

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТОНИЯ И ВЕГЕТАТИВНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (МЕХАНИЗМЫ И КЛАССИФИКАЦИИ)

Ш.Э.АТАХАНОВ, Д.РОБЕРТСОН

ORTHOSTATIC HYPOTENSION AND AUTONOMIC FAILURE

SH.E.ATAKHANOV, D.ROBERTSON

Клинический исследовательский центр Вандербильского университета, Нешвилл, Теннесси, США

Общепризнано, что ортостатические реакции АД определяются преимущественно нервными системами: вегетативной, или автономной, и центральной. Роли нервных систем в регуляции сердечно-сосудистой системы традиционно уделялось большое внимание в русской и советской медицине [5, 6, 12, 13, 15]. В последние десятилетия сформировались две области, в которых данное направление получило преимущественное развитие: 1) космическая медицина — исследование влияния невесомости, гипокинезии и ортостатического положения на гемодинамику [2, 8, 9, 14]; 2) изучение патогенеза гипертонической болезни (ГБ), здесь необходимо выделить воззрения А.Л.Мясникова [11] относительно роли нервных систем в регуляции АД. Публикаций по клиническим проблемам вегетативной регуляции кровообращения существенно меньше. К сожалению, и в России, и в других странах проблемы гипотонии находятся "в тени" проблем гипертонии [100]. Вместе с тем частота хронической ортостатической гипотонии, которой посвящен данный обзор и которая тесно связана с автономной недостаточностью, достигает 5 на 1000 человек неорганизованной популяции, а среди госпитализированных пациентов она встречается у 7 - 17 % [46, 51, 88, 95].

Начало изучения ортостатической гипотонии относится к 1925 г., когда Бредбери и Эгглстон описали синдром, получивший впоследствии их имя [32]. Несмотря на многолетнее изучение ортостатической гипотонии и автономной недостаточности, многие врачи испытывают затруднения в диагностике и оценке тяжести состояния этих больных. Можно выделить несколько причин подобных затруднений. Во-первых, автономная недостаточность проявляется в самых разных возрастных группах — от перинатального до более чем 70-летнего возраста. Во-вторых, автономная недостаточность, особенно локальная, может манифестироваться разнообразной клинической картиной, при этом часто встречаются расстройства функций мочевого пузыря и желудочно-кишечного тракта. Это заставляет больных обращаться к врачам различных специальностей: урологам, хирур-

гам, терапевтам, невропатологам и т.д. Период формирования четкой клинической картины может продолжаться 5 — 8 лет.

Истинная распространенность автономной недостаточности и ортостатической гипотонии не установлена. Основываясь на весьма предварительных данных, полагаем, что частота автономной недостаточности в популяции может достигать 1%. Наконец, узкая специализация врачей и нередко малая их осведомленность в вопросах клиники автономной недостаточности и ортостатической гипотонии приводят к некорректной диагностике. Наиболее распространенной ошибкой можно считать измерение АД только в одном положении: лежа или сидя. При этом не определяется реакция на ортостаз и соответственно не диагностируется ортостатическая гипотония. Часто происходит гипердиагностика артериальной гипертонии, потому что около половины больных с автономной недостаточностью и ортостатической гипотонией имеют повышенное давление в положении лежа.

Цель обзора состоит в освещении современных взглядов на механизмы и классификации ортостатической гипотонии и автономной недостаточности. В обзоре не рассматриваются случаи "острой" ортостатической гипотонии или гипотонии в положении лежа. Клинике и лечению ортостатической гипотонии и автономной недостаточности планируется посвятить отдельное со-
общение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ортостатическая гипотония определяется как любое снижение АД, возникающее у больного при переходе из положения лежа в положение стоя и вызывающее появление симптомов, в частности, снижения кровоснабжения головного мозга [46, 90, 91]. Это определение позволяет абстрагироваться от абсолютных цифр АД, которые, естественно, индивидуально различаются, и акцентировать внимание на наиболее важном симптомокомплексе — индивидуальной толерантности к снижению перфузии головного мозга. Очевидно, что данное оп-

ределение не относится к многочисленной группе молодых лиц, чаще женского пола, у которых и в горизонтальном, и в вертикальном положении АД находится на низком уровне, например 85/50 мм рт.ст. В целом, если АД определяется ниже так называемых нормальных возрастных значений, но при этом не возникают симптомы, ограничивающие функциональную активность обследуемого, нет особой необходимости в его интенсивном лечении. В то же время у ряда пожилых лиц при переходе из горизонтального в вертикальное положение происходит снижение АД со 155/90 до 130/80 мм рт.ст., которое сопровождается резкой слабостью, головокружением, нарушением зрения, в результате чего они могут упасть. Очевидно, что такие больные относятся к группе высокого риска и в этом случае ортостатическая гипотония требует целенаправленного лечения.

Существует и другой подход к определению ортостатической гипотонии, основанный на измерении снижения АД и не учитывающий появления клинической симптоматики; по-видимому, этот подход более приемлем для исследований эпидемиологического характера. При таком подходе критерием ортостатической гипотонии считается снижение АД на 20/10 мм рт.ст. [70].

Автономная недостаточность определяется как ослабленное, нарушенное проведение регуляторной сигнализации в автономную нервную систему от центральной нервной системы до органов-мишеней и обратно и/или нарушение сопряжения афферентной и эфферентной информации. Такое определение применимо к случаям первичного и вторичного поражения автономной и/или центральной нервной системы и к случаям ослабления функций автономной нервной системы под влиянием внешних факторов. Данное определение относится ко всем возможным локализациям патологии.

Симптомы ортостатической гипотонии появляются при вставании: это головокружение, боль или дискомфорт в области головы и шеи, нарушение зрения, слабость в ногах, иногда судороги. Клиника автономной недостаточности включает также импотенцию, нарушение потоотделения, заложенность в носу, понос и/или запор, дисфункцию мочевого пузыря, умеренную анемию [90 — 92]. Наличие всех указанных признаков или большинства из них делает диагноз автономной недостаточности и ортостатической гипотонии весьма вероятным. Для его детализации необходимы тестирование автономной нервной системы и учет признаков, характерных для специфических синдромов автономной недостаточности. Тестирование включает определение функционального состояния симпатической и парасимпатической систем, в том числе ряд фармакологических проб, а также определение времени стояния (см. ниже).

В последние годы получили развитие и новые методы; спектральный анализ АД и ЭКГ, микро-нейрография (прямая инвазивная регистрация проведения возбуждения по симпатическим нервным волокнам), определение выброса норадреналина в циркуляторное русло и др. [22, 59 — 61, 68, 87, 91, 101, 104].

МЕХАНИЗМЫ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТОНИИ И АВТОНОМНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Как правило, у лиц без автономной недостаточности при вставании увеличивается содержание в крови катехоламинов и ренина, что сопровождается повышением системного сопротивления периферических сосудов, ЧСС и АД. Таким образом, вставание активизирует автономную нервную систему, что приводит, в частности, к изменению гемодинамики. Один из главных механизмов ортостатической гипотонии состоит в том, что у больных с автономной недостаточностью при вставании имеет место неадекватно низкая активизация автономной нервной системы, проявляющаяся малым увеличением содержания катехоламинов и активности ренина в плазме крови, что сопровождается неспособностью повысить общее периферическое сопротивление сосудов как артериального, так и венозного отделов, а также неадекватно низким приростом ЧСС и снижением АД [30, 34, 65, 101, 102]. При вставании часть крови депонируется в ногах; у больных с ортостатической гипотонией и автономной недостаточностью депонируется относительно больше крови за счет изменения соотношения депонирования в верхних и нижних отделах тела, чему способствуют изменения сосудистого сопротивления [7, 24, 103]. При автономной недостаточности общее периферическое сосудистое сопротивление повышено в положении лежа [73]. При ортостатической гипотонии наблюдается неадекватная реакция сердечного выброса на вставание [21, 30, 34, 44, 73]. Если учесть богатую вегетативную иннервацию сердца [17], то описанные изменения со стороны сердца могут служить дополнительным подтверждением зависимости ортостатических реакций больных с автономной недостаточностью от состояния автономной нервной системы.

Описанные гемодинамические сдвиги сопровождаются биохимическими изменениями. Концентрация норадреналина в крови определяется преимущественно его поступлением из симпатических нервных окончаний [38, 68], причем для оценки воздействия норадреналина на гемодинамику у больных с автономной недостаточностью в ортостатическом положении важен не столько его

базальный уровень, сколько именно реакция на вставание [33].

У большинства больных с автономной недостаточностью и ортостатической гипотонией имеет место гипоренинемический нормоальдостеронизм [25]. Гипоренинемию объясняют уменьшением адренергической стимуляции выработки ренина в почках [25]. Следует подчеркнуть, что в отношении ренина при автономной недостаточности имеется больше неясных вопросов, чем в отношении катехоламинов. Во-первых, существует определенная противоречивость сведений о снижении активности ренина плазмы при автономной недостаточности и ортостатической гипотонии [25, 71]; во-вторых, неясно, почему содержание альдостерона является нормальным при сниженном уровне ренина [23, 25]; наконец, совершенно не исследована при автономной недостаточности и ортостатической гипотонии роль предшественника ренина проренина, которого секретируется в кровь в 10 раз больше, чем ренина [56]. Часто наблюдаемая у больных с автономной недостаточностью и ортостатической гипотонией анемия также объясняется снижением симпатических влияний, в результате чего уменьшается продукция эритропоэтина; введение эритропоэтина этим больным способствует нормализации гемодинамики [40, 45].

Низкое содержание катехоламинов в крови приводит к увеличению аффинитета α - и β -адренорецепторов [53, 80, 99]. Так, α -адреноблокада вызывает существенное снижение АД в ортостатическом положении у животных [4]. Значение α_2 -адренорецепторов велико в связи с их активной ролью в нервных передачах и регуляции тонуса сосудистой стенки [35, 80, 119]; в отдельных случаях α_2 -рецепторам принадлежит ведущая роль в проявлении ортостатической гипотонии [53]. Возможно, что при некоторых заболеваниях, сопровождающихся ортостатической гипотонией, имеют место специфические изменения внутриклеточной сигнальной проводящей системы; например, дефект связывания G-белка у больных с пролапсом митрального клапана [36], для которых характерна ортостатическая гипотония.

Помимо адренергической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, в генезе автономной недостаточности участвуют, по-видимому, и иные вазоактивные вещества: аденозин, вазопрессин, предсердный натрийуретический фактор, эндотелин-1 [51, 54, 75, 86, 106, 115, 116]. Неясными остаются также некоторые важные вопросы гемодинамики, например причины артериальной гипертензии в положении лежа, которая регистрируется примерно у половины больных с автономной недостаточностью и ортостатической гипотонией [27, 103]. Недавно были описаны специфические включения в цитоплазме клеток нервной системы у боль-

ных с синдромом Шая — Дрейгора [55].

Большую ценность для понимания механизмов автономной недостаточности и ортостатической гипотонии имеют результаты опытов на животных. Можно выделить пять основных направлений моделирования автономной недостаточности в эксперименте: 1) хирургическая денервация — один из наиболее старых и известных подходов [12, 15]; 2) стереотаксическое введение различных фармакологических препаратов в определенные нервные центры или разрушение этих центров [75, 109, 115]; 3) принудительное изменение позы и физической активности, например принудительное прямохождение у обезьян, гипокинезия [4]; 4) острые фармакологические тесты и фармакологическая денервация; обратимая резерпином и необратимая гуанетидином [49, 77, 114]; 5) использование специфических иммунотоксиков, в частности: 5А) антител к фактору роста нервов и 5Б) антител к допамин- β -гидроксилазе [83]. Следует подчеркнуть, что подход 5А эффективен только у неонатальных животных и неэффективен у взрослых особей, в то время как подход 5Б эффективен также у взрослых животных. Это важно в связи с тем, что автономная недостаточность и ортостатическая гипотония развиваются, как правило, во второй половине жизни, за исключением нескольких генетически детерминированных синдромов.

Автономная недостаточность рассматривается как основная причина ортостатического снижения АД и ортостатической гипотонии, однако причины возникновения самой автономной недостаточности во многом остаются неясными, за исключением генетически детерминированных ее форм (синдром Райли — Дея, дефицит допамин- β -гидроксилазы).

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ И КЛАССИФИКАЦИИ АВТОНОМНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТОНИИ

Гетерогенность гемодинамических реакций как отражение различной степени контроля автономной нервной системы. Прежде всего следует выделить гетерогенность ортостатических реакций гемодинамики вообще и гетерогенность ортостатической гипотонии в частности.

У здоровых лиц адекватная активизация гемодинамики при вставании обеспечивается адекватной активизацией автономной нервной системы, что определяется как ортостатическая толерантность (устойчивость). Ортостатическая неустойчивость проявляется неадекватными гемодинамическими реакциями на вставание, в основе чего лежат дефекты автономной нервной системы [14, 57]. В последние годы описаны синдромы, характеризующиеся "чрезмерной" ортостатической гипотонией

или чрезмерным учащением ЧСС либо диссоциациями в реакциях АД и ЧСС [48, 52, 58, 64, 83, 112]. Ортостатическая гипотония служит частным проявлением ортостатической интолерантности.

Индивидуальные различия в ортостатической гипотонии характерны для людей и экспериментальных животных [4, 9].

На состояние автономной нервной системы и частоту ортостатической гипотонии влияют пол и возраст [18, 30, 66, 70, 102, 108, 113]. С возрастом происходит снижение симпатических функций и чаще проявляется ортостатическая гипотония [18, 108, 113]. При обследовании здоровых добровольцев 20 — 50 лет было установлено, что у женщин диастолическое ДА и ЧСС повышались в меньшей мере, чем у мужчин, что дало основание высказать суждение о наличии "мягкой" автономной недостаточности у женщин [102].

Нами недавно выявлено, что примерно у $\frac{1}{4}$ больных ГБ диастолическое АД снижается при вставании [19, 20]. Эти больные отличались тем, что ортостатический прирост уровня норадреналина у них был в 2 раза меньше, а содержание кальция в тромбоцитах — в 2 раза больше, чем у больных ГБ, у которых АД в ортостатическом положении повышалось. Эти результаты соответствуют не опубликованным нами данным о повышении содержания кальция в тромбоцитах и усиленной агрегации тромбоцитов у больных с автономной недостаточностью и ортостатической гипотонией. Следует подчеркнуть, что описанное ортостатическое снижение АД у больных гипертонией не может быть классифицировано как собственно ортостатическая гипотония, поскольку оно было бессимптомным. Асимптоматическое ортостатическое снижение АД у 20 — 30% больных ГБ, сопровождающееся снижением в ортостатическом положении уровня норадреналина в плазме крови, позволяет предположить возможное существование подгруппы лиц со скрытой автономной недостаточностью, для выявления которой необходимы специальное обследование (определение АД и уровня катехоламинов в ортостатическом положении) и стандартизированные количественные диагностические критерии.

Гетерогенность ортостатических реакций гемодинамики описана также Г.А. Глезером и соавт. [1, 10]. По-видимому, для выявления гетерогенности контроля АД со стороны автономной нервной системы могут быть использованы не только оценка ортостатических реакций АД, но и другие подходы, например, определение суточных колебаний АД и ЧСС методом мониторинга [16, 50, 63, 69, 89, ПО]. Хирургическая денервация аорты и синокаротидных зон у экспериментальных животных приводила к увеличению разброса суточных значений АД в 2,5 раза и падению АД при встава-

нии [15]. У больных с автономной недостаточностью выявлена своеобразная инверсия АД: если в норме во время ночного сна АД ниже, чем во время дневной активности, то при автономной недостаточности АД ночью выше, чем днем [69, 89].

Необходимость разработки четких количественных диагностических критериев тестирования автономной нервной системы определяет важность работ по стандартизации тестов определения активности данной системы и воспроизводимости результатов этого тестирования [21, 61 — 63, 85, 104]. Ортостатическая гипотония считается высокоспецифичным тестом в оценке состояния автономной нервной системы [78].

Таким образом, ортостатическое снижение АД и ортостатическая гипотония определяются состоянием автономной нервной системы, в частности степенью автономной недостаточности. Клиническое разнообразие автономной недостаточности и ортостатической гипотонии обуславливает необходимость разработки соответствующих классификаций, некоторые из них представлены ниже.

По времени возникновения ортостатическая гипотония может проявиться немедленно при переходе из положения лежа в положение стоя или через 13 — 30 мин, в этом случае ортостатическая гипотония называется отсроченной [10, 111].

По степени вовлечения автономной нервной системы автономная недостаточность может быть локальной или генерализованной.

Локальная автономная недостаточность характеризуется нарушениями функций отдельного органа или группы органов, иннервируемых определенной частью автономной нервной системы, чаще всего определенным нервным сплетением. По-видимому, локальная автономная недостаточность не сопровождается вовлечением в процесс механизмов регуляции АД. Дисфункции мочевого пузыря и частые запоры и поносы как проявления дисфункции кишечника служат типичными примерами локальной автономной недостаточности. При этом обычно не находят какой-либо органической причины, например камней. Описана обратная связь между механической активностью стенки мочевого пузыря и потоком симпатической и парасимпатической иннервации к пузырю [72, 117]. Вероятно, проявлениями локальной автономной недостаточности могут быть и многочисленные малообъяснимые колиты. Как правило, в анамнезе большинства больных с автономной недостаточностью ортостатической гипотонией имеются указания на многолетние расстройства функций мочевого пузыря и кишечника [74]. В настоящее время классификаций локальной автономной недостаточности нет.

При генерализованной автономной недостаточности в процесс обязательно вовлекаются меха-

низмы регуляции АД, что проявляется ортостатической гипотонией. По-видимому, прогрессирование автономной недостаточности чаще всего происходит от локальной к генерализованной, но иногда она с самого начала манифестирует только ортостатической гипотонией.

Поскольку генерализованная автономная недостаточность характеризуется ортостатической гипотонией, градация степеней тяжести последней является одновременно и классификацией генерализованной автономной недостаточности (табл.1).

Наиболее приемлемой клинической характеристикой степени тяжести ортостатической гипотонии служит **время стояния**. Оно определяется как время, в течение которого больной может, встав из горизонтального положения, простоять неподвижно в вертикальном положении без проявлений симптомов снижения церебральной перфузии или других симптомов, ограничивающих его функциональную активность [89]. Следует подчеркнуть, что этот тест является тяжелым испытанием для пациентов с автономной недостаточностью и ортостатической гипотонией, поскольку при неподвижном стоянии у них практически исключается мышечный насос нижних конечностей, обеспечивающий венозный возврат крови. Больные часто указывают, что им легче стоять с перекрещенными крест-накрест ногами, эта поза патогномична для больных с автономной недостаточностью и ортостатической гипотонией. Время стояния является информативным тестом не только для определения степени тяжести ортостатической гипотонии, но и для оценки эффективности лечения (см. табл.1). Очевидно, что определение времени стояния в случае отсроченной ортостатической гипотонии представляет дополнительные диагностические сложности, в частности необходимость мониторингирования АД.

Причины ортостатической гипотонии. В последние годы опубликовано несколько классификаций

ортостатической гипотонии [6, 21, 29, 41, 46, 62, 88, 90 — 92, 95], которые содержат подробное описание отдельных рассматриваемых болезней.

В основу предлагаемой классификации (табл.2) положен принцип первичности или вторичности вовлечения автономной нервной системы. Этот подход близок к выделению первичной и вторичной автономной недостаточности (ортостатической гипотонии) [91 — 93], а также к разделению ортостатической гипотонии на зависимую от автономной нервной системы (дисавтономная ортостатическая гипотония) и зависимую от других причин (симпатико-тоническая ортостатическая гипотония) [29].

Мы выделяем 4 группы причин ортостатической гипотонии: 1) патология с первичным поражением автономной и/или центральной нервной системы; 2) со вторичным вовлечением в процесс автономной нервной системы; 3) с относительно интактной автономной нервной системой; 4) ортостатическая гипотония, индуцированная внешними факторами. В данном обзоре мы остановимся более детально на первых двух группах причин.

Группа 1 состоит из подгрупп 1.1 и 1.2

В подгруппу 1.1 входят пациенты с гиперфункцией симпатической нервной системы без признаков других заболеваний. Это обычно молодые женщины астенического телосложения с достаточно сильно выраженной ортостатической гипотонией. Подгруппу можно охарактеризовать термином "идиопатическая гиперadrenergия". Возможно, что эта подгруппа объединяет несколько синдромов, однако на современном этапе выделить эти синдромы не представляется возможным.

Подгруппу 1.2 составляют специфические синдромы поражения автономной и/или центральной нервной системы. **У больных этой подгруппы и группы 2 есть ряд общих черт**, на которых целесообразно остановиться перед изложением клинической специфики. Прежде всего это возраст: если заболевание не детерминировано генетически, то оно, как

Таблица 1. Классификация генерализованной автономной недостаточности по степени тяжести хронической ортостатической гипотонии

Степень	Определение
I	Умеренная автономная недостаточность. Ортостатическая гипотония возникает 1 раз в день или в несколько дней, обычно после приема обильной пищи. Время стояния составляет не менее 120 с и легко может быть увеличено с помощью терапии.
II	Автономная недостаточность средней тяжести. Ортостатическая гипотония возникает неоднократно в течение суток, чаще после еды. Время стояния составляет не менее 60 с и может быть увеличено с помощью терапии.
III	Выраженная автономная недостаточность. Ортостатическая гипотония возникает многократно в течение суток и может быть индуцирована различными причинами. Время стояния составляет менее 60 с (обычно 30 — 60 с) и рефрактерно к проводимому лечению.

Таблица 2. Причины ортостатической гипотонии

Этиопатогенетическая классификация хронической ортостатической гипотонии

1. Ортостатическая гипотония, обусловленная первичным поражением центральной и/или автономной нервной системы

- 1.1. Идиопатическая функциональная симпатико-тоническая ортостатическая гипотония
- 1.2. Специфические синдромы поражения автономной и/или центральной нервной системы
 - Синдром Бредбери — Эгглстона (чистая автономная дисфункция)
 - Синдром Шая — Дрейгера (множественная системная атрофия)
 - Синдром барорефлекторной недостаточности
 - Дефицит допамин- β -гидроксилазы
 - Синдром Райли — Дея (семейная дисавтономия)
 - Вазовагальное синкопе
 - Парасимпатическая рефлекторная активация
 - Дефицит моноаминоксидазы
 - Семейная полинейропатия с амилоидозом португальского типа

Ортостатическая гипотония со вторичным вовлечением автономной нервной системы (периферические моторные и сенсорные нейропатии)

- Сахарный диабет
- Дефицит витамина B_{12}
- Синдром Галлея — Барра (ортостатическая гипотония после вирусных инфекций)
- Инфекции: дифтерия, ботулизм, столбняк
- Болезнь Хансена (лепра)
- Амилоидоз
- Порфирия
- Системные коллагенозы; синдром миеломы
- Спинальная сухотка (третичный сифилис)
- Паракарциноматоз

3. Ортостатическая гипотония при относительно интактной автономной нервной системе

- 3.1. Ортостатическая гипотония со сниженным объемом циркулирующей крови
 - Потеря объема крови
 - Сосудистая недостаточность (варикозное расширение, артериовенозные шунты)
 - Феохромоцитома, бери-бери, гипертиреозидизм
 - Поступление в крови эндогенных вазодилаторов (мастоцитоз, гипербрадикинизм)
- 3.2. Ортостатическая гипотония на фоне соматических болезней без снижения объема циркулирующей крови
 - ИБС: нарушения ритма; миксома предсердий
 - Гипокалиемия
 - Пролапс митрального клапана

4. Ортостатическая гипотония, индуцированная внешними факторами

Ятрогенная ортостатическая гипотония. Средства, вызывающие ортостатическую гипотонию: симпатолитические препараты, вазодилаторы, трициклические антидепрессанты, диуретики. Фенотиазины, малые транквилизаторы, инсулин, наркотики, винкристин, пергексиллин, хроническое использование симпатомиметиков

Продолжительное лежание, невесомость

Диализ

Тяжелые металлы

это первые 2 ч после приема пищи, что связывают с поступлением в кровь желудочно-кишечных гормонов, большинство из которых оказывает гипотензивное действие [30, 48, 59, 81, 82]. У здоровых людей прием пищи также вызывает снижение АД, но не в такой степени, как у больных с автономной недостаточностью. Последние обладают повышенной чувствительностью к действию всех известных вазодилаторов [91 — 93]. Здесь также возможно перераспределение крови с относительной гиперперфузией головного мозга, а больные с автономной недостаточностью гиперчувствительны к любым перераспределениям объема циркулирующей крови, поэтому признаки ортостатической гипотонии у них могут провоцироваться такими факторами, как ускорение при подъеме на лифте или гипервентиляция. У больных с автономной недостаточностью часто наблюдается амилоидоз, который диагностируется путем определения амилоида в биоптатах стенки прямой кишки [37].

Рассмотрим наиболее известные заболевания подгруппы 1.2.

Синдром Бредбери — Эгглстона, или чистая автономная дисфункция, или идиопатическая ортостатическая гипотония является дегенеративным заболеванием автономной нервной системы, при котором в процесс вовлекаются симпатическая и парасимпатическая нервная системы, но структуры и функции центральной нервной системы, как правило, остаются интактными [91]. При этом содержание норадреналина в плазме крови и моче существенно снижено, иногда до 10% от нормы и ниже [43].

Синдром Шая — Дрейгера, или множественная системная атрофия. При этом синдроме выраженная автономная недостаточность сочетается с недостаточностью других неврологических систем: мозжечковой, экстрапирамидной, нейромышечной, мозговой [107]. Клиническая картина синдрома Шая — Дрейгера определяется степенью вовлеченности в процесс каждой из указанных систем. Автономная нервная система в целом остается почти интактной, но характер поражения центральной нервной системы таков, что он вызывает нарушения регуляторных функций автономной нервной системы. У больных с синдромом Шая — Дрейгера содержание норадреналина в плазме крови и моче практически не отличается от нормы и почти не повышается при переходе из положения лежа в положение стоя [120]. В целом содержание норадреналина при этом синдроме выше, чем при синдроме Бредбери — Эгглстона, что является существенным дифференциально-диагностическим признаком.

Синдромы Бредбери — Эгглстона и Шая — Дрейгера наиболее известны. Их принципиальное различие состоит в том, что при последнем син-

правило, развивается во второй половине жизни. Весьма характерны обстоятельства, при которых возникает ортостатическая гипотония. Чаще всего

дроме определяются более богатая неврологическая симптоматика и меньшая угнетенность автономной нервной системы.

Синдром барорефлекторной недостаточности также чаще развивается во второй половине жизни у больных, перенесших травму, облучение, хирургические операции или страдающих раком орофарингеальной области [91 — 93]. Барорефлекторная недостаточность проявляется колебаниями АД в весьма широких пределах, при этом изменения АД часто связаны с изменениями ЧСС [93]. Возможно неожиданное кратковременное (5—15 мин) повышение АД до 200 — 240 мм рт.ст. как в горизонтальном, так и в вертикальном положении.

Дефицит допамин- β -гидроксилазы является, пожалуй, единственным синдромом автономной недостаточности, механизм и специфическое лечение которого разработаны в настоящее время наиболее полно. Дефицит допамин- β -гидроксилазы впервые был описан в Вандербиловском университете и в Нидерландах [26,28, 67, 95, 97, 98]. Его патогенез обусловлен дефицитом ключевого фермента образования норадреналина. Дефицит допамин- β -гидроксилазы отличается почти полным отсутствием норадреналина и очень высокой концентрацией допамина в крови, моче и в цереброспинальной жидкости. Вообще примечательна сама возможность жить без норадреналина. Соотношение концентраций норадреналин/допамин составляет около 10, в то время как в норме этот индекс не превышает 0,1.

Следует подчеркнуть, что многие болезни нервной системы дегенеративного характера сопровождаются частыми проявлениями ортостатической гипотонии; типичным примером может служить паркинсонизм [105].

Группа 2. Вторичные автономные нейропатии

Любой патологический процесс, вызывающий периферическую нейропатию, может привести к автономной нейропатии [39]. Наиболее распространенной причиной вторичной автономной нейропатии является сахарный диабет [118]. Ортостатическая гипотония при диабете развивается сравнительно поздно. У больных диабетом могут быть все признаки автономной недостаточности, однако диарея и парез желудка наиболее распространены и встречаются так же часто, как микроангиопатия.

Из других заболеваний этой группы следует выделить порфирию, амилоидоз [42] и рак легких. В Вандербиловском медицинском центре находились под наблюдением больные с бронхогенным карциноматозом и признаками автономной недостаточности, в частности, ортостатической гипотонией. Хирургическое удаление опухоли или уменьшение ее размеров под действием облучения сопровождалось полным исчезновением ортостатической гипотонии. Вероятно, опухоль мо-

жет выделять ряд веществ, оказывающих токсическое действие на ткани автономной системы. Эти вещества еще не идентифицированы, но мы полагаем, что им более присущи нейротоксические, чем чисто вазодилатирующие свойства. Ортостатическая гипотония типична для паракарциноматозных процессов.

Группу 3 (ортостатическая гипотония при относительно интактной автономной нервной системе) можно разделить на 2 подгруппы, различающиеся сниженным или нормальным эффективным объемом циркулирующей крови, что важно учитывать при назначении лечения.

Подгруппа 3.1 характеризуется сниженным объемом циркулирующей крови. Острые и хронические кровопотери любого генеза, в том числе во время родов, могут привести к ортостатической гипотонии. Она наблюдается также при сепсисе, диализе, гипергликемии, несахарном диабете, чрезмерном диурезе, реноваскулярной гипертензии, нефропатии с потерей соли [46, 91 — 93]. Уменьшение объема циркулирующей крови может произойти в III триместре беременности при сдавлении увеличенной маткой магистральных вен, обеспечивающих венозный возврат крови. Пароксизмальная гиповолемия может наблюдаться у больных с демпинг-синдромом после гастрэктомии, при наличии крупных варикозных узлов, артериовенозных шунтов слева направо, в том числе внутрисердечных.

Все случаи, отнесенные к подгруппе 3.1, характеризуются выраженной тахикардией при переходе в ортостатическое положение.

Подгруппа 3.2 также включает случаи вторичной ортостатической гипотонии при относительно сохранной автономной нервной системе, но при этом объем циркулирующей крови остается нормальным. Отмечено, что в ряде случаев при развитии сердечной недостаточности уменьшается степень проявлений автономной недостаточности и соответственно ортостатической гипотонии, однако при успешном лечении недостаточности кровообращения (уменьшение застоя в легких, отеков) ортостатическая гипотония может проявиться вновь.

Таким образом, группа 3 характеризуется первичной интактностью центральной нервной системы и частичной автономной недостаточностью, вторичностью проявлений ортостатической гипотонии и гиперфункцией адренергической системы.

Группа 4, или индуцированные ортостатические гипотонии

Очевидно, что ятрогенная ортостатическая гипотония исчезает при отмене препарата, ее вызвавшего. В связи с этим выделение данной подгруппы могло бы показаться излишним. Однако мы полагаем, что выделение этой подгруппы важ-

но как в плане определения групп препаратов, способных вызвать ортостатическую гипотонию, так и для оценки индивидуальной чувствительности к вазодилаторам. Ортостатическая гипотония возникает далеко не у всех больных, получающих вазодилаторы [3], и основы различной индивидуальной чувствительности к этим препаратам еще не вполне ясны.

Длительное лежание также приводит к развитию автономной недостаточности и ортостатической гипотонии. Последняя развивается у космонавтов во время пребывания в невесомости и особенно сильно проявляется в первые дни после возвращения их на Землю [2, 4, 8, 94, 96]. Механизм ортостатической гипотонии в этих случаях связывают с перераспределением крови из нижней в верхнюю половину тела, с изменением объема циркулирующей крови и снижением концентрации катехоламинов.

Заключение. Специфические синдромы первичного поражения автономной нервной системы считаются относительно редкими заболеваниями. Вместе с тем совершенствование диагностических подходов позволит выявить новые заболевания автономной нервной системы или установить относительно бессимптомное течение автономной недостаточности. В связи с этим определение ортостатических реакций может оказаться весьма полезным, поскольку этот технически простой диагностический подход весьма информативен для определения функционального состояния автономной нервной системы и контроля АД в различных ситуациях. Многолетний опыт работы Центра автономных дисфункций Вандербильского университета, в котором было обследовано более 600 больных с автономной недостаточностью, свидетельствует, что в основе ортостатической гипотонии лежат, как правило, нарушения вегетативной нервной системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Г.А., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Кровообращение и его регуляция при сахарном диабете. Баку 1985; 176.
2. Атьков О.Ю., Беденко В.С. Гипокинезия и невесомость: клинические и физиологические аспекты. М 1989; 303.
3. Роль вазодилаторов в лечении артериальной гипертензии /Под ред. Бабаян Э.А., Мазур Н.А., Шагако Н.Г. М 1983; 45.
4. Белкания Г.С. Функциональная система антигравитации. Пробл косм биол 1982; 45:288.
5. Вальдман А.В., Алмазов В.А., Цырлин В.А. Барорецепторные рефлексы. М 1988; 143.
6. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. М 1981.
7. Глезер Г.А., Москаленко Н.П. О наличии депо крови в ортостатическом положении и при физической нагрузке. Кардиология 1976; 16:99- 107.
8. Григорьев Г.А., Егоров А.Д. Феноменология и механизмы изменения основных функций организма человека в невесомости. Косм биол и авиакосм мед 1988; 22:6:4 — 17.
9. Длусская И.Г., Хоменко М.Н. Особенности реакций на активные ортостатические и воднонагрузочные пробы у лиц с различной устойчивостью к перегрузкам +G_x. Там же 1985; 6:22 - 27.
10. Москаленко Н.П., Глезер Г.А. Ортостатическая проба в практике врача-кардиолога. Кардиология 1979; 19:6:22 — 27.
11. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М 1965.
12. Павлов И.П. О сосудистых центрах в спинном мозгу. Воен-мед журн 1877; 129:17 — 44.
13. Сеченов И.М. Первая лекция в Московском университете. Русская мысль 1890; 1:1 — 15.
14. Сорокин Ю.В., Соломко А.П., Димаров Р.М. Суточная ритмичность ортостатической устойчивости человека. Авиакосм и эколог мед 1992; 4:29 — 32.
15. Хаютин В.М., Сониная Р.С., Лукошкова Е.В. Центральная организации вазомоторного контроля. М 1977; 352.
16. Шакирова Г.О., Ошепкова Е.В., Рогоза А.Н. и др. Барорефлекторный контроль и суточная вариабельность АД у больных с "мягкой" артериальной гипертензией и гемоди-
17. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М 1992; 364.
18. Alvarez G., Idiaquez J. Difference in postural hypotension and ankle jerks in the elderly from two contrasting socio-economic levels. Clin Auton Res 1991; 1:243 — 244.
19. Atakhanov S.E., Hollister A.S., Lonce S. et al. Blood pressure response to postural changes in hypertensives: relation to intracellular calcium. Ibid 1993; 3:218.
20. Atakhanov S.E., Robertson D., Robertson R.M. Ictrogcnity in orthostatic reactions in patients with essential hypertension. Nashville TN 1993; 6.
21. Bannister R. Autonomic failure. 3rd edition. Oxford 1993.
22. Bannister R., Mathias C. Testing autonomic reflexes. Oxford 1988; 289- 307.
23. Bannister R., Sever P., Gross M. Cardiovascular reflexes and biochemical responses in progressive autonomic failure. Brain, 1977; 100:327 - 344.
24. Barbey K., Barbey P. Die Blutverschiedung in die unteren extremitaten bei der akuten orthostatischen kreislaufbelastung. Med Welt 1966; 33:1693 - 1698.
25. Biaggioni I., Garcia F., Inagami T., Haile V. Hyporeninemic Normoaldosteronism in Severe Autonomic Failure. Clin Endocr Metab 1933; 76:580 - 586.
26. Biaggioni I., Goldstein D.S., Atkinson T., Robertson D. Dopamine-beta-hydroxylase deficiency in man. Neurology 1990; 40:370 - 373.
27. Biaggioni I., Hail V., Robertson R.M. The hypertension of autonomic failure/ Clin autonom Res 1993; 3:207.
28. Biaggioni I., Hollister A.S., Robertson D. Dopamine-beta-hydroxylase deficiency and dopamine. N Engl J Med 1987; 314:1415 - 1416.
29. Bletry O. Aspects Etiologiques des hypotension Orthostatiques. Rev Med Interne 1992; 13:430 — 437.
30. Blomquist C.G. Orthostatic hypotension. Hypertension 1987; 8:772 — 780.

31. Blomquist C.G., Stone H.L. Cardiovascular adjustments to gravitational stress. Washington 1984;968 — 1025.
32. Bradbury S., Eggleston C. Postural hypotension: a report of three cases. *Am Heart J* 1925;1:73 — 86.
33. Coutin M., Cortelli P., Parchi P., et al. Is plasma noradrenaline concentration of diagnostic value in the assessment of autonomic failure? *J Autonomic Nerv System* 1993;43:68.
34. Cowley A.W.Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Phys Rev* 1992;72:231 — 300.
35. Cunnane T.C. Transmitter release from sympathetic nerve terminals and alpha-2-autoinhibition. *Ibid* 1991;33:2:170 — 171.
36. Davies A.L., Su C.J., Balasubramanyan A. et al. Abnormal guanine Nucleotide regulatory Protein in MVP Dysautonomia: Evidence From Reconstitution of Gs. *J Clin Endocr. Metab* 1991;72:S67 — 875.
37. Ducla-Soaves J., Brietnfeld L., Pova P. et al. Plasma catecholamines and postural hypotension in familial amyloidotic polynuropathy of the Portuguese type. *Clin Autonomic Res* 1991;1:271 — 274.
38. Esler M., Eisenhofen G., Chin J. et al. Is adrenaline released by sympathetic nerves in man? *Ibid* 2:103 — 107.
39. Finley J.P., Tibbies J.A.R. Severe postural hypotension in childhood with autonomic neuropathy and occult systemic neuropathy. *J Pediatr* 1982; 100:409 — 412.
40. Fisher J.W. Pharmacologic modulation of erythropoietin production. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988;28:101 — 122.
41. Freeman R., Miyawaki E. The treatment of Autonomic Dysfunction. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:61 — 82.
42. Glenner G.G., Ignaczak T.F., Page D.L. The inherited systemic amyloidosis and localised amyloid deposits. *New York* 1978;1309 — 1339.
43. Goldstein D.S., Polinsky R.L., Garty M. et al. Patterns of plasma levels of catecholamines in idiopathic orthostatic hypotension. *Ann Neurol* 1989;26:558 — 563.
44. Hickam J.B., Pryor W.W. Cardiac output in postural hypotension. *J Clin Invest* 1951;30:401 — 405.
45. Hoeldtke R.D., Streeten D.H.P. Erythropoietin therapy in orthostatic hypotension. *Clin Autonomic Res* 1993;3:210.
46. Hollister A.S. Orthostatic Hypotension. Causes, evaluation and management. *West J Med* 1992;157:652 — 657.
47. Izzo J.L.Jr., Lillis L.M., Kazierad D.J. Abnormal postural blood pressure and hemodynamic responses in established and hyperdynamic hypertensives. *Nashville TN* 1993;1.
48. Jansen R.W.M.M., Hoefnagels W.H.L. Hormonal mechanisms of postprandial hypotension. *J Am Geriatric Soc* 1991;39:1201 — 1207.
49. Johnson E.M., Manning P.T. Guanetidine-induced destruction of sympathetic neurons. *Intern Rev Neurobiol* 1984;5:37.
50. Julien C, Zhang Z.-O., Barres C. Role of vasoconstrictor tone in arterial pressure lability after chronic sympathectomy and sinoaortic denervation in rats. *J Autonomic Nerv System* 1993;42:1 — 10.
51. Kauffman H., Oribe E., Miller M. et al. Hypotension-induced vasopressin release distinguishes between pure autonomic failure and multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1992;42:590 — 593.
52. Khurana R.K. Idiopathic orthostatic tachycardia plus. *Nashville TN* 1993;6.
53. Kochar M.S. Orthostatic hypotension due to alpha-receptor dysfunction. *Clin Autonomic Res* 1993;3:210.
54. Lang C.C., Struthers A.D. Interactions between atrial natriuretic factor and the autonomic nervous system. *Ibid* 1991;1:329 — 336.
55. Lantos P.L., Papp M.I. Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57:2:129 — 133.
56. Laragh J.L.I. The renin system and four lines of hypertension research. Nephron heterogeneity, the calcium connection, the protein vasodilation limb, and plasma renin and heart attack. *Hypertension* 1992;20:267 — 279.
57. Levine B.D., Buckley J.C., Fritsch J.M. et al. Physical fitness and cardiovascular regulation: mechanisms of orthostatic intolerance. *J Appl Physiol* 1991;70(1):112 — 122.
58. Van Lieshout J.J., Wieling W., Kavemaker J.M., Eckberg D.L. The vasovagal response. *Clin Sci* 1991;81:575 — 586.
59. Lipsitz L.A., Ryan S.M., Parker J.A. et al. Hemodynamic and autonomic nervous system responses to mixed meal ingestion in healthy young and old subjects and dysautonomic patients with postprandial hypotension. *Circulation* 1993;87:391 — 400.
60. Low P.A. Quantitation of autonomic responses. *Philadelphia* 1984:1139 — 1165.
61. Low P.A. Autonomic Nervous System Function. *J Clin Neuropsychol* 1993; 10:14 — 27.
62. Laboratory evaluation of autonomic failure /Ed. Low P.A. 1993:169 — 196.
63. Low P.A. Evaluation of autonomic function in the autonomic disorders. *J Autonomic Nerv System* 1993;43:27 — 29.
64. Low P.A., Opfer-Gehrking T., Textor S. et al. Comparison of the postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) with neurogenic orthostatic hypotension. *Nashville TN* 1993;13.
65. Luft F., von Euler U.S. Two cases of postural hypotension showing a deficiency in release of norepinephrine and epinephrine. *J Clin Invest* 1953;32:1065 — 1069.
66. Mader S.L. Diurnal measurement of postural blood pressure responses in healthy old and young subjects. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:655 — 660.
67. Man in't Veld A.J., Boosma F.V.D., Micracker A.M., Schalkkamp MADP. Effect of an unnatural noradrenaline precursor on sympathetic control and orthostatic hypotension in dopamine-beta-hydroxylase deficiency. *Lancet* 1987;2:1172 — 1175.
68. Mancica G., Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular influences in man: haemodynamic and humoral markers versus microneurography. *Clin Autonomic Res* 1991;1:245 — 249.
69. Man S., Altaian D.G., Rafferty E.B., Bannister R. Circadian variation of blood pressure in autonomic failure. *Circulation* 1983;68:477 — 483.
70. Masaki K., Schatz I., Curb J.D., Chin D. Prevalence of orthostatic hypotension (OH) in elderly Japanese American men; the Honolulu heart program. *Nashville TN* 1993;5.
71. Mathias C.J., Matthews W.B., Spalding J.M.K. Postural changes in plasma renin activity and responses to vasoactive drugs in a case of Shy-Drager syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1977;40:138 — 143.
72. McMahon S.B. Sensory-motor integration in urinary bladder function. *Amsterdam* 1986;67:245 — 253.
73. Mehlsen J., Haedersdal C, Trap-Jensen J. Central haemodynamics in patients with severe postural hypotension. *Clin Physiol* 1991;11:589 — 601.
74. Milam D.F., Wilson H., Schrum A. Urologic findings in Shy-Drager syndrome. *Nashville TN* 1993;10.
75. Mosqueda-Garcia R., Inagami T., Appalsamy M. et al. Endothelin as a neuropeptide. Cardiovascular effects in the brainstem of normotensive rats. *Circulation Res* 1992;72:20 — 35.
76. Nee L.E., Gomez M.R., Dambrosia J., Balci S. et al. Environmental-occupational risk factors and familial associations in multiple system atrophy: a preliminary investigation. *Clin Autonomic Res* 1991;1:9 — 13.

77. Nielsen G.D. Quanehtidine-induced sympathectomy in the adult rats. III. Functional effects following chronic administration. *Acta Pharmacol Toxicol* 1977;41:209 — 217.
78. Okabe M., Schluster M., Castle L. et al. Sensitivity and specificity of the head-up tilt test in adults. *Nashville TN* 1993;34.
79. Onrot J., Goldberg M.R., Biaggioni I. et al. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in human autonomic failure. *N Engl J Med* 1985;313:549 — 554.
80. Onrot J., Goldberg M.R., Biaggioni I. et al. Postfunctional vascular smooth muscle alpha-2-adrenoreceptors in human autonomic failure. *Clin Invest Med* 1987;70:26 — 31.
81. Onrot J., Goldberg M.R., Hollister A.S. et al. Management of chronic orthostatic hypotension. *Am J Med* 1987;80:454 — 464.
82. Otsuka K., Watanabe H. Post-prandial hypotension observed by ambulatory monitoring and blood pressure reduction after oral glucose loading. *The Autonomic Nervous System* 1990;27:319 — 324.
83. Perera R., Oribe E., Kaufmann A. Orthostatic bradycardia in autonomic failure. *Nashville TN* 1993;7.
84. Picklo M.J., Wiley R.G., Lappi D. et al. Peripheral noradrenergic lesioning using antiDBH immunotoxine. *Nashville TN* 1993.
85. Piha S.J., Puuka P., Seppanen A. Short- and long-term reproducibility of cardiovascular tests of autonomic function in normal subjects. *Clin Autonomic Research* 1991;2:115 — 118.
86. Polinsky R.J., Brown R.T., Lee G.K. et al. Beta-endorphin, ACTH and catecholamine responses in chronic autonomic failure. *Ann Neurol* 1987;21:573 — 577.
87. van Ravenswaaijarts C.M.A., Kollee L.A.A. et al. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993;118: 436 — 447.
88. Ray K.M. Symptomatic orthostatic essential hypotension. *Br J Clin Pr* 1983;1:265 — 268.
89. Richardson D.W., Honour A.J., Fenton G.W. Variation in arterial pressure throughout the day and night. *Clin Sci* 1964;26:445 — 460.
90. Robertson D. Orthostatic hypotension. *New York* 1992;84 — 93.
91. Robertson D. Mechanisms of orthostatic hypotension. *Curr Cardiol* 1993;8:737 — 745.
92. Robertson D. Autonomic neuropharmacology. *Ibid* 1993;6:527 — 530.
93. Robertson D., Back C, Gary T. et al. Classification of autonomic disorders. *Angiology* 1993.
94. Robertson D., Biaggioni I., Mosqueda-Garcia R.M., Robertson R.M. Orthostatic hypotension and prolonged weightlessness: clinical models. *Acta Astronautica* 1992;27:97 — 101.
95. Robertson D., Hollister A.S., Biaggioni I. Dopamine-beta-hydroxylase deficiency and cardiovascular control. *New York* 1990;749 — 759.
96. Robertson D., Gaffney F.A., Biaggioni I. Orthostatic hypotension in earthlings and space travelers. *West J Med* 1992;157:679 — 680.
97. Robertson D., Goldberg M.R., Onrot J. Isolated failure of autonomic noradrenergic neurotransmission: evidence for impaired beta-hydroxylation of dopamine. *N Engl J Med* 1986;314:1494 — 1497.
98. Robertson D., Haile V., Perry S.E. Dopamine-beta-hydroxylase Deficiency. A genetic disorder of cardiovascular regulation. *Hypertension* 1991;18:1 — 8.
99. Robertson D., Hollister A.S., Carey E.L. et al. Increased vascular beta-2-adrenoreceptor responsiveness in autonomic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:850 — 856.
100. Robertson D., Mosqueda-Garcia R., Robertson R.M., Biaggioni I. Chronic hypotension: in the shadow of hypertension. *Am J Hypertension* 1992;5:200S — 205S.
101. Schondorf R. New investigations of autonomic nervous system function. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10:28 — 38.
102. Schondorf R., Low P.A. Gender related differences in the cardiovascular responses to upright tilt in normal subjects. *Clin Autonomic Res* 1992;2:183 — 187.
103. Schutman J., Jaeger F., Maloney J., Fouad-Tarazi F.M. Head-up tilt and hemodynamic changes during orthostatic hypotension in patients with supine hypertension. *Nashville TN* 1993;16.
104. Sega S. Assessment of human autonomic nervous system function. III. Standardization of some cardiovascular tests in healthy human subjects. *Zdrav Vestn* 1992;61:3 — 6.
105. Scnard J.M., Chamonth B., Rascol A., Montrastruc J.L. Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthostatic hypotension. *Clin Autonomic Res* 1992;2:99 — 104.
106. Shen W., Low P.A. Adenosine: on the mechanisms of vasovagal syncope. *Nashville TN* 1993;31.
107. Shy G.M., Dragor G.A. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. *Arch Neurol* 1960;2:511 — 527.
108. Smith S.A., Faslen J.J. Age-related changes in autonomic functions: relationships with postural hypotension. *Age and Ageing* 1983;12:206 — 210.
109. Spyer K.M. Physiology of the autonomic nervous system. *CHS control of the cardiovascular system. Curr Neurol Neurosurg* 1991;4:528 — 532.
110. Strauss II., Rettig R., Persson P., Linger T. Blood pressure oscillations are the consequence of an instability of the autonomic cardiovascular control system. *Hypertension* 1992;20:400.
111. Stretten D.H.P., Anderson G.H.Jr. Delayed orthostatic hypotension. *Arch Intern Med* 1992;152:1066 — 1072.
112. Tamura N., Shimazu K., Watanabe S. et al. Neurogenic orthostatic hypertension. *J Autonomic Nervous System* 1993;43:109 — 110.
113. Tamura N., Shimazu K., Yamamoto T. et al. Differential changes in cardiovascular autonomic system function as related to age and gender. *Ibid* 1989;26:498 — 507.
114. Thoenen H. Surgical, immunological, and chemical sympathectomy. Chapter 18. *Berlin — Heidelberg — New York* 1972:814 — 844.
115. Tseng C.-J., Biaggioni I., Appalsami M., Robertson D. Purinergic receptors in the brainstem mediate hypotension and bradycardia. *Hypertension* 1988;11:191 — 197.
116. Tunny T.J., Gordon R.D., Klemm S.A. et al. Inappropriately elevated levels of atrial natriuretic peptide may contribute to the pathophysiology of orthostatic hypotension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1992;19:283 — 286.
117. Vaughan C., Satchell P. Rate of bladder distension and hypogastric nerve activity in the rat. *J Autonomic Nervous System* 1991;34:129 — 138.
118. Watkins P.J. Diabetic autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 1990;322:1078 — 1079.
119. Wardell C.F., Cunnane T.C. Protein kinase C, transmitter release and alpha-2-autoinhibition in the guinea pig vas deferens. *J Autonomic System* 1991;33:2:174 — 176.
120. Ziegler M.G., Lake C.R., Kopin I.J. The sympathetic nervous-system detect in primary orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1977;296:293 — 297.