

Риск периоперационного повреждения миокарда и острой левожелудочковой недостаточности у больных феохромоцитомой

К.м.н. А.Б. КУЗНЕЦОВ, д.м.н. Д.Г. БЕЛЬЦЕВИЧ*, к.м.н. М.А. ЛЫСЕНКО, к.м.н. Л.Е. КАЦ, И.С. ГОМЖИН, к.м.н. М.Ю. ЮКИНА

The risk of development of perioperative myocardial lesions and acute left ventricular insufficiency in the patients presenting with pheochromocytoma

A.B. KUZNETSOV, D.G. BELTSEVICH, M.A. LYSENKO, L.E. KATS, I.S. GOMZHIN, M.YU. YUKINA

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Из 106 больных с феохромоцитомой дифференциальная диагностика ИБС и катехоламин-индуцированной кардиомиопатии проводилась у 19. 1-ю группу составили 13 больных с острым инфарктом миокарда в анамнезе. Диагностика ИБС осуществлялась после адекватной предоперационной α -блокады (по показаниям — дополнительно β -блокады); 2-ю группу — 6 больных с отеком легких (на фоне нормотензии, через 10—70 мин после удаления опухоли), повышением уровня биомаркеров некроза миокарда и/или ЭКГ-изменениями «ишемического типа» в раннем послеоперационном периоде. Из 19 больных только у 1 доказана клинически значимая ишемия миокарда, требующая коррекции. Средние размер опухоли и время операции, степень предоперационной компенсации, показатели интраоперационных колебаний артериального давления — не имели значимых различий между группами. Средний возраст пациентов 1-й группы (47 лет) значительно превышал таковой у больных 2-й группы (29 лет). Все больные двух групп имели преимущественно адреналиновый тип секреции; в 1-й группе 10 больных — норадреналиновый тип секреции, во 2-й — смешанный с преобладанием секреции норадреналина. Установлено, что у пациентов с преимущественно адреналиновым типом секреции опухолью повышен риск отека легких. Обсуждается возможность применение α -метилпаратирозина как основного средства предоперационной подготовки, улучшающего контрактильную способность миокарда.

Ключевые слова: феохромоцитома, симптоматическая артериальная гипертензия, опухоль надпочечника, катехоламин-индуцированная кардиомиопатия.

Differential diagnostics of coronary heart disease (CHD) and catecholamine-induced cardiomyopathy was undertaken in 19 of the 106 patients presenting with pheochromocytoma. Group 1 included 13 patients having the history of acute myocardial infarction. Diagnostics of CHD was performed following the adequate preoperative alpha-blockade (supplemented by β -blockade whenever indicated). Group 2 was comprised of 6 patients suffering pulmonary oedema (normotensive, 10—70 min after removal of the tumour) and showing the elevated levels of biomarkers of myocardial necrosis and/or ischemic-type changes of ECG in the early postoperative period. The clinically significant myocardial ischemia requiring correction was documented only in one of the 19 patients. The two groups were not significantly different in terms of the mean tumour size and duration of surgery, the quality of preoperative compensation, and intraoperative fluctuations of arterial pressure. The mean age of the patients in group 1 (47 years) was much higher than that in group 2 (29 years). All patients in group 2 exhibited the predominantly adrenalin-type secretion whereas 10 patients of group 1 had the noradrenalin-type secretion and two others mixed-type secretion with the predominance of noradrenalin release. It was shown that the patients with the predominantly adrenaline-type secretion by the tumour were at higher risk of pulmonary oedema. The possibility of application of alpha-methylparatyrosine having beneficial effect on contractile activity of myocardium as the main agent for preoperative preparation is discussed.

Key words: pheochromocytoma, symptomatic arterial hypertension, adrenal tumour, catecholamine-induced cardiomyopathy.

Характер и механизмы поражения миокарда у пациентов с феохромоцитомой не до конца понятны. Ранние исследования оценивали их как ишемию и некроз в результате стенотического поражения коронарных артерий. Эта точка зрения подкреплялась результатами патоморфологических исследований: у пациентов с феохромоцитомой выявлялись стеноз и тромбоз коронарных артерий, некроз миокарда [1—4]. Распространенность ИБС среди лиц с феохромоцитомой достаточно велика. Инфаркт миокарда без подъема или с подъемом сегмента ST отмечался у 6,2% пациентов с феохромо-

цитомой [5]. Проблема неспецифичности ЭКГ-изменений при кризовом течении феохромоцитомы (девиация ST, изменения комплекса QRS) и кардиолитическом синдроме (положительные уровни маркеров миокардиального цитолиза — тропонина, МВ-фракции креатинфосфокиназы) обсуждается достаточно давно.

Возрастает количество сообщений о специфическом неишемическом поражении миокарда у пациентов с феохромоцитомой, которое характеризуется развитием симптомов сердечной недостаточности (вплоть до тяжелого шока и отека легких), арит-

мий (в том числе и жизнеугрожающих желудочковых тахикардий), неспецифическими изменениями ЭКГ, гипертрофией или дилатацией миокарда левого желудочка, нарушениями локальной кинетики и снижением глобальной сократимости миокарда без значимого стенотического поражения коронарных артерий (катехоламин-индуцированная кардиомиопатия — КИ КМП) [6]. В качестве основной причины развития КИ КМП рассматривается токсическое действие катехоламинов на миокард, опосредованное изменением плотности и функции β -адренорецепторов, активацией оксидативного стресса и индукцией апоптоза кардиомиоцитов.

W. Liao и соавт. [7] наблюдали 25 больных с феохромоцитомой, у которых были отмечены клинические, лабораторные и ЭКГ-изменения, характерные для апоптоза кардиомиоцитов разного генеза (как ишемического, так и дисгормонального). У 5 больных с наиболее тяжелыми проявлениями кардиодистрофии была проведена предоперационная коронарография. Ни у одного из них не было выявлено клинически значимых стенозов коронарных сосудов даже на фоне повышения артериального давления (АД) во время процедуры. G. Nass и соавт. [8] наблюдали 19 больных с аналогичными предоперационными изменениями миокарда, имитировавшими ИБС. В отдаленном послеоперационном периоде ЭКГ-изменения у подавляющего большинства пациентов регрессировали.

Крайне интересна в этом отношении работа P. van Braeckel и соавт. [9], в которой авторы проводят параллель между феохромоцитомой и стресс-кардиомиопатией (инвертированной, такоцубо), изучение которой началось относительно недавно. Стрессовая кардиомиопатия, или кардиомиопатия такоцубо, характеризуется транзиторным шарообразным расширением верхушки левого желудочка, имеющим неишемическую природу, и внезапным преходящим снижением сократимости миокарда. В связи с тем, что слабость миокарда может вызываться эмоциональным стрессом, это состояние называют также «синдромом разбитого сердца».

Такоцубо-кардиомиопатия (КМП) имеет клинические характеристики, типичные для острого коронарного синдрома с повышением или без повышения сегмента ST: острое начало, болевой синдром в грудной клетке, глубокие зубцы Т на ЭКГ, диагностически значимое повышение уровня биомаркеров некроза миокарда. В отличие от ишемического поражения миокарда нарушения локальной кинетики левого желудочка в этих случаях не соответствуют зоне кровоснабжения какой-либо коронарной артерии, а захватывают либо верхушечные сегменты (классический вариант), либо базальные и средние сегменты (инвертированный вариант). При этом отмечается снижение фракции выброса левого желудочка, которое в ряде случаев достигает

критических значений и сопровождается развитием кардиогенного шока. В то же время нарушения локальной кинетики левого желудочка и снижение его глобальной функции носят обратимый характер. Коронарография не выявляет значимого стенотического поражения коронарных артерий. Прогноз относительно благоприятный, госпитальная смертность составляет 1,1% [10].

Механизмы развития такоцубо-КМП до конца не установлены. В качестве возможных механизмов рассматриваются индуцированный катехоламинами генерализованный спазм мелких коронарных артерий, нарушения микроциркуляции и катехоламин-индуцированное повреждение миокарда [10]. Недавно предложена еще одна экспериментально подтвержденная гипотеза. Развитие характерной локализованной дисфункции миокарда связано с базально-апикальным градиентом β_2 -адренорецепторов и специфическим влиянием на них высоких концентраций адреналина в плазме. Адреналин в высоких концентрациях вызывает опосредованное β_2 -рецепторами угнетение сократимости миокарда в области верхушки левого желудочка за счет «переключения» на ассоциированные с протеином G механизмы ингибирования сокращения кардиомиоцитов [11].

Такоцубо-подобная КМП описана и у пациентов с феохромоцитомой. В отличие от пациентов с классической такоцубо-КМП пациенты с катехоламин-индуцированной такоцубо-подобной КМП достоверно моложе, у них чаще развиваются тяжелая сердечная недостаточность и кардиогенный шок [12, 13].

Очевидно, что изучение патофизиологических и патоморфологических механизмов возникновения стрессовой кардиопатии (такоцубо) может привести к лучшему пониманию изменений, возникающих у части больных с феохромоцитомой, у которых развивается острая левожелудочковая недостаточность (отек легких), даже в условиях адекватной предоперационной подготовки и отсутствия коронарной болезни.

Ранее, когда у пациентов с феохромоцитомой не достигалась предоперационная компенсация артериальной гипертензии (АГ), отличить изменения, возникающие в результате прямого воздействия катехоламинов на миокард, от предшествующих заболеваний «коронарных проблем», было практически невозможно. Теперь же, когда проводят предоперационную α -блокаду, понятно, что при исключении АГ и компенсации гиповолемического синдрома критерии диагностики ИБС не отличаются от таковых в стандартной ситуации.

Материал и методы

В ЭНЦ в 2004—2012 гг. наблюдались 106 пациентов с феохромоцитомой. Диагностика ИБС осу-

шествовалась только после проведения адекватной предоперационной α -блокады (по показаниям — дополнительно β -блокады). Ограничение 2004 г. связано с тем, что только с этого времени оценивалась эффективность предоперационной подготовки (на основании отсутствия гипертензивных эпизодов и коррекции гиповолемического синдрома).

Всем больным как до операции, так и в раннем послеоперационном периоде проводили ЭКГ. На дооперационном этапе всем выполнялась ЭхоКГ, после операции — по показаниям. В раннем послеоперационном периоде определяли уровень кардиоспецифических ферментов: МВ-фракции креатинфосфокиназы (МВ-КФК) и тропонина.

Из 106 пациентов дифференциальная диагностика ИБС и КИ КМП проводилась у 19. 1-ю группу составили 13 больных, у которых имелись данные эпикризов из различных лечебных учреждений о наличии в анамнезе острого инфаркта миокарда. У 4 из них отмечался болевой синдром, который мог быть ассоциирован с ИБС. Возраст больных колебался от 37 до 74 лет (в среднем 54 года); соотношение мужчины/женщины — 5/8; 2-ю группу составили 6 больных с повышением уровня биомаркеров некроза миокарда и/или ЭКГ-изменениями «ишемического типа» в раннем послеоперационном периоде (возраст от 28 до 49 лет, в среднем 34 года, соотношение мужчины/женщины — 4/2). У всех них после «отключения» опухоли от системного кровотока развился отек легких, причем не на высоте повышения АД, а через 10–70 мин после удаления опухоли.

Результаты и обсуждение

Приводим клиническое наблюдение.

Пациент Х., 28 лет, поступил в ЭНЦ с диагнозом: синдром множественных эндокринных неоплазий 2б типа. Феохромоцитома правого надпочечника, состояние после левосторонней адреналэктомии в 18-летнем возрасте. Медулярный рак щитовидной железы Т3N1bM1 (метастазы в печени). Жалобы на приступообразное повышение АД до 210/120 мм рт.ст. на фоне ощущений перебоев сердца, общую слабость, головокружение при ортостазе. В анамнезе — левосторонняя адреналэктомия в 18 лет по поводу феохромоцитомы, тогда же выявлены узлы в щитовидной железе. В 3 этапа выполнена тиреоидэктомия, центральная и двусторонняя боковая лимфодиссекция. Гистологически — медулярный рак щитовидной железы с метастазами во все удаленные лимфоузлы.

При поступлении: состояние удовлетворительное, в межприступном периоде АД 110/60 мм рт.ст. Отмечается характерная марфаноподобная внешность: гипермобильность суставов, межзубные диастемы, множественные ганглионейромы языка,

губ и щек, характерные для синдрома Горлина (МЭН 26).

Лабораторные данные: в общем анализе крови гематокрит 51%; уровень кальцитонина исходно 710 пг/мл, при проведении пробы с глюконатом кальция — пиковое повышение на 5-й минуте более 4000 пг/мл. В суточной моче: метанефрин 8353 нмоль/л (норма до 340), норметанефрин 1212 нмоль/л (норма до 430). Уровень кортизола при проведении супрессивного ночного теста с 1 мг дексаметазона — 27 нмоль/л, альдостерон — 180 пмоль/л (норма), активность ренина плазмы 3,2 нг/мл/ч (норма 0,8–2,5).

ЭКГ — без особенностей, на ЭхоКГ — пролапс митрального клапана, фракция выброса 62, зон гипо- и акинеза не выявлено, признаки легочной гипертензии, гипертрофии миокарда отсутствуют.

При выполнении мультиспирального КТ в области правого надпочечника определяется полициклическая опухоль 4,5×4,3×4,1 см, нативная плотность 31 ед.Н, интенсивно накапливает контраст в паренхиматозную фазу до 80 ед. Н, задерживая его в отсроченную фазу на уровне 65–70 ед.Н. Также отмечаются единичные субкапсулярные очаги в 8 и 6 сегментах печени до 1 см в диаметре, накапливающие контраст. В легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

В качестве предоперационной подготовки пациенту назначен доксазозин 10 мг/сут в течение 3 нед; на фоне приема препарата отмечается исчезновение гипертензивных кризов и постуральной гипотензии.

В день операции: центральное венозное давление (ЦВД) — 60 мм вод.ст., пациент в 9.00 перорально получил 10 мг доксазозина.

Интраоперационно: лапароскопический доступ, на фоне пневмоперитонеума кратковременные колебания АД до 200/110 мм рт.ст., сопровождающиеся брадикардией до 50 уд. в 1 мин, предсердной экстрасистол. Время операции до удаления надпочечника — 45 мин, кровопотеря менее 50 мл. После удаления опухоли минимальное АД — 90/60 мм рт.ст., без применения вазопрессоров, ЦВД — 40 мм вод.ст. Через 30 мин после удаления опухоли на фоне прежних гемодинамических показателей отмечается снижение SpO_2 до 80–85%, появление пены в интубационной трубке, в легких — крупнопузырчатые хрипы. Диагностирован отек легких, как проявление острой левожелудочковой недостаточности. Отек легких купирован введением петлевых диуретиков (лазикс 120 мг) в течение 15 мин. Проводилась продленная вентиляция легких в течение 2 ч; затем больной на фоне стабильных показателей гемодинамики и отсутствия дыхательных нарушений был экстубирован. В экстренном порядке определены: тропонин I — 1,5 мкг/л (интерпретация <0,4 мкг/л — некроз миокарда исключен, 0,4–

2,3 мкг/л — серая зона, >2,3 мкг/л — некроз миокарда) и МВ-КФК — 24 ед. (норма 4—6). На ЭКГ отмечено снижение сегмента ST на 3 мм ниже изолинии в отведениях V_4 — V_6 . ЭхоКГ: данных за локальный гипокинез миокарда, расширение полостей сердца не получено, фракция выброса 59%.

Послеоперационное течение без особенностей. Клинических признаков отека легких в дальнейшем не отмечено. Через 20 ч оценена динамика кардиолитического синдрома и ЭКГ. Тропонин I — менее 0,4 мкг/л, МВ-КФК — 6 ед., на ЭКГ положительная динамика (сегмент ST в отведениях V_4 — V_6 на изолинии). На 5-е сутки после операции выполнена коронарография: значимого стенотического поражения коронарных артерий не выявлено.

У всех 19 пациентов на предоперационном этапе проводилось кардиологическое обследование, включавшее ЭКГ и ЭхоКГ. Суточный ЭКГ-мониторинг проведен у 5 пациентов 1-й группы и у 3 — 2-й группы. Показаниями являлись нарушения ритма в анамнезе или по данным стандартной ЭКГ. У 8 из 13 пациентов 1-й группы проведен нагрузочный тредмил-тест. У 5 тредмил-тест не проводился в связи с медикаментозной β -блокадой, этим больным сразу проводили коронарографию. Всего коронарография проведена у 7 из 13 пациентов 1-й группы.

Результаты тредмил-теста в 1-й группе: у 6 пациентов диагноз ИБС не подтвердился (толерантность к нагрузке высокая). У 1 пациента 62 лет диагностирована ИБС (толерантность к нагрузке низкая). Еще у одного больного 72 лет тест прекращен в связи с индукцией экстрасистолии на фоне физической нагрузки.

Результаты коронарографии в 1-й группе: только у 1 больного (пациент 62 лет с положительным нагрузочным тестом) диагностировано критическое сужение (более 80% просвета) коронарных артерий в 3 местах. Произведено стентирование в плановом порядке. У второго больного 72 лет (с индукцией экстрасистолии на фоне физической нагрузки) сужение коронарных артерий не более 50% (признано не требующим хирургической коррекции). Больной был оперирован по поводу феохромоцитомы без кардиальных осложнений.

Во 2-й группе 2 из 6 больных, перенесших в раннем послеоперационном периоде отек легких и имевших комплекс «повышенный уровень тропонина + девиация сегмента ST», проведена коронарография; изменений коронарных артерий не выявлено. У остальных 4 пациентов отмечены регрессия цитолитического синдрома и кардиографических изменений на 2-е сутки после операции, и диагноз ИБС исключен на основании ЭхоКГ (отсутствие зон гипокинеза) и отрицательного тредмил-теста.

Таким образом, из 19 больных с феохромоцитомой и подозрением на ишемическое поражение коронарных артерий только у 1 пациента с длитель-

ным анамнезом загрудинных болей доказана клинически значимая ишемия миокарда, требующая коррекции.

Мы провели анализ ряда факторов, которые могли привести к наиболее тяжелому кардиальному осложнению (отек легких). В качестве группы сравнения взята группа из 12 оперированных больных с феохромоцитомой с подозрением на ИБС, у которых не было отмечено отека легких.

Средний возраст пациентов в группе больных с отеком легких был меньше, чем в группе сравнения (34 года против 54 лет). Размер опухоли не влиял на возникновение осложнения. У всех 4 пациентов, по данным ЭхоКГ, не отмечено признаков легочной гипертензии.

Степень предоперационной компенсации у всех больных рассматриваемой группы была адекватной, т.е. приступы АГ нивелированы, синдром гиповолемии купирован по результатам предоперационного определения ЦВД (что являлось критерием включения в группу). Среднее время операции не отличалось от такового в группе сравнения. После «отключения опухоли» ни у одного пациента с отеком легких не отмечено гипотонии (систолическое АД <90 мм рт.ст.). Однако у всех 6 таких пациентов, по данным предоперационной лабораторной диагностики, отмечен преимущественно адреналиновый тип секреции опухоли (преобладание метанефрина). Двое из 6 пациентов с преобладанием адреналинового типа секреции имели синдром МЭН 2-го типа, для которого характерен именно этот вариант преимущественной секреции. В группе сравнения у 10 больных отмечен норадреналиновый тип секреции, у 2 — смешанный, с преобладанием секреции норадреналина.

В анализ не были включены пациенты с острой левожелудочковой недостаточностью, оперированные до 2000 г. В то время не было возможности определять уровень фракционированных метанефринов (а значит и определять преимущественный тип секреции), не применялась современная предоперационная подготовка и сложно было установить влияние различных факторов на возникновение отека легких. Однако даже в то время у специалистов, имеющих большой опыт, сложилось мнение о более вероятном отеке легких у пациентов с синдромом МЭН 2-го типа. В настоящее время мы знаем, что именно при этом синдроме опухоль преимущественно секретирует адреналин.

Таким образом, можно сделать вывод о повышенном риске возникновения острой левожелудочковой недостаточности у пациентов с преимущественным адреналиновым типом опухолевой секреции. Учитывая малое число больных, отсутствие интраоперационного ЭхоКГ-мониторинга, трудно прийти к определенному заключению относительно патогенетической взаимосвязи данного осложне-

ния (острой левожелудочковой недостаточности) со стрессовой кардиомиопатией (такоцубо). Сложность оценки периоперационной кардиомиопатии у пациентов с феохромоцитомой заключается в том, что состояние, описываемое как «отек легких», иногда не связано с катехоламин-индуцированной дисфункцией левого желудочка. Отек легких может быть компонентом так называемого «острого респираторного дистресс-синдрома взрослых» или «острого повреждения легких», которые характеризуются клиническими признаками диффузного двустороннего отека легких при отсутствии признаков сердечной дисфункции, перегрузки жидкостью, хронических легочных болезней и повышения давления заклинивания легочной артерии выше 18 мм рт.ст. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома включает повреждение и воспаление альвеол и микроциркуляторного русла, которое приводит к повышению проницаемости легочных капилляров [14].

Острый респираторный дистресс-синдром взрослых встречается у пациентов с феохромоцитомой [15—23]; он может развиваться и во время оперативного лечения опухоли [24, 25]. Аналогичные симптомы возникают у экспериментальных животных при инфузии высоких доз катехоламинов. Избыток катехоламинов считается ведущей причиной повреждения легочных капилляров с последующим повышением их проницаемости и развития негидростатического отека легких [26—28].

Локальное баллонообразное расширение вершины сердца, характерное для стрессовой кардиомиопатии (такоцубо), выявляемое интраоперационно с помощью ЭхоКГ на высоте острой сердечной недостаточности, может указывать на связь между этими явлениями и позволяет сформировать группу риска больных, требующих применения специальных средств. Нам кажется, для указанной группы больных в первую очередь должны рассматриваться следующие две позиции.

1. Применение α-метилпаратирозина в качестве основного средства предоперационной подготовки. В качестве предоперационной подготовки у пациентов с феохромоцитомой в настоящее время применяются α- и β-адреноблокаторы, которые не препятствуют выбросу катехоламинов опухолью. С целью может быть использован α-метилпаратирозин, который блокирует синтез катехоламинов и применяется для длительного контроля симптомов у пациентов со злокачественной, неоперабельной феохромоцитомой. Имеются сообщения и о приме-

нии α-метилпаратирозина в предоперационной подготовке у пациентов с феохромоцитомой. Применение α-метилпаратирозина совместно с α-адреноблокаторами в сравнении с монотерапией α-адреноблокаторами обеспечивает более адекватный интраоперационный контроль АД, меньшую потребность в интраоперационной гипотензивной терапии [29—31]. Кроме того, включение α-метилпаратирозина в фармакологическую подготовку приводит к снижению частоты послеоперационной гипотонии и уменьшает потребность в вазопрессорах и вольумической поддержке [29, 31].

Таким образом, α-метилпаратирозин может снижать риск тяжелого периоперационного повреждения миокарда у пациентов высокого риска. Однако для уточнения его роли в предоперационной подготовке пациентов с феохромоцитомой требуется проведение рандомизированных клинических исследований.

2. Применение при отеке легких средств, улучшающих контрактильную способность миокарда (левосимендан). В остро возникшей ситуации периоперационного отека легких при отсутствии симптомов кардиогенного шока и выраженной гипотензии могут применяться β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и диуретики. При наличии кардиогенного шока применяются инотропные средства (аналоги катехоламинов), внутриаортальная баллонная контрпульсация [32]. В то же время применение β-адреномиметиков может усугублять повреждение миокарда и увеличить смертность.

Оптимальным препаратом для лечения наиболее тяжелых вариантов катехоламин-индуцированного повреждения миокарда, сопровождающихся кардиогенным шоком, может быть левосимендан — сенситайзер кальциевых каналов, обладающий инотропным эффектом без стимуляции β-адренорецепторов. На экспериментальных моделях такоцубо-КМП левосимендан улучшал сократимость миокарда без негативного влияния на смертность [11] и (в сравнении с β-адреномиметиками) повышал выживаемость у пациентов с тяжелой острой сердечной недостаточностью [33] и критическими состояниями [34]. Случаи успешного применения левосимендана у пациентов с феохромоцитомой, осложненной КИ КМП и кардиогенным шоком, единичны [35].

Левосимендан может рассматриваться как перспективный препарат для лечения наиболее тяжелых, осложненных кардиогенным шоком, случаев КИ КМП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Priest W.M. Pheochromocytoma with fatal myocardial infarction in a managed 22. *BMJ* 1952; 860—861.
2. Northfield T.C. Cardiac Complications of Pheochromocytoma. *Br Heart J* 1967; 29: 588.

3. *Cohen C.D., Dent D.M.* Pheochromocytoma and acute cardiovascular death (with special reference to myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1984; 60: 111—115.
4. *Lebedevskaia V.P.* Pathomorphological changes in the heart and its vessels in adrenal pheochromocytoma. *Arkh Patol* 1981; 43: 9: 26—30.
5. *Zelinka T., Petrák O., Turková H., Holaj R.* High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metabol Res* 2012; 44: 5: 379—384.
6. *Kassim T.A., Clarke D.D., Mai V.Q., Clyde P.W., Mohamed Shakir K.M.* Catecholamine-induced cardiomyopathy. *Endocrinol Pract* 2008; 14: 9: 1137—1149.
7. *Liao W.B., Liu C.F., Hing-Wen Chiang H.W.* Cardiovascular Manifestations of Pheochromocytoma. *Am J Emer Med* 2000; 5: 622—625.
8. *Hass G.J., Tzagournis M., Boudoulas H.* Pheochromocytoma: catecholamine-mediated electrocardiographic changes mimicking ischemia. *Am Heart J* 1988; 116: 1363—1365.
9. *Van Braeckel P., Carlier S., Steelant P.J., Weyne L., Vanfleteren L.* Perioperative management of pheochromocytoma. *Acta Anaesthesiol Belg* 2009; 60: 1: 55—66.
10. *Gianni M., Dentali F., Grandi A.M., Sumner G., Hiralal R., Lonn E.E.* Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523—1529.
11. *Paur H., Wright P.T., Sikkil M.B., Tranter M.H.* High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β_2 -adrenergic receptor/Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2012; 126: 6: 697—706.
12. *Agarwal V., Kant G., Hans N., Messerli F.H.* Takotsubo-like cardiomyopathy in pheochromocytoma. *Int J Cardiol* 2011; 153: 3: 241—248.
13. *Koeth O., Mark B., Cornelius B., Senges J., Zeymer U.* Cardiogenic shock after adrenalectomy for pheochromocytoma. *Internist (Berl)*. 2007; 48: 2: 189—193.
14. *Leaver S.K., Evans T.W.* Acute respiratory distress syndrome. *BMJ* 2007; 335: 389—394.
15. *Blom H.J., Karsdorp V., Birnie R., Davies G.* Pheochromocytoma as a cause of pulmonary oedema. *Anaesthesia* 1987; 42: 6: 646—650.
16. *Coppens F., Tsiopoulos A., Marquette C.H., Proye C., Wallaert B., Tonnel A.B.* Pheochromocytoma revealed by pulmonary edema. *Rev Mal Resp* 1989; 6: 5: 457—459.
17. *Ford J., Rosenberg F., Chan N.* Pheochromocytoma manifesting with shock presents a clinical paradox: a case report. *Can Med Ass J* 1997; 157: 923—925.
18. *Mok C.C., Ip T.P., So C.C.* Pheochromocytoma with adult respiratory distress syndrome mimicking septicemic shock. *Med J Aust* 1997; 166: 12: 634—635.
19. *Naeije R., Yernault J.C., Goldstein M., Corhil A.* Acute pulmonary oedema in a patient with pheochromocytoma. *Int Care Med* 1978; 4: 3: 165—167.
20. *O'Hikeys S., Hilton A.M., Whittaker J.S.* Pheochromocytoma associated with adult respiratory distress syndrome. *Thorax* 1987; 42: 157—158.
21. *Peter W., Jacob B.G., Engelhardt D., Decker W.* An usual cause of acute lung edema requiring artificial respiration in a 25-year-old patient. *Adrenal pheochromocytoma. Internist (Berl)* 2002; 43: 10: 1285—1288.
22. *Porzig A., Matthay K.K., Dubois S., Pampaloni M., Damon L., Hawkins R., Goldsby R., Hollinger F., Fitzgerald P.* Proteinuria in metastatic pheochromocytoma is associated with an increased risk of Acute Respiratory Distress Syndrome, spontaneously or after therapy with ¹³¹I-meta-iodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG). *Horm Metabol Res* 2012; 44(7):539—542. doi: 10.1055/s-0032-1311634.
23. *van der Kleij F.G.* Adult respiratory distress syndrome due to pheochromocytoma as the initial presentation of multiple endocrine neoplasia type IIA syndrome. *Am J Med* 1999; 107: 4: 401.
24. *Malhotra S.K., Ramprabu K., Dutta A., Behera A.* An unusual cause of respiratory distress and hypotension following removal of a pheochromocytoma. *Can J Anaesth* 2002; 49: 10: 1099—1100.
25. *Touboul J.L., Sicard J.F., Cresson E., Michel F.* Acute non-cardiogenic pulmonary edema during resection of a bladder paraganglioma (pheochromocytoma). *Rev Pneumol Clin* 1985; 41: 3: 197—199.
26. *Theodore J., Robin E.D.* Pathogenesis of neurogenic pulmonary oedema. *Lancet* 1975; 2: 7938: 749—751.
27. *Theodore J., Robin E.D.* Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am Rev Resp Dis* 1976; 113: 4: 405—411.
28. *Malik A.B.* Mechanisms of Neurogenic Pulmonary Edema. *Circulat Res* 1985; 57: 1—18.
29. *Perry R.R.* Surgical Management of Pheochromocytoma with the Use of Metyrosine. *Ann Surg* 1990; 212: 5: 621—628.
30. *Sand J., Salmi J., Saaristo J., Auvinen O.* Preoperative treatment and survival of patients with pheochromocytomas. *Ann Chir Gynaecol* 1997; 86: 3: 230—232.
31. *Steinsapir J., Carr A.A., Prisant L.M., Bransome E.D.Jr.* Metyrosine and pheochromocytoma. *Arch Int Med* 1997; 157: 8: 901—906.
32. *Koulouris S.* Takotsubo Cardiomyopathy: the «Broken Heart» Syndrome. *Hellenic J Cardiol* 2010; 51: 451—457.
33. *Delaney A., Bradford C., McCaffrey J., Bagshaw S.M., Lee R.* Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2010; 138: 3: 281—289.
34. *Landoni G., Mizzi A., Biondi-Zoccai G., Bignami E., Prati P., Ajello V., Marino G., Guarracino F., Zangrillo A.* Levosimendan reduces mortality in critically ill patients. A metaanalysis of randomized controlled studies. *Min Anest* 2010; 76: 4: 276—286.
35. *Westaby S., Shahir A., Sadler G., Flynn F., Ormerod O.* Mechanical bridge to recovery in pheochromocytoma myocarditis. *Nat Rev Cardiol* 2009; 6: 7: 482—487.