоцитомите по-големите размери се свързват с по-високи плазмени нива на катехоламини и с потенциала за масивно освобождаване на тези вещества по време на оперативна манипулация върху тумора (Lei и съавт., 2023), което допълнително усложнява интраоперативното манипулиране и повишава риска от усложнения (16). Големината на туморите в и групата с липсваща активност,

поради която се диагностицират на по-късен етап и по-голям размер, има доказана връзка по литературни данни за значително повишаване на честотата на усложненията (219).

При оценката на хормоналният статус на пациентите, известно е, че възрастта, полът, както и някои медикаменти (напр. бета-блокери, АСЕ-инхибитори, АТ-блокери, диуретици или хормон-заместителна терапия) също могат да повлияят на лабораторните резултати (Захариева, 2012) (398). Отчитането на фалшиво повишени стойности може да бъде резултат от прием на определени медикаменти (напр. трициклични антидепресанти, неселективни алфа-блокери, МАО-инхибитори, симпатикомиметици), както и от преданалитични фактори като неподходяща позиция на тялото или липса на информация за приемани лекарства (Захариева, 2012) (398).

В настоящото проучване средното оперативно време за лапароскопска адреналектомия възлиза на 157.46 ± 51.67 минути, което е в съответствие с публикуваните данни в световната литература. Според Pearlstein и съавт. (2020), при лапароскопски операции за феохромоцитом средната продължителност е значително по-дълга – 355 минути (IQR: 301–406), което авторите обясняват с хормоналната активност и по-сложната интраоперативна хемодинамика при този вид тумори (399). Проучване на Brunaud и съавт. (2014) показва средно оперативно време от 150 минути, като не установява значима разлика между лапароскопска и робот-асистирана адреналектомия (395). Други автори като Knewitz и съавт. (2024) съобщават средни стойности около 137 минути при лапароскопски достъп (414). Разликите между проучванията се обясняват с фактори като вида и големината на тумора, индекса на телесна маса на пациентите, локализацията, използвания хирургичен подход, както и натрупания клиничен опит на екипа. Данните от нашето изследване потвърждават, че трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия се характеризира с оперативни времена в рамките на публикуваните международни стандарти, което е индикатор за безопасност и оптимално хирургично поведение.

Takeda и съавт. докладват в свое проучване, че при 37% от изследваната кохорта се наблюдава хемодинамична нестабилност. При 14,7% от тях със систолното артериално налягане е било ≥ 200 mmHg. В това

проучване, единствено захарният диабет (ЗД) е установен чрез многовариантен анализ като независим предиктор за поява на интраоперативна хемодинамична нестабилност (348,349). Данните от нашето изследване показват, че при всички пациенти с феохромоцитом се наблюдава степен на интраоперативна хемодинамична нестабилност. Заедно с останалите пациенти, при които се регистрирани значимо колебания, установяваме че се касае за 52,4% с форма на трайно изменение в артериалното налягане.

В свое проучване на над 300 лапароскопски адреналектомии, (Dworak и съавт. 2019) установяват неовладяемо кървене при двама пациенти, заради лезия на вена кава и обилно кървене от ретроперитонеума (400). Други анализи от Tarallo и съавт. 2020, Catellani и съавт. 2012 и Arezzo и съавт. докладват сходни с нашите резултати по отношение на интраоперативна кръвозагуба и честота на конверсиите поради неовладяем кръвоизлив (209,368,401).

Sun и съавт. провежда моноцентрично проучване включващо 302 пациент, в което се установява, че при 20,5% от извършени адреналектомии е установена вариация във венозната анатомия. В сравнение с пациентите с нормална анатомия, тези с анатомични отклонения показаха по-голям туморен обем, увеличен диаметър на надбъбречните вени, по-често наличие на медуларни тумори, което увеличава риска от кървене и следоперативни усложнения (387). Допълнителни вариации във венозният дренаж открива и MacGillivray и колекутив, които корелират с находките от нашето проучване (402). Преоперативният високорезолюционен КТ с контраст е задължителен елемент в предоперативното планиране, за да се оценят евентуални вариации и да се избегнат понякога животозастрашаващи усложнения и морбидитет.

В свое кохортно проучване включващо 244 субекта, Schweitzer и съавт. се налага да конвертират от лапароскопска към отворена хирургия при (7,7%). Основните причини за това включват наличие на сраствания (n=8), кръвоизливи (n=6) и технически затруднения по време на дисекцията (n=5) (345). Тези данни кореспондират с честотата на конверсии в нашето

проучване възлизащи на 8,54% като при всички, освен един, се е наложило конверсия поради трудност в дисекцията от размерите на тумора.

В редица публикувани проучвания се установява зависимост между честотата на извършените конверсии и годината на изследването, което подкрепя хипотезата за наличие на ефект на обучаемостта (228,285,300,403,404). С натрупването на клиничен опит и напредъка в минимално инвазивните техники, преминаването към отворен оперативен достъп става все по-рядко. Въпреки отчетените различия в средните стойности на интраоперативната кръвозагуба между отделните групи, тази вариабилност не води до съществени клинични последици, тъй като честотата на трансфузии остава сходна (247,405). Също така, не се установява значима разлика в честотата на интра- и постоперативните усложнения между лапароскопския и алтернативния достъп. Макар при лапароскопската адреналектомия да са описани отделни случаи с летален изход, общата честота на смъртност не показва статистически значима разлика между различните хирургични подходи. Това подчертава сравнителната безопасност на лапароскопската техника, особено когато се изпълнява от екипи с натрупан опит и при внимателен подбор на пациентите (158,225,406,407).

Времето до вертикализация след лапароскопска адреналектомия е важен показател, отразяващ следоперативното възстановяване и инвазивността на хирургичната интервенция. В нашето проучване средното време до самостоятелна мобилизация бе $1,29 \pm 0,77$ дни, което съответства на данните, публикувани от Chen и съавт. (2018), които наблюдават ранна вертикализация в рамките на 1–2 дни след операция при повечето пациенти в тяхната кохорта (388). Подобни резултати докладват и Thompson и съавт. (2019), които описват медиано време до мобилизация от приблизително 24 часа, подчертавайки предимствата на минимално инвазивните техники за намаляване на следоперативното залежаване (386). Brunaud и сътр. (2014) също акцентират, че лапароскопската адреналектомия значително съкращава времето за възстановяване в сравнение с отворените подходи, което позволява по-ранно завръщане към ежедневните дейности (395). Ранната мобилизация е ключова за редуциране на риска от

тромбоемболични усложнения и респираторни проблеми, което е в съответствие с концепцията за ускорено възстановяване (Pearlstein и съавт., 2020) (399). Като цяло, резултатите от нашето проучване потвърждават литературните данни, че лапароскопската адреналектомия се асоциира с бърза следоперативна мобилизация, отразяваща минималната ѝ инвазивност и благоприятен възстановителен профил.

По литературни данни средната продължителност на следоперативната аналгезия корелира с данните от нашето проучване – до $2,78 \pm 1,46$ ден, което потвърждава предимствата на лапароскопската адреналектомия по отношение на по-ниската следоперативна болка и по-бързото възстановяване (381,388,408).. Според Dancea и съавт. (2000), минимално инвазивните подходи при адреналектомия водят до значително редуцирана нужда от аналгетици в сравнение с отворената хирургия, като при тях средното време на обезболяване е под 3 дни (413). Pearlstein и съавт. (2020) съобщават сходни резултати, с необходимост от аналгезия средно 2.5 дни след лапароскопска резекция на феохромоцитом (399). В метаанализ на Gaujoux и съавт. (2012) се подчертава, че лапароскопският достъп намалява както продължителността на болничния престой, така и нуждата от следоперативни опиоиди в сравнение с отворената адреналектомия (386). Ниският болков синдром при нашите пациенти се обяснява с минималната хирургична травма, ограниченото увреждане на миофасциалните структури и по-ранната мобилизация, което корелира с публикуваните данни за предимствата на лапароскопската техника при надбъбречни операции.

Важно е да се отбележи, че поради системата за финансиране на лечението по различни нозологични единици в България, минималният изискуем болничен престой за пациенти с операции на надбъбречната жлеза възлиза на 5 дни. Дехоспитализираните пациенти на четвърти следоперативен ден, са били изключение поради самофинансиране на лечението от страна на пациента, което не изисква спазване на критерия за минимален болничен престой. Поради този факт анализирахме други два важни показателя – време до вертикализация и нужда от обезболяване изложение в съответно в параграф. V - т.3.1 и т.3.2, които по-детайлно отичат ефектите на минимално-инвазивната хирургия. След критичен

анализ на получените резултати, пациентите в изследваната кохорта претърпяли лапароскопска адреналектомия могат да бъдат дехоспитализирани на 2-3-ти следоперативен ден, но поради ограниченията изложени по-горе, това бива извършвано средно на 8,1 ден.

В нашето проучване не бе установена статистически значима разлика в болничния престой между различните групи пациенти ($p=0.306$). Тези резултати са в съответствие с данните от световната литература, където болничният престой след лапароскопска адреналектомия обикновено варира между 2 и 7 дни, в зависимост от съпътстващите заболявания и хормоналната активност на тумора (9,421). Например, проучване на Tsuru и съавт. (2005) при 126 пациента показва среден болничен престой от 4.2 дни след лапароскопска адреналектомия, без значима разлика между пациенти с алдостерономи, кортизол-продуциращи аденоми и феохромоцитомы (9). Подобни резултати са докладвани от Akrinag и съавт. (2024) в тяхната мета-анализна оценка, където средният болничен престой е 3-5 дни при лапароскопски достъп, независимо от хистологичния вариант (421). Въпреки това, някои автори като Esonomouroulus и съавт. (2017) отбелязват, че феохромоцитомите могат да бъдат асоциирани с по-дълъг болничен престой поради нуждата от предоперативна подготовка и хемодинамична стабилизация (407). Нашето проучване показва, че при прилагане на утвърден предоперативен протокол и стандартизирана лапароскопска техника, груповата принадлежност няма съществено влияние върху продължителността на хоспитализацията. Това подчертава предимствата на минимално инвазивните техники, които намаляват следоперативното възстановяване, съпоставимо със световните резултати (9,407,421).

Настоящите данни потвърждават, че локализацията на тумора (ляво или дясно) няма значимо влияние върху честотата на следоперативните усложнения при лапароскопска адреналектомия. Тези резултати са доказани и в проучвания на Henry и съавт. 2000г. при ретроспективен анализ на 169 лапароскопски адреналектомии (149 лявостранни, 10 двустранни): обща честота на усложнения 7.5%, без значима разлика в честотата според страна на операцията (409). Rieder и съавт. (2009) анализират 109 леви, 54 десни адреналектомии, като няма статистически значима разлика в усложненията

между двете страни, въпреки тенденция за по-малка загуба на кръв при десните операции (410). Wang и съавт. (2021) – извършват систематичен преглед (780 пациенти), като рискът от усложнения не се различава между десни и леви лапароскопски адреналектомии, но десните показват по-голяма кръвозагуба и по-висок процент на конверсия в отворена хирургия (7). Gunseren et al. (2019) в ретроспективно проучване на 272 случая, десните операции предизвикват по-голяма кръвозагуба, като по отношения на другите усложнения не са открити статистически значими разлики (411).

В свое проучване Dancea и съавт. (2012) изследват 80 пациенти, разделени на групи с BMI >30 и <30 kg/m². Установено е 9 усложнения сред 49-те с наднормено тегло, докато при останалите (здравословно тегло) няма усложнения ($P < 0.011$), което подсказва значително увеличение на риска при затлъстели пациенти (412). По-ново проучване на Knewitz и съавт. (2024) анализират 278 пациенти, разделени според BMI ≥ 35 kg/m². Нито интра-, нито постоперативните усложнения се различават статистически между двете групи при минимално инвазивна адреналектомия (413). Rędziwiatr и съавт. (2017) включват 520 пациента, групирани по BMI (нормално, наднормено, затлъстяване, морбидно затлъстяване). Усложненията са 12.8%, 8.8%, 8.2% и 11.5% ($P = 0.5295$), без значима разлика между групите (414). Ни и съавт. (2015) наблюдават 353 пациенти при ретроперитонеална адреналектомия – затлъстелите имат по-дълго време на операция, но усложненията, кръвозагубата и продължителността на хоспитализация са сходни между групите (415). Данните изложени в литературата потвърждават нашите, като честотата на усложненията няма пряка значимост според BMI на пациента.

Литературните данни посочват сходство с установената положителна корелация между оперативното време и затлъстяването. Dancea и съавт. (2000) докладва от проведеният регресионен анализ слаб, но значим корелативен коефициент между BMI и време (стандартизиран $\beta = 0.163$, $p < 0.05$) (412). Zhao и съавт. (2024) извършват мултивариатетен анализ, с който доказват, че BMI е независим предиктор за продължително време ($OR \approx 1.61$, $p \approx 0.045$) (416). Резултатите за значима корелация между BMI и

оперативното време се потвържават от Pearlstein и съавт. (2020), както и Knewitz и съавт. (2024) (413,417).

Gao и съавт. (2024) при изследване на 3 775 пациенти с адренални тумори (88.5% лапароскопска адреналкетомия), разпределени по тип тумор установяват, че тези с хормонална активност (като Cushing) са свързани с по-висок риск от усложнения след лапароскопска адреналектомия (418). В друг анализ на Izawa и съавт. (2024) установява, че ендокринно активните тумори, особено феохромоцитомите, увеличават риска от специфични усложнения (в конкретното изследване – постоперативен фебрилитет) (419). Utsumi и съавт. (2023) в подгрупов анализ при феохромоцитом се установяват значително по-големи туморни размери и кръвозагуба, но без повишена честота на усложнения (420). Видно и от нашите данни, ендокринно активните тумори могат да повишат честотата на конкретни усложнения, но не винаги водят до общо повишение на следоперативните усложненията след лапароскопска адреналектомия потвърдено от хетерогенността на резултатите спрямо конкретните центрове.

Akrinag и съавт. (2024) в свое кохортно проучване на 86 пациенти (медианна възраст 54 години, 20–78г.) с медианна продължителност на болничния престой от 2 дни провеждат регресионен анализ, от който се установява че възрастта не е статистически значим предиктор за продължителен престой (≥ 3 дни $p = 0.323$) (421). Въпреки че при този анализ възрастта не се оказва значим предиктор, авторите отбелязват, че в някои други серии (например Chen и съавт. и Kuriansky и съавт.) възраст >65 години често се свързва с по-дълъг болничен престой и по-висока честота на усложнения (391,422).

Резултатите от настоящето корелационно проучване относно следоперативните показатели – време до верикализация vs нужда от обезболяване vs годините на пациента подчертават, че по-дългото време до първа мобилизация се асоциира със значимо по-продължителна нужда от обезболяване, което корелира с данни в литературата, доказващи ролята на ранната мобилизация за редуциране на болката и скъсяване на болничния престой (Kehlet и съавт. 2008 и Tang и съавт. 2015) (423,424). Липсата на значима връзка между възрастта и анализираниите показатели показва, че

хронологичната възраст сама по себе си не е лимитиращ фактор, като по-голямо значение имат функционалният статус и общият физиологичен резерв на пациента (425,426).

Данните получени от корелационните анализи между възрастта на пациента, хистологичният вариант и болничният престой кореспондират с резултатите от други автори, които съобщават, че продължителността на болничния престой след лапароскопска адреналектомия зависи по-скоро от хирургични и перипроцедурни фактори (например оперативно време, кръвозагуба и следоперативни усложнения), отколкото от възрастта или хистологичния тип на тумора (118,409). В проучване на Porpiglia и съавт. (427), анализиращо 126 лапароскопски адреналектомии, се установява, че основен предиктор за удължен болничен престой е възникването на следоперативни усложнения, докато възрастта на пациентите не показва статистически значимо влияние. Сходни са данните и при ретроспективния анализ на Chen и съавт. (391), които не установяват връзка между хистологичния вариант и дължината на хоспитализацията.

Резултатите от логистичната регресия показват, че възрастта, BMI и локализацията на тумора не са статистически значими предиктори за развитие на усложнения след лапароскопска адреналектомия в настоящата кохорта. Въпреки леката тенденция за увеличен риск при пациенти с висок BMI ($OR=1.06$), резултатът не достига статистическа значимост. ROC кривата потвърждава ниската дискриминационна способност на модела ($AUC=0.61$). Тези данни са в съответствие с някои публикации, които установяват, че BMI самостоятелно не предсказва значимо честотата на усложнения, но се свързва с по-продължително оперативно време и кръвозагуба (412,413). Porpiglia и съавт. съобщават, че въпреки по-голямата техническа трудност при пациенти с висок BMI, честотата на усложненията не се увеличава значимо (427). Други автори обаче намират BMI за независим рисков фактор при сложни лапароскопски процедури (286). Възрастта не е идентифицирана като значим предиктор в повечето съвременни серии (391).

Следоперативните хормонални профили на пациентите потвърждават, че трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия е

ефективна в нормализирането на хормоналната хиперсекреция, което е основна цел на лечението при ендокринно активни тумори. Най-голяма редукция на плазмените метанефрини е регистрирана при пациенти с феохромоцитом, което съответства на данните в литературата докладвани от Wang и съавт. (2010) (299). При алдостерон-продуциращите аденоми се отбелязва както намаление на алдостерона, така и на съотношението Aldosterone/Renin Ratio, потвърждавайки хормоналната ремисия. Сходни резултати са докладвани в проучванията на Picado и съавт. (2021), които установяват пълна биохимична ремисия при над 90% от пациентите след лапароскопска адреналектомия при първичен хипералдостеронизъм, както и в метаанализите на Hawn и съавт. (2002) при синдрома на Кушинг, където средното намаление на кортизола достига над 85% (292,428).

VI. Изводи

1. Разгледаната група пациенти показва разнородност по отношение на клиничната картина свързана с ексцесивният хормонален синтез. Като допълнителен фактор, пациентите се презентират със значителен коморбидност, като при преобладаващата част се установява наличие на артериална хипертония още преди оперативното лечение. Това състояние изисква уточняване на подлежащата етиология, което налага активен диагностичен подход и внимателна предоперативна оценка.
2. Анатомичните вариации в кръвоснабдяването и локализацията на надбъбречните жлези оказват съществено влияние върху изпълненитето на оперативната техника. По-често се наблюдават артериални и венозни аномалии при десностранныте лезии, което изисква по-прецизна преценка по време на дисекция. Трансабдоминалният достъп осигурява добра визуализация, позволяваща идентифициране и контрол на анатомичните структури независимо от индивидуалните вариации.
3. Ранните постоперативни резултати демонстрират бързо възстановяване с ниска честота на усложнения. Средният период до вертикализация и необходимостта от аналгезия са кратки, а интраоперативната кръвозагуба остава в приемливи граници. Това потвърждава ползите от лапароскопската техника по отношение на минималната инвазивност и бързото възстановяване.
4. Късните резултати показват стабилно клинично подобрене и ниска честота на рецидиви при пациенти с доброкачествени образувания. При ендокринно активни тумори се наблюдава трайна хормонална ремисия. Не са установени значими късни усложнения, свързани с лапароскопския достъп или с функционалната остатъчна способност на контралатералната жлеза.
5. Наличието на хормонално активни тумори, особено феохромоцитом и кортикостерон-продуциращи неоплазии, корелира с по-висока интраоперативна хемодинамична нестабилност. Въпреки задължителната предоперативната медикаментозна подготовка,

хемодинамичният контрол по време на операция играе друга ключова роля, като значително намалява риска от интраоперативни усложнения.

6. Пациентите с ендокринно активни тумори имат повишен риск от следоперативни хормонални дисбаланси, включително хипо-адренализъм и хипертонични кризи. Въпреки това, при адекватно ендокринологично наблюдение и навременно приложение на заместителна терапия, честотата и тежестта на следоперативните усложнения остават ниски и контролируеми.

VII. Приноси

Научно-теоретични и научно-практични приноси на дисертационния труд:

1. Извършен е подробен литературен анализ на лапароскопските медоти за лечение на надбъбречни тумори.
2. Извършено е съвременно и статистически достоверно проучване на приложението на трансабдоминалния лапароскопски достъп като метод за лечение надбъбречни тумори.
3. За първи път в България се извършва анализ на резултатите от трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия при възрастни и деца.
4. За първи път се прави сравнение на резултатите от трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия при различни патологични и функционални процеси на НБЖ.
5. Извърши се сравнение на трансабдоминалната лапароскопска адреналектомия в България с тези в Европа и света.
6. Анализирани са разработеният в УМБАЛ „Света Марина“ - Варна диагностично-лечебен алгоритъм на поведение, който да служи както за предоперативна оценка, така и за следоперативно проследяване на пациентите.

VIII. Научни публикации във връзка с дисертационния труд

1. **Mihaylov S.** Minimally invasive treatment methods for adrenal tumors. Scripta Scientifica Medica. 2024;Online First. ISSN 0582-3250 (Print), ISSN 1314-6408 (Online).
2. **Mihaylov S.** Fever of unknown origin in a patient with myasthenia gravis following laparoscopic adrenalectomy—a case report. Scripta Scientifica Medica. 2025;Online First. ISSN 0582-3250 (Print), ISSN 1314-6408 (Online).
3. Zlatarov A, Drenakova P, **Mihaylov S**, Zgurova N, Petkova L, Ivanov KD. Malignant psammomatous melanotic schwannoma mimicking adrenal cyst: case report. Ann Pediatr Surg. 2022;18(1):51. doi: 10.1186/s43159-022-00189-w. Epub 2022 Jul 7. PMID: 35818469; PMCID: PMC9261228.
4. Aleksandar Zlatarov, **S. Mihaylov**, P. Stamov, Minimally Invasive Treatment Methods for Adrenal Tumors. Poster Session, 11th Conference of ESES in Izmir 22-24.05.2025, Izmir, Turkey

Благодарности

- На проф. д-р Красимир Иванов, ръководител на Първа клиника по хирургия, за търпението и доверието!
- На проф. д-р Никола Колев, ръководител на Катедра по Обща и оперативна хирургия за мотивацията и насоките!
- На научния ми ръководител доц. д-р Веселин Маринов за безценните съвети и наставления!
- На всички мои учители, колеги и приятели за професионалната подкрепа и оказаните конструктивни съвети.
- На семейството ми, и специално на годеницата и дъщеря ми, за помощта, подкрепата и вярата в мен!