

РИСКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ДОЛГОСРОЧНОЙ ПЕРСПЕКТИВЕ

RISKS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH PRIORED COVID-19 INFECTION IN THE LONG TERM

**E. Vishneva
E. Yegorova**

Summary. The coronavirus disease COVID-19 is a highly contagious infection currently widespread in the world, SARS-CoV-2 virus is the etiological factor of which condition. The long-term effects of SARS-CoV-2 infection after recovery are not yet known despite active research into all aspects of the disease. According to some already available data, SARS-CoV-2 is actively involved in the development of endothelial dysfunction. SARS-CoV-2 and cytokines disrupt the function of vascular endothelial cells in the form of stimulating the release of a large number of proaggregants and vasoconstrictors, which leads to endothelial dysfunction and microvascular damage of various localization. Pulmonary arterial hypertension (PAH) should be one of the most anticipated complications, based on the nature of the pathogenesis of COVID-19 endothelial dysfunction. The endothelial dysfunction plays one of the fundamental roles in the pathogenesis of PAH, which ultimately leads to pulmonary vascular remodeling. There is a description of a number of clinical cases of PAH development after suffering a severe form of COVID-19 associated pneumonia. At this stage, we decided to use the existing medical literature to try to answer the question about the likelihood of developing PAH in patients who did not previously have this clinical condition, against the background of a postponed COVID-19 infection of any severity in a delayed period.

Keywords: COVID-19, endothelial dysfunction, pulmonary artery hypertension, pulmonary vascular remodeling, microvascular damage.

Вишнева Елена Михайловна

Врач-кардиолог высшей категории, д.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет»; главный врач, ООО «Семейная клиника», г. Екатеринбург
e.m.vishneva@mail.ru

Егорова Екатерина Александровна

Врач УЗИ, ГАУЗ СО ГKB № 14, г. Екатеринбург
kaat333@mail.ru

Аннотация. Коронавирусное заболевание COVID-19 представляет собой высококонтагиозную инфекцию, широко распространившуюся в мире, этиологическим фактором которой является вирус SARS-CoV-2. Пока неизвестны отсроченные последствия заражения SARS-CoV-2 после выздоровления. SARS-CoV-2 принимает активное участие в развитии эндотелиальной дисфункции, стимулируя выброс большого количества проагрегантов и вазоконстрикторов, что приводит к микрососудистому повреждению различной локализации. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) может стать одним из наиболее ожидаемых осложнений COVID-19, поскольку в основе ее патогенеза лежит эндотелиальная дисфункция и ремоделированию сосудов. Имеется описание ряда клинических случаев развития ЛАГ после перенесенной тяжелой формы COVID-19 ассоциированной пневмонии. Представлен обзор имеющейся литературы в попытках поиска ответов на вопрос о вероятности развития ЛАГ на фоне перенесенной COVID-19 инфекции в отсроченном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, эндотелиальная дисфункция, легочная артериальная гипертензия, ремоделирование легочных сосудов, микрососудистое повреждение.

Коронавирусное заболевание COVID-19 — это высококонтагиозная инфекция, этиологическим фактором которой является вирус SARS-CoV-2. По данным Всемирной организации здравоохранения, общее число инфицированных составило более 7,1 млн. человек с развитием летального исхода в более чем 400 тыс. случаев (расчетная смертность — 5,7%). Данная инфекция как правило осложняется развитием интерстициальной пневмонии. Люди, имеющие хронические заболевания, более подвержены риску развития тяжелых форм COVID-19 [1, 3].

SARS-CoV-2 принимает активное участие в нарушении функции эндотелия [2, 3]. Эндотелиальные клетки взаимодействуют с тромбоцитами и лейкоцитами, вызывая их адгезию и взаимодействие на участках повреждения сосудов, вызванных воспалением или инфекцией [30]. Эндотелий играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса и роста путем синтеза и высвобождения различных вазоактивных веществ, как сосудорасширяющих (таких как NO и простагландины), а также сокращающих факторы, такие как эндотелин и ангиотензин II [15, 16]. Биосинтез NO эндотелиальными клетками яв-

ляется наиболее важным для поддержания сосудистого гомеостаза. Основным источником циркулирующего NO является эндотелиальная синтаза оксида азота-3 (eNOS3), экспрессируемая в эндотелиальных клетках и тромбоцитах [7, 17].

Признаки и симптомы тяжелой инфекции COVID-19 напоминают клинический фенотип эндотелиальной дисфункции, предполагая взаимные патофизиологические пути [9,10]. Опыт работы с предыдущими типами коронавируса вызвал гипотезы о роли эндотелиальной дисфункции в патофизиологии SARS-CoV-2 (в частности тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома), которые в настоящее время проходят доклинические и клинические исследования. Эндотелиальная дисфункция рассматривается в настоящее время как общий знаменатель множества клинических аспектов тяжелой инфекции COVID-19 [26]. Одновременно с этим поражение вирусом пневмоцитов II типа вызывает прекращение образования сурфактанта и образование фиброза на альвеолярно-капиллярной мембране [8]. Клетки эндотелия с высокой экспрессией АПФ-2 являются клетками-мишенями COVID-19, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и микрососудов. Подавление клеточного АПФ-2, опосредованное SARS-CoV-2, приводит к дисфункции РААС [11]. В нормальных условиях печень выделяет ангиотензиноген, который гидролизуется до ангиотензина I ренином (ангиотензиногеназой) из юкстагломерулярных клеток почек. АПФ, продуцируемый в почках и легких, далее превращает ангиотензин I в ангиотензин II, который затем оказывает вазопротекторный эффект [12]. Во время инфекции SARS-CoV-2 интернализация вируса приводит к подавлению клеточного АПФ2. Следовательно, ангиотензин II накапливается и оказывает пагубные сосудистые эффекты [13].

Диффузное альвеолярное и интерстициальное повреждение, воспаление и обширная активация легочных макрофагов способствует легочной внутрисосудистой коагулопатии [14]. Тромбозы различных локализаций, повреждение почек, легочная эмболия, цереброваскулярные и неврологические расстройства усугубляют повреждение микроциркуляторного русла.

Таким образом, учитывая характер повреждения эндотелия вирусом типа SARS-CoV-2, ЛАГ может стать одним из наиболее ожидаемых осложнений.

Ряд гистологических исследований показал, что у пациентов, умерших от COVID-19, наблюдалось утолщение стенок легочных сосудов, что является одним из важных морфологических признаков развития легочной артериальной гипертензии [9]. В то же время, подобные гистологические находки, связанные с ре-

моделированием легочных сосудов, не были обнаружены у пациентов, умерших от SARS-CoV-1 во время вспышки SARS в 2002–2004 годах или из-за инфекции гриппа H1N1, на основании чего некоторые исследователи полагают, что SARS-CoV-2 является еще одним возбудителем, способным вызывать развитие ЛАГ в будущем [8, 28]. Нарушение регуляции легочного иммунного ответа, такое как подавление экспрессии рецептора АПФ-2, а также измененные адаптивные иммунные ответы, являются потенциальными патофизиологическими механизмами развития ЛАГ при COVID-19 [26, 27].

ЛАГ поражает как женщин, так и мужчин любого возраста, при этом повышенное сопротивление легочных сосудов приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и смерти. Средняя выживаемость пациентов с ЛАГ составляет 2,8 года с момента постановки диагноза (3-летняя выживаемость: 48%) при отсутствии лечения [5, 31]. Даже при доступных в настоящее время методах лечения только 58–75% пациентов с ЛАГ выживают в течение 3 лет [5].

В патогенезе развития ЛАГ эндотелиальная дисфункция играет одну из основополагающих ролей, приводящей в конечном итоге к ремоделированию сосудов [29, 31]. Современные теории патогенеза легочной гипертензии фокусируются на нарушении баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами и развитию вазоконстрикции, в результате чего образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации [5, 31].

В основе этих прогрессирующих легочных сосудистых дефектов лежит нарушение трех основных сигнальных путей: оксида азота (NO), простаглицлина (PGI₂) и тромбоксана A₂ (TXA₂), и эндотелина-1 (ET-1) [5, 22]. Все три процесса играют важную роль в процессе ремоделирования сосудов легких.

ET-1 является ключевым медиатором ЛАГ, вызывая патологические изменения в легких, которые приводят к ремоделированию легочных сосудов [6]. Эффекты ET-1 опосредуются двумя подтипами рецепторов ET, ET_A и ET_B, с которыми ET-1 связывается с высоким сродством [6]. Рецепторы ET_A находятся в гладкомышечных клетках, а рецепторы ET_B расположены как в эндотелиальных клетках, так и в гладкомышечных клетках. ET-1, высвобождаемый из эндотелия, действует в основном на лежащие в основе гладкомышечные клетки, вызывая сужение и пролиферацию сосудов. Кроме того, ET-1 действует на фибробласты, вызывая сокращение, пролиферацию и фиброз, а также на сам эндотелий, вы-

зывая пролиферацию, расширение сосудов (через NO и PGI₂) и сужение сосудов (через тромбоксан A₂) [5, 6].

В целом, ЛАГ развивается в результате нарушения вазодилатации на фоне снижения продукции PGI₂ (дисрегуляция циклооксигеназы-2) и функции NO-синтазы (eNOS) с одновременным вазоконстриктивным и митогенным эффектами активированной системы передачи сигналов ET-1 [5].

Однако, рядом клинических специалистов было высказано предположение, что эндотелиальная дисфункция с ее тромботическими последствиями, наблюдаемая в гипервоспалительной фазе COVID-19, не так тяжело протекает у пациентов с ЛАГ [1, 3]. Как ни странно, специализированные центры по лечению пациентов с ЛАГ в районах, сильно пострадавших от пандемии, не наблюдали значительного увеличения количества пациентов с COVID-19 на фоне уже имеющейся ЛАГ, как они ожидали [3]. Причины данного явления изучаются. Было выдвинуто несколько возможных объяснений данного факта. В первую очередь рассматривалась версия, когда механизмы, специфичные для ЛАГ, способны профилактировать инфицирование COVID-19. В дополнение к патологическим особенностям эндотелиита при COVID-19 известно, рецептор ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ-2), как компонент ренин-ангиотензиновой системы, важен не только для проникновения коронавируса в клетки, но и для его репликации [3, 18, 19]. В свою очередь, АПФ-2, который является ключевым для проникновения SARS-CoV-2 в клетки, подавляется при ЛАГ.

Остается неясным, является ли снижение АПФ-2 при ЛАГ защитным фактором от инфицирования SARS-CoV-2, или напротив, может способствовать повреждению легких при болезни COVID-19. Учитывая тенденцию SARS-CoV-2 инфицировать эндотелий, также было высказано предположение, что аномальный эндотелий в ремоделированных артериях пациентов с ЛАГ может ограничивать репликацию вируса и подавлять цитокиновый ответ, вызванный SARS-CoV-2 [3, 20].

С другой стороны, у пациентов с ЛАГ нарушена сердечно-легочная функция, что может увеличить их риск смерти в случае заражения SARS-CoV-2, в связи с чем эксперты опасаются создавать ложное чувство безопасности для этих пациентов [23].

Другая выдвинутая гипотеза заключалась в том, что, возможно, терапия, направленная на лечение ЛАГ, может иметь некоторый защитный эффект против COVID-19 за счет улучшения функции эндотелия. Ряд исследований показал перекрестную связь между эндотелиновой системой и ренин-ангиотензиновой си-

стемой. Фактически, эндотелин-1 может подавлять экспрессию АПФ-2 в эпителиальных клетках легких, тогда как антагонисты рецепторов эндотелина ингибируют вызванное ангиотензином II сужение сосудов и повреждение легких. Другие исследования показали, что ангиотензин ослабляет действие эндотелина-1 на эндотелиальные клетки, в основном на воспаление и рост. Эндотелин-1 активируется при ЛАГ, и антагонисты рецепторов эндотелина, часто используемые для лечения ЛАГ, могут быть полезны при лечении повреждения легких COVID-19 [3, 21].

Но остается открытым вопрос, будет ли развиваться ЛАГ у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в той или иной форме и не имеющих ее ранее, поскольку предполагается, что SARS-CoV-2 обладает механизмами, которые способствуют патогенезу ЛАГ, и что некоторые люди, инфицированные этим вирусом, становятся восприимчивыми к развитию клинически значимой ЛАГ в будущем.

Имеется описание ряда клинических случаев развития ЛАГ после перенесенной тяжелой формы COVID-19 ассоциированной пневмонии [4, 24, 25].

В качестве примера, при рассмотрении одного клинического случая пациент проделал необычно быстрое развитие легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности после недавней тяжелой пневмонии COVID-19 с синдромом высвобождения цитокинов, которую первоначально успешно лечили метилпреднизолоном и тоцилизумабом [4].

В данной клинической ситуации фигурирует 60-летний пациент, мужчина, с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом в виде инфаркта миокарда и коронарной ангиографии около 7 лет назад, не имевшие в последующем осложнений. Пациент был госпитализирован в отделение интенсивной терапии по поводу тяжелой пневмонии COVID-19 в апреле 2020, находился на ИВЛ с момента поступления. В рамках лечения были назначены цефтриаксон, гидроксихлорохин и низкомолекулярный гепарин в профилактических дозах, поскольку на КТ-ангиографии не было выявлено признаков ТЭЛА. В связи с ассоциированным с COVID-19 пневмонией синдромом высвобождения цитокинов было начато лечение метилпреднизолоном, а затем тоцилизумабом. Пациент был отключен от ИВЛ через несколько дней. В течение 2 недель его выписали в реабилитационный центр на фоне продолжающейся низкотоочной кислородной поддержки.

Через 10 дней после выписки пациент был повторно госпитализирован в отделение интенсивной терапии из-за прогрессирующей одышки и тяжелой гипоксемии,

требующей высокопоточной кислородотерапии. Согласно результатам лабораторных анализов, повторное развитие синдрома высвобождения цитокинов не было зафиксировано (С-реактивный белок 32 мг / л, ферритин 413 мкг/л и D-димер 659 мкг/л). Продолжающееся течение вирусной пневмонии было также исключено (анализ ПЦР SARS-CoV-2 был дважды отрицательным в носоглоточном мазке и бронхоальвеолярной лаважной жидкости). При повторном проведении КТ-ангиографии зафиксировали отсутствие признаков ТЭЛА, однако впервые была выявлено прогрессирующее интерстициальное поражение легких. Признаки декомпенсации сердечной недостаточности и острого коронарного синдрома отсутствовали (включая низкий показатель NT-proBNP и тропонина-T). В первые дни после повторного поступления в отделение интенсивной терапии ухудшилась оксигенация, терапия диуретиками не оказала ожидаемого эффекта. В конце концов, пациент был повторно интубирован. Отрицательный ответ на диуретики и слегка увеличенные зубцы Р на электрокардиографии потребовали дальнейшего кардиологического обследования. При проведении эхокардиографии была подтверждена нормальная функция левого желудочка, наличие клапанных пороков было исключено, но выявлен значительно увеличенный правый желудочек с уплощенной межжелудочковой перегородкой. На основании скорости трикуспидальной регургитации, диаметра и коллапса нижней полой вены, систолическое давление в легочной артерии составило 60–65 мм рт. ст., что указывает на наличие легочной гипертензии [4].

Развитие легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности при отсутствии эмболов на множественных КТ-ангиограммах, скорее всего, было вызвано прогрессирующими паренхиматозными аномалиями

легких в сочетании с микрососудистым поражением легочных артерий. Пациент не относился к группе высокого риска по развитию ЛАГ группы I (идиопатической и наследственной). Кроме того, показания для группы II (из-за заболеваний левых отделов сердца) и группа V ЛГ (из-за неясных или многофакторных механизмов) отсутствовали. Учитывая быстрое проявление симптомов у этого пациента после выздоровления от тяжелой пневмонии COVID-19 может быть вероятной комбинация механизмов ЛАГ III группы (из-за обструктивного или рестриктивного заболевания легких) и IV группы (из-за обструкции легочной артерии). Однако ТЭЛА не была обнаружена при проведении повторной КТ-ангиографии [4].

В данном случае микрососудистое повреждение могло сыграть важную роль в развитии ЛАГ. Ввиду ассоциации COVID-19 с коагулопатией и микрососудистым поражением различной локализации и последующим потенциальным микротромбозом также интерстициальным поражением легких, понимание ЛАГ как осложнения COVID-19 является обоснованным.

Все представленные выше факты указывают на то, что вероятность развития ЛАГ после перенесенной COVID-19 инфекции, достаточно высока. Однако, рутинная диагностика ЛАГ в отсроченном периоде после перенесенной COVID-19 пока не практикуется.

Учитывая имеющиеся на текущий момент материалы, становится понятной необходимость дальнейшего изучения последствий перенесенной инфекции COVID-19, в частности развития легочной артериальной гипертензии, для определения необходимого объема диагностических мероприятий и тактики ведения пациентов в отсроченном периоде.

ЛИТЕРАТУРА

1. Avellanas Chavala M.L. Pulmonary arterial hypertension and COVID-19 DOI: 10.1016/j.medic.2020.05.006
2. Yuichiro J Suzuki 1, Sofia I Nikolaienko 2, Nataliia V Shults 3, Sergiy G Gychka COVID-19 patients may become predisposed to pulmonary arterial hypertension, Med Hypotheses. 2021 Feb;147:110483. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110483. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33444904 PMCID: PMC7787059 DOI: 10.1016/j.mehy.2021.110483
3. Samar Farha, Gustavo A. Heresi. COVID-19 and Pulmonary Arterial Hypertension: Early Data and Many Questions. 202008–1014 ED PubMed: 33258672
4. Christel van Dongen. Unusually Rapid Development of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure after COVID-19 Pneumonia.
5. Norris S.H. Lan, Benjamin D. Massam, Sandeep S. Kulkarni, and Chim C. Lang. Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment Diseases. 2018 Jun; 6(2): 38. Published online 2018 May 16. doi: 10.3390/diseases6020038
6. Olivier Sitbon, Nicholas W. Morrell. Pathways in pulmonary arterial hypertension: the future is here. European Respiratory Review 2012 21: 321–327; DOI: 10.1183/09059180.00004812
7. Horn EM, Chakinala M, Oudiz R, Joseloff E, Rosenzweig EB. Could pulmonary arterial hypertension patients be at a lower risk from severe COVID-19? Pulm Circ 2020;10:2045894020922799.
8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in covid-19. N Engl J Med 2020;383:120–128.
9. Calabrese F, Pezzuto F, Fortarezza F, Hofman P, Kern I, Panizo A, et al. Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of European Pulmonary Pathologists. Virchows Arch 2020;477:359–372.

10. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* 2003;426:450–454.
11. Zhang J, Dong J, Martin M, He M, Gongol B, Marin TL, et al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of angiotensin-converting enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:509–520.
12. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med* 2005;11:875–879.
13. Jia H. Pulmonary angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and inflammatory lung disease. *Shock* 2016;46:239–248.
14. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020;395:1417–1418.
15. Zhang H, Li Y, Zeng Y, Wu R, Ou J. Endothelin-1 downregulates angiotensin-converting enzyme-2 expression in human bronchial epithelial cells. *Pharmacology* 2013;91:297–304.
16. Wenzel RR, Rütthemann J, Bruck H, Schäfers RF, Michel MC, Philipp T. Endothelin-A receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenaline in man. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:151–157.
17. Yusuf H, Montezano AC, Callera GE, Cat AND, Santos RA, Castro CH, et al. Angiotensin 1–7 attenuates endothelin-1-induced endothelial cell inflammation and growth through nitric oxide production and activation of Mas and endothelinB receptors [abstract]. *Hypertension* 2012;60: A258.
18. Chen L, Liu P, Gao H, Sun B, Chao D, Wang F, et al. Inhalation of nitric oxide in the treatment of severe acute respiratory syndrome: a rescue trial in Beijing. *Clin Infect Dis* 2004;39:1531–1535.
19. Keyaerts E, Vijgen L, Chen L, Maes P, Hedenstierna G, Van Ranst M. Inhibition of SARS-coronavirus infection in vitro by S-nitroso-N-acetylpenicillamine, a nitric oxide donor compound. *Int J Infect Dis* 2004;8:223–226.
20. Akerström S, Mousavi-Jazi M, Klingström J, Leijon M, Lundkvist A, Mirazimi A. Nitric oxide inhibits the replication cycle of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Virol* 2005;79:1966–1969.
21. Zamanian RT, Pollack CV Jr, Gentile MA, Rashid M, Fox JC, Mahaffey KW, et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with vasoreactive idiopathic pulmonary arterial hypertension and COVID-19 infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:130–132.
22. Alvarez RA, Berra L, Gladwin MT. Home nitric oxide therapy for COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:16–20.
23. Fernandes TM, Papamatheakis DG, Poch DS, Kim NH. Letter to the editor regarding “could pulmonary arterial hypertension patients be at lower risk from severe COVID-19?”. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020925761.
24. Archer SL, Sharp WW, Weir EK. Differentiating COVID-19 pneumonia from acute respiratory distress syndrome and high altitude pulmonary edema: therapeutic implications. *Circulation* 2020;142:101–104.
25. Lee JD, Burger CD, Delossantos GB, Grinnan D, Ralph DD, Rayner SG, et al. A survey-based estimate of COVID-19 incidence and outcomes among patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impact on the process of care. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:1576–1582.
26. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Ruschitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140–6736(20)30937–5.
27. Steinberg BE, Goldenberg NM, Lee WL. Do viral infections mimic bacterial sepsis? The role of microvascular permeability: a review of mechanisms and methods. *Antivir Res*. 2012;93(1):2–15. doi: 10.1016/j.antiviral.2011.10.01
28. Goeijenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, et al. Review: viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–1696. doi: 10.1002/jmv.23354.
29. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci*. 2013;9(10):1057–1069. doi: 10.7150/ijbs.7502.
30. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol*. 2003;196(3):430–443. doi: 10.1002/jcp.10333.
31. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Клинические рекомендации, 2013

© Вишнева Елена Михайловна (e.m.vishneva@mail.ru), Егорова Екатерина Александровна (kaat333@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»