

**VILNIAUS UNIVERSITETAS**  
**MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Uždegiminė žarnų liga: Krono liga**

**Inflammatory bowel disease: Crohn's disease**

Studentė, grupė: Simona Jautakytė, 12 gr.

Katedra/ Klinika, kurioje ruošiamas ir ginamas darbas:

Klinikinės medicinos institutas Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Darbo vadovas:

doc. dr. Goda Sadauskaitė

Katedros arba Klinikos vadovas:

prof. habil. dr. Kęstutis Strupas

2022 m.

[Simona.jautakyte@mf.stud.vu.lt](mailto:Simona.jautakyte@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

Krono liga – lėtinė autoimuninė virškinamojo trakto liga, dažniausiai pažeidžianti plonąją bei storąją žarnas, o vėliau gali pasireikšti ir odos, sąnarių, akių, kepenų pažeidimais. Krono ligai yra būdingi įvairūs simptomai: viduriavimas, pilvo skausmas, svorio kritimas, pykinimas, nuovargis, karščiavimas, anemija. Sergant šia liga gali vystytis įvairios komplikacijos: žarnų opos, įtrūkimai ir fistulės, atsirasti žarnų nepraeinamumas. Dažniausiai fistulių angos atsiveria į išorinius odos sluoksnius aplink išangę, kurioje gali vystytis infekcijos, formuotis pūliniai, vystytis išmatų nelaikymas. Dažniausiai suserga genetiškai predisponuoti asmenys, kurie turi imuninės reguliacijos sutrikimų, veikiant provokuojantiems veiksniams. Tai yra jaunų žmonių liga, tačiau gali pasireikšti ir vyresniame amžiuje. Yra trys pagrindinės ligos formos: uždegiminė, striktūrizuojančioji, penetruojančioji. Krono liga siejama su dažnomis ir įvairiomis ekstraintestinėmis manifestacijomis, kurios ne tik padidina pacientų mirštamumą, bet ir pablogina jų gyvenimo kokybę bei reikalauja specifinio gydymo. Diagnozė dažniausiai nustatoma remiantis endoskopija ir radiologiniais tyrimais. Įprastai yra taikomas medikamentinis gydymas, kuris yra parenkamas atsižvelgiant į ligos sunkumą ir fenotipą, tačiau daugeliui pacientui prireikia ir chirurginio gydymo. Deja, bet operacinis gydymas yra tik pagalbini priemonė, po kurios pacientui liga vis tiek gali atsinaujinti.

Šiame darbe aprašomas pacientės, sergančios Krono liga, klinikinis atvejis. Ši ligos istorija įdomi tuo, kad pacientė buvo nėščia. Atvejis apžvelgiamas pagal naujausioje literatūroje pateikiamus duomenis, diagnostikos kriterijus bei gydymo rekomendacijas.

**Raktažodžiai:** Krono liga, nėštumas, 5-Aminosalicilatai, imunosupresantai, biologinė terapija.

## SUMMARY

Crohn's disease is a chronic autoimmune disease of the gastrointestinal tract, usually affecting the small and large intestines, and later can cause damage to the skin, joints, eyes and liver. Crohn's disease is characterised by a range of symptoms: diarrhoea, abdominal pain, weight loss, nausea, fatigue, fever and anaemia. The disease can lead to complications such as intestinal ulcers, fissures and fistulas, and intestinal blockages. Fistulae usually open into the outer layers of skin around the anus, where infections can occur, abscesses can form, and faecal incontinence can develop. Genetically predisposed individuals who have impaired immune regulation under the influence of provocative agents are most affected. It is a disease of young

people, but it can also occur at a later age. There are three main disease forms: inflammatory, structuring, and penetrating. Crohn's disease is associated with frequent and varied extraintestinal manifestations, which not only increase patients' mortality but also impair their quality of life and require specific treatment. Unfortunately, surgical treatment is only an adjunct after which the patient can still relapse. This work describes a clinical case of a patient with Crohn's disease. This report is interesting because the patient was also pregnant. The case is reviewed based on the most recent literature data, diagnostic criteria, and treatment options.

**Keywords:** Crohn's disease, pregnancy, 5-Aminosalicylates, immunosuppressants, biological therapy.

## ĮVADAS

Krono liga (KL) priklauso lėtinių uždegiminių žarnyno ligų (UŽL) grupei. Per pastaruosius dešimtmečius pasaulyje yra stebimas didėjantis sergamumas UŽL, ypač gerai išsivysčiusiose šalyse (1). Lietuvoje sergamumas uždegiminėmis žarnyno ligomis yra mažesnis nei Vakarų šalyse, tačiau kasmet vis didėja (2). KL išsivystymui didžiausią įtaką turi genetinė predispozicija bei sutrikęs gleivinės imuninis atsakas, tačiau vakarietiškas gyvenimo būdas, mityba bei žalingi įpročiai taip pat atlieka reikšmingą vaidmenį (3). KL susergama, kai sutrinka žarnų gleivinės imuninis atsakas į žarnų turinyje esančius antigenus genetiškai į tai linkusiems asmenims (3). Nuolat stimuliuojama imuninė sistema sukelia žarnų pažeidimą, todėl pacientams pasireiškia įvairūs virškinamojo trakto simptomai: viduriavimas, pykinimas, pilvo skausmai, nuovargis, svorio kritimas. Taip pat KL gali pasireikšti skrandyje, stemplėje arba net burnoje. Dažniausios KL komplikacijos yra žarnų striktūros, fistulės arba pūliniai. Ligos gydymas labai ilgas ir sunkiai prognozuojamas, o komplikacijos dažniausiai gydomos chirurginiu būdu (4). Nėra vieno konkretaus būdo, kuris leistų tiksliai diagnozuoti KL, todėl remiamasi klinikiniais, serologiniais, endoskopiniais, histologiniais ir radiologiniais duomenimis.

**Darbo tikslas.** Aptarti Krono ligos pasireiškimą ir gydymą klinikinio pacientės atvejo Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Hepatologijos ir gastroenterologijos centre, pateikti literatūros apžvalgą apie ligos dažnį, pasireiškimą, diagnostiką, gydymą nėštumo ir ne nėštumo metu pagal literatūros analizę.

**Atvejis.** Pateikiame 36 m. pacientės, kuriai diagnozuota KL, ligos eigos aprašymą.

## KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

36 m. moteris 2011 m. (25 metų) birželio mėn. kreipėsi į gydytojus dėl viduriavimo su krauju, skundėsi pykinimu, galvos skausmais, teigė, kad per keletą mėnesių numetė daugiau nei 10 kg. 2012 m. vasario mėn. pacientei atlikta kolonoskopija, stebėti uždegiminiai pokyčiai plonojoje ir storiojoje žarnoje, histologiškai buvo įtartas opinis kolitas. Paskirtas gydymas prednizolonu ir mesalazinu. Tais pačiais metais pacientė pradėjo lauktis dvynukų. Prieš nėštumą pacientė nebevartojo jokių vaistų ir nėštumo metu jautėsi puikiai. Gruodžio mėn. atlikus laboratorinius tyrimus stebėta trombocitozė ir leukocitozė, bet dėl tuo metu buvusio nėštumo trepanobiopsija nebuvo atlikta. Dėl dvynukų skersinės padėties 39 sav. buvo atliktas cezario pjūvis. Vaikai gimė visiškai sveiki, motina jautėsi neblogai, tačiau nusprendė savo pienu nemaitinti.

Pacientės būklė labai pablogėjo 2013 m. gegužės mėn. Atlikus kolonoskopiją aptiktas KL būdingas vaizdas, histologiniame tyrime – UŽL, aktyvi fazė. Atlikus dubens MRT aptikta išangės intersfinkterinė siaura fistulė – labiausiai tikėtina Krono liga. Savaitę buvo gydoma VUL SK HG skyriuje, konsiliumo metu nutarta dėl sunkios, nuo gliukokortikoidų priklausomos ligos formos pradėti gydymą azatioprinu 100 mg/d. Skirti prednizoloną i/v, tęsiant 40 mg/d per Os. Būklei negerėjant, nesant kontraindikacijų, pradėta biologinė terapija infliksimabu 5 mg/kg (Remicade).

2014 m. gegužės mėn. atlikta videokolonoskopija. Išvados: Krono liga, teigiama dinamika. Endoskopiškai išangės srityje fistulės angos nematyti. Hemorojus.

Pilvo ir mažojo dubens KT buvo matyti kolito vaizdas, ženklesnis sienelių sustorėjimas nusileidžiančioje, riestinėje ir tiesiojoje žarnoje, perirektalinių audinių švelni infiltracija ir mezorektaliniai pagausėję limfmazgiai.

2017 m. kovo mėn. atlikta kontrolinė kolonoskopija. Išvados: Krono liga. Erozinis ileitas (aktyvus).

Būklė vėl pablogėjo 2018 m. spalio mėn., kai atvykus planinei infliksinabo infuzijai moteris skundėsi viduriavimu. Rasta žymiai padidėjęs CRB - 94 mg/l, todėl pacientė buvo hospitalizuota į VUL SK HG gydymui ir kolonoskopijai (įtariant KL paūmėjimą). Lapkričio mėn. vėl daryta kolonoskopija: visose žarnų dalyse spindis laisvas, gleivinė pakitusi: paraudusi, paburkusi, labai trapi, kontaktiškai pakraujuojanti, stebimos smulkios erozijos su eksudatu, kai kur nedidelės opelės. II. terminale taip pat stebimos nedidelės opos. Stacionare buvo paskirtas gydymas Ciprofloxacinu, Metronidazoliu, Pentasa 3,0 g/d., sol. Methylprednisoloni 40 mg (1 d.), tab. Prednisoloni 40 mg/d. Gydymo eigoje CRB sumažėjo

iki 68 mg/l. Bendros vizitacijos su prof. J. Valantinu metu, atsižvelgiant į tai, kad biologinės terapijos fone konstatuotas ryškus KL paūmėjimas (gleivinės pažeidimas stebimas ir storojoje, ir klubinėje žarnoje), nuspręsta išplėsti gydymą: skirti prednizolono po 40 mg/d. (dozę mažinant palaipsniui), azatioprino 100 mg /d., tęsti pentazos vartojimą ir padažninti Infliximabo (Remicade) infuzijas, skiriant vaistą kas 4 sav. Skiriant Remicade infuzijas padažnintu režimu (kas 4 sav.), klinikinė pacientės būklė tapo gera, stabili.

Nuo 2020 m. gegužės mėn. pabaigos Infliximabas skiriamas kas 6 sav. – šio gydymo fone klinikių ligos paūmėjimo simptomų nėra. Pacientė tęsia Azatioprino (100 mg/d.) ir Pentaza (2,0 g/d.) vartojimą. Tačiau 2021 m. lapkričio mėn. atlikus kalprotektino tyrimą jis buvo teigiamas: 780 mg/kg. Pacientė toliau tęsė planinę biologinę terapiją (Remicade). Bendra būklė buvo gera: svoris 87 kg, liežuvis drėgnas, švarus. Širdies veikla ritmiška, ŠSD - 76 k./min., AKS - 132/80 mmHg. Plaučiuose vezikulinis alsavimas, karkalų negirdėti. Pilvas palpuojant minkštas, neskausmingas. Pilvaplėvės dirginimo požymių nėra.

2022 m. vasario mėn. atlikti tyrimai: BKT: WBC -  $10,6 \times 10^9/l$ , NEU -  $5,0 \times 10^9/l$ , RBC -  $4,82 \times 10^{12/l}$ , Hgb - 144 g/l, Hct - 0,40, Plt -  $512 \times 10^9/l$ , CRB < 2,0 mg/l, BŠT – patologiųjų pakitimų nėra.

Gydymas:

Sol. Infliximabi (Remicade) 400 mg su sol. NaCl 0,9 proc. 500 ml į/v.

Rekomendacijos:

Tęsti palaikomąjį gydymą:

- 1) Azatioprinas 100 mg/d.;
- 2) Pentaza 2,0 g/d.

Kontrolė:

Atvykti į Hepatologijos ir gastroenterologijos skyriaus Dienos stacionarą planinei biologinei terapijai (Remicade) po 6 sav.

## **APTARIMAS**

### **Literatūros paieškos analizė**

Mokslinės literatūros apžvalga ir paieška buvo atlikta naudojantis Pubmed, Medline, Medscape ir Google Scholar duomenų bazėmis. Paieška atlikta remiantis MeSH (Medical Subject Headings) strategija, naudojant raktažodžius: inflammatory bowel disease, Crohn`s disease, IBD treatment, extraintestinal manifestations, diagnostics, managment. Paieška atlikta anglų kalba, literatūros apžvalgoje įtrauktos viso teksto publikacijos, atitinkančios darbo temą.

### **Epidemiologija.**

Įprastai liga prasideda antrąjį–ketvirtąjį gyvenimo dešimtmetį, antrasis pikas – nuo 50–60 metų. Ligos atvejų kiekis pasaulyje nuolat šiek tiek didėja. Sergančiųjų skaičius dažnėja net ir tose šalyse, kur anksčiau pasitaikydavo retai. Dažniau sergama miestuose nei kaimuose, taip pat aukštesniame socioekonominiame sluoksnyje (5). Didžiausias sergančiųjų kiekis yra Šiaurės Europoje (322 atvejų iš 100 000 gyventojų) ir Kanadoje (319 atvejų iš 100 000 gyventojų) (5). Taip pat didelis sergančiųjų dažnis nustatytas Naujoje Zelandijoje ir Australijoje. Pastebėta, kad lytis ligai atsirasti įtakos nedaro, o susirgus vaikystėje, ligos eiga agresyvesnė (6).

### **Etiologija.**

KL atsiradimui ir progresavimui įtakos turi aplinkos veiksniai, genetinis paveldimumas ir imuninė sistema (7).

#### Aplinkos veiksniai:

- *Rūkymas.* Vakarų šalyse rūkymas buvo nustatytas kaip vienintelis modifikuojamas rizikos veiksnys. Rūkymas siejamas su ankstyva ligos pradžia ir padidėjusiu chirurginės intervencijos poreikiu. Yra atlikta keletas metaanalizių, kurios aprašė rūkymo sukeltą poveikį KL vystymuisi skirtingose etninėse grupėse. Pavyzdžiui, pastebėta, kad Japonijoje pasyvus rūkymas taip pat susijęs su padidėjusia KL rizika (8).
- *Disbakteriozė (disbiozė).* Tai yra KL požymis, kurį gali sukelti mitybos pokyčiai. Dažniausiai taip nutinka, kai maistas, kuriame yra daug skaidulinių medžiagų ir mažai riebalų, yra pakeičiamas į perdirbtus maisto produktus, kuriuose gausu maisto priedų.

Taip sumažinama žarnyno mikrobiotos įvairovė, todėl galimai didėja ligos vystymosi rizika (8).

- *Medikamentai.* Antibiotikų vartojimas vaikystėje, geriamieji kontraceptikai ir NVNU taip pat didina KL atsiradimo riziką, o statinų vartojimas siejamas su rizikos mažėjimu (9).

#### Genetiniai faktoriai:

Šeiminė anamnezė gali turėti įtakos ligos atsiradimui. Apie 12 proc. pacientų nurodo, kad šeimos istorijoje yra sergančių KL asmenų (5). Aškenazių žydai susirgti šia liga turi tris–keturis kartus didesnę riziką nei kitos etninės grupės, o afroamerikiečių ir azijiečių protėviai priskiriami mažesnės rizikos grupei (10). Genomo tyrimais buvo nustatyta daugiau nei 200 alelių, susijusių su UŽL, iš kurių 37 yra specifiniai KL. Šių genų atradimas susijęs su Th17 ląstelių funkcija (NOD2, ATG16L1, LRRK2, IRGM, IL23R, HLA, STAT3, JAK2 genai) ir pakitusiu gleivių sluoksniu (MUC2 genas) (11).

#### **Diagnostika.**

Diagnostika gali būti sudėtinga, nes nėra paremta vienu specifiniu radiniu ir nėra konkrečių patognominių požymių. Nustatyti diagnozei reikia atlikti išsamų paciento įvertinimą, remiantis gyvenimo anamneze, fiziniu ištyrimu, klinikiniais požymiais, laboratoriniais testais, išmatų tyrimais, kolonoskopija, histologiniu tyrimu bei radiologiniais testais (3).

#### Ligos lokalizacija.

KL gali paveikti bet kurią virškinimo trakto dalį. 50 proc. pacientų būdingas galinės klubinės žarnos ir gaubtinės žarnos pažeidimas (12). 30 proc. sergančiųjų pažeista tik plonoji žarna, o 20 proc. atvejų aptinkamas tik storosios žarnos defektas. Ketvirtadalis pacientų kenčia dėl perianalinės srities komplikacijų: įtrūkimų ir fistulių (12). Daug rečiau, iki 10 proc. atvejų, gali pasireikšti pavieniai skundai tik dėl perianalinės srities. Moteriška lytis ir ekstraintestinės manifestacijos siejamos su didesne perianalinės srities pažeidimų rizika, išskyrus fistules, o vyresnio amžiaus žmonėms tokia rizika sumažėjusi (13).

#### Ligos fenotipas ir klasifikacija.

KL pagal fenotipinę išraišką klasifikuojama į tris formas:

1. Uždegiminė.

2. Striktūrizuojančioji.

3. Penetruojančioji.

Uždegiminei formai būdingas virškinamojo trakto uždegimas, bet nėra stenozės ir fistulės. Šis uždegimas ilgainiui gali sukelti striktūrą ir žarnų nepraeinamumo simptomus – tokie pacientai klasifikuojami kaip turintys striktūrizuojančiąją ligą. Taip pat gali atsirasti perianalinės ir intraabdominalinės fistulės ar abscesai, tada liga klasifikuojama kaip penetruojančios formos (3).

Ligos klasifikacijai standartizuoti naudojama Monrealio klasifikacija:

1 lentelė. Monrealio klasifikacija (12), (14):

Amžius diagnozės nustatymo metu	A1: $\leq 16m$ A2: 17- 40m A3: $> 40m$
Lokalizacija	L1: galinė klubinės žarnos dalis L2: storoji žarna L3: klubinė ir storoji žarna L4: viršutinis virškinimo traktas
Ligos eiga	B1: uždegiminė B2: striktūrizuojančioji B3: penetruojančioji
Modifikacija	P: perianalinė ligos forma

2 lentelė. ECCO rekomenduojama ligos aktyvumo klasifikacija:

Sunkumo forma	Apibūdinimas
Lengva	Nėra sisteminių ligos požymių, karščiavimo, žarnų nepraeinamumo požymių, dehidracijos, apčiuopiamų uždegiminių darinių (gumbo) pilvo srityje. Svorio kritimas 10 % ar mažiau, C reaktyvusis baltymas (toliau – CRB) – 10 mg/l ar mažiau, įprasta mityba, KL aktyvumo indeksas (toliau – KLAI) – nuo 150 iki 220 balų.
Vidutinė	Neveiksmingas lengvos formos ligos gydymas, dalinis žarnų nepraeinamumas, epizodinis vėmimas, svorio kritimas daugiau nei 10



	proc., apčiuopiamas uždegiminis darinys pilvo srityje, CRB daugiau nei 10 mg/l, KLAI – nuo 221 iki 450 balų.
Sunki	Žymiai padidėjęs (30 mg/l arba daugiau) CRB, bet koks žarnų nepraeinamumas, pilvo ar dubens srities pūlinys, sudėtingos perianalinės fistulės šalia išangės, besitęsiantys KL simptomai nepaisant intensyvaus gydymo, žymus svorio kritimas (kūno masės indeksas 18 ar mažiau), KLAI – 450 ar daugiau balų.

### Klinika.

Simptomai gali būti klastingi, nespecifiniai ir priklausyti nuo ligos lokalizacijos ir sunkumo, o kai kuriems pacientams klinikiniai požymiai gali pasireikšti daugelį metų prieš ligos diagnozę (15).

Lėtinis viduriavimas ir pilvo skausmas yra dažniausiai pasireiškiantys ligos simptomai (16). Kiti simptomai: nuovargis, svorio kritimas, karščiavimas, anemija ir pasikartojančios fistulės, opos ar įtrūkimai perianalinėje srityje. Pilvo skausmas ir svorio mažėjimas pastebimi maždaug 60–80 proc. pacientų dar prieš nustatant diagnozę (16). Iki 40–50 proc. pacientų išmatose randama kraujo ir (arba) gleivių, tačiau rečiau nei sergančiųjų opiniu kolitu (16).

Dažnai sergant striktūrizuojančiąja forma atsiranda žarnyno nepraeinamumas (dažniausiai plonosios žarnos) (3). Kartais pacientams gali pasireikšti ūminio peritonito simptomai (3).

### Ekstraintestinės manifestacijos (EIM).

EIM pasireiškia apie 43 proc. pacientų, sergančių KL, ir paveikia daugybę skirtingų organų sistemų (17). Šios EIM gali atsirasti net prieš atsirandant įprastiems virškinimo trakto pažeidimo simptomams.

KL labiausiai susijusi su EIM, kurios gali paveikti odą, sąnarius, akis, kepenis, kraujagysles ir inkstus (18). Artritas yra dažniausia EIM, kuria serga iki 25 proc. pacientų. EIM taip pat gali atsirasti kaip KL gydymo pasekmė, pavyzdžiui, trečdaliui KL pacientų išsivysto priklausomybė nuo steroidų (15). Todėl daliai šių pacientų reikalinga operacija, nes nėra atsako į gydymą steroidais (15) (19). Taip pat pastebėta, kad KL pacientams dažnai pasireiškia uždegiminės kilmės ligos: psoriazė, reumatoidinis artritas, astma, perikarditas (15), (19).

3 lentelė. Dažniausios Krono ligos ekstraintestinės manifestacijos (13), (17), (18):

<b>Pažeistos sritys:</b>	<b>Ekstraintestinės manifestacijos:</b>
--------------------------	---

Muskuloskeletinė sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Artritas (I ir II tipo)</li> <li>• Ankilozinis spondilitas</li> <li>• Sakroileitas</li> </ul>
Oda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Burnos aftinis stomatitas</li> <li>• Mazginė eritema</li> <li>• Psoriazė</li> <li>• Gangreninė pioderma</li> </ul>
Ākys	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uveitas</li> <li>• Skleritas</li> <li>• Episkleritas</li> </ul>
Širdis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Portinė hipertenzija</li> <li>• Tromboembolija</li> <li>• Trombozė</li> </ul>
Hepatobiliarinė sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirminis sklerozuojantis cholangitas</li> <li>• Kepenų cirozė</li> <li>• Plonosios žarnos vėžys</li> </ul>
Kvėpavimo sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrukcinė miego apnėja</li> <li>• Krūtinės ląstos infekcijos</li> </ul>
Metabolinė sistema	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metabolinės kaulų ligos</li> </ul>
Kitos ligos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronchinė astma</li> <li>• Bronchitas</li> <li>• Perikarditas</li> <li>• Reumatoidinis artritas</li> </ul>

#### Laboratoriniai tyrimai.

- Serologija

Ligos diagnostikai ir diferenciacijai gali būti naudingi perinukleariniai antineutrofiliniai citoplazminiai antikūnai (pANCAs), antikūnai prieš *Saccharomyces Cerevisae* (ASCAs), antikūnai prieš chitiną (ACCA), antikūnai prieš laminariną (ALCA), antikūnai prieš manozą (AMCA), antikūnai prieš flageliną (anti-CBir1) ir antikūnai prieš išorinės membranos baltymą (anti-OmpC) (20). Šiuo metu nėra konkretaus serologinio tyrimo, kuris leistų diagnozuoti KL.

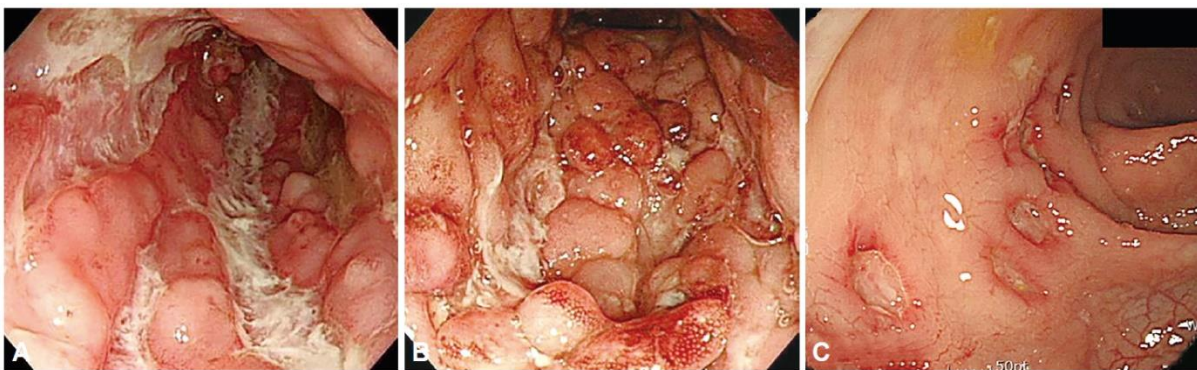
Apie 60–70 proc. pacientų randamas padidėjęs ASCA kiekis, tačiau toks rezultatas turi būti vertinamas su kitais tyrimais (21). Esant teigiamam ASCA ir neigiamam ANCA, didėja tikimybė, kad pacientas serga. Jeigu yra padidėję ir ALCA, ir ASCA, tai gali rodyti, kad liga išplito į plonąsias žarnas arba prasidėjo komplikacijos (21). Kartais ASCA ir ACCA vertinimas gali padėti įvertinti, ar pacientui jau reikalinga operacija (21).

- Išmatų tyrimai.

Išmatų biomarkerių ištyrimas yra patikimas neinvazinis metodas, padedantis diferencinei diagnostikai. Kalprotektinas pasižymi dideliu jautrumu ir specifiskumu diagnozuojant KL (22). Padidėjęs kalprotektino kiekis išmatose rodo žarnyne vykstantį uždegimą. Pastebėta, jog sergančiųjų kalprotektino kiekis yra susijęs su endoskopiniu uždegimo laipsniu, tačiau neatspindi ligos klinikinio aktyvumo ir lokalizacijos (22).

### Endoskopija.

Ileokolonoskopija – auksinis KL diagnostikos standartas, leidžiantis paimti audinių mėginius histologiniam įvertinimui (23). Atliekant kolonoskopiją, tipiški radiniai yra segmentinis uždegimas, gilios, pogleivį ir raumeninį sluoksnį apimančios opos. Opos gali būti įvairaus pavidalo (1 pav.). Ankstyvoje stadijoje opos yra nedidelės, išsidėsto netolygiai. Ligai progresuojant, jos susilieja ir tampa didesnės bei gilesnės, atsiranda polipai, fistulės, žarnos susiaurėjimai. Taip pat žarnų sienelėse aptinkamos didelės granulomos, žarnų kriptų struktūros, abscesai (24).



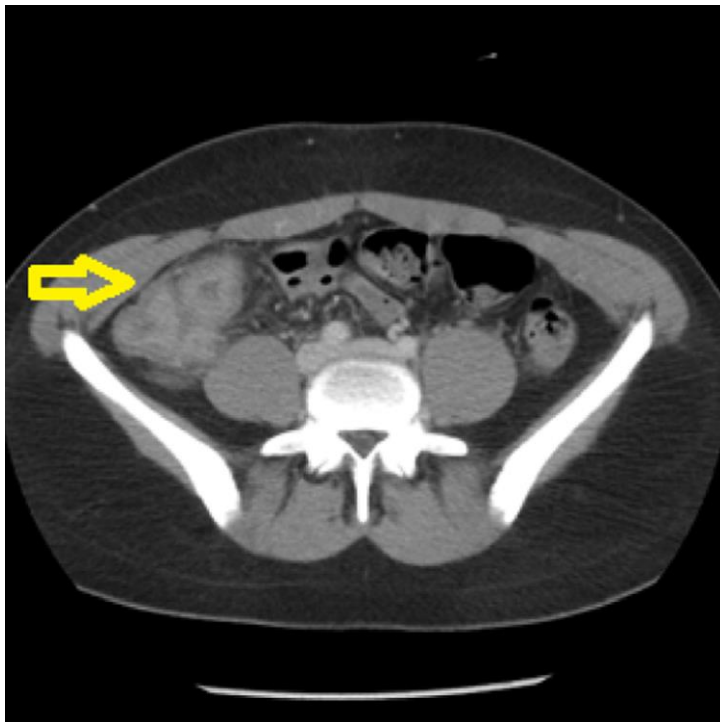
1 pav. Krono ligos endoskopiniai radiniai: A – išilginės opos, B – „akmenukų grindinys“, C – aftinės opos.

Ezofagogastroduodenoskopija nėra rutininis tyrimas pacientams, sergantiems KL, nebent pasireiškia viršutinio virškinamojo trakto simptomai (24).

### Radiologiniai tyrimai.

Ligos lokalizacijai ar vidinėms komplikacijoms patvirtinti gali būti naudojami radiologiniai tyrimai: magnetinio rezonanso enterokolonografija (MRE), kompiuterinė tomografija (KT).

- MRE yra saugus, kokybiškas, jautrus tyrimas nustatant plonosios ir storosios žarnos pakitimus. Naudojant įvairias sekas, galima atskirti ūminį uždegimą nuo lėtinio, įvertinti ligos eigą ir atsaką į gydymą (25). Pritaikius aktyvumo indeksus galima standartizuotai vertinti ligos aktyvumą ir gydymo efektyvumą. Tačiau tyrimo naudojimą kasdienėje praktikoje riboja jo kaina, prieinamumas ir kontraindikacijos (25).
- KT tyrimas leidžia įvertinti uždegimo išplitimą ir aktyvumą, žarnų sienelės būklę, šalia jų vykstančius pasikeitimus, pasaito pokyčius, limfmazgius, gleivinės ir žarnų spindžio pakitimus (26). Tačiau naudojant KT sudėtinga įvertinti mažus išopėjimus ar pseudopolipus. KT tyrimas taip pat leidžia diagnozuoti pilvaplėvės sąaugas, įvertinti fistulės ir absceso dydį (26).



2 pav. Krono liga sergančio paciento kompiuterinė tomografija. Geltona rodykle pažymėtas klubinės žarnos sustorėjimas (27).

### **Gydymas.**

Ligos gydymui gali būti naudojami medikamentai, maisto papildai, chirurgija. Pagrindinis tikslas – slopinti uždegimą, stabdyti galimų komplikacijų atsiradimą, o joms atsiradus – jas

gydyti. KL gydymas priklauso nuo ligos lokalizacijos ir sunkumo laipsnio, komplikacijų buvimo ir atsako į ankstesnį gydymą. Kai kurie pacientai turi ilgą remisijos periodą, kai simptomų nėra net kelerius metų (28). Tačiau dažniausiai liga vis tiek kartojasi įvairiais laikotarpiais per žmogaus gyvenimą.

#### Medikamentinis gydymas.

- 5-Aminosalicilatai (5-ASR)

5-ASR gali padėti kontroliuoti uždegimą ir jo sukeltus simptomus. Nors visi vaistai gali sukelti šalutinį poveikį, 5-ASR paprastai yra gerai toleruojami ir nėra susiję su padidėjusia infekcijos ar vėžio rizika (29). Tačiau pastebėta, kad šie medikamentai nėra veiksmingi prieš operacinį gydymą ir neapsaugo nuo KL recidyvavimo (5). Naujausiose Europos gydymo gairėse rekomenduojama nenaudoti 5-ASR KL gydymui (12).

4 lentelė. Aminosalicilatų efektyvumas ir šalutinis poveikis (29), (4).

<b>Aminosalicilatai</b>	<b>Efektyvumas</b>	<b>Šalutinis poveikis</b>
Sulfasalazinas	Gali būti naudojamas sergant įvairaus sunkumo liga	Galvos skausmas, Steven-Johnson sindromas (SJS), oligospermija, hepatotoksiškumas ir hemolizinė anemija
Mesalazinas	Gali būti naudojamas sergant įvairaus sunkumo liga	Vandeningas viduriavimas ir intersticinis nefritas
Olsalazinas	Gali būti naudojamas lengvo ar vidutinio sunkumo KL gydymui	Galvos skausmas, pykinimas, vėmimas, hepatotoksiškumas ir anoreksija

- Antibiotikai

Antibiotikų efektyvumas nėra aiškus gydant aktyvią KL, bet jie naudojami atsiradus perianalinės angos komplikacijoms (12).

- Kortikosteroidai

Remiantis rekomendacijomis, lengva arba vidutinio aktyvumo KL turėtų būti gydoma steroidais (5). Steroidai naudojami remisijai sukelti, bet nėra veiksminga palaikomoji priemonė (3). Dažniausiai naudojami kortikosteroidai: prednizolonas, metilprednizolonas, kortizonas, hidrokortizonas ir budezonidas (4). Jie paprastai skiriami, kai 5-ASR junginiai yra neveiksmingi. Šie preparatai veikia slopindami interleukinų transkripciją ir arachidono rūgščių apykaitą bei skatindami limfocitų apoptozę žarnyne (4). Deja, steroidai turi įvairų šalutinį poveikį: antinksčių nepakankamumas, nutukimas, katarakta, glaukoma, hipertenzija, diabetas ir kt. (3). Taip pat keli tyrimai parodė, kad sisteminiai kortikosteroidai didina vidutinio sunkumo ir sunkios KL formos sergančių pacientų sunkių infekcijų ir mirtingumo riziką (3).

- Imunosupresantai

Imunomodulatoriai yra veiksmingi palaikyti remisiją, bet ne ją sukelti (30). Dažniausiai vartojami imunosupresantai: 6-merkaptopurinas (6-MP), azatioprinas (AZA), metotreksatas (MTX) (4).

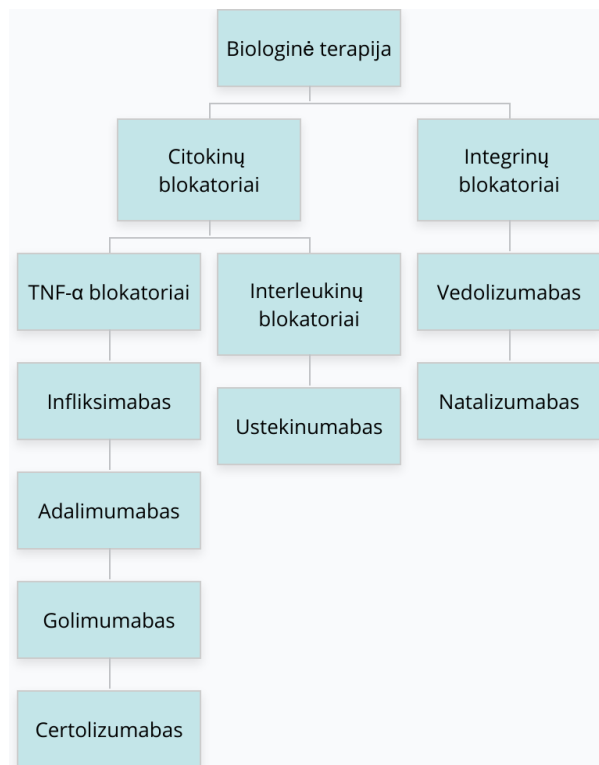
AZA yra 6-merkaptopurino pirmatakas. Gydomo AZA/6-MP tikslas – užkirsti kelią ligos paūmėjimams, sumažinti kortikosteroidų poreikį, pagerinti gyvenimo kokybę kontroliuojant viduriavimą, kraujavimą iš virškinamojo trakto ir skausmą (4). Atsakas į šiuos vaistus gali pasireikšti po 2–3 mėn. AZA/6-MP nepageidaujamas poveikis – pankreatitas, hepatotoksiškumas ir kaulų čiulpų veiklos slopinimas (30).

MTX yra folio rūgšties antagonistas. Šis preparatas – alternatyva pacientams, kuriems nepadėjo kiti imunosupresantai (31). MTX gali būti vartojamas tiek remisijos indukcijai, tiek remisijos palaikymui (32). Pastebėta, kad remisijai palaikyti MTX yra šiek tiek veiksmingesnis nei AZA ar 6-MP (32). Klinikiniui atsakui pasiekti reikia nuo 8 iki 12 savaičių. Jo vartojimą riboja nedažni, bet sunkūs šalutiniai veiksniai: hepatotoksiškumas, leukopenija, pneumonitas (31). Be to, MTX draudžiama vartoti nėštumo metu, nes tai persileidimą sukeliantis ir teratogeninis preparatas.

- Biologinė terapija

Sergantieji KL gamina per daug naviko nekrozės alfa-faktoriaus (TNF-alfa) – baltymo, kuris padeda reguliuoti imunines ląsteles ir uždegimą (4). Per didelis TNF-alfa kiekis gali sukelti per

didelį imuninės sistemos suaktyvėjimą, sukelti žarnyno uždegimą ir KL simptomus (4). Biologinės terapijos gydymui gali būti naudojami 3 paveiksle pavaizduoti preparatai:



3 pav. Biologiniai vaistai naudojami Krono ligos gydyme (33), (34).

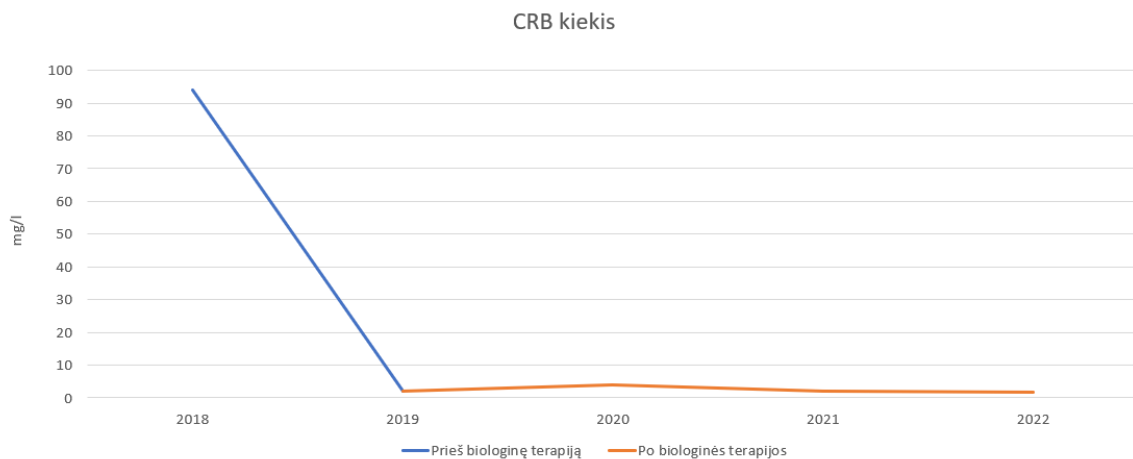
Šių preparatų veikimas pagrįstas uždegiminio proceso slopinimu, todėl mažėja audinių pažeidimo plotas, sumažėja pacientą varginantys simptomai, pagerinama savijauta (35). Biologinė terapija skiriama tiems pacientams, kuriems nėra efekto gydant kortikosteroidais ir imunosupresantais, taip pat kai pacientas jų netoleruoja arba yra jiems nebejautrus (27).

- Infliximabas yra į veną leidžiamas preparatas, vartojamas vidutinio sunkumo ir sunkiai aktyviai KL ir aktyviai fistuliuojančiai KL gydyti suaugusiesiems. Suaugusiems pacientams, sergantiems vidutiniškai aktyvia ir labai aktyvia KL, kuriems kiti gydymo būdai nepadėjo, jis gali sumažinti požymius ir simptomus, sukelti ir palaikyti remisiją (36). Dažniausiai nepagaidaujamas poveikis: kvėpavimo takų infekcijos, galvos skausmas, kosulys ir gastritas. Reakcija į poveikį gali pasireikšti praėjus ne daugiau kaip dviem valandoms po infuzijos suleidimo: karščiavimas, šaltkrėtis, dusulys, krūtinės skausmas, bėrimas ir kraujospūdžio svyravimai (36).

- Adalimumabas vartojamas vidutinio sunkumo ir sunkiai KL gydyti, siekiant sukelti ir palaikyti klinikinę remisiją suaugusiesiems, kuriems nebėra atsako į gydymą arba kurie netoleruoja infliksimabo. Vienas iš pagrindinių adalimumabo ir certolizumabo privalumų, palyginti su infliksimabu, yra poodinis vartojimo būdas, kuris patogesnis pacientams (37). Nepageidaujamas adalimumabo poveikis – sunkios infekcijos: tuberkuliozė, bakterinis sepsis, invazinės grybelinės infekcijos. Prieš skiriant adalimumabą, pacientai turi būti ištirti dėl latentinės tuberkuliozės, o gydymo metu stebimi dėl aktyvios tuberkuliozės (37).
- Certolizumabo pegolis yra tinkamas KL ir reumatoidiniui artritui gydyti (38). Jis skiriamas kaip antros ar trečios eilės anti-TNF preparatas pacientams, kurie naudojo infliksimabą arba adalimumabą ir neteko į juos atsako arba jų netoleruoja. Šalutinis poveikis panašus į kitų anti-TNF preparatų, pavyzdžiui, padidėjusi infekcijų rizika (38).
- Ustekinumabas yra interleukino 12 ir interleukino 23 antagonistas, naudojamas pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo ir sunkia CD forma, kuriems gydymas kortikosteroidais ar imunosupresantais nepasiteisino (39). Nepageidaujamas poveikis yra anafilaksinės reakcijos, viduriavimas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcijos (39).
- Anti-integrininiai preparatai gali būti naudojami KL sergančių pacientų remisijai sukelti ir palaikyti. Jie vartojami remisijai palaikyti pacientams, kurių remisija sukeliama kortikosteroidais (40). Taip pat skiriami pacientams, kurie yra atsparūs anti-TNF preparatams. Vedolizumabas yra sąlyginai saugus, kartais gali sukelti nazofaringitą ir sinusitą (40). Natalizumabas gali sukelti progresuojančią multifokalinę leukoencefalopatiją, todėl nėra labai populiarus (40).

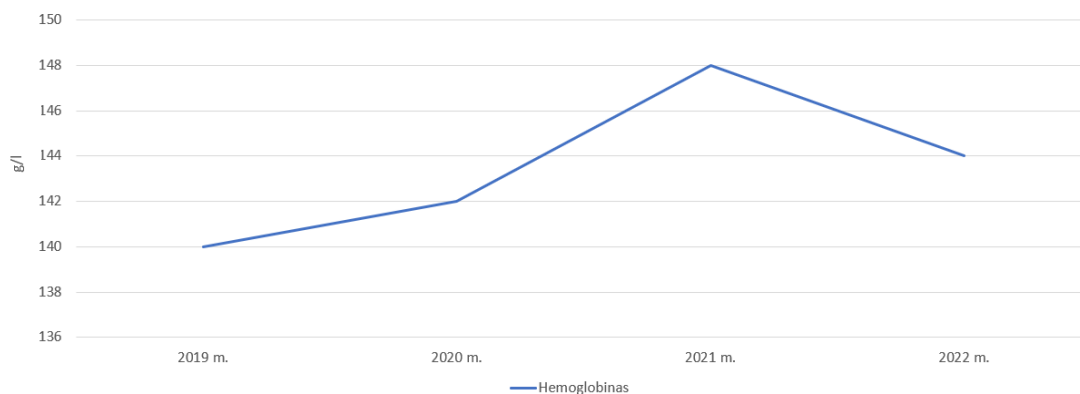
Pacientės kraujo tyrimuose matyti, jog CRP prieš pradėdant gauti biologinę terapiją buvo labai didelis, tačiau pradėjus gydymą Infliksimabu sumažėjo iki normos ribų (4 pav.).





4 pav. Pacientės CRB vertės prieš ir po biologinės terapijos.

Per šį laikotarpį pacientės hemoglobinas išliko normos ribose (5 pav.)



5 pav. Pacientės hemoglobino vertės biologinės terapijos metu.

### Chirurginis gydymas.

Daugumai KL sergančių pacientų per gyvenimą prireikia operacijos, o kai kuriems pacientams gali prireikti ir kelių operacijų (12). Chirurginis gydymas taikomas esant įvairioms priežastims: žarnų nepraeinamumui, žarnos perforacijai, susiformavus fistulėms ar pūliniams, pasireiškus kraujavimui iš virškinamojo trakto (3), (27). Tačiau net ir po operacinio gydymo išlieka didelė recidyvų tikimybė, daugumai pacientų liga atsinaujina per ateinančius penkerius metus (3).

### Nėščiųjų priežiūra ir gydymas sergant KL.

Visoms nėščioms KL sergančioms pacientėms turi būti taikoma standartinė priežiūra, įskaitant mitybos, svorio augimo ir vaisiaus augimo rodiklių stebėjimą. Moterims, sergančioms UŽL, nėštumo metu gresia nepakankamas svorio priaugis, ypač esant aktyviai ligos formai (41).

Dauguma vaistų, išskyrus MTX, yra laikomi saugiais nėštumo ir žindymo laikotarpiu (5 lentelė).

5 lentelė. Nėščiųjų gydymas sergant KL (42), (43), (44).

<b>Medikamentai</b>	<b>Poveikis nėštumo metu</b>	<b>Poveikis žindymo metu</b>
<b>5-ASR</b>	Maža rizika. Rekomenduojama vengti preparatų, kurių sudėtyje yra dibutilftalato.	Maža rizika. Sulfapiridino patenka į motinos pieną daugiau nei mesalazino. Sulfapiridinas gali kūdikiams sukelti viduriavimą su krauju, todėl pirmenybė teikiama ne sulfasalazino preparatams.
<b>Kortikosteroidai</b>	Maža rizika	Maža rizika
<b>6-merkaptopurinas (6-MP) / azatioprinas (AZA)</b>	Tikėtina, kas rizika maža	Tikėtina, kad rizika maža
<b>Anti-TNF inhibitoriai</b>	Tikėtina, kad rizika maža	Tikėtina, kad rizika maža
<b>Metotreksatas</b>	Dėl embriogeninio ir teratogeninio poveikio kontraindikuotinas nėštumo metu ir prieš nėštumą (45). ECCO gairėse rekomenduojama nutraukti metotreksato vartojimą bent 3–6 mėnesiams ir moterims, ir vyrams, prieš bandymą pastoti (45).	Dėl teratogeninio poveikio kontraindikuotinas žindymo metu.

## **IŠVADOS IR REKOMENDACIJOS.**

Krono liga yra lėtinė, galinti pažeisti ne tik paviršinius, bet ir giliuosius žarnos sienelės sluoksnius, taip sukeldama opas, įtrūkimus ar fistules. Ši liga nepagydoma ir linkusi progresuoti, todėl pagrindinis gydymo tikslas – pasiekti ir išlaikyti remisiją, apsaugoti pacientą nuo komplikacijų ir pagerinti gyvenimo kokybę. Gydytojas turėtų nepamiršti informuoti

paciento apie sveiką gyvenimo būdą ir žalingus įpročius, turinčius įtakos simptomų pasireiškimui: mitybą, rūkymą ir stresą. Taip pat gydytojas turėtų žinoti apie galimas ekstraintestines apraiškas, jas įtarti ir anksti diagnozuoti. Atsižvelgiant į tai, kad liga atsiranda jauname amžiuje, daug moterų serga ir nėštumo metu, todėl tokiu atveju labai svarbu parinkti tinkamą gydymą, žinoti apie kontraindikuotinus medikamentus.

## LITERATŪROS IR DUOMENŲ ŠALTINIŲ NUORODOS

1. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2015 Aug 3;50(8):942–51.
2. Kiudelis G, Jonaitis L, Adamonis K, Žvirblienė A, Tamelis A, Kregždytė R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Kaunas region, Lithuania. *Med Kaunas Lith.* 2012;48(8):431–5.
3. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jul;92(7):1088–103.
4. Gade AK, Douthit NT, Townsley E. Medical Management of Crohn’s Disease. *Cureus* [Internet]. 2020 May 29 [cited 2022 Apr 2]; Available from: <https://www.cureus.com/articles/30854-medical-management-of-crohns-disease>
5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn’s disease. *Lancet Lond Engl.* 2017 Apr 29;389(10080):1741–55.
6. Benchimol EI, Mack DR, Guttman A, Nguyen GC, To T, Mojaverian N, et al. Inflammatory bowel disease in immigrants to Canada and their children: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2015 Apr;110(4):553–63.
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl.* 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
8. Crohn’s disease. *Nat Rev Dis Primer.* 2020 Dec;6(1):23.
9. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Nikolopoulos GK, Lytras T, Bonovas S. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Diseases: An Umbrella Review of Meta-analyses. *Gastroenterology.* 2019 Sep;157(3):647-659.e4.
10. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Apr;12(4):205–17.

11. 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.
12. Cheifetz AS. Management of active Crohn disease. *JAMA.* 2013 May 22;309(20):2150–8.
13. Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013 Oct;10(10):585–95.
14. Park JJ, Yang SK, Ye BD, Kim JW, Park DI, Yoon H, et al. Second Korean guidelines for the management of Crohn’s disease. *Intest Res.* 2017;15(1):38.
15. Danese S, Fiorino G, Mary JY, Lakatos PL, D’Haens G, Moja L, et al. Development of Red Flags Index for Early Referral of Adults with Symptoms and Signs Suggestive of Crohn’s Disease: An IOIBD Initiative. *J Crohns Colitis.* 2015 Aug;9(8):601–6.
16. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis.* 2017 Jan;11(1):3–25.
17. Vavricka SR, Brun L, Ballabeni P, Pittet V, Prinz Vavricka BM, Zeitz J, et al. Frequency and risk factors for extraintestinal manifestations in the Swiss inflammatory bowel disease cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011 Jan;106(1):110–9.
18. Harbord M, Annese V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2016 Mar;10(3):239–54.
19. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF, Sandborn WJ. Long-term complications, extraintestinal manifestations, and mortality in adult Crohn’s disease in population-based cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* 2011 Jan;17(1):471–8.
20. Mitsuyama K, Niwa M, Takedatsu H, Yamasaki H, Kuwaki K, Yoshioka S, et al. Antibody markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 21;22(3):1304–10.
21. Kaul A, Hutfless S, Liu L, Bayless TM, Marohn MR, Li X. Serum anti-glycan antibody biomarkers for inflammatory bowel disease diagnosis and progression: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 Oct;18(10):1872–84.
22. Goutorbe F, Goutte M, Minet-Quinard R, Boucher AL, Pereira B, Bommelaer G, et al. Endoscopic Factors Influencing Fecal Calprotectin Value in Crohn’s Disease. *J Crohns Colitis.* 2015 Dec;9(12):1113–9.

23. Pennazio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small-bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2015 Apr;47(4):352–76.
24. Lee JM, Lee KM. Endoscopic Diagnosis and Differentiation of Inflammatory Bowel Disease. *Clin Endosc*. 2016 Jul 30;49(4):370–5.
25. Fujii T, Naganuma M, Kitazume Y, Saito E, Nagahori M, Ohtsuka K, et al. Advancing Magnetic Resonance Imaging in Crohn’s Disease. *Digestion*. 2014;89(1):24–30.
26. Raman SP, Horton KM, Fishman EK. Computed tomography of Crohn’s disease: The role of three dimensional technique. *World J Radiol*. 2013 May 28;5(5):193–201.
27. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn’s disease. *Dis Mon*. 2018 Feb;64(2):20–57.
28. Seyedian SS, Nokhostin F, Malamir MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease. *J Med Life*. 2019 Jun;12(2):113–22.
29. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn’s disease. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [cited 2022 Apr 2]. p. CD008870. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008870>
30. Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn’s disease. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2022 Apr 4]. p. CD000545.pub4. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000545.pub4>
31. Zenlea T. Immunosuppressive therapies for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3146.
32. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn’s disease. Cochrane IBD Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 Aug 26 [cited 2022 Apr 4];2014(8). Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006884.pub3>
33. Neurath MF. Current and emerging therapeutic targets for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 May;14(5):269–78.

34. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol*. 2019 Sep;206:9–14.
35. Moss AC. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Rep*. 2015 Feb 1;3(1):63–8.
36. Poggioli G, Laureti S, Campieri M, Pierangeli F, Gionchetti P, Ugolini F, et al. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. *Ther Clin Risk Manag*. 2007 Apr;3(2):301–8.
37. Bianchi-Porro G, Cassinotti A, Ardizzone S. Adalimumab for the treatment of Crohn's disease. *Biol Targets Ther*. 2008 Sep;763.
38. Adegbola SO, Sahnan K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci*. 2018 Jul 31;19(8):2244.
39. Aggeletopoulou I, Assimakopoulos SF, Konstantakis C, Triantos C. Interleukin 12/interleukin 23 pathway: Biological basis and therapeutic effect in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2018 Sep 28;24(36):4093–103.
40. McLean LP, Cross RK. Integrin antagonists as potential therapeutic options for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016 Mar 3;25(3):263–73.
41. Bengtson MB, Aamodt G, Mahadevan U, Vatn MH. Inadequate Gestational Weight Gain, the Hidden Link Between Maternal IBD and Adverse Pregnancy Outcomes: Results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jul;23(7):1225–33.
42. Pinder M, Lummis K, Selinger CP. Managing inflammatory bowel disease in pregnancy: current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 Oct;Volume 9:325–35.
43. Restellini S, Biedermann L, Hruz P, Mottet C, Moens A, Ferrante M, et al. Update on the Management of Inflammatory Bowel Disease during Pregnancy and Breastfeeding. *Digestion*. 2020;101(Suppl. 1):27–42.
44. Hashash JG, Kane S. Pregnancy and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2015 Feb;11(2):96–102.
45. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Feb 1;9(2):107–24.