



УДК: 616.839.6

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb81629>

COVID-19-ассоциированный синдром ортостатической гипотензии: прямые и опосредованные механизмы развития

Е.Г. Менделевич, А.А. Сайфеева, А.И. Курбанов

Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

Автор, ответственный за переписку: Менделевич Елена Геннадьевна, emendel@mail.ru

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В статье представлено наблюдение клинического случая ортостатической гипотензии, развившейся после перенесённой инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Изложены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики ортостатической гипотензии. Сложность диагностики на этапе клинического наблюдения обусловлена коморбидностью возможных механизмов и трудностью определения первичного фактора. С учётом изучения вариантов непосредственного и опосредованного действия 2019-nCoV описание данного клинического наблюдения ортостатической гипотензии дополняет существующие данные о спектре проявлений этого заболевания.

Цель. Анализ клинического случая развития ортостатической гипотензии в постостром периоде COVID-19.

Материал. При проведении литературного обзора по выбранной теме были рассмотрены различные источники. Глубина поиска составила более 7 лет. Для набора литературы использовали интернет-платформы UpToDate, PubMed, Medscape, изучены российские и зарубежные источники.

Методы. Сбор анамнеза, объективное исследование, специализированные тесты, лабораторно-инструментальные методы исследования, изучение истории болезни, литературных источников по ортостатической гипотензии и влиянию COVID-19 на автономную нервную систему.

Результаты. Анализ данного случая с определением ведущего механизма ортостатической гипотензии крайне сложен. Вероятно, имеет место комбинация факторов: прямого и опосредованного воздействия на нервную систему COVID-19. Прямое влияние связано с взаимодействием вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 в нервной системе, вызывающим значительное увеличение концентрации брадикинина и развитие артериальной гипотензии. Опосредованное воздействие обусловлено и повышенным тромбообразованием с развитием тромбоэмболии лёгочной артерии, и автономной дисфункцией в рамках вторичной полиневропатии тонких волокон.

Вывод. Вполне вероятно, что в ближайшее время количество таких пациентов в практике врачей будет увеличиваться, поэтому своевременная и правильная диагностика данных состояний при их тщательном ведении будет основополагающим постулатом в выздоровлении пациентов. Привлечение к этой теме внимания, возможно, расширит наши представления о спектре осложнений COVID-19 и позволит во многом дополнить существующие на сегодня сведения.

Ключевые слова: ортостатическая гипотензия, постковидные осложнения, COVID-19, автономная нервная система.

Для цитирования:

Менделевич Е.Г., Сайфеева А.А., Курбанов А.И. COVID-19-ассоциированный синдром ортостатической гипотензии: прямые и опосредованные механизмы развития // Т. LIII, вып. 3. С. 64–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb81629>.

DOI: <https://doi.org/10.17816/nb81629>

COVID-19-associated orthostatic hypotension syndrome: direct and indirect mechanisms of development

Elena G. Mendelevich, Alsu A. Saifeeva, Artur I. Kurbanov

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Corresponding author: Elena G. Mendelevich, emendel@mail.ru

ABSTRACT

BACKGROUND. The article presents an observation of the clinical case of orthostatic hypotension that developed after an infection caused by the SARS-CoV-2 virus. The issues of etiology, pathogenesis, diagnosis are outlined. The complexity of diagnosis at the stage of clinical observation is due to the comorbidity of possible mechanisms and the difficulty of determining the primary factor. Taking into account the study of variants of direct and indirect action of this 2019-nCoV, the description of the clinical observation of orthostatic hypotension supplements the data on the spectrum of manifestations of this disease.

AIM. Analysis of the clinical case of the development of orthostatic hypotension in the post-acute period of COVID-19.

MATERIAL. When conducting a literature review on the selected topic, various sources were considered. The search depth was over 7 years. For the recruitment of literature, Internet platforms UpToDate, PubMed, Medscape were used. Russian and foreign sources were studied.

METHODS. Anamnesis collection, objective research, specialized tests, laboratory and instrumental research methods, study of disease history, literature sources on orthostatic hypotension and the effect of COVID-19 on the autonomic nervous system.

RESULTS. The analysis of this case with the determination of the leading mechanism of orthostatic hypotension is extremely difficult. Probably, there is a combination of factors: direct and indirect effects on the nervous system at COVID-19. The direct effect is associated with the interaction of the virus with the angiotensin converting enzyme 2 receptors in the nervous system, which causes a significant increase in the concentration of bradykinin and the development of hypotension. An indirect effect is due to both increased thrombus formation with the development of PE, and autonomic dysfunction, within the framework of secondary polyneuropathy of fine fibers.

CONCLUSION. It is likely that in the near future the number of such patients in the practice of doctors will increase, therefore, timely and correct diagnosis of these conditions, with their careful management, will be the fundamental postulates in the recovery of patients. Drawing attention to this topic will possibly expand our understanding of the spectrum of complications of COVID-19 and will greatly complement the information available today.

Keywords: *orthostatic hypotension, COVID-19 complications, COVID-19, autonomic nervous system.*

For citation:

Mendelevich E.G., Saifeeva A.A., Kurbanov A.I. COVID-19-associated orthostatic hypotension syndrome: direct and indirect mechanisms of development. *Neurology Bulletin*. 2021; LIII (3):64–70. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb81629>.

Ортостатическая гипотензия (ОГ) — многофакторный и гетерогенный синдром, критериями которого являются устойчивое снижение систолического артериального давления, по меньшей мере, на 20 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления, по меньшей мере, на 10 мм рт.ст., в течение 3 мин после перехода в вертикальное положение или на столе-вертикализаторе под углом 60° [1].

Причины ОГ включают как первичные, так и вторичные формы, среди которых выделяют болезнь Паркинсона, мультисистемную атрофию, ОГ при полиневропатиях, побочном действии лекарственных препаратов. Насчитывается 8 первичных и 14 групп вторичных форм ОГ. Выяснение причины крайне важно для определения дальнейшей тактики ведения пациента [2–4].

В механизмах развития ОГ играют роль нарушение норадренергической нейротрансмиссии, нарушение вазоконстрикции, неадекватно низкий прирост частоты сердечных сокращений (ЧСС) и снижение объёма циркулирующей крови [5–7].

Характерные симптомы ОГ включают головокружение, липотимию и обморок. К дополнительным симптомам относятся общая слабость, усталость, когнитивное снижение, слабость в нижних конечностях, «мушки» перед глазами, головная боль, тошнота. Однако данное состояние может протекать и бессимптомно [8, 9].

Многообразные причины нарушения автономной дисфункции в настоящее время были дополнены возможным участием новой коронавирусной инфекции в развитии ОГ. Описанные случаи единичны и в основном относятся к последствиям тяжёлого течения COVID-19 с развитием у госпитализированных больных признаков ортостатической непереносимости с гипотензией [10]. ОГ и ортостатические обмороки имеют многофакторные механизмы, дополняющиеся в настоящее время новыми данными о роли COVID-19, которые могут быть связаны с прямым вирусным или иммуноопосредованным нарушением вегетативной нервной системы.

Среди причин ОГ, связанных с COVID-19, Лондонский Королевский колледж врачей в 2021 г. указывает на цитокиновый шторм с высвобождением провоспалительных цитокинов и стимуляцией блуждающего нерва; связывание самого вируса с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2, вызывающим значительное увеличение концентрации брадикинина

и развитие артериальной гипотензии [11–14]. Приведены данные 7 обследованных пациентов с симптомами тяжёлого COVID-19 с синдромом ОГ [11–13].

Среди представленных в литературе наблюдений развитие ОГ у пациентов после лёгкого или среднетяжёлого течения COVID-19 не освещено. В связи с этим мы приводим краткое описание клинического наблюдения с обсуждением поливариантности развития ОГ после COVID-19.

Цель данного исследования — анализ клинического случая развития ОГ в постостром периоде COVID-19.

МАТЕРИАЛ

В качестве материала при проведении литературного обзора по выбранной теме были рассмотрены различные источники. Глубина поиска составила более 7 лет. Для набора литературы использовали интернет-платформы UpToDate, PubMed, Medscape, изучены российские и зарубежные источники.

МЕТОДЫ

Сбор анамнеза, объективное исследование, специализированные тесты, лабораторно-инструментальные методы исследования, изучение истории болезни, литературных источников по проблеме ОГ и влиянию COVID-19 на автономную нервную систему.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В отделение неврологии 25.11.2020 поступила пациентка Н. 49 лет с жалобами на приступы головокружения с ощущением проваливания собственного тела в пространстве, предобморочные состояния продолжительностью около 15 мин, возникающие при вставании с кровати, падения с потерей сознания, похудание, общую слабость.

Пациентка в период с конца сентября по октябрь 2020 г. лечилась в амбулаторных условиях по поводу верифицированной COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонии (по данным компьютерной томографии стадия 1–2). С 10.11.2020 появилось головокружение, провоцируемое вертикальным положением тела, предобморочными состояниями. Головокружение в течение недели имело нарастающий характер, появились частые обморочные состояния, прово-

цируемые вставанием, с падением и травмами мягких тканей. В последующем возникло отсутствие возможности принимать вертикальную позу ввиду падений с утратой сознания. К моменту поступления передвигаться самостоятельно не могла.

Из анамнестических данных: наличие псоритического артрита и гипертонической болезни. Принимает на постоянной основе эналаприл и лефлуномид.

Объективный статус при поступлении. Сознание вне падений ясное. Выраженная астения. Пациентка не может стоять и ходить самостоятельно, передвигается на каталке. При попытке встать возникают головокружение и падение с утратой сознания в течение десятков секунд с обмяканием тела и побледнением кожных покровов. На теле видны следы множественных гематом от падения. Поражения черепно-мозговых нервов не обнаружено. Проприорефлексы с рук равные, живые, с ног — равные, снижены. Патологических рефлексов нет. Мышечная сила сохранна. Чувствительность: гиперестезия, болезненность при пальпации мышц голени. В позе Ромберга не стоит. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно с двух сторон. Менингеальные знаки отрицательны. Тазовых нарушений нет.

Была проведена активная ортостатическая проба, результат которой оказался положительным (после 30-минутного отдыха, натошак: в положении лёжа артериальное давление 125/75 мм рт.ст., ЧСС 76 в минуту; сразу после вертикализации артериальное давление 100/60 мм рт.ст., ЧСС 83 в минуту, появились головокружение и ощущение дурноты, вследствие чего проведение теста было прекращено). Показатели реакции сердечного ритма на манёвр Вальсальвы — 11 в минуту, во время глубокого дыхания немедленная реакция пульса на стояние (соотношение 30:5) — 1. Проведение других тестов исследования автономной вегетативной дисфункции в полном объёме было осложнено состоянием больной.

В общем анализе крови: снижение уровня гемоглобина (97 г/л) и количества эритроцитов ($3,49 \times 10^{12}/л$), что соответствует анемии лёгкой степени. В биохимическом анализе крови, протеинограмме, при исследовании уровней электролитов в сыворотке крови, уровней креатинина, тиреотропного гормона, глюкозы в крови, в гликемическом профиле — норма.

При электронейромиографии обнаружены лёгкие замедления проведения импульсов по сенсорным волокнам в ногах. По данным магнитно-резонансной и рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) головного мозга, ультразвукового исследования органов брюшной полости и мочеполовой системы: без патологии. По данным эхокардиоскопии выявлено уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана. Пролабирование передней створки митрального клапана до 0,5 см. Трикуспидальная регургитация 2-й степени. Митральная регургитация 1–2-й степени.

РКТ лёгких при поступлении не выявило патологии. Однако при повторной РКТ через 7 дней были установлены признаки тромбоэмболии мелких ветвей правой лёгочной артерии (ТЭЛА). По данным электрокардиографии выявлена синусовая тахикардия с перегрузкой правого предсердия. Анализ уровня D-димера — повышение до 356 нг/мл. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей: справа в средней трети голени визуализируется межмышечная вена с обтурирующими тромботическими массами.

Проведена терапия ТЭЛА (гепарин 5000 ЕД 4 раза в день подкожно с переходом на новый пероральный антикоагулянт ривароксабан 15 мг 2 раза в день внутрь) в течение 2 нед. РКТ в динамике и консультации кардиолога свидетельствовали о полном разрешении тромбоэмболии.

Динамика состояния в неврологическом отделении через 3 нед характеризовалась постепенным уменьшением частоты обмороков/предобморочных состояний, головокружения, затем возможностью самостоятельной ходьбы в пределах палаты. В то же время появились спонтанные боли жгучего, стреляющего характера в дистальных отделах ног, в объективном статусе — гиперпатия, аллодиния в ногах.

Установлен диагноз: «Синдром ОГ комбинированного генеза. Полиневропатия тонких волокон, синдром автономной вегетативной дисфункции. ТЭЛА мелких ветвей правой лёгочной артерии в стадии разрешения. Астенический синдром».

Катамнез заболевания через 1,5 мес: полное исчезновение симптомов ОГ, в то же время нарастание и выраженный характер невропатического болевого синдрома в ногах, характерного для полиневропатии тонких волокон. Мышечная сила в ногах сохранная, больная функционально не ограничена.

ОБСУЖДЕНИЕ

Среди факторов развития синдрома ОГ и обморочных состояний у пациентки можно рассматривать следующие причины: анемию, ТЭЛА, полиневропатию тонких волокон с наличием кардиальной автономной дисфункции, непосредственное воздействие вируса COVID-19.

В настоящее время появились новые научные данные, касающиеся самостоятельной роли COVID-19 в патологии автономной нервной системы и синдрома ОГ. Опубликованный анализ литературных данных у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 и развитием синдрома ОГ предполагает ряд механизмов. Среди них такие патогенетические факторы, как результат цитокинового шторма с высвобождением провоспалительных цитокинов и стимуляцией блуждающего нерва, а также развитие вегетативной дисфункции, опосредованное самим вирусом, — путём связывания с рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2, вызывающего значительное увеличение концентрации брадикинина и развитие ОГ. Третья версия связана с прямым действием вируса, ведущим к прекращению симпатической активности и активации блуждающего нерва с парадоксальным расширением сосудов, как следствие — к артериальной гипотензии, головокружению и обморокам [11–13, 15, 16].

Однако наличие других факторов в клинической картине пациентки также может играть роль в развитии ОГ и обмороков.

Доказано, что ТЭЛА способна вызвать развитие синкопальных состояний. Это связано как со снижением сердечного выброса из-за резкой обструкции кровотока, так и с аритмиями, вызванными тромбозом [17]. Следует отметить отсутствие обнаружения данных о наличии регуляторной связи между ТЭЛА и ОГ. Значимость ТЭЛА в качестве ведущего механизма ОГ маловероятна, так как в дебюте развития ОГ признаков ТЭЛА не было, в то же время при разрешении ТЭЛА проявления ОГ сохранялись ещё несколько недель.

Ведущая роль анемии в развитии ОГ/обмороков в данном клиническом случае также не может рассматриваться. Согласно данным исследования ROSE, показатели гемоглобина, значимые для обморочных состояний, составляют менее 90 г/л [18].

Полиневропатия тонких волокон с характерным развитием выраженных вегетативных,

сенсорных нарушений и невропатической боли может быть значимой причиной развития ОГ [19]. Это связано с поражением нервных волокон, обеспечивающих вегетативную регуляцию сердечной деятельности, и формированием кардиальной автономной невропатии (КАН).

Для КАН, помимо ОГ, характерны также непереносимость физических нагрузок и синусовая тахикардия. Данные анализа 116 пациентов, опубликованные в июне 2021 г., обнаружили доказательство КАН у пациентов с COVID-19 [20]. Эти данные значительно дополняют представления о влиянии COVID-19 на вегетативные нервы с возможностью формирования ОГ.

Сердечно-сосудистые вегетативные рефлекторные тесты играют важнейшую роль в диагностике КАН: изменение ЧСС в ответ на пробу Вальсальвы, изменение систолического артериального давления более чем на 30 мм рт.ст. в ответ на вертикализацию, изменение диастолического артериального давления в ответ на физическую нагрузку, тест на глубокое дыхание и ряд вновь предложенных [20, 21].

При отсутствии отклонения всех тестов результат считается отрицательным для КАН. В диагностике также важно наличие своеобразной электрокардиографической картины в виде флюктуации сегмента *ST*, инверсии положительного зубца *T*, псевдокоронарного подъёма сегмента *ST* [22]. В то же время чёткая интерпретация данной совокупности функциональных тестов не всегда может иметь однозначную оценку результатов вследствие полиэтиологичности явлений.

Проведённые нами тесты являются положительными или пограничными в диагностике КАН, что, вероятно, в решающей степени определяет КАН как основную причину развития ОГ в описанном наблюдении. Необычно, однако возможно первичное возникновение КАН с симптомом ОГ, лишь после которого развилась полиневропатия тонких волокон. Также версия развития постковидной КАН как причины ОГ сталкивается с необычными катамнестическими показателями, когда полный регресс симптомов автономной дисфункции сочетался с прогрессирующей полиневропатией тонких волокон.

Анализ данного случая с определением ведущего механизма ОГ крайне сложен. Вероятно, имеет место комбинация факторов: прямого и опосредованного воздействия на нервную систему COVID-19. Прямое влияние связано с взаимодей-

ствием вируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 в нервной системе, вызывающим значительное увеличение концентрации брадикинина и развитие гипотензии. Опосредованное воздействие обусловлено и повышенным тромбообразованием с развитием ТЭЛА, и автономной дисфункцией в рамках вторичной полиневропатии тонких волокон.

Вполне вероятно, что в ближайшее время количество таких пациентов в практике врачей будет увеличиваться, поэтому своевременная и правильная диагностика данных состояний при их тщательном ведении будет основополагающим постулатом в выздоровлении пациентов. Привлечение к этой теме внимания, возможно, расширит наши представления о спектре осложнений COVID-19 и позволит во многом дополнить существующие на сегодня сведения.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Palma J.A., Kaufmann H. Management of orthostatic hypotension // *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2020. Vol. 26, N. 1. P. 154–177. DOI: 10.1212/CON.0000000000000816.
2. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypotension: Epidemiology, prognosis, and treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015. Vol. 66, N. 7. P. 848–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084.
3. Kanjwal K., George A., Figueredo V.M. et al. Orthostatic hypotension: definition, diagnosis and management // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2015. Vol. 16, N. 2. P. 75–81. DOI: 10.2459/01 JCM.0000446386.01 100.3.
4. Tzur I., Izhakian S., Gorelik O. Orthostatic hypotension: definition, classification and evaluation // *Blood Pressure*. 2019. Vol. 28, N. 3. P. 146–156. DOI: 10.1080/08037051.2019.1604067.
5. Остроумова О.Д., Черняева М.С., Петрова М.М., Головина О.В. Ортостатическая гипотензия: определение, патофизиология, классификация, прогностические аспекты, диагностика и лечение // *Рационал. фармакотерап. в кардиол.* 2018. Т. 14, №5. С. 747–756. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756.
6. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome // *Clin. Auton. Res.* 2013. Vol. 21, N. 2. P. 69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.
7. Gibbons C.H., Freeman R. Delayed orthostatic hypotension // *Auton. Neurosci.* 2020. Vol. 229. P. 102724. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102724.
8. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope // *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 39, N. 21. P. 1883–1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037.
9. Freeman R., Abuzinadah A.R., Gibbons C. et al. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018. Vol. 72, N. 11. P. 1294–1309. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.079.
10. Yamamoto V., Bolanos J.F., Fiallos J. et al. COVID-19: Review of a 21st century pandemic from etiology to neuro-

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Сайфеева А.А. проводила исследование; Курбанов А.И. отвечал за сбор и анализ результатов; Менделевич Е.Г. — руководитель работы.

Funding. This publication was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Contribution of the authors. Sayfeeva A.A. conducted the research; Kurbanov A.I. was responsible for collecting and analyzing the results; Mendeleevich E.G. was the head of the work.

11. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies // *Clin. Med. (Lond.)*. 2021. Vol. 21, N. 1. P. e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.
12. König M.F., Powell M., Staedtke V. et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -adrenergic receptor antagonists // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, N. 7. P. 3345–3347. DOI: 10.1172/JCI139642.
13. Staedtke V., Bai R.Y., Kim K. et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome // *Nature*. 2018. Vol. 564, N. 7735. P. 273–277. DOI: 10.1038/s41586-018-0774-y.
14. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T. et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease // *JAMA Neurol.* 2019. Vol. 77, N. 8. P. 1018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
15. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report // *eNeurological. Sci.* 2020. Vol. 21. P. 100276. DOI: 10.1016/j.ensci.2020.100276.
16. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offspring // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020. Vol. 7, N. 5. P. e781. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000781.
17. Prandoni P., Anthonie W.A., Martin H. et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1602172.
18. Runser L.A., Gauer R.L., Houser A. Syncope: Evaluation and differential diagnosis // *Am. Family Physician.* 2017. Vol. 95, N. 5. P. 303–312. PMID: 28290647.
19. Agashe S., Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus // *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2018. Vol. 14, N. 4. P. 251–256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251.
20. Milovanovic B., Djajic V., Bajic D. et al. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in the early phase of infec-

tion with SARS-CoV-2 virus // *Front. Neurosci.* 2021. Vol. 15. P. 1–14.

21. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment // *World J. Dia-*

betes. 2018. Vol. 9, N. 1. P. 1–24. DOI: 10.4239/wjd.v9.i1.1.

22. Bissinger A. Cardiac autonomic neuropathy: Why should cardiologists care about that? // *J. Diabetes Res.* 2017. Vol. 2017. P. 5374176. DOI: 10.1155/2017/5374176.

REFERENCES

1. Palma J.A., Kaufmann H. Management of orthostatic hypotension. *Continuum (Minneap. Minn.)*. 2020; 26 (1): 154–177. DOI: 10.1212/CON.0000000000000816.

2. Ricci F., De Caterina R., Fedorowski A. Orthostatic hypotension: Epidemiology, prognosis, and treatment. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66 (7): 848–860. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.06.1084.

3. Kanjwal K., George A., Figueredo V.M. et al. Orthostatic hypotension: definition, diagnosis and management. *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*. 2015; 16 (2): 75–81. DOI: 10.2459/01JCM.0000446386.01100.3.

4. Tzur I., Izhakian S., Gorelik O. Orthostatic hypotension: definition, classification and evaluation. *Blood Pressure*. 2019; 28 (3): 146–156. DOI: 10.1080/08037051.2019.1604067.

5. Ostroumova O.D., Cherniaeva M.S., Petrova M.M., Golovina O.V. Orthostatic hypotension: Definition, pathophysiology, classification, prognostic aspects, diagnostics and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2018; 14 (5): 747–756. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-5-747-756. (In Russ.)

6. Freeman R., Wieling W., Axelrod F.B. et al. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, neurally mediated syncope and the postural tachycardia syndrome. *Clin. Auton. Res.* 2013; 21 (2): 69–72. DOI: 10.1007/s10286-011-0119-5.

7. Gibbons C.H., Freeman R. Delayed orthostatic hypotension. *Auton. Neurosci.* 2020; 229: 102724. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102724.

8. Brignole M., Moya A., de Lange F.J. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur. Heart J.* 2018; 39 (21): 1883–1948. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy037.

9. Freeman R., Abuzinadah A.R., Gibbons C. et al. Orthostatic hypotension: JACC state-of-the-art review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2018; 72 (11): 1294–1309. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.05.079.

10. Yamamoto V., Bolanos J.F., Fiallos J. et al. COVID-19: Review of a 21st century pandemic from etiology to neuro-psychiatric implications. *J. Alzheimer's Dis.* 2020; 77 (2): 459–504. DOI: 10.3233/JAD-200831.

11. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management

strategies. *Clin. Med. (Lond.)*. 2021; 21 (1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896.

12. Konig M.F., Powell M., Staedtke V. et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α -adrenergic receptor antagonists. *J. Clin. Invest.* 2020; 130 (7): 3345–3347. DOI: 10.1172/JCI139642.

13. Staedtke V., Bai R.Y., Kim K. et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome. *Nature*. 2018; 564 (7735): 273–277. DOI: 10.1038/s41586-018-0774-y.

14. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T. et al. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019. *JAMA Neurol.* 2019; 77 (8): 1018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

15. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *eNeurological. Sci.* 2020; 21: 100276. DOI: 10.1016/j.ensci.2020.100276.

16. Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020; 7 (5): e781. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000781.

17. Prandoni P., Anthonie W.A., Martin H. et al. Prevalence of pulmonary embolism among patients hospitalized for syncope. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1524. DOI: 10.1056/NEJMoa1602172.

18. Runser L.A., Gauer R.L., Houser A. Syncope: Evaluation and differential diagnosis. *Am. Family Physician.* 2017; 95 (5): 303–312. PMID: 28290647.

19. Agashe S., Petak S. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Methodist Debaque Cardiovasc. J.* 2018; 14 (4): 251–256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251.

20. Milovanovic B., Djajic V., Bajic D. et al. Assessment of autonomic nervous system dysfunction in the early phase of infection with SARS-CoV-2 virus. *Front. Neurosci.* 2021; 15: 1–14.

21. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes.* 2018; 9 (1): 1–24. DOI: 10.4239/wjd.v9.i1.1.

22. Bissinger A. Cardiac autonomic neuropathy: Why should cardiologists care about that? *J. Diabetes Res.* 2017; 2017: 5374176. DOI: 10.1155/2017/5374176.

ОБ АВТОРАХ

Менделевич Елена Геннадьевна, д.м.н., профессор;

ORCID: 0000-0002-6829-7942;

eLibrary SPIN: 5970-6926;

e-mail: emendel@mail.ru

Сайфеева Алсу Ахметовна, врач-ординатор

Курбанов Артур Идрисович, врач-ординатор

AUTHOR'S INFO

Elena G. Mendeleovich, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: 0000-0002-6829-7942;

eLibrary SPIN: 5970-6926;

e-mail: emendel@mail.ru

Alsu A. Saifeeva, resident doctor

Artur I. Kurbanov, resident doctor