

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ СИНДРОМЕ ЭЙЗЕНМЕНГЕРА: ВСЕГДА ЛИ ОНА ПРОТИВОПОКАЗАНА?

С.Р. Мравян¹, И.О. Шугинин¹, В.П. Пронина², С.А. Терпигорев²

¹ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии (МОНИИАГ)

²ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского (МОНИКИ)

Описано ведение беременности и родов у женщины с синдромом Эйзенменгера, обусловленным множественными дефектами межжелудочковой перегородки. Обсуждается возможность пролонгирования беременности при этой патологии, предлагаются опорные клинико-лабораторные и инструментальные критерии объективного состояния пациентки, выработанные коллегиально и основанные на индивидуальных особенностях течения заболевания и беременности.

Ключевые слова: беременность, синдром Эйзенменгера, дефект межжелудочковой перегородки.

GESTATION OF PATIENTS WITH EISENMENGER'S SYNDROME: IS IT ALWAYS CONTRAINDICATED?

S.R. Mravyan¹, I.O. Shuginin¹, V.P. Pronina², S.A. Terpigorev²

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology

²M.F. Vladimirsky Moscow Regional Clinical and Research Institute (MONIKI)

The management of gestation and labor in a patient with Eisenmenger's syndrome due to multiple defects of inter-ventricular septum was described. The possibility of gestation prolongation in the patient with the said pathology was discussed, supporting clinical-and-laboratory and instrumental criteria of the objective patient's condition were proposed being worked out collectively and based on the individual course features of the disease and gestation.

Key words: gestation, Eisenmenger's syndrome, defect of inter-ventricular septum.

В 1897 г. австрийский врач Виктор Эйзенменгер впервые описал пациента с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и наличием цианоза. Позже синдромом Эйзенменгера (СЭ) стали называть необратимую тяжелую легочную гипертензию, сопровождающуюся цианозом, с двунаправленным сбросом крови или сбросом справа налево через открытый артериальный проток, дефект межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Частота таких пороков сердца составляет 1,6-12,5 случаев на 1 млн взрослого населения, а в 25-50% при них развивается СЭ [7], причем, как правило, с диффузным цианозом. Отсутствие цианоза при высокой легочной гипертензии обозначается как синдром пре-Эйзенменгера [9].

При СЭ легочная гипертензия протекает с высокой резистентностью сосудов лёгких. Этот феномен является результатом продолжительного подъема давления в лёгочной артерии и облитерации интимы сосудов с их микротромбозированием. Факторами, уско-

ряющими развитие СЭ, служат повышение легочного кровотока и давления в лёгочной артерии, а также наличие гипоксии или гиперкапнии.

Течение беременности у женщин с легочной гипертензией сопряжено с высоким риском материнской смерти. Вызванное беременностью увеличение объема циркулирующей крови и, соответственно, кровотока в лёгких при наличии в них существующего высокого общесосудистого сопротивления приводит к резкой перегрузке правого желудочка. Более того, снижение общего периферического сопротивления и АД, характерное для беременных, усиливает шунт справа налево, выраженность гипоксии и спазм сосудов малого круга кровообращения [17]. Фактором риска в отношении матери, кроме цианоза, является низкая толерантность к физическим нагрузкам (функциональный класс сердечной недостаточности III и выше).

Учитывая важность обсуждаемой проблемы, а также отсутствие согласованных критериев оценки

тяжести состояния при решении пролонгирования беременности ex consilium или категорическом отказе женщины от прерывания беременности, приводим наблюдение ведения и родоразрешения женщины с СЭ, обусловленным множественными ДМЖП.

Больная А. 33 лет, первобеременная, впервые консультирована в МОНИИАГ на сроке беременности 15 недель.

Из анамнеза. В младенческом возрасте диагностирован врожденный порок сердца: множественные ДМЖП (4). Легочная гипертензия. В возрасте 12 лет проведена биопсия легких. В связи с необратимостью изменений сосудов легких от оперативного лечения решено воздержаться. В 1999 г. в связи с тупой травмой живота проведена спленэктомия. В 2009 г. выявлена ВИЧ-инфекция (получает постоянную противоретровирусную терапию), перенесла Lues.

Объективно. Пациентка обычного телосложения, нормостеник. Состояние удовлетворительное. Отмечает умеренную одышку при подъеме на третий этаж. Кожные покровы обычного цвета и влажности. По 5-му межреберью слева и по боковой поверхности живота определяются послеоперационные рубцы. В легких с обеих сторон при перкуссии – ясный легочный звук, при аускультации – дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений – 16 в минуту. Над областью сердца определяется приподнимающий сердечный толчок. Границы сердца расширены влево до срединно-ключичной линии, вправо – на 2 см кнаружи от правого края грудины, верхняя – на уровне третьего ребра. Тоны громкие, ритм правильный. Акцент II тона над легочной артерией. Частота сердечных сокращений – 84 в минуту. Над всей поверхностью сердца, с максимумом по левому краю грудины, выслушивается грубый систолический шум. АД – 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень перкуторно не увеличена.

ЭКГ. Синусовый ритм с частотой сердечных сокращений – 81 в минуту. Полная блокада правой ножки пучка Гиса. Блокада передневерхнего разветвления левой ножки пучка Гиса. Изменения в миокарде левого желудочка (рис. 1).

ЭхоКГ на сроке 15 недель беременности. Конечно-диастолический размер левого желудочка 4,9 см, конечно-систолический размер левого желудочка 3,5 см, правый желудочек расширен до 3,9 см. Ствол легочной артерии расширен до 3,9 см, недостаточность клапана легочной артерии III степени. Определяются множественные дефекты межжелудочковой перегородки (4) диаметром от 9 до 16 мм с перекрестным сбросом крови (рис. 2 и 3).

Допплер-ЭхоКГ. Расчетное систолическое давление в легочной артерии – 50 мм рт. ст. (норма – до 25 мм рт. ст.). Сократительная функция левого желудочка не снижена (фракция выброса 60%).

Изменений в клиническом и биохимическом анализе крови и анализе мочи нет. При пульсоксиметрии SatO₂ составила 94% (норма 98-100%).

Диагноз. Беременность 15 недель. Врожденный порок сердца: множественные ДМЖП (4). Синдром Эйзенменгера. Недостаточность клапана легочной артерии III степени. Сердечная недостаточность II функционального класса. ВИЧ-инфицированная. Lues в анамнезе.

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития РФ от 03.12.2007 №736 «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» при СЭ беременность противопоказана. Однако, учитывая отсутствие цианотической фазы заболевания, признаков сердечной недостаточности III функционального класса (хорошую переносимость физических нагрузок) и ЭхоКГ-при-

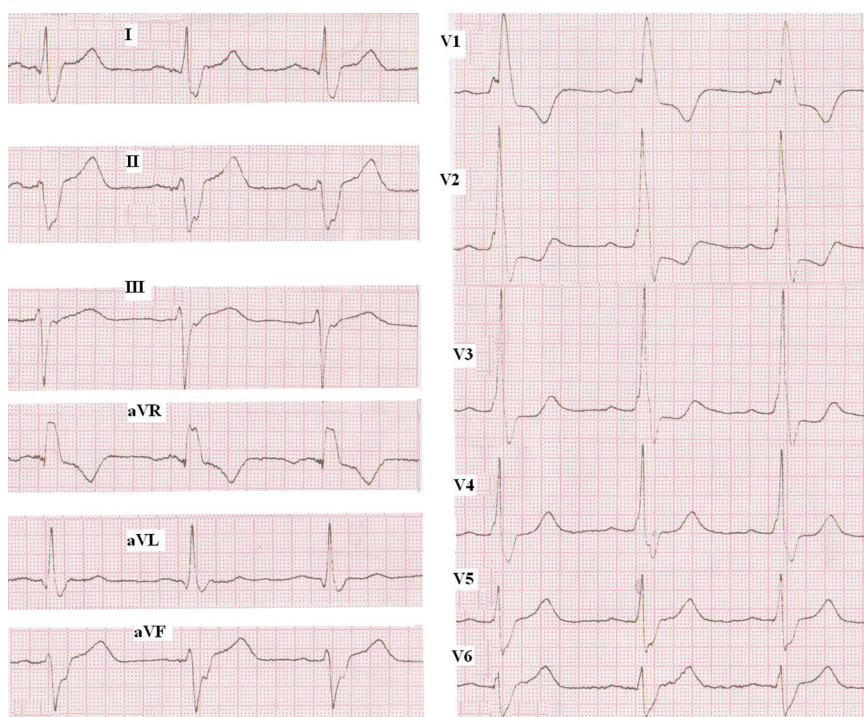


Рис. 1. ЭКГ больной А. 33 лет

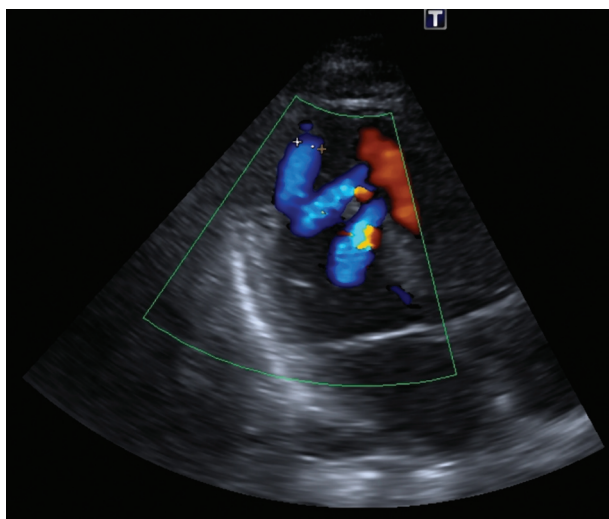


Рис. 2. Цветовая доплер-ЭхоКГ больной А. Спектр шунтового перекрестного сброса через дефекты: левый желудочек – правый желудочек

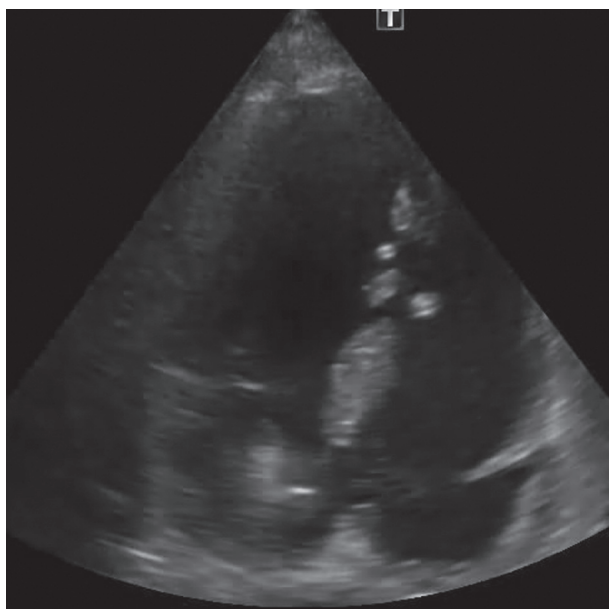


Рис. 3. Четырехкамерное сечение сердца. Видны множественные дефекты в межжелудочковой перегородке

знаков дилатации правого желудочка, сохраненную оксигенацию капиллярной крови по данным пульсоксиметрии, а также настойчивое желание женщины пролонгировать впервые наступившую беременность, принято решение об индивидуальном плане ведения пациентки с возможным родоразрешением по витальному (в отношении матери) показаниям на сроке, близком к доношенности. Опорными клиничко-лабораторными критериями были выбраны:

- клиническая оценка функционального класса сердечной недостаточности;
- еженедельное (или чаще) определение SatO_2 (при значении ниже 85% – принятие консилумом решения о родоразрешении);

– биохимический и клинический анализ крови, анализ мочи;

– ЭхоКГ 1 раз в триместр (по показаниям – чаще) с оценкой размера правого желудочка и выраженности легочной гипертензии (родоразрешение – при увеличении размера правого желудочка до 4,5 см и более и систолическом давлении в легочной артерии выше системного – 100-110 мм рт. ст.).

Назначена курсовая (по 3 недели) терапия рибоксином: по одной таблетке 3 раза в день.

На сроке беременности 23-24 недели пациентка была госпитализирована в наблюдательное отделение роддома г. Одинцово, а на сроке 25 недель переведена в наблюдательное отделение роддома г. Мытищи. Состояние беременной оставалось удовлетворительным, SatO_2 не снижалась. Проводилась терапия фраксипарином 0,3 мг – 2 раза в день подкожно.

18.03.13 на сроке беременности 27-28 недель переведена в терапевтическое отделение МОНИКИ в связи со снижением SatO_2 до 84% и одышкой при незначительной физической нагрузке. 19.03.13 отмечена лихорадка до 39 °С. Состояние тяжелое, кожные покровы обычного цвета и влажности. В легких с обеих сторон дыхание жесткое, выслушиваются влажные мелко- и среднепузырчатые хрипы. Одышка до 20-24 в минуту. Возвышенное положение в постели одышку не уменьшает, что свидетельствует об отсутствии выраженного прогрессирования сердечной недостаточности. Тахикардия до 100 в минуту, в остальном со стороны сердца аускультативная картина прежняя. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1 см. Дизурических явлений нет. Пастозность голеней.

При поступлении. Клинический анализ крови: гемоглобин 134 г/л, эритроциты $3,64 \times 10^{12}/\text{л}$, гематокрит 0,39%, лейкоциты $10,9 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 100 мм/ч. Формула крови не изменена. Анализ мочи: относительная плотность 1030, белок 0,196 г/л, эпителий плоский – большое количество, лейкоциты 40-70 (скопления до 100) в поле зрения.

Рентгенография легких: определяется обогащение легочного рисунка за счет сосудистого компонента, в прикорневых отделах рисунок сгущен. На этом фоне преимущественно в верхних и средних отделах определяются участки инфильтрации легочной ткани. Корни легких структурны, расширены за счет легочных артерий, правый смещен вверх. Сердце расширено в поперечнике в обе стороны. В синусах незначительное количество жидкости. Заключение: рентгенологическая картина двусторонней пневмонии.

ЭхоКГ: незначительное увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка (до 5,4 см), расчетное систолическое давление в легочной артерии около 100 мм рт. ст.

Показатели кислотно-щелочного состояния венозной крови: pH – 7,4; PCO_2 – 40,5 мм рт. ст.; PO_2 – 43,7 мм рт. ст.; SatO_2 – 72,3%; HCO_3^- – 22,1 ммоль/л; BE – 2,2 ммоль/л.

УЗИ плода от 18.03.13: масса – 1,200-1,300 г. Край плаценты выше зева на 2,5-2,7 см. В краевой зоне плаценты определяется ретроплацентарная гематома 4,6×1,2×2,5 см. Заключение: беременность 29 недель, головное предлежание. Синдром задержки роста плода I степени, 1-го типа. Эхографические признаки ретроплацентарной гематомы. Низкое расположение плаценты. Нарушение плодово-плацентарного кровотока.

Консультация акушера-гинеколога. Принимая во внимание небольшой участок отслойки низко расположенной

плаценты (о чем свидетельствуют размеры ретроплацентарной гематомы), отсутствие выраженных признаков страдания плода и кровотечения, тяжесть состояния больной, обусловленную инфекционно-воспалительной экстрагенитальной патологией, и возможность генерализации инфекции при проведении кесарева сечения, а также высокий риск рождения недоношенного ребенка с перинатальной патологией вплоть до его гибели в раннем неонатальном периоде, от родоразрешения на данном этапе было решено воздержаться. Тяжесть состояния больной обусловлена присоединением двусторонней пневмонии и острого пиелонефрита на фоне иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфицированием.

Назначен меропен 2,0 г 2 раза в день капельно, ванкомицин 1,0 г – 2 раза в день капельно, актовегин 200 мг – 2 раза в день капельно, мексидол 2,0 г – 3 раза в день внутривенно; с целью профилактики дистресс-синдрома плода – дексаметазон 4 мг внутримышечно 2 раза в день. На фоне ингаляций кислорода облегчения не отмечает.

На фоне продолжающейся умеренной лихорадки, сохраняющейся аускультативной картины пневмонии в легких и изменений в анализах мочи, а также появления и усиления кровяных выделений из влагалища 27.03.13 пациентка переведена в отделение реанимации МОНИКИ. В тот же день в связи с прогрессирующим отслойки низкорасположенной плаценты родоразрешена операцией кесарева сечения под общим наркозом. Извлечена недоношенная девочка массой 1030 г, ростом 42 см, с оценкой по шкале Апгар 6-7 баллов. Учитывая тяжесть экстрагенитальной патологии (порок сердца, ВИЧ-инфекция) по согласованию с пациенткой выполнена стерилизация. Лактация прекращена использованием бромкрипитина.

Гистологическое исследование плаценты: послед с признаками острой восходящей инфекции в виде гнойного хориоамнионита и мембранита; плацента пониженной массы (с дефицитом до 25% от среднестатистической нормы), ворсинчатое дерево с признаками преждевременного созревания с выраженной облитерационной ангиопатией и эндотелиом крупных ветвей, с распространенным фиброзом стромы вплоть до терминальных ворсин, со слабо выраженным компенсаторным ангиоматозом.

Заключение. Морфологические изменения ворсинчатого дерева могут свидетельствовать о маточно-плацентарной ишемии и сопутствовать хронической плацентарной недостаточности II степени. Ребенок переведен в отделение реанимации неонатального центра г. Балашиха.

В дальнейшем продолжалась антибиотикотерапия в условиях отделений реанимации и терапии МОНИКИ, а также инфекционной больницы г. Одинцово. Через 1,5 месяца после родов пациентка выписана под амбулаторное наблюдение. Через 4 месяца её состояние удовлетворительное (показатели ЭхоКГ соответствуют исходным), ребенок растет и развивается нормально.

В настоящее время большинство авторов при СЭ отмечают высокую материнскую смертность, составляющую от 30 до 50% [19]. На ее уровень оказывает влияние легочная гипертензия и сопутствующий артериосклероз сосудов лёгких со снижением в них перфузии газов. Патологические изменения при СЭ охватывают мелкие лёгочные артериолы и мышечные артерии.

Ведущее значение в развитии легочной гипертензии имеет дисфункция эндотелия, обуславливающая нарушение баланса вазоконстрикторов и вазодилаторов, что вызывает спазм сосудов и активирует эндотелизависимое звено гемостаза. Активация тромбоцитов и воспалительных клеток, вырабатывающих цитокины и другие биологически активные вещества, также имеет большое значение в развитии легочной гипертензии. У таких пациентов в плазме крови определяется повышенный уровень провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах – нарушение метаболизма серотонина, которое обуславливает усиление склонности к тромбообразованию.

При СЭ обструктивное поражение лёгочных сосудов является более серьезным фактором риска в отношении матери, чем цианоз. Физиологическим ответом на развившуюся гипоксемию у женщин с цианозом является полицитемия, которая сопровождается ростом гематокрита более чем на 60%. В условиях низкого кровотока полицитемия вызывает ишемию тканей, а увеличение вязкости крови может вести к тромбозу *in situ*. Кроме того, врожденные пороки сердца, протекающие с цианозом, могут быть связаны с дефицитом множества факторов коагуляции, что повышает риск послеродовых кровотечений.

Исходное состояние нашей беременной характеризовалось отсутствием таких факторов риска, как цианоз и гипоксемия, выраженная сердечная недостаточность, эритроцитоз и повышение уровня гематокрита, а также склонность к кровотечениям. В большей степени ее состояние характеризовалось как синдром пре-Эйзенменгера. Необходимо было учитывать, что на тяжесть состояния и развитие сопутствующих осложнений могло оказать влияние наличие у пациентки приобретенного иммунодефицита.

Больные с СЭ нуждаются в стационарном наблюдении и лечении (часто непрерывном) на протяжении всего периода гестации. Лечение беременных с СЭ может представлять собой трудную задачу. Использование ряда препаратов, вызывающих снижение давления в легочной артерии (ингибитора фосфодиэстеразы-5), силденафила (виагра, ревацио), увеличивающего образование оксида азота эндотелиальными клетками, донатора простациклина – эпопростенола (флолан) и неселективного блокатора эндотелиновых рецепторов (бозентан, траклир), применяющихся при лечении других форм легочной гипертензии, в том числе у беременных, в данном случае было признано нецелесообразным [2, 4, 7, 8, 10, 14, 18, 21]. Приходилось учитывать, что необратимая высокая легочная гипертензия у нашей пациентки не только усиливает перегрузку правого желудочка и вызывает ремоделирование эндотелия артериол малого круга кровообращения, но и способствует сохранению оптимального перфузионного давления в сосудах легких, обеспечивая клинически адекватный уровень оксигенации

крови и тканей организма матери и плода. Нами учитывалось также отсутствие рандомизированных проспективных исследований по использованию вышеперечисленных препаратов у беременных. Рекомендации по их применению основываются на единичных публикациях [7, 14 и др.].

При СЭ не рекомендуется использование антагонистов кальция (уровень доказательства С, класс III) [20]. Лечение диуретиками при развитии сердечной недостаточности проводят крайне аккуратно из-за опасности увеличения гематокрита и снижения сердечного выброса.

У пациенток с легочной гипертензией при отсутствии склонности к кровотечениям показано назначение низкомолекулярных гепаринов в терапевтических дозах, которые способствуют предотвращению микротромбозирования в легочных артериолах [7]. Данная тактика была выбрана в описываемом наблюдении, а терапия низкомолекулярными гепаринами была прекращена в связи с появлением и усилением кровяных выделений из влагалища, свидетельствующих о прогрессировании отслойки низко расположенной плаценты.

В отличие от пациенток с другими формами легочной гипертензии, при СЭ назначение пероральных антикоагулянтов вызывает дискуссии. Учитывая склонность таких пациенток как к кровотечениям, так и к тромбозам, назначение этих препаратов допускается лишь при наличии мерцательной аритмии, механических искусственных клапанов или шунтов. Показанием к терапии пероральными антикоагулянтами может явиться наличие массивной тромбоэмболии лёгочной артерии, отмечаемой у 30% больных с СЭ. Тем не менее ведущие специалисты по данной патологии считают, что даже в этих ситуациях использование пероральных антикоагулянтов крайне нежелательно из-за возможности появления некупирующихся лёгочных кровотечений [20]. Развитие кровохарканья также является жизненно опасным осложнением, требующим соблюдения постельного режима, ограничения двигательной активности и подавления кашлевого рефлекса. Проведение бронхоскопии у таких пациенток противопоказано. При отсутствии клинического улучшения показаны переливания тромбомассы, свежезамороженной плазмы или криопреципитата.

Выраженность гипоксии при СЭ является определяющим фактором неонатального прогноза. Так, при низком насыщении крови кислородом ($\text{SatO}_2 < 85\%$) около 12% детей рождаются живыми, а при $\text{SatO}_2 > 90\%$ этот показатель составляет 92% [17]. Более того, снижение насыщения кислородом менее 60% может служить показанием к кесаревому сечению в условиях кардиохирургического отделения и готовности к искусственному кровообращению [13]. Основываясь на этих данных, обозначенные показатели SatO_2 выбраны нами в качестве опорных критериев.

Чаще всего у пациенток с легочной гипертензией не показано использование ингаляций кислорода, а его длительное применение возможно лишь после получения роста сатурации кислорода в артериальной крови на фоне непродолжительных по времени ингаляций [16]. Обращает на себя внимание тот факт, что у описываемой пациентки на фоне ингаляции кислорода не происходило клинического улучшения.

Поскольку гипоксия, ацидоз и гиперкапния повышают лёгочное сосудистое сопротивление, весьма важен контроль за кислотно-щелочным равновесием и своевременная коррекция нарушений метаболизма внутривенным введением 5% гидрокарбоната натрия. Ацидоз и гиперкарбия увеличивают лёгочное сосудистое сопротивление.

Данные литературы о материнском и перинатальном прогнозе при СЭ весьма противоречивы. По наблюдениям узкопрофильных специалистов, материнская смертность колеблется от 20 до 60% [11, 12, 22].

С.А. Elliot и соавт. [6] сообщают, что при легочной гипертензии беременность является относительно безопасной в случае давления в лёгочной артерии около 40 мм рт. ст. По данным А. Dranenkiene и соавт. [5], из 30 беременностей у 10 матерей с СЭ 12 закончились рождением живых детей, из них 10 родились преждевременно. Одна роженица погибла сразу после оперативного родоразрешения. Длительное наблюдение за остальными выявило у всех пациенток нарастание симптомов сердечной недостаточности.

Е.П. Затилян [1] наблюдала 15 беременных с СЭ. Пять из них умерли от острой сердечной недостаточности в период между 28-й и 32-й неделями беременности, три – после кесарева сечения. В связи с ухудшением состояния в разные сроки у трех больных беременность была прервана. Самопроизвольные роды в условиях барокамеры прошли у четырех больных. Средняя масса новорожденных составила 2100 г. [1].

Описание результатов наблюдений за 44 беременными с СЭ (70 беременностей) приводят N. Gleicher и соавт. [8]. Материнская смертность составила 52%. Наблюдения показали, что успешно закончившаяся предшествующая беременность не являлась предиктором положительного исхода следующей. Высокая частота материнской смертности отчасти была связана с гиповолемией, посттромбоэмболической пневмонией и преэклампсией. Смертью матери закончились 34% родов через естественные родовые пути, три из четырех кесаревых сечений и только один из 14 случаев прерывания беременности. Перинатальная смертность составила 28,3% и была связана с преждевременными родами. Авторы считают, что прогноз при СЭ в отношении матери и плода крайне неудовлетворительный, а прерывание беременности в данной ситуации безопаснее любого другого вида родоразрешения. При этом даже в случае успешных родов смерть матери

может наступить через несколько дней от ухудшения гемодинамики или инфаркта лёгких.

W.S. Avila и др. [3] считают, что вынашивание беременности при СЭ может считаться успешным, хотя из 12 наблюдавшихся женщин две погибли на сроках 23 и 27 недель. Отмечено три спонтанных аборта и одни преждевременные роды на сроке 23 недели.

Ведение родов у пациенток с СЭ сфокусировано на строгое дозирование инфузионной терапии (нагрузки на правый желудочек), коррекцию гиповолемии, электролитного дисбаланса, ацидоза, гипоксемии и аритмии с целью предотвращения ангиоспазма сосудов лёгких и их тромбоза.

Таким образом, беременные с СЭ представляют собой гетерогенную группу, причём при отсутствии цианоза, выраженного снижения оксигенации крови и тканей, клинических или лабораторных признаков кровотечений или тромбозов (так называемый синдром пре-Эйзенменгера) возможно пролонгирование беременности даже при наличии внутрисердечного двунаправленного сброса крови. Особенностью представленного наблюдения явилось сочетание врожденного порока сердца, частичной отслойки низко расположенной плаценты, создававшей угрозу маточного кровотечения, а также иммунодефицита, выразившегося в присоединении инфекционных осложнений (острый пиелонефрит, двусторонняя пневмония, гнойный хориоамнионит). Эти обстоятельства потребовали досрочного оперативного родоразрешения в условиях специализированного медицинского учреждения, оснащенного кардиореанимацией.

Решение о планировании и пролонгировании беременности при СЭ может быть осуществлено ex consilium с выделением опорных клинико-лабораторных и инструментальных показателей, кратности их определения, а также информированности больной о возможности досрочного родоразрешения по витальным показаниям со стороны матери или плода при низкой или экстремально низкой массе новорожденного. Последнее обстоятельство предъявляет повышенные требования к перинатальной службе стационара.

ЛИТЕРАТУРА

1. Затицян Е.П. Врожденные и приобретенные пороки сердца у беременных (Функциональная и ультразвуковая диагностика). М.: Триада-Х, 2004. 304 с.
2. Avdalovic M., Sandrock C., Hoso A. et al. Epoprostenol in pregnant patients with secondary pulmonary hypertension: two case reports and a review of the literature // *Treatm. Respir. Med.* 2004. V.3. P.29-34.
3. Avila W.S., Grinberg M., Snitcowsky R. et al. Maternal and fetal outcome in pregnant women with Eisenmenger's syndrome // *Eur. Heart J.* 1995. V.16. P.460-464.
4. Badalian S.S., Silverman R.K., Aubry R.H., Longo J. Twin pregnancy in a woman on long-term epoprostenol therapy for primary pulmonary hypertension. A case report // *J. Reprod. Med.* 2000. V.45. P.149-152.
5. Dranenkiene A., Opitz C.F., Gumbienė L. et al. Pregnancy in patients with Eisenmenger's syndrome. Experiences from Vilnius 1967-2003 // *Dtsch. med. Wschr.* 2004. V.129, Suppl. 1. S.35-39.
6. Elliot C.A., Stewart P., Webster V.J. et al. The use of iloprost in early pregnancy in patients with pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.* 2005. V.26. P.168-173.
7. Galie N., Manes A., Palazzini M. et al. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome // *Drugs.* 2008. V.68. P.1049-1066.
8. Gleicher N., Midwall J., Hochberger D. et al. Eisenmenger's syndrome and pregnancy // *Obstet. Gynecol. Surg.* 1979. V.34. P.721-741.
9. Hopkins W.E., Waggoner A.D. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger's syndrome // *Am. J. Cardiol.* 2002. V.89. P.34-38.
10. Huang S., DeSantis E.R. Treatment of pulmonary arterial hypertension in pregnancy // *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2007. V.15. P.1922-1926.
11. Kalra P. Vaginal delivery in a patient of Eisenmenger's syndrome // *Indian J. Med. Sci.* 2012. V.66. P.289-291.
12. Katsuragi S., Yamanaka K., Neki R. et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension // *Circ. J.* 2012. V.76. P.2249-2254.
13. Minicucci S., Segala V., Verdecchia C. et al. Safe management of cesarean section in a patient of Eisenmenger's syndrome // *Ann. Card. Anaesth.* 2012. V.15. P.296-298.
14. Molelekwa V., Akhter P., McKenna P. et al. Eisenmenger's syndrome in a 27 week pregnancy – management with bosentan and sildenafil // *Ir. Med. J.* 2005. V.98. P.87-88.
15. Nahapetian A., Oudiz R.J. et al. Serial hemodynamics and complications of pregnancy in severe pulmonary arterial hypertension // *Cardiology.* 2008. V.109. P.237-240.
16. Perloff J.K. Cyanotic congenital heart disease, the coronary arterial circulation // *Curr. Cardiol. Rev.* 2012. V.8. P.1-5.
17. Presbitero P., Somerville J., Stone S. et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus // *Circulation.* 1994. V.89. P.2673.
18. Sitbon O., Badesch D.B., Channick R.N. et al. Effects of the dual endothelium receptor antagonist bosentan in patient with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study // *Chest.* 2003. V.124. P.247-254.
19. Subbaiah M., Kumar S., Roy K.K. et al. Pregnancy outcome in women with pulmonary arterial hypertension: single-center experience from India // *Arch. Gynec. Obstet.* 2013. V.288. P.305-309.
20. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / Galie N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2009. V.34. P.1219-1263.
21. Trojnarzka O., Plaskota K. Therapeutic methods used in patients with Eisenmenger syndrome // *Cardiol. J.* 2009. V.16. P.500-506.
22. Weiss B.M., Hess O.M. Pulmonary vascular disease and pregnancy: current controversies, management strategies, and perspectives // *Eur. Heart J.* 2000. V.21. P.104-115.