

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

Krono liga ir nėštumas. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Crohn's Disease and Pregnancy. Clinical Case and Literature Review

Studentė: **Gintarė Elžbieta Lingytė**, VI kursas, 2 gr.

**Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir
chirurgijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Ieva Stundienė

Klinikos vadovas

Prof. habil. dr. K. Strupas

2022-05-19

gintare.lingyte@mf.stud.vu.lt

TURINYS

| | |
|---|----|
| SANTRAUKA | 2 |
| SUMMARY | 3 |
| ĮVADAS | 4 |
| DARBO TIKSLAI IR UŽDAVINIAI | 5 |
| KLINIKINIS ATVEJIS..... | 6 |
| APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA | 9 |
| KRONO LIGOS ĮTAKA NĖŠTUMO EIGAI | 10 |
| NĖŠTUMO ĮTAKA KRONO LIGOS EIGAI | 12 |
| MEDIKAMENTINIO GYDYMO POVEIKIS NĖŠTUMUI | 12 |
| IŠVADOS IR PASIŪLYMAI | 15 |
| LITERATŪROS SĄRAŠAS | 16 |

SANTRAUKA

Įvadas. Krono liga – tai lėtinė uždegiminė žarnų liga, galinti pažeisti bet kurią virškinamojo trakto dalį. Krono ligos išsivystymui įtakos turi genetinė predispozicija, žarnyno mikrofloros ypatumai, gyvenimo būdas, aplinkos faktoriai, lemiantys neadekvatų žarnyno gleivinės imuninį atsaką ir epitelio barjerinės funkcijos sutrikimą.

Darbo tikslai ir uždaviniai. Aptarti Krono ligos įtaką nėštumui bei nėštumo įtaką Krono ligai, pateikti galimas Krono ligos prevencines priemones planuojant nėštumą ir aptarti savo pasiūlymus.

Klinikinis atvejis. Pristatomas klinikinis atvejis apie 34 metų besilaukiančią moterį, kuri 2018 metais, atsiradus spazminiams pilvo skausmams, kreipėsi gastroenterologo konsultacijai, kreipimosi metu – 8 savaitių nėštumas. Prieš 5 metus diagnozuota Krono liga, lėtinė erozinė gastropatija ir anemija dėl malabsorbcijos sindromo, gydyta mesalazinu, azatioprinu, prednizolonu, omeprazoliu ir geležies preparatais. Prieš metus pacientė nutraukė gydymą, prieš 2 savaites atsinaujinus pilvo skausmams, pradėjo vartoti mesalaziną. Kreipimosi metu nustatyti klubinės žarnos sienelių sustorėjimai, anemija. Nuspręsta tęsti Krono ligos gydymą mesalazinu, įtraukti trumpą prednizolono kursą, atnaujinti azatioprino skyrimą. Esant 30 savaitių nėštumui pacientė, dėl stiprių pilvo skausmų, kreipėsi pakartotinai. Akušerinių patologijų nestebėta. Nustatyti infiltraciniai pakitimai dešinėje klubinėje srityje, klubinės žarnos spindžio susiaurėjimas, plonųjų žarnų

nepraeinamumo požymiai. Atlikta skubi laparotominė operacija, ileocekalinio kampo rezekcija dėl gangreninio perforavusio apendicito ir peritonito. Suėjus gimdymo terminui, cezario pjūvio operacijos metu gimė 3800 g svorio, 54 cm ūgio naujagimis, pagal Apgar įvertintas 9/10.

Išvados ir pasiūlymai. Planuojant nėštumą, pageidautina bent 6 mėnesių Krono ligos remisija. Rekomenduojama tęsti gydymą, vengti streso, įtraukti vitamino D ir folio rūgšties profilaktiką, sumažinti skaidulinių medžiagų, riebalų, laktozės suvartojimą.

Raktažodžiai: Krono liga, uždegiminės žarnų ligos, nėštumas.

SUMMARY

Introduction. Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease that can affect any part of the digestive tract. Crohn's disease might be caused by genetic predisposition, peculiarities of the intestinal microflora, lifestyle, environmental factors. It leads to inadequate intestinal mucosal immune response and impaired epithelial barrier function.

Objectives. To discuss the impact of Crohn's disease on pregnancy and the impact of pregnancy on Crohn's disease, to present and discuss possible preventive measures for Crohn's disease when planning pregnancy.

Case report. A clinical case is about a 8 weeks pregnant 34-year-old woman suffering abdominal pain. Crohn's disease, chronic erosive gastropathy, and anemia due to malabsorption syndrome were diagnosed 5 years ago. She was treated with mesalazine, azathioprine, prednisolone, omeprazole, and iron supplements. The patient discontinued treatment a year ago. 2 weeks ago due to abdominal pain resumed mesalazine treatment. After inspection was decided to continue Crohn's disease treatment with mesalazine, azathioprine and a short course of prednisolone. At 30 weeks of gestation patient arrived to hospital due to severe abdominal pain. No obstetric pathologies were observed. Infiltrative changes in the right iliac region, narrowing of the iliac lumen, signs of small intestinal obstruction were found. During the urgent laparotomy surgery, the ileocecal angle was removed. At maturity, a newborn weighing 3,800 g and 54 cm tall was born during caesarean section, rated 9/10 by Apgar scale.

Conclusions and suggestions. Remission of Crohn's disease for at least 6 months is recommended when planning a pregnancy. It is recommended to continue treatment, to avoid stress, use vitamin D and folic acid supplements, reduce the intake of fiber, fat and lactose.

Key words. Crohn's disease, inflammatory bowel disease, pregnancy.

ĮVADAS

Pirmą kartą Krono ligą 1932 metais aprašė Burril Crohn, Leon Ginzberg ir Gordon D. Oppenheimer. Iki tol, bet koks žarnyno sutrikimas buvo laikomas žarnyno tuberkolioze. Krono liga – tai lėtinė uždegiminė žarnų liga, kuri gali pažeisti bet kurią virškinamojo trakto dalį. Dažniausiai ji pažeidžia distalinę klubinės žarnos dalį (1). Ši liga yra diagnozuojama nuo 3 iki 20 atvejų 100 000 žmonių ir yra dažnesnė išsivysčiusiose šalyse ir urbanizuotose vietovėse: vakarų Europos, Šiaurės Amerikos valstybėse. Šiek tiek dažniau Krono liga suserga moterys ir aškenazių žydų kilmės atstovai (2). Teigiami šeiminiai anamnezė 3-5% padidina riziką susirgti Krono liga pirmos eilės giminaičiams (3). Lietuvoje sergamumas Krono liga yra mažesnis nei vakarų valstybėse, tačiau kiekvienais metais vis didėja (4). Krono ligos išsivystymui įtakos turi ne tik genetinė predispozicija, žarnyno mikrofloros ypatumai, bet ir gyvenimo būdas bei aplinkos faktoriai, pateikti 1 paveiksle, kurie lemia neadekvatų žarnyno gleivinės imuninį atsaką ir epitelio barjerinės funkcijos sutrikimą (5).



1 paveikslas. Aplinkos rizikos faktoriai, turintys įtakos Krono ligos atsiradimui (6).

Ši uždegiminė žarnų liga pasireiškia virškinamojo trakto transmuraliniu granuliaciniu uždegimu. Būdingas lėtinis viduriavimas, pilvo skausmas, kūno svorio mažėjimas, kraujavimas iš virškinamojo trakto, karščiavimas. Klinikiniai požymiai gali būti tokie kaip: blyškumas, kacheksija, jautrumas pilvo srityje, gali vystytis fibrozė, striktūros, perianaliniai įtrūkimai, fistulės ar abscesai, mikroperforacijos. Dažniausios ligos komplikacijos yra žarnų nepraeinamumas, abscesai, perforacija, gali pasireikšti ir ekstraintestinės komplikacijos – akių, sąnarių, odos uždegimo pasireiškimas (3).

Krono liga gali pasireikšti įvairiose virškinamojo trakto dalyse, jos aktyvumas ir sunkumas eigoje gali kisti, aktyvią ligos formą gali keisti remisija. Taikant ilgalaikį gydymą apie 50% sergančiųjų pasieks remisiją 5-ių metų laikotarpiui, iš kurių 45% artimiausius metus nepasireikš aktyvi ligos forma, 35% patirs vieną arba du ligos recidyvus ir 11% asmenų, kuriems buvo diagnozuota Krono liga, išliks lėtinė aktyvi ligos forma. Krono liga gali būti diagnozuojama bet kuriame amžiuje, tačiau visgi dažniausiai nustatoma jauname, 18-35 metų amžiuje, (1) ženkliai blogindama gyvenimo kokybę, paveikdama ne tik žmogaus produktyvumą, fizinį aktyvumą, bet ir socialinį gyvenimą, emocinę būklę ir seksualinį gyvenimą (7).

Didžiąją dalį, pirmą kartą diagnozuotos ligos pacientų, sudaro vaisingo amžiaus moterys. Remisijos metu vaisingumo rodikliai išlieka įprasti. Pageidautina, kad ruošiantis pastoti, būtų sulaukiama bent 6-is mėnesius trunkančios remisijos. Moterims, kurios pastojo remisijos metu ar esant lengvai aktyviai ligos formai nėštumo eiga dažniausiai būna sklandi. Esant aktyviai ligos formai apvaisinimo ar nėštumo metu, komplikacijų rizika didėja. Didėja persileidimo galimybė, vaisiaus augimo suletėjimas, vystymosi sutrikimai, priešlaikinio gimdymo ar negyvagymio rizika (1).

DARBO TIKSLAI IR UŽDAVINIAI

Šio darbo tikslai ir uždaviniai yra apžvelgti klinikinį atvejį, aptarti kokią įtaką Krono liga turi nėštumui bei aptarti nėštumo įtaką Krono ligai, pateikti galimas Krono ligos prevencines priemones planuojant nėštumą ir aptarti savo pasiūlymus bei apžvelgti pasaulinę literatūrą šiomis temomis.

KLINIKINIS ATVEJIS

34 metų moteris 2018 metų spalio mėnesį kreipėsi į Vilniaus Universitetinės ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) gastroenterologo konsultacijai dėl prieš tris savaites prasidėjusių ir besitęsiančių spazminių skausmų visame pilve, dvi savaites karščiuoja subfebriliai. Prieš 5 metus diagnozuota Krono liga, gydyta mesalazinu ir azatioprinu. Prieš metus pacientė pati nutraukė Krono ligos medikamentinį gydymą. Prieš dvi savaites, atsiradus pilvo skausmams, vėl pradėjo vartoti mesalaziną. Kreipimosi metu yra 8 savaičių nėštumas.

2013 metais lapkričio mėnesį, virškinimo sistemos ir inkstų sonoskopijos tyrimo metu, stebėtos pavienės erozijos skrandžio prievartės srityje, atlikus videoezofagogastroduodenoskopiją, nustatyta limfadenopatija dešinėje klubinėje srityje. Bendrajame kraujo tyrime hemoglobino koncentracija 95 g/l (norma moterims: 120-160 g/l). Diagnozuota lėtinė erozinė gastropatija ir anemija dėl malabsorbcinio sindromo. Paskirtas gydymas mesalazinu, prednizolonu, omeprazoliu ir geležies preparatais.

2014 metų kovo mėnesį, atlikus dubens organų magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimą, stebėtas terminalinės klubinės žarnos ilgame segmente sienelių sustorėjimas, galimas dėl uždegiminių pakitimų, kirmėlinės ataugos distalinės dalies antriniai uždegiminiai pakitimai ir skysčio pėdsakai tarp žarnų kilpų distalinėje ileocekalinėje srityje bei mažajame dubenyje. Tęsiamas paskirtas gydymas.

2018 metų spalio mėnesį pacientei 8 sav. nėštumo metu, kreipiantis gastroenterologo konsultacijai dėl spazminių pilvo skausmų, paskirti laboratoriniai tyrimai bei instrumentinis tyrimas: pilvo organų echoskopija – įvertinti kepenis, dešinę ileocekalinę sritį. Išvados atlikus pilvo ultragarsinį tyrimą: kepenys be pakitimų, laisvo skysčio pilvo ertmėje nematyti, distalinio ileum segmento ir ileocekalinės srities žarnos sienelių uždegiminiai pakitimai, ileocekaliniame segmente sienelės sustorėjusios iki 7 mm, matomi pavieniai reakciniai sritiniai limfmazgiai iki 8 mm. Laboratoriniuose tyrimuose: C-reaktyvusis baltymas (CRB) 15 mg/l (dinamikoje didėja), bendrajame kraujo tyrime hemoglobino koncentracija 110 g/l – anemija, leukocitų, trombocitų koncentracija normos ribose. Konsiliumo metu aptarus pacientę, nuspręsta tęsti gydymą mesalazinu 3 g/d., papildomai skiriant trumpą prednizolono kursą 20 mg/d. 1 savaitę, vėliau mažinti po 5 mg kas 10 dienų), atnaujinti azatioprino skyrimą 100 mg 1 k./d.

Pacientė 2019 metų sausio mėnesį konsultuota akušerio ginekologo, siekiant įvertinti vaisiaus vystymąsį. Atlikus ultragarsinį tyrimą, vaisiaus vystymosi anomalijų

nestebėta, fizinis išsivystymas atitinka gestacijos laiką, 19 sav. Skirta tolesnė ambulatorinė priežiūra.

Esant 24 sav. + 4 d. nėštumui, 2019 metų vasario 7 dieną, pacientė kreipėsi į skubios pagalbos priėmimo skyrių dėl stiprių pilvo skausmų, ypač išreikštų po dešiniu šonkaulių lanku. Skausmą vertino 8-9 balais, pykino, vėmė. Tuštinimasis retesnis, sumažėjęs, dujos užsilaiko, skausmas pavalgius bambos srityje. Vaisiaus judesius jautė gerai. Apžiūrėta akušerio ginekologo, atlikus pilvo ultragarsinį tyrimą akušerinė patologija nestebėta. Konsultuota pilvo chirurgo: bendra būklė patenkinama, išreikštas ascitas. Pilvo ultragarsinio tyrimo metu kepenys nepadidėjusios, dešiniojoje skiltyje matomi aiškių ribų hiperechogeniški židiniai iki ~13 mm dydžio, panašūs į hemangiomas. Kontūrai lygūs, kampai aštrūs. Tulžies pūslė normalaus dydžio. Sieneleje matomi ovalūs izoechogeniški gleivinės sustorėjimai, labiausiai panašūs į polipus (iki ~4 mm dydžio). Tulžies latakai neišplėsti, bendrasis tulžies latakas (BTL) ~3 mm. Laisvo skysčio pilve nematyti. Ileocekalinėje srityje matoma sustorėjusi storosios ir plonosios žarnos sienelė iki ~5 mm su registruojama aktyvuse kraujotaka. Atlikus pilvo magnetinio rezonanso tomografiją stebėtos sustorėjusios ileocekalinės srities žarnų sienelės, apendicitui būdingi pakitimai nestebėti. Pacientė konsultuota VUL SK gastroenterologo, tęsiamas gydymas mesalazinu, azatioprinu, skirtas drotaverinas 40 mg vakare, omeprazolis 20 mg 2 k./d., dinamikoje kartoti bendrą kraujo tyrimą, stebėti CRB koncentraciją. pacientę stebėti dinamikoje, sustiprėjus pilvo skausmui pakartotinai kreiptis į priėmimo skyrių.

30-ta nėštumo savaitė: praėjus mėnesiui po pacientės kreipimosi į priėmimo – skubios pagalbos skyrių, 2019 metų kovo 8 dieną pacientė pakartotinai kreipėsi dėl stipraus pilvo skausmo. Remiantis apžiūros duomenimis, laboratoriniais tyrimais, pilvo organų sonoskopija ir pilvo magnetinio rezonanso tomografija, moteriai nustatyti infiltraciniai pakitimai dešinėje klubinėje srityje, klubinės žarnos spindžio susiaurėjimas ileocekalinės jungties srityje - plonųjų žarnų nepraeinamumo požymiai. Atlikta skubi laparotominė operacija, ileocekalinio kampo rezekcija dėl gangreninio perforavusio apendicito ir peritonito. Skirta antibiotikoterapija Sol. Amoksiklavi 1,2 g 1 k./d., Sol. Metronidazoli 500 mg 1 k./d. 4 dienas, antiemetikai, stresinių opų profilaktinis medikamentinis gydymas, skysčių infuzijos, elektrolitų korekcija, nuskausminimas Sol. Morphini, taikoma dieta.

Histologinio tyrimo išvados: galutinė patologijos diagnozė: Krono liga: terminalinis ileitas ir aklosios žarnos transmuralinis lėtinis kolitas su aftinėmis opomis, abscedavimu, perforacija ir lokaliu peritonitu, reaktyvi limfadenopatija.

Mikroskopinis aprašymas: ilecekalinis kampas su giliomis aftinėmis, raumeninį sluoksnį penetruojančiomis opomis, supamomis santykinai negausių limfoidinių folikulų ir histiocitų agregatų. Riebaliniame audinyje ir raumeniniame sluoksnyje - nereguliariai riboti abscesai su perforacija ir gausiu fibrino - neutrofilų apnašu serozuotame paviršiuje su mezotelio reakcija. Klinikinė diagnozė: ūminis gangreninis apendicitas su perforacija, periapendikuliarinis abscesas, mechaninis žarnų nepraeinamumas, peritonitas.

Bendrai būklei gerėjant, išlieka pykinimas ir vėmimas vartojant skysčius. Nėštumas vystosi palankiai, fizinis vaisiaus išsivystymas atitinka gestacijos laiką, 30 sav. +3 d., vaisiaus padėtis išilginė, galvinė pirmeiga. CRB 134 mg/l. Uždegiminiai rodikliai dinamikoje mažėjantys, karščiavimas nestebimas, hemodinamika stabili, pilvas minkštas, neskausmingas, be peritonito požymių, pacientė patenkinamoje būklėje išrašoma ambulatoriniam gydymui. Rekomenduojama šeimos gydytojo, akušerio ginekologo priežiūra, gastroenterologo konsultacija planine tvarka. Rekomenduojama tęsti paskirtą gydymą dėl Krono ligos.

2019 metų gegužės 29 dieną, suėjus gimdymo terminui, atsižvelgiant į vaisiaus sėdmenų pirmeigą, esant nepasiruošusiems gimdymo takams gimdymui, nėštumas užbaigtas planinės retroperitoninės cezario pjūvio operacijos metu. Gimė vyriškos lyties naujagimis, 3800 g svorio, 54 cm ūgio, pagal Apgar įvertintas 9/10. Pooperacinė eiga sklandi.

Praėjus dviems mėnesiams po atliktos cezario pjūvio operacijos, planinio apsilankymo pas gastroenterologą metu, paskirta magnetinio rezonanso tomografijos enterografija su kontrastu, siekiant įvertinti plonąją žarną Krono ligos dinamikoje, po nėštumo metu atliktos vidurinės laparotomijos dėl perforavusio apendicito ir skiriant tolesnį gydymą.

Atlikus plonosios žarnos magnetinio rezonanso tomografiją, matomos padidėjusios kepenys, deš. skiltis ~174 mm. Kepenų kontūras lygus. S5 matomas ~7 mm T2 hiperintensinis homogeniškai kontrastinę medžiagą (k/m) kaupiantis židinis, išlaikantis k/m vėlyvojoje fazėje – panašus į hemangiomą. Intrahepatiniai ir ekstrahepatiniai tulžies latakai neprasiplėtę. Kairio inksto apatiniame 1/3 ~4 mm cista. Inkstų kolektorikos neprasiplėtusios. Plonosios ir storosios žarnos sienelės nesustorėjusios, difuzijos restrikcijos, spindžio susiaurėjimų nematyti. Tarpžarninių fistulių ar abscesų nestebima. Pasaito limfmazgiai (l/m) nepadidėję. Pilve padidėjusių l/m, laisvo skysčio nematyti, stebimi laisvo skysčio pėdsakai dubenyje. Išvados: būklė po ileocekalinio kampo

rezekcijos. Plonosios ir storosios žarnos sienelėse patologinių pakitimų nestebima. Kepenų S5 hemangioma. Kairiojo inksto cista. Gimdos kaklelio retencinės cistos.

APTARIMAS IR LITERATŪROS APŽVALGA

Literatūros paieška ir atranka buvo atliekama Pubmed duomenų bazėje. Išanalizavus rastus šaltinius, atrinkti ir pasirinkti darbo temos analizei tinkamiausi šaltiniai.

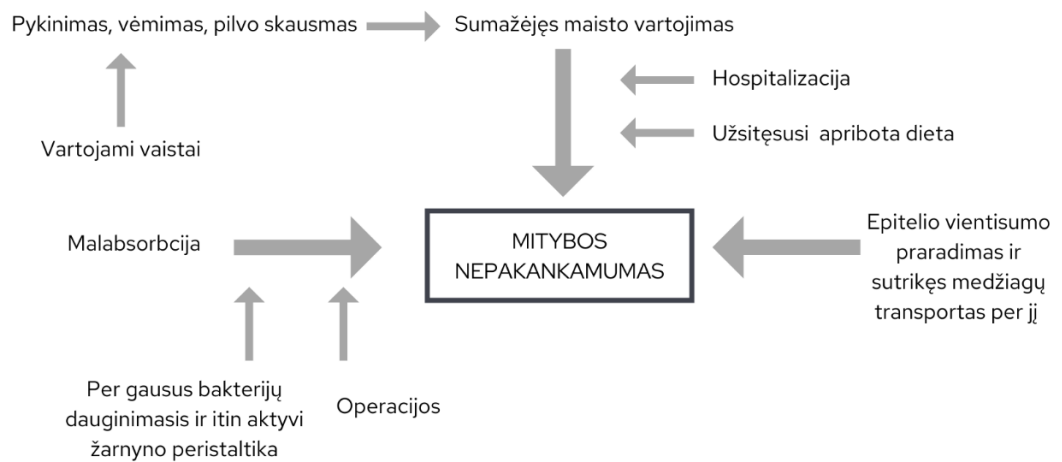
Uždegiminės žarnų ligos kiekvienais metais vakarų šalyse paveikia vis daugiau jaunų, reprodukcinio amžiaus žmonių (8), tai tapo tikru iššūkiu visame pasaulyje (9). Laikomasi nuomonės, kad Krono ligos atsiradimą sąlygoja trys pagrindiniai aspektai: genetinis polinkis, aplinkos veiksniai ir žarnyno mikrofloros ypatumai, lemiantys neadekvatų žarnyno gleivinės imunų atsaką ir epitelio barjerinės funkcijos pažeidimą. Apie 12% pacientų turi šeiminingą Krono ligos anamnezę (10), o aškenazių kilmės žydai turi net 3-4 kartus didesnę riziką, nei ne žydų kilmės žmonės, susirgti Krono liga (5), tuo tarpu azijiečių ir afrikiečių kilmės atstovų sergamumas Krono liga yra ženkliai mažesnis (11). Genomo tyrimų metu nustatyti daugiau nei 200 alelių, susijusių su uždegiminių žarnų ligų atsiradimu, iš kurių 37 yra specifiski Krono ligai (12). Nustatyta, kad didelę įtaką ligos išsivystymui turi vakarietiškas gyvenimo būdas (13). Rūkantys asmenys turi du kartus didesnę riziką susirgti Krono liga nei žmonės, kurie niekada nevartojo tabako gaminių. Rizika, susijusi su rūkymu, trunka dar keletą metų po tabako atsisakymo (14). Dar viena rizikos grupė yra asmenys, persirgę žarnyno infekcijomis, tokiomis kaip salmoneliozė ir kampilobakteriozės sukeltas gastroenteritas (15). Pacientai, kuriems buvo atlikta apendektomija, net 20 metų po apendicito rezekcijos operacijos, yra padidintos rizikos grupėje susirgti Krono liga (16). Antibiotikų vartojimas vaikystėje taip pat lemia didesnę riziką (17), kaip ir medikamentų, tokių kaip nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, aspirinas, peroraliniai kontraceptikai, vartojimas (5). Atliktų tyrimų duomenimis, pacientai, patiriantys ilgalaikį stresą ar sergantys depresija yra padidintos rizikos grupėje sirgti uždegiminėmis žarnų ligomis (18). Veiksniai, mažinantys riziką sirgti Krono liga: naminių gyvūnų laikymas, gausus skaidulinių medžiagų vartojimas (19), yra duomenų, kad normalios vitamino D koncentracijos palaikymas teigiamai veikia įgimtą imunitetą, kuris dalyvauja Krono ligos patogenezėje (20), svarbus fizinis aktyvumas, pastebėta, kad vaikai, kurie buvo maitinami motinos pienu, augę daugiavaikėje šeimoje turi mažesnę polinkį sirgti uždegiminėmis žarnų ligomis (19).

Diagnozuota Krono liga reikalauja ilgalaikio gydymo, kuris gali trukti visą gyvenimą. Ligos paūmėjimus keičia remisijos epizodai, kuriuos siekiama išlaikyti, išvengiant ligos recidyvo ir komplikacijų. Stebimas didesnis sergamumas jauname amžiuje, moterys serga kiek dažniau nei vyrai (21). Kadangi liga dažniausiai paveikia vaisingo amžiaus moteris, pacientai, planuojantys nėštumą, turėtų būti konsultuojami juos prižiūrinčio gastroenterologo, kuris informuotų apie galimas rizikas, rekomendacijas dėl tolesnio medikamentinio gydymo prieš pastojant ir nėštumo metu (22). Uždegiminių žarnų ligų ir nėštumo sąveika yra dvikryptė, viena būklė veikia kitą ir atvirkščiai (23).

KRONO LIGOS ĮTAKA NĖŠTUMO EIGAI

Moterys, sergančios Krono liga, neturi padidintos įgimtų anomalijų rizikos vaisiui, tačiau padidėja priešlaikinio gimdymo, mažesnio naujagimio svorio ar negyvagimio rizika (5). Vienų šaltinių duomenimis, tokios nepageidaujamos išeitys dažniausiai būna susijusios su nėštumo metu buvusią aktyvia ligos forma (24), tačiau kiti šaltiniai teigia, kad nepageidaujamų reakcijų rizika išlieka ir esant neaktyviai ligos formai nėštumo metu (23).

Įvairių maisto medžiagų, mikroelementų ir skysčių poreikis nėštumo metu didėja. Tinkama nėščiosios mityba labai svarbi sklandžiam vaisiaus vystymuisi. Krono ligai pažeidžiant virškinamąjį traktą, ypač plonąsias žarnas, gali vystytis malnutricija – mitybos nepakankamumas. Mitybos nepakankamumą sąlygojantys veiksniai pateikti 2 paveiksle. Dėl sutrikdyto žarnų sienelės vientisumo, dažniausiai klubinės žarnos pažeidimo, sumažėja maistinių medžiagų pasisavinimas, sutrinka medžiagų pernašos procesas (25). Tai gali lemti skysčių praradimą, folio rūgšties, geležies, vitaminų B12, D, A, K, seleno, cinko, magnio trūkumą (26).



2 paveikslas. Mitybos nepakankamumą sąlygojantys veiksniai sergant uždegimine žarnų liga (27).

Atliekant kohortinį tyrimą, kuriame dalyvavo 2377 nėščiosios, sergančios Krono liga, pastebėta, kad mažesnio svorio naujagimių skaičius, lyginant su kitais, to paties gestacinio amžiaus naujagimiais, buvo didesnis tarp Krono liga sergančių gimdyvių nei nėščiųjų, nesergančių uždegimine žarnų liga. Taip pat stebimas didesnis priešlaikinių gimdymų skaičius ir dažnesnis nėštumo užbaigimas cezario pjūvio operacija, lyginant dvi pacientų grupes (28).

Remiantis atliktų tyrimų duomenimis, rekomenduojamas bent 3-6 mėnesių ligos remisijos epizodas prieš planuojant nėštumą, taip maksimaliai padidinant sėkmingo nėštumo išėties prognozę (23). Taip pat svarbus nepertraukiamas medikamentinis gydymas ir viso nėštumo metu, siekiant išlaikyti ligos remisiją ir išvengti nepageidaujamų efektų nėštumui (29). Aktyvi Krono ligos forma nėštumo metu net tris kartus padidina riziką, jog gims mažesnio svorio naujagimis. Uždegiminė žarnų liga taip pat susijusi su padidėjusia preeklampsijos, veninės tromboembolijos rizika. Prastą nėštumo prognozę gali rodyti neadekvatus nėščiosios svorio prieaugis, uždegiminiai procesai, anemija, hipalbuminemija, nevisavertė mityba (23). Atsižvelgiant į aprašytas galimas rizikas, moteris, kurių anamnezėje yra diagnozuota uždegiminė žarnų liga, reikėtų stebėti visų jų

nėštumų metu, vertinti vaisiaus augimą, atliekant ultragarsinius tyrimus iki pat trečiojo trimestro pabaigos (24).

Ilgas Krono ligos paūmėjimo epizodas anamnezėje bei imunosupresinio gydymo taikymas yra recidyvo, nėštumo metu, rizikos faktoriai. Kohortinio perspektyvinio tyrimo duomenimis, ilgesnė nei 5 metų ligos trukmė taip pat yra rizikos veiksnys ligos atkryčiui nėštumo ir pogimdyvinio periodo metu (30).

Nėštumo įtaka Krono ligos eigai

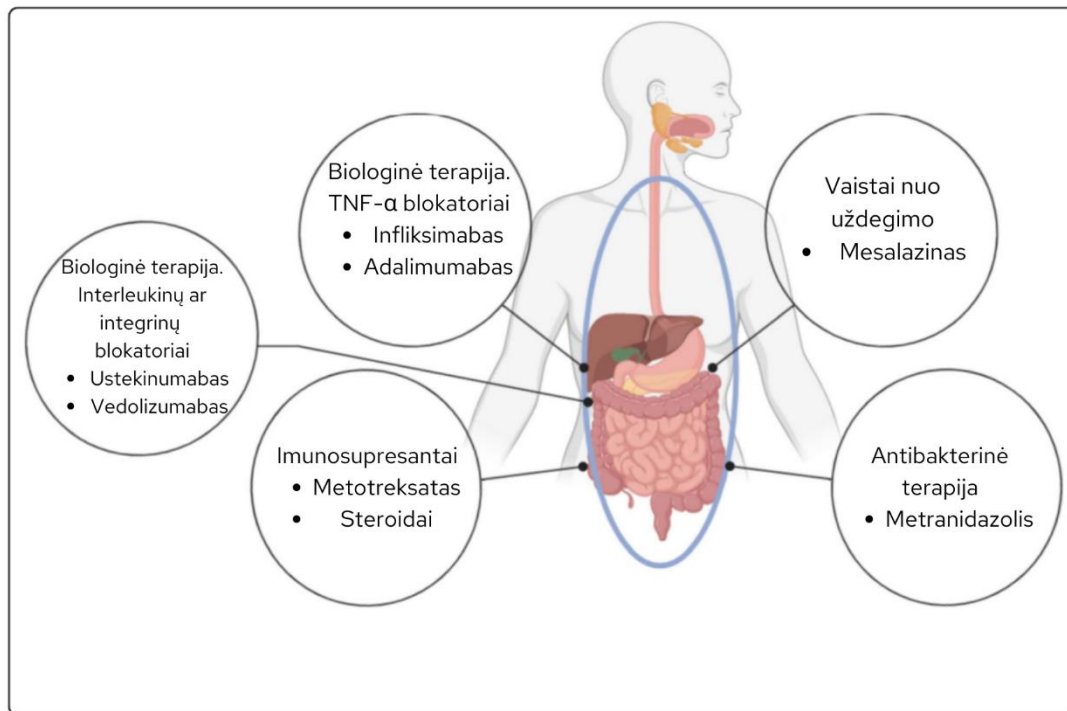
Anksčiau buvo manyta, kad nėštumo metu, kaip apsauginis mechanizmas apsaugantis vaisių, motinos imuninė sistema yra slopinama, todėl tai taip pat turi teigiamą įtaką uždegiminių žarnų ligų eigai. Tačiau naujesni tyrimai šią hipotezę paneigė ir nustatė, kad aktyvios ligos fazės metu pastojusios pacientės turi ilgesnio recidyvo riziką viso nėštumo metu, nei tos, kurios pastojo remisijos stadijoje (31).

Ligos atkryčio epizodai nėštumo pirmo trimestro metu yra dažni, juos sąlygoja palaikomojo gydymo nutraukimas (22). Nėra visiškai aišku kaip pats nėštumas turi įtakos uždegiminės žarnų ligos eigai. Moterims, kurios pastojo remisijos metu, Krono ligos recidyvo rizika nėštumo metu siekia 20 procentų (30).

PIANO (Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease and Neonatal Outcomes) registro, į kurį buvo įtrauktos 1475 nėščiosios su uždegiminės žarnų ligos diagnoze, duomenimis, nustatytas didesnis recidyvų rodiklis nėštumo metu tarp sergančiųjų opiniu kolitu nei Krono liga sergančių pacienčių. Manoma, kad tai gali lemti minėtų būklių persidengiantys imuniniai mechanizmai. Nėštumo metu placenta išskiria priešuždegiminius citokinus, kurie gali turėti įtakos uždegiminių žarnų ligų patogenezėje (28). Atlikto nedidelio kohortinio tyrimo duomenimis, nėštumas turi teigiamą poveikį uždegiminės žarnų ligos eigai. Lyginant su trijų metų laikotarpiu iki nėštumo, recidyvo rizika trijų metų laikotarpyje po gimdymo sumažėja (32).

Medikamentinio gydymo poveikis nėštumui

Dauguma Krono ligos gydymui naudojamų vaistų yra saugūs vartoti nėštumo ar žindymo laikotarpiu. Medikamentinis gydymas nurodytas 3 paveiksle.



3 paveikslas. Medikamentinis Krono ligos gydymas (33).

Medikamentinė terapija turėtų būti tęsiama viso nėštumo metu, atsižvelgiant į tai, jog vaistų nauda yra didesnė už galimą riziką (3). Išskiriamas kontraindikuotinas medikamentas yra metotreksatas (34). Tai folio rūgšties antagonistas, kuris yra teratogeniškas. Metotreksatas gali sukelti vaisiaus apsigimimus, intrauterinį augimo sulėtėjimą, kaukolės kaulėjimo defektus, protinį atsilikimą ar netgi vaisiaus žūtį. Planuojant nėštumą, patariama bent 3-6 mėnesius iki pastojimo nutraukti šio vaisto vartojimą. Metotreksatas išsiskiria su motinos pienu ir gali kauptis naujagimio audiniuose, todėl jo vartojimas žindymo metu yra kontraindikuotinas (35). Atlikto tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 63 nėščios moterys, vartojusios metotreksatą pirmo nėštumo trimestro metu, iš kurių 30% atvejų nėštumas buvo nutrauktas, stebėti persileidimai 25% nenutrauktų nėštumo atvejų tarpe. 12% atvejų pasireiškė vaisiaus apsigimimai (36).

Aprašyto klinikinio atvejo pacientė prieš pastojant nutraukė paskirtą gydymą. Tą daryti reikia tik pasitarus su prižiūrinčiu gydytoju gastroenterologu. Krono ligai recedavus, buvo nutarta paskirti gydymą mesalazinu, skiriant 3 g/dieną dozę. Atlikto tyrimo duomenimis, remiantis Vengrijos įgimtų patologijų atvejo kontrolės tyrimų duomenų baze, tiriant 181 nėščiąsias, nebuvo stebėtas statistiškai reikšmingas bendras apsigimimų dažnis. Nedidelis tyrimas Danijoje, stebėjęs 165 besilaukiančias moteris, taip

pat neparodė padidėjusios vaisiaus apsigimimų rizikos vartojant mesalaziną. Aminosalicilatai (5-ASR) gali slopinti folio rūgšties absorbciją ir metabolizmą, todėl prenataliniu ir viso nėštumo periodu, rekomenduojama vartoti folio rūgštį bent 2 g/dieną. 5-ASR dariniai yra saugūs vartoti nėštumo ir žindymo metu, tačiau retais atvejais naujagimiui gali pasireikšti viduriavimas, tuomet žindymą motinos pienu reikia nutraukti (35).

Įvertinus pacientės būklę bei rizikos ir naudos santykį nėštumo eigai, nuspręsta papildomai skiriant trumpą prednizolono kursą 20 mg/dieną 1 savaitę, vėliau mažinti po 5 mg kas 10 dienų. Kortikosteroidai pereina placentos barjerą. Yra šaltinių, kurie teigia, jog ši vaistų grupė gali turėti neigiamą poveikį vaisiaus vystymuisi. Atlikta dešimties surinktų kohortinių tyrimų duomenų ir atvejo kontrolės metaanalizė neparodė padidėjusio bendrų įgimtų ydų dažnio, tačiau stebėta didesnė vaisiaus gomūrio nesuaugimo rizika (37). Kito perspektyvinio kohortinio tyrimo duomenimis, kuriame dalyvavo 311 moterų, pirmo nėštumo trimestro metu vartojusių gliukokortikoidus, įgimtų anomalijų, tame tarpe ir gomūrio nesuaugimo atvejų nestebėta (35). Europos Krono ligos ir Kolito organizacijos (ECCO) medikamentinio nėščiujų gydymo gairės nurodo, kad kortikosteroidai, perėję placentos barjerą, yra verčiami mažiau aktyviais metabolitais ir vaisiaus kraujotakoje gali būti randami tik labai mažomis koncentracijomis, todėl nėra kontraindikuotini nėštumo metu (37).

Nuspręsta atnaujinti imunosupresanto - azatioprino skyrimą 100 mg 1 k./dieną. Atsižvelgiant į tai, jog azatioprino bioprieinamumas yra mažas bei vaisiaus kepenų fermentų nepakanka azatioprino paversti 6-merkaptopurinu, aktyvia forma, šie veiksniai gali apsaugoti vaisių nuo neigiamo vaisto poveikio organogenezės laikotarpiu. Tyrimai su moterimis, sergančiomis uždegiminėmis žarnų ligomis, neparodė padidėjusios rizikos vystytis įgimtoms vaisiaus ydoms. Remiantis tyrimų rezultatais, azatioprinas gali būti skiriamas nėštumo metu (35).

Atliktų klinikinių tyrimų duomenimis, medikamentinė monoterapija ar kombinuota terapija, vartojant 5-ASR darinius (mesalaziną ar sulfasalaziną), kortikosteroidus, imunosupresantus ir biologinę terapiją, nėštumo metu, neturėjo įtakos nepageidaujamai poveikiui nėštumo išeičiai, vaisiui ir pirmiesiems kūdikio gyvenimo metams. Šių medikamentų vartojimas gali būti tęsiamas viso nėštumo metu ir žindymo periodu siekiant kontroliuoti ligos eigą ir sumažinti su nėštumu susijusių būklių įtaką uždegiminėms žarnų ligoms (38).

Ne mažiau svarbu individualiai sudaryti gydymo planą pacientui, atsižvelgiant į klinikinę ligos eigą, sunkumą, lokalizaciją, bet ir atitinkamai parinkti instrumentinius tyrimus (siekiant diagnozuoti ar sekti ligos eigą). Diagnostinio tyrimo pasirinkimas priklauso nuo paciento amžiaus, klinikinės būklės, ar yra nėštumas, vaizdus vertinančio gydytojo patirties bei prieinamumo (39). Pacientei buvo atliekama pilvo organų echoskopija ir magnetinio rezonanso tyrimas, kadangi šie tyrimai yra rekomenduojami kai moteris laukiasi. Įvertinus vaizdinius ir laboratorinius tyrimus, pacientei atlikta laparoskopinė operacija, kadangi žarnos perforacija yra neatidėliotina, skubi indikacija operaciniam gydymui.

Prieš diagnozuojant uždegiminės žarnų ligos paūmėjimą, reikėtų atmesti kitas būkles, kurių klinika gali būti labai panaši. Kadangi eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) ir CRB rodikliai nėštumo metu dažniausiai yra padidėję, svarbu atlikti išmatų tyrimą kartu su *Clostridium difficile* toksino nustatymu polimerazinės grandininės reakcijos metodu, siekiant atmesti žarnyno infekciją. Apendicito kliniką gali priminti ir Krono ligos paūmėjimo simptomai.

Pagrindinis Krono ligos gydymo tikslas - slopinti uždegiminį procesą virškinamajame trakte, pagerinti ligos eigą, išvengti progresavimo ir komplikacijų, pasiekiant ilgalaikės remisijos (40).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Sergant Krono liga ir planuojant nėštumą itin svarbus gastroenterologo ir akušerio ginekologo vaidmuo. Padidėja prieššlaikinio gimdymo, mažesnio naujagimio svorio, negyvagimio rizika. Uždegiminė žarnų liga taip pat susijusi su padidėjusia mitybos nepakankamumo, preeklampsijos, veninės trombembolijos rizika. Svarbu šviesti pacientes apie komplikacijų riziką nėštumui, nepertraukiamo gydymo svarbą ligos kontrolei, siekiant kuo ilgiau išlaikyti remisiją, kadangi aktyvi ligos forma nėštumo metu turi didesnę grėsmę vaisiui nei medikamentinis gydymas. Dauguma vaistų, vartojamų Krono ligos kontrolei, yra saugūs vartoti nėštumo ir žindymo laikotarpiu, išskyrus metotreksatą. Iš anksto planuojamas nėštumas gali sumažinti ligos recidyvo riziką ir nėštumo komplikacijų tikimybę, jei yra pasiekama 6 mėnesių klinikinė remisija ir užtikrinama optimizuota mityba. Aktyvios ligos fazės metu pastojusios pacientės turi ilgesnio recidyvo riziką viso nėštumo metu, nei tos, kurios pastojo remisijos stadijoje. Pastebėta, kad ligos atkryčio rizika trijų metų laikotarpyje po gimdymo – sumažėja.

Rekomenduojama tinkama nėštumo kontrolė atliekant papildomus ultragarsinius tyrimus iki pat trečiojo trimestro pabaigos vertinant vaisiaus augimą ir vystymąsi. Svarbu užtikrinti nepertraukiamą ligos gydymą prenataliniu ir nėštumo laikotarpiu, kompensuoti nėštumo metu padidėjusius maisto medžiagų ir skysčių poreikius, sumažinti skaidulinių medžiagų, riebalų, laktozės suvartojimą, įtraukti vitamino D profilaktiką siekiant išvengti Krono ligos recidyvų epizodų, ruošiantis pastoti ir viso nėštumo metu vartoti folio rūgšties papildus, vengti streso, nevartoti tabako gaminių.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. The Facts About Inflammatory Bowel Disease.” Crohn’s & Colitis Foundation. November 2014. Prieiga per:
<https://www.crohnscolitisfoundation.org/sites/default/files/legacy/assets/pdfs/updatedibdfactbook.pdf>
2. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jul;92(7):1088–103.
3. CIMPOCA BA, NEDELEA F, FURTUNA M, PELTECU G, PANAITESCU AM. Managing Crohn’s Disease during Pregnancy. *Mædica.* 2016 Sep;11(3):221–6.
4. Denapienė G, Barakauskienė A, Ugianskis E, Kasiulevičius V, Irnius A, Valantinas J. Inflammatory bowel diseases at Vilnius University Hospital Santariškių Klinikos, 2004–2008. :5.
5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn’s disease. *The Lancet.* 2017 Apr;389(10080):1741–55.
6. Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jun;9(6):367–74.
7. Umanskiy K, Fichera A. Health related quality of life in inflammatory bowel disease: The impact of surgical therapy. *World J Gastroenterol WJG.* 2010 Oct 28;16(40):5024–34.
8. Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Review of pregnancy in Crohn’s disease and ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol.* 2021 May 18;14:17562848211016242.
9. Kaplan GG. The global burden of IBD: from 2015 to 2025. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Dec;12(12):720–7.

10. Moller FT, Andersen V, Wohlfahrt J, Jess T. Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977-2011. *Am J Gastroenterol*. 2015 Apr;110(4):564–71.
11. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1185–91.
12. Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet*. 2015 Sep;47(9):979–86.
13. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):205–17.
14. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1399–406.
15. Gradel KO, Nielsen HL, Schönheyder HC, Ejlersen T, Kristensen B, Nielsen H. Increased short- and long-term risk of inflammatory bowel disease after salmonella or campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology*. 2009 Aug;137(2):495–501.
16. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):40–6.
17. Virta L, Auvinen A, Helenius H, Huovinen P, Kolho KL. Association of repeated exposure to antibiotics with the development of pediatric Crohn's disease--a nationwide, register-based finnish case-control study. *Am J Epidemiol*. 2012 Apr 15;175(8):775–84.
18. Frolkis AD, Vallerand IA, Shaheen AA, Lowerison MW, Swain MG, Barnabe C, et al. Depression increases the risk of inflammatory bowel disease, which may be mitigated by the use of antidepressants in the treatment of depression. *Gut*. 2019 Sep;68(9):1606–12.
19. Ananthakrishnan AN. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jun;9(6):367–74.
20. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Higuchi LM, Bao Y, Korzenik JR, Giovannucci EL, et al. Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2012 Mar;142(3):482–9.
21. Ng SC, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV, Tysk C, et al. Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013 Apr;62(4):630–49.

22. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JMW, Masson PL, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis*. 2012 Sep;6(8):811–23.
23. McConnell RA, Mahadevan U. Pregnancy and the Patient with Inflammatory Bowel Disease: Fertility, Treatment, Delivery, and Complications. *Gastroenterol Clin North Am*. 2016 Jun;45(2):285–301.
24. O’Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2015 Sep;60(9):2750–61.
25. Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard JP. Crohn’s disease: the cold chain hypothesis. *The Lancet*. 2003 Dec 13;362(9400):2012–5.
26. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019;12(2):113–22.
27. Balestrieri P, Ribolsi M, Guarino MPL, Emerenziani S, Altomare A, Cicala M. Nutritional Aspects in Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2020 Jan 31;12(2):372.
28. Hashash JG, Kane S. Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;11(2):96–102.
29. Baiocco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol*. 1984 Jun;6(3):211–6.
30. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, D Inca R, Panelli MR, Gisbert JP, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):501–12.
31. Abhyankar A, Ham M, Moss A. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Sep;38(5):460–6.
32. Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D’Agostino L, et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol*. 1996 May;28(4):199–204.
33. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn’s disease inflammation and recurrence. *Biol Direct*. 2020 Nov 7;15:23.
34. Bell SJ, Flanagan EK. Updates in the management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Med J Aust*. 2019 Apr;210(6):276–80.

35. Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006 Aug;55(8):1198–206.
36. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019 Dec;68(Suppl 3):s1–106.
37. Plavšić I, Štimac T, Hauser G. Crohn's disease in women. *Int J Womens Health*. 2013 Oct 18;5:681–8.
38. Mahadevan U, Long MD, Kane SV, Roy A, Dubinsky MC, Sands BE, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes after Fetal Exposure To Biologics and Thiopurines among Women with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021 Mar;160(4):1131–9.
39. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. 2018;98(11):14.
40. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut*. 2006 Mar;55(Suppl 1):i1–15.