

Гранулематоз Вегенера при беременности: терапевтическая дилемма

Марк А. Харбер, Аннет Тсо, Шахрад Таери, Сьюзен М. Так, Эйн Бернс
Центр нефрологии, отделение акушерства и гинекологии,
Королевский свободный госпиталь и университетский колледж
медицинской школы, Лондон, Объединенное королевство

Wegener's granulomatosis in pregnancy: the therapeutic dilemma

Mark A. Harber, Annette Tso, Shahrad Tahery, Susan M. Tuck, Aine Burns

Ключевые слова: беременность, гранулематоз Вегенера, плазмообмен, иммуноглобулин, васкулит.

Введение

Гранулематоз Вегенера (ГВ) представляет собой заболевание с тяжелым клиническим течением и высокой летальностью. В последнее время с введением в практику его лечения комбинации кортикостероидов с циклофосфамидом [1, 2] его прогноз значительно улучшился. Однако циклофосфамид обладает тератогенным действием, и при беременности он относительно противопоказан. Хотя в литературе и имеются сообщения об успешном, без каких-либо отрицательных последствий для плода, применении циклофосфамида при беременности, тем не менее сомнения относительно его тератогенности при введении в течение третьего триместра, а также потенциального риска злокачественного заболевания в отдаленном периоде [3, 4] все еще сохраняются.

Мы представляем случай рецидива ГВ во время второго триместра беременности двойней, зачатой посредством оплодотворения *in vitro* яйцеклетки донора. Клиническая и лабораторная ремиссия была достигнута применением плазмообмена и внутривенным введением иммуноглобулина, а также применением внутрь преднизолона и азатиоприна. Это лечение обеспечило благоприятный исход для матери и ребенка, но у матери тем не менее значительно снизилась функция почек.

С этим наблюдением количество случаев, когда ГВ *de novo* или его обострение документированы во время беременности или в раннем послеродовом периоде, достигает 21 у 18 больных. У 12 из этих 18 больных заболевание было впервые диагностировано во время беременности (у 7 перед родами, у 5 – после родов). В двух случаях рецидивы ГВ возникали далее повторно, во время последующих беременностей.

История болезни

Женщина североευропейского типа, 28 лет. В 1992 г. ее случай демонстрировался как гипофизарный вариант гранулематоза Вегенера [5]. В тот период клиренс креатинина у нее был нормальным, но имелся активный мочевого осадок, и при биопсии почек был выявлен

фокальный некротизирующий гломерулонефрит. Хотя тест на cANCA оставался положительным и после лечения преднизолоном в комбинации с циклофосфамидом, другие маркеры активности ГВ после лечения нормализовались, и через 1 год больная была с успехом переведена на лечение азатиоприном. У нее была диагностирована предшествующая недостаточность яичников, и после того, как стало очевидным, что в течение более 18 месяцев течение ее заболевания остается стабильным, пациентка была включена в программу зачатия с помощью донорской яйцеклетки.

В мае 1996 г. у пациентки была констатирована беременность dizygotной двойней. К 13 неделям беременности отмечено заметное снижение функции почек с повышением уровня креатинина плазмы крови с 90 до 180 мкмоль/л. Клинически рецидив ГВ выявился поражением носовых ходов, суставной и мышечной симптоматики. Биохимические и иммунологические данные также свидетельствовали о рецидиве заболевания. С-реактивный белок (СРБ) был повышен, нарастала протеинурия, был заметно повышен титр антител к протеиназе-3 (около 22 МЕ/мл). Биопсия почки на этом этапе подтвердила активность болезни, о которой свидетельствовали очаговый и сегментарный гломерулонефроз и интерстициальная инфильтрация, которые выявлялись, однако, на фоне значительного склероза и атрофии канальцев. Несмотря на разъяснения относительно опасности продолжения беременности, пациентка выразила желание ее сохранить. При решении вопроса о терапии было решено не применять циклофосфамид в связи с его потенциальной опасностью для плода. Вместо этого были назначены высокие дозы кортикостероидов и доза азатиоприна повышена до 2,5 мг/кг. Одновременно был проведен 5-дневный курс плазмообмена с последующим внутривенным введением иммуноглобулина в течение 5 дней. Лечение привело к стойкой ремиссии, о чем свидетельствовали быстрое исчезновение клинических симптомов, снижение до исходного уровня СРБ и антител к протеиназе-3, а также исчезновение мочевого осадка. К 33-й неделе беременности выявились тромбоцитопения и нарастающая артериальная гипертензия,

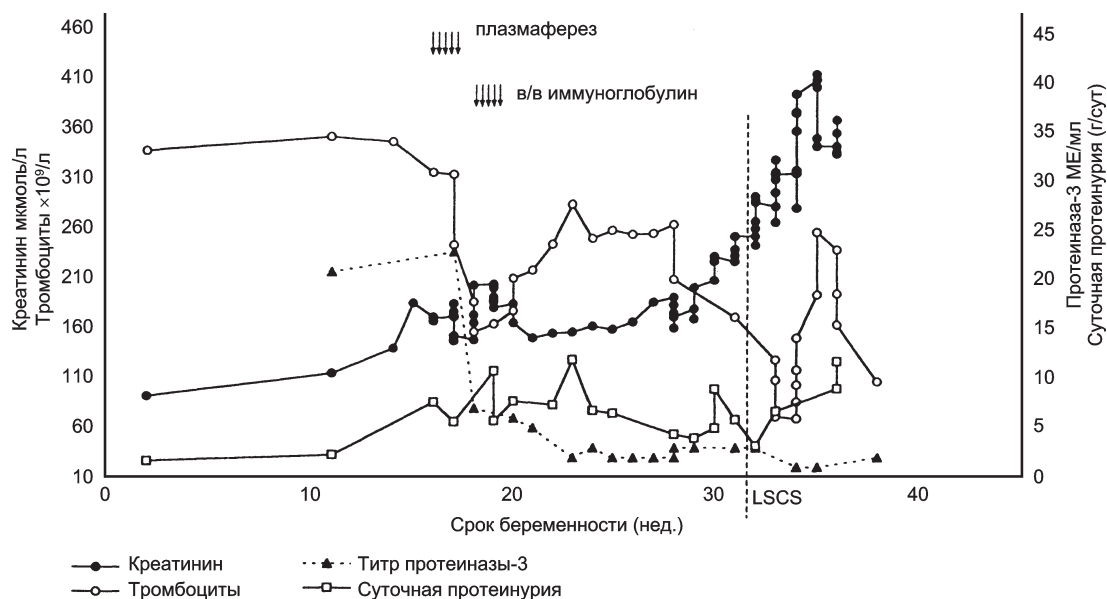


Рис. 1. Лабораторные маркеры до и после родов

которые могли быть объяснены только как проявления преэклампсии, ибо какие-либо клинические и лабораторные признаки рецидива ГВ отсутствовали. В связи с этим было сделано кесарево сечение, завершившееся успешным рождением двух здоровых девочек весом 1,45 и 1,19 кг.

Обсуждение

Представленный случай дополняет уже имеющиеся в литературе описания доказанного ГВ, рецидивирующего или возникающего *de novo* во время беременности либо в раннем послеродовом периоде. Вместе с нашим случаем их становится 21 у 18 пациенток с ГВ [6–20]. У 12 из 18 больных заболевание было диагностировано впервые (*de novo*), причем у 7 из них – во время беременности [6, 8–13], а у 5 – после родов [9, 14–17]. Во всех 9 случаях рецидивов ГВ в связи с беременностью последние развивались после родов [7, 14–16, 18–20]. В двух случаях заболевание рецидивировало во время второй беременности [7, 15]. Хотя общее количество таких описаний мало и они могут быть в известной мере пристрастными, тем не менее из них следует, что чаще всего вспышки болезни приходились на первый и второй триместры беременности со вторым пиком через месяц после родов.

Что касается начального лечения, применявшегося до родов, то в 8 представленных в литературе случаях применялись только кортикостероиды [6–9, 14, 15, 18]. В двух других публикациях использовались только стероиды либо только азатиоприн [10, 16]. 4 больных лечились кортикостероидами и циклофосфамидом [11–13, 19], хотя одна из таких пациенток получала циклофосфамид только за 5 дней до родов [12]. В случае, который мы представили в настоящем сообщении, для лечения были применены как кортикостероиды, так и азатиоприн, плазмообмен и внутривенное введение иммуноглобулина.

У 3 из 9 пациенток, лечившихся только кортикостероидами и/или азатиоприном, беременность была прервана абортom по медицинским показаниям [6, 7,

15], два из которых были сделаны в связи с клиническим ухудшением. В двух других случаях в связи с активностью заболевания возникли спонтанные аборты [14, 18], в обоих этих случаях далее был добавлен циклофосфамид, что способствовало развитию ремиссии. У одной пациентки с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, лечившейся только кортикостероидами, беременность закончилась успешным родоразрешением без отрицательных последствий для матери и ребенка [6]. В одном случае наблюдалось прогрессирование с исходом в терминальную ХПН. О судьбе ребенка в этом случае не сообщалось [8]. Две матери умерли, несмотря на то, что одна из них лечилась после аборта циклофосфамидом [15], а другая получала кортикостероиды и азатиоприн [10].

У всех 4 пациенток, которые до родов лечились комбинацией кортикостероидов и циклофосфамида, беременность закончилась благополучно: родами здоровых детей [11–13, 19]. Правда, одна из этих матерей с этого времени начала лечение диализом [19].

Хотя и нельзя исключить определенную предвзятость литературных публикаций, складывается впечатление, что беременность может предрасполагать к вспышке ГВ. Прецеденты обострения заболевания в связи с беременностью известны при системной красной волчанке [21]. Они описаны также в нескольких случаях синдрома Черг–Страусса, когда он многократно обострялся в связи с повторными беременностями [22–25]. Эти случаи позволяют считать, что таким образом может отвечать на беременность васкулит, поражающий мелкие сосуды. Поэтому мы настаиваем на том, чтобы больные с ГВ в случаях беременности подлежали усиленному наблюдению.

Данные литературы свидетельствуют о том, что обострения ГВ во время беременности создают угрозу жизни пациенток, и их течение сопоставимо по тяжести с наблюдаемым вне беременности. Поэтому такие обострения подлежат агрессивной терапии.

Пациентки, лечившиеся циклофосфамидом, успешно родоразрешались здоровыми младенцами. Однако отдаленное действие циклофосфамида на плод остается

неясным, и риск индуцированного им порока развития оценивается как 16–22% [4].

В представленном в настоящем сообщении случае мы не могли исключить, что применение циклофосфамида представляет собой чрезмерный риск для двойни. Поэтому мы приняли решение лечить рецидив ГВ у нашей пациентки плазмообменом с внутривенным введением иммуноглобулина, что привело к быстрой нормализации «маркеров активности болезни», хотя к концу беременности и произошло снижение функции почек. В литературе имеются сообщения об успешном использовании плазмообмена при беременности с целью лечения разной патологии, чаще всего гемолитико-уремического синдрома/тромботической тромбоцитопенической пурпуры [26, 27], но нам не известны случаи использования этого метода для лечения васкулита при беременности. Точно также иммуноглобулин, хотя и применяется для профилактики неонатальной тромбоцитопении [28, 29], не использовался для лечения васкулита у беременных. Вместе с тем его эффективность при лечении вспышек васкулита была показана [30, 31].

Следует ли предпочесть циклофосфамид в лечении ГВ при беременности или использовать альтернативное лечение, такое, как плазмообмен и иммуноглобулин, остается неясным и является предметом дискуссии. Однако представляется вероятным, что если бесплодие является серьезным последствием действия циклофосфамида, с улучшением результатов лечения васкулитов, поражающих мелкие сосуды, и сокращением курсов циклофосфамида, а также с расширением использования методики искусственного оплодотворения донорской яйцеклетки, отделения, в которых проводится лечение васкулитов, все чаще будут сталкиваться с обострениями этих заболеваний в связи с беременностью. Кроме того, хотя по нашему опыту, как и из наблюдений других авторов [32], следует, что после трансплантации почки беременность может протекать без обострений васкулитов, тем не менее последние описаны у реципиентов аллогенной почки и вне беременности [33]. Отсюда следует, что если беременность предрасполагает к обострениям, то их можно ожидать и у беременных с трансплантированной почкой.

Литература

1. *Fauci AS, Haynes BF, WoUT SM.* Wegener's granulomatosis: prospective and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 76–85.
2. *Honffman GS, Kerr GS, Leavitt et al.* Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med.* 1992; 116: 488–498.
3. *Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.* Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk. Fourth Edition. Baltimore, Williams and Wilkins, 1994; 233–240.
4. *Ramsey-Godman R, Schilling MS.* Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23: 149–167.
5. *Roberts GA, Eren E, Sinclair HD et al.* Wegener's granulomatosis presenting as a sterile pituitary abscess: a report of two cases. *Clin Endocrinol.* 1995; 42: 323–328.
6. *Palit J, Clague RB.* Wegener's granulomatosis presenting during the first trimester of pregnancy. *Br J Rheumatol.* 1990; 29: 389–390.
7. *Pauzner R, Mayan H, Hersbko E, Alcalay M, Farfel Z.* Exacerbation of Wegener's granulomatosis during pregnancy. Report of a case

with tracheal stenosis and literature review. *J Rheumatol.* 1994; 21; 6: 1153–1156.

8. *Oddis CV, Schoolwerth AC, Abt AB.* Wegener's granulomatosis with delayed pulmonary and colonic involvement. *South Med J.* 1984; 77: 1589–1592.

9. *Habib A, MacKay K, Abrons HL.* Wegener's granulomatosis complicating pregnancy. Presentation of two patients and review of the literature. *Clin Nephrol.* 1996; 46: 5: 332–336.

10. *Milford CA, Bellini M.* Wegener's granulomatosis arising in pregnancy. *J Laryngol Otol.* 1986; 100: 475–476.

11. *Luisiri P, Joseph Lance N, Curran JJ.* Wegener's granulomatosis in pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1997; 40: 1354–1360.

12. *Taibot SF, Main DS, Levinson AL.* Wegener's granulomatosis: first report of a case with onset during pregnancy. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 109–112.

13. *Dayoan ES, Dimen LL, Boylen CT.* Successful treatment of Wegener's granulomatosis during pregnancy. *Chest.* 1998; 113: 836–838.

14. *Lima F, Buchanan N, Frees L, Kerslake S, Kbamashta MA, Hughes G.* Pregnancy in granulomatous vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54: 604–606.

15. *M'Rad S, Molla M, Ben Miled K et al.* Wegener's granulomatosis and pregnancy. *Rev Med Interne.* 1989; 10: 69–72.

16. *Cooper KL, Stafford J, Warwack MT.* Wegener's granuloma complicating pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1970; 77: 1028–1030.

17. *Mackworth-Young CG, Morgan SH, Hughes GRV.* Wegener's granulomatosis, onset during puerperium (letter). *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 1314.

18. *Kumar A, Moban A, Gupta R, Singal VK, Garg OP.* Relapse of Wegener's granulomatosis in the first trimester of pregnancy: a case report. *Br J Rheumatol.* 1998; 37: 331–333.

19. *Fields CL, Ossorio MA, Roy TM, Bunke CM.* Wegener's granulomatosis complicated by pregnancy. *J Reprod Med.* 1991; 36: 463–466.

20. *Harrison DFN.* Ear, nose and throat symptoms in subacute Wegener's granulomatosis (letter). *Br Med J.* 1989; 299: 791.

21. *Ruiz-Iratorza G, Lima F, Alves J et al.* Increased rate of lupus flare during pregnancy and the puerperium: a prospective study of 78 pregnancies. *Br J Rheumatol.* 1996; 35: 133–138.

22. *Connolly JO, Lanham JG, Partridge MR.* Fulminant pregnancy-related Churg-Strauss syndrome. *Br J Rheumatol.* 1994; 33: 776–777.

23. *Cornio G, Cramarossa D, DiVagno G, Masciandaro A, Loverro G.* Successful pregnancy in a patient with Churg-Strauss syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995; 60: 81–83.

24. *Ogasawara M, Kajiura S, Inagaki H, Sara H, Aoki K, Yagami Y.* Successful pregnancy in a Churg-Strauss syndrome patient with a history of intrauterine fetal death. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995; 108: 200–202.

25. *Debby A, Tanay A, Zakut H.* Allergic granulomatosis and angiitis (vasculitis) in pregnancy. *Int Arch Allergy Immunol.* 1993; 102: 307–308.

26. *Mokrzycki MH, Ricktes FR, Kaplan AA, Kohn OF.* Thrombotic thrombocytopenia in pregnancy: successful treatment with plasma exchange. *Blood Purif.* 1995; 13: 271–282.

27. *Yossef E, Rose M, Elder A.* Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Am J Hematol.* 1996; 51: 1–6.

28. *Bussel J, Berkowitz RL, McFarland JG, Lynch L, Chitkara U.* Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1988; 319: 1374–1378.

29. *Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, Chitkara U, Berkowitz RL.* Antenatal treatment of neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Obstet Gynecol.* 1992; 80: 67–71.

30. *Jayne DRW, Black CM, Davies M, Fox C, Lockwood CM.* Treatment of systemic vasculitis with pooled intravenous immunoglobulin. *Lancet.* 1991; 337: 1137–1139.

31. *Jayne DRW, Lockwood CM.* Pooled intravenous immunoglobulin in the management of systemic vasculitis. *Adv Exp Med Biol.* 1993; 336: 469–472.

32. *Biesenbach G, Stoger H, Zazgornik J.* Successful pregnancy of twins in renal transplant patient with Wegener's granulomatosis. *Nephrol Dial Transplant.* 1991; 6: 139–140.

33. *Rosenstein ED, Ribot S, Ventresea E, Kramer N.* Recurrence of Wegener's granulomatosis following renal transplantation. *Br J Rheumatol.* 1994; 33: 869–871.