

**VILNIAUS UNIVERSITETAS  
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Uždegiminė žarnų liga (Krono liga) – klinikinio atvejo aprašymas**

**Inflammatory Bowel Disease (Crohn's Disease) - Description of a Clinical Case**

**Ugnė Skrodenytė VI kursas, 14 gr.**

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

Darbo vadovas

Doc. Goda Sadauskaitė

Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Kęstutis Strupas

2024-05-10

[ugne.skrodenyte@mf.stud.vu.lt](mailto:ugne.skrodenyte@mf.stud.vu.lt)

## SANTRAUKA

Krono liga yra lėtinė uždegiminė žarnų liga, kuriai būdinga nenuspėjama klinikinė eiga ir įvairios apraiškos. Perianalinis pažeidimas, sunki ligos forma, paveikiantis maždaug penktadalį pacientų, dažnai sukelia sekinančius simptomus ir reikšmingą gyvenimo kokybės pablogėjimą. Ekstraintestininės apraiškos dar labiau sustiprina ligos naštą, išryškindamos jos sisteminį pobūdį. Krono ligos gydymas kelia didelių iššūkių norint pasiekti ilgalaikės ligos remisijos, išvengti komplikacijų, mažinti atkryčių dažnį. Šiame klinikinio atvejo aprašyme pateikiamas sudėtingas jauno vyro, sergančio perianaline Krono liga atvejis, kurią komplikavo ekstraintestininiai pažeidimai, atsparumas gydymui, vaistų šalutinis poveikis ir komplikacijos. Pacientas buvo gydomas ustekinumabu, monokloniniu antikūnu prieš interleukiną 12/23, ir pasiekė gilią ir ilgalaikę Krono ligos remisiją. Šiame atvejuje iliustruojamas galimas ustekinumabo, kaip daug žadančio vaisto atsparios Krono ligos gydyme vaidmuo, pabrėžiamas sunkios Krono ligos valdymo sudėtingumas bei daugiadisciplininio požiūrio svarba optimizuojant pacientų gydymo rezultatus ir gyvenimo kokybę.

**Raktažodžiai:** uždegiminės žarnų ligos, Krono liga, ekstraintestininės manifestacijos, biologinė terapija, ustekinumabas.

## ABSTRACT

Crohn's disease is a chronic inflammatory bowel disease characterized by an unpredictable clinical course and various manifestations. Perianal involvement, a severe form of the disease that affects approximately one-fifth of patients, often causes debilitating symptoms and a significant reduction in quality of life. Extraintestinal manifestations further increase the burden of the disease, highlighting its systemic nature. The treatment of Crohn's disease poses great challenges in order to achieve long-term remission of the disease, avoid complications, and reduce the frequency of relapses. This case report presents a complex case of a young man with perianal Crohn's disease complicated by extraintestinal lesions, treatment resistance, drug side effects and complications. The patient was treated with ustekinumab, a monoclonal antibody against interleukin 12/23, and achieved deep and sustained remission of Crohn's disease. This case illustrates the potential role of ustekinumab as a promising treatment for refractory Crohn's disease, highlights the complexity of managing severe Crohn's disease, and the importance of a multidisciplinary approach in optimizing patient treatment outcomes and quality of life.

**Keywords:** inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, extraintestinal manifestations, biological therapy, ustekinumab.

## ĮVADAS

Krono liga – tai lėtinė uždegiminė žarnų liga, kelianti didelių iššūkių sveikatos priežiūros sistemai. Liga gali paveikti bet kurią virškinamojo trakto dalį, o jos klinikinė eiga dažnai būna nenuspėjama, pasižyminti kintančiais remisijos ir paūmėjimo laikotarpiais (1). Didžiausia Krono ligos epidemiologinė našta fiksuojama Europoje, Okeanijoje ir Šiaurės Amerikoje. Tačiau naujausi tyrimai atskleidžia didėjančią sergamumą tokiuose regionuose kaip Pietų Amerika, Azija ir Afrika (2). Ši lėtinė uždegiminė žarnų liga pasižymi įvairiomis klinikinėmis apraiškomis, dažnai susijusiomis su ligos fenotipu ir vieta (3). Perianalinė liga yra sunki ir agresyvi ligos forma, kuriai būdingi fistulizuojantys pažeidimai, dažnai kartu su absceso formavimu. Perianalinės fistulės gali pasireikšti lėtiniais, negalia sukeliančiais simptomais, tokiais kaip skausmas, karščiavimas, išskyros ir išmatų nelaikymas (4). Todėl pacientai gali tapti nedarbingais, patirti dažnas hospitalizacijas ir įvairias psichologines, seksualines ir socialines problemas (5). Nors Krono liga daugiausia pažeidžia virškinamąjį traktą, iki 47 % pacientų ji gali manifestuoti už žarnyno ribų ir sukelti ekstraintestinius pažeidimus, kurie dar labiau apsunkina ligos klinikinę eigą. Dažniausiai pažeidžiami sąnariai, oda, akys ir hepatobiliarinė sistema, tačiau ekstraintestiniai pažeidimai gali pasireikšti beveik bet kurioje organų sistemoje (6) ir ne tik prisideda prie ligos naštos, bet ir yra svarbūs klinikiniai rodikliai, pabrėžiantys sisteminį Krono ligos pobūdį. Krono ligos gydymas yra sudėtingas uždavinys, nes nėra atrastų gydymo metodų, kurie padėtų šią ligą išgydyti. Pagrindiniai gydymo tikslai yra skatinti ilgalaikę remisiją, išvengti atkryčių, sumažinti chirurginių intervencijų būtinybę, užkirsti kelią komplikacijoms ir sulėtinti ligos progresavimą (7). Perianalinės Krono ligos atvejais svarbiausias yra visapusiškas požiūris, apimantis tiek medicininius, tiek chirurginius būdus, todėl būtinas daugiadalykės komandos bendradarbiavimas (4). Nepaisant to, kai kurie pacientai į standartinį gydymą reaguoja nepalankiai, tampa atsparūs gydymui arba patiria vaistų šalutinius poveikius, o tai gali lemti pasikartojančių hospitalizacijų, chirurginių procedūrų poreikį ir didelę našą sveikatos priežiūros ištekliams.

**Darbo tikslas** – aprašyti klinikinę eigą, gydymo iššūkius ir išeitis gydant pacientą, sergantį sunkia ir komplikauta Krono ligos forma ir apžvelgti literatūrą apie šią ligą.

## KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

25 metų vyras 2011-08-30 hospitalizuotas į VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų (VUL SK) Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių gydytojo pilvo chirurgo siuntimu detalesniam ištyrimui įtariant Krono ligą. Iš paciento ligos anamnezės buvo žinoma, jog jis serga apie 2 metus, kai dėl pasikartojančio skausmo išangės srityje kreipėsi į medikus, tuomet buvo diagnozuotas hemorojus ir paskirtas gydymas ambulatoriškai. 2011-05-12, 2011-05-18 ir 2011-06-02 operuotas dėl ūminio paraproktito. Po paskutinės operacijos buvo susidaręs abscesas, dėl kurio 2010-06-10 atliktas pūlinio drenavimas. Nepaisant ankstesnių intervencijų, pacientas jautė nuolatinį ir stiprų išangės skausmą, kurį lydėjo pūlingos išskyros. Be to, pacientas skundėsi nereguliariu tuštinimusi, retkarčiais pastebėdamas, kad išmatose yra šviežio kraujo. Objektivos apžiūros metu nustatyta, jog dėl išangės skausmo ligoniui sunku gulėti ant nugaros, sėdėti. Išsamus laboratorinis įvertinimas, apimantis fermentų, bendro kraujo tyrimo ir krešėjimo tyrimo analizę nerodė jokių pokyčių. Tačiau nustatytas teigiamas gama interferono testas. Pacientui buvo atlikta kolonoskopija, kurios metu buvo pastebėtos kelios fistulių angos išangės srityje, paimtos biopsijos Krono ligos ekskliudavimui. Tačiau histologiškai uždegiminės žarnyno ligos požymių nerasta. Pacientui taip pat buvo atlikta dubens organų magnetinio rezonanso tomografija (MRT), kurios metu buvo matoma intersfinkterinė „pasagos“ formos abseco ertmė, formuojanti kišenes ischiorektalinėje duobėje bei presakraliai, su anga į tiesiąją žarną bei fistulių takais atsiverianti anokutaniškai. Konsiliumo metu, įvertinus atliktų tyrimų duomenis, remiantis klinikiniais simptomais bei ligos eiga, buvo nustatyta klinikinė, tačiau histologiškai nepatvirtinta Krono ligos, perianalinės formos diagnozė. Pradėtas medikamentinis gydymas azatioprinu 50 mg x 2/d., per ekstrasfinkterinę fistulę pravertos drenuojančios ligatūros.

Po savaitės 2011-09-22 paciento savijauta pablogėjo, atsiradus karščiavimui (iki 38 °C), stipriam skausmui išangės srityje, kurį lydėjo gausios išskyros iš išangės, kreipėsi į VUL SK ligoninės priėmimo skyrių, vėliau hospitalizuotas į II pilvo chirurgijos skyrių. Įvertinus objektyviai, bendra paciento būklė buvo patenkinama. Išėinamosios angos srityje ties 6 val. pacientas nusakė skausmingumą, stebima aplinkinių audinių infiltracija. Proktologinio tyrimo metu tiesiojoje žarnoje stebėtas drumstas turinys su išmatomis. Atliktuose laboratoriniuose tyrimuose buvo stebima leukocitozė, neutrofilija, padidėjęs CRB kiekis (1 lentelė).

**1 lentelė.** 2011-09-22 nustatyti laboratorinių tyrimų pakitimai.

<b>Analitės pavadinimas</b>	<b>Rezultatas</b>	<b>Norma</b>	<b>Matavimo vienetai</b>
Leukocitai (WBC)	12,91	4,0 – 9,8	x10 <sup>9</sup> /l
Neutrofilai	10,56	1,5 – 6,0	x10 <sup>9</sup> /l
C reaktyvus baltymas (CRB)	41,0	≤ 5	mg/l

Atlikta dubens MRT - neatvertų pūlinių nerasta. Pacientui skirtas antibakterinis gydymas piperacilinu / tazobaktamu (Tazocin) bei metronidazoliu, ligonis toliau vartojo azatioprino 50 mg x 2/d. 2011-09-26 sušauktas konsiliumas su gastroenterologais. Buvo konstatuota, jog yra teigiami pokyčiai lokaliai tarpvietėje: sumažėjusi infiltracija, pūlinga sekrecija. Nuspręsta, kad chirurginė intervencija nereikalinga, todėl buvo sudarytas konservatyvus gydymo planas, apimantis padidintą azatioprino (50 mg x 3 k/d.), metronidazolo (500 mg x 3 k/d.) dozę ir griežtą tarpvietės higieną. Pacientą taip pat įvertino oftalmologas dėl ašarojimo ir pablogėjusio regėjimo, buvo diagnozuotas ūminis dešinės akies keratokonjunktyvitas ir kairiosios akies konjunktyvitas, skirta tobramicino 0,3 % x 6 k/d. į abi akis. 2011-09-28 išrašytas į namus, tačiau dėl febrilaus karščiavimo, viso kūno bėrimų, sąnarių skausmo, buvo įtariamas Krono ligos paūmėjimas ir pacientas tą pačią dieną hospitalizuotas į VUL SK gastroenterologijos skyrių. Atliktuose laboratoriniuose tyrimuose buvo matomi padidėję uždegiminiai rodikliai: leukocitozė, neutrofilija, padidėjęs ENG ir CRB kiekis. Padidėję kasos fermentai – A-amilazė rodė ūminį pankreatitą, kuris buvo matomas ir atlikus pilvo organų echoskopijos tyrimą. Padidėję kepenų fermentai: šarminė fosfatazė (ŠF) ir gamaglutamiltransferazė (GGT) indikavo cholestazinį hepatitą (2 lentelė). Pacientui taip pat stebėti kiti ekstraintestinais pažeidimai: keratokonjunktyvitas, dešinės akies ragenos opa, vidinis miežis, antrinis herpetinis keratokonjunktyvitas, artritas, mazginė eritema. Gydymas azatioprinu buvo kontraindikuotas dėl jatrogeninės kilmės pankreatito. Planuojant Krono ligai gydyti pradėti biologinę terapiją naudojant infliksimabą, atliktas gama interferono tyrimas, kuris buvo teigiamas, pacientas tirtas dėl tuberkuliozės. Buvo nustatyta, kad pacientas yra tuberkuliozės nešiotojas, todėl, prieš pradedant gydymą TNF-alfa blokatoriais, buvo rekomenduotas 3 mėnesių trukmės antituberkuliozės gydymo rimfampicinu ir izoniazidu kursas atsistačius kepenų fermentams.

2011-11-03 pacientui buvo suformuota ileostoma. 2011-11-16 ir 2011-11-30 skirtos dvi 300 mg dozės infliksimabo infuzijos, vėliau tęsiant gydymą vienodais intervalais, kas 8 savaites. Infuzijas pacientas toleravo gerai, nepageidaujamų reiškinių nestebėta. Tačiau esant

nepakankamam biologinės terapijos efektui, išliekant išangės skausmui ir pūliavimui, 2012-01-12 nuspręsta padidinti infliksimabo dozę iki 400 mg.

**2 lentelė.** 2011-09-28 - 2011-09-29 nustatyti laboratorinių tyrimų pakitimai.

<b>Analitės pavadinimas</b>	<b>Rezultatas</b>	<b>Norma</b>	<b>Matavimo vienetai</b>
Leukocitai (WBC)	20,62	4,0 – 9,8	x10 <sup>9</sup> /l
Neutrofilai	17,72	1,5 – 6,0	x10 <sup>9</sup> /l
Eritrocitų nusėdimo greitis (ENG) pagal WesterGreną	58	1 – 15	mm/h
C reaktyvus baltymas (CRB)	272,5	≤ 5	mg/l
Aspartataminotransferazė (ASAT)	72	≤ 40	U/l
Šarminė fosfatazė (ŠF)	312	40 – 150	U/l
Gamaglutamiltransferazė (GGT)	598	≤ 36	U/l
Alfa-amilazė	419	25 – 125	U/l

2012-01-30 atlikta kolonoskopija, kurios metu nustatytas Krono ligos paūmėjimas, todėl 2012-02-07 pacientas hospitalizuotas į Hepatologijos ir gastroenterologijos skyrių gydymo taktikos parinkimui. Kadangi fistulių gijimas buvo nepakankamas, nuspręsta papildomai gydymui skirti ciprofloksacino 500 mg x 2/d. bei 6-merkaptopurino 50 mg x 1/d., tačiau nuo vienos dozės 6-merkaptopurino išsivystė ūminis pankreatitas, todėl gydymas nutrauktas.

2012-10-18 tebesitęsiant labai sunkiai ligos eigai, dubens MRT išliekant intersfinterinei fistulei su intersfinkteriniu "pasagos" formos abscesu, dinamikoje nežymiai padidėjus kairiajai absceso kišenei, infliksimabo dozė buvo padidinta iki 500 mg.

2017-01-18 atlikta operacija - *deileostomia*. 2017-01-28 išsivychius žarnų nepraeinamumui pacientas hospitalizuotas gydymui į pilvo chirurgijos skyrių. 2017-02-02 skubos tvarka atlikta operacija - *Laparotomia, adhaesiolysis, enterodecompressio. Resectio ilei. Ileoascendostomia*. Panašūs žarnų nepraeinamumo epizodai pacientui pasikartojė ir 2018 m. 01 mėn. Tuo metu atlikta MRT enterografija atskleidė ileocekuminės srities striktūrą, kuri buvo patvirtinta ir kolonoskopijos metu. Buvo atlikta endoskopinė diliatacija.

2019-12 mėn. paciento atvejis buvo svarstomas gastroenterologijos konsiliumo metu. Atsižvelgiant į paciento Krono ligos paūmėjimą ir pasikartojimą bei naujų fistulių atsiradimą nepaisant tęsiamą gydymo infliksimabu, buvo sutarta tolesniam gydymo kursui skirti

ustekinumabą. Pradinė 390 mg dozė į veną buvo sulašinta 2020-12-16, po to po oda buvo švirškčiama 90 mg ustekinumabo kas 8 savaites.

2022-01-15 hospitalizuotas į VUL SK II Pilvo chirurgijos skyrių dėl pilvo skausmo, vėmimo ir dujų susilaikymo. 2022-01-18 atlikta kolonoskopija ir plėtimas, po intervencijos paciento būklė pagerėjo, žarnų nepraeinamumo klinika regresavo.

2023-01-10 pacientui buvo atlikta tiesiosios žarnos ir išangės MRT siekiant įvertinti naujos chirurginės intervencijos, naudojant kamienines ląsteles galimybę gydyti išangės fistulę. MRT rezultatai atskleidė liguotos perianalinės transsfinkterinės kompleksinės fistulės, kuri dorzaliau vidinės angos šakojasi, buvimą. Papildomas endoskopinis ultragarsinis tyrimas, atliktas 2023-04-25, nustatė lėtinius išorinio ir vidinio išangės raukų pakitimus. Buvo nuspręsta, kad, atsižvelgiant į kompleksinės ir šakotos fistulės buvimą, iš pradžių planuotas gydymas, apimantis kamieninių ląstelių preparatą (Darvadstrocel), laikomas netinkamu.

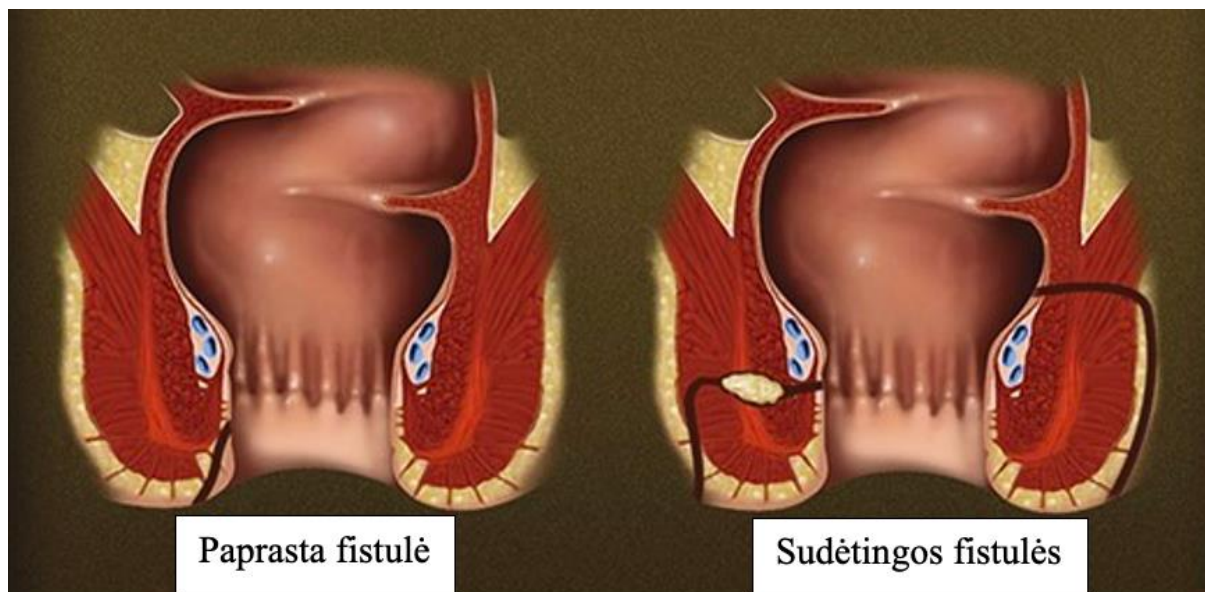
Šiuo metu pacientui ir toliau yra skiriamas ustekinumabas, yra reguliariai stebimas jo ligos aktyvumas. Paskutinės hospitalizacijos (2024-03-14) gydymo tęsimui duomenimis, paciento savijauta patenkinama, pilvo skausmų/pūtimo nejaučia, neviduriuoja, kraujo išmatose nemato.

## APTARIMAS

Perianalinė ligos forma paveikia maždaug penktadalį asmenų, sergančių Krono liga ir yra vienas iš sudėtingiausių šios ligos aspektų, keliantis didelius gydymo iššūkius. Krono liga, pažeidžianti perianalinę sritį, gali pasireikšti prieš, kartu su ar net be jokio ryšio su simptomų atsiradimu virškinamajame trakte (8). Eglinton ir jo kolegos nustatė, kad nemažai daliai pacientų, kaip ir šiame atvejuje nagrinėjamam pacientui, perianalinės ligos simptomų pasireiškimas gali būti pradinis Krono ligos požymis. Tyrimas parodė, jog 17 % pacientų tokie simptomai pasireiškia daugiau nei šešis mėnesius iki diagnozės nustatymo. Tuo tarpu 27 % pacientų šie pažeidimai pasireiškia per šešis mėnesius iki arba per šešis mėnesius po diagnozės nustatymo, o 56 % perianalinė liga išryškėja praėjus daugiau nei šešiams mėnesiams po Krono ligos diagnozavimo (9). Jei diagnozuojant Krono ligą nustatomas perianalinės srities pažeidimas, tai paprastai reiškia, kad pacientas serga rimtesne ligos forma, sukeliančią intensyvesnius simptomus bei dėl kurios gali prireikti intensyvesnio gydymo ir priežiūros apimančios didesnę imunosupresinio gydymo, chirurginių intervencijų bei dažnesnių hospitalizacijų poreikio (8).

Vis dar nėra iki galo aišku, kaip vystosi perianalinės fistulės sergant Krono liga. Manoma, kad šios fistulės atsiranda pacientams, kurie yra genetiškai jautrūs ir turi neįprastą imuninį atsaką į žarnyno mikroorganizmus ir tai sukelia žarnyno uždegimą. Padidėjęs citokinų kiekis, skatinantis epitelio ląstelių pokyčius ir jų invaziją į aplinkinius audinius, tokių kaip tumuro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- $\alpha$ ), transformuojančio augimo faktoriaus- $\beta$  ir interleukino-13, tai pat susijęs su fistulių susidarymu. Tai rodo sudėtingą genetinio polinkio, imuninio atsako ir citokinų aktyvumo sąveiką perianalinių fistulių patogenezės procese sergant Krono liga (10).

Lėtinis recidyvuojantis perianalinės Krono ligos pobūdis pabrėžia veiksmingo gydymo svarbą siekiant išvengti komplikacijų, tokių kaip perianalinis sepsis. Veiksmingam perianalinės Krono ligos gydymui būtinas daugiadisciplinis požiūris, įtraukiant gastroenterologus, chirurgus ir radiologus (4). Pagrindinis su Krono liga susijusių perianalinių fistulių gydymo tikslas yra visiškai fistulės uždarymas. Tačiau esant tokiems atvejams kaip atvejuje aprašomam pacientui, kai liga yra atspari gydymui, dėmesys gali būti nukreiptas į simptomų palengvinimą. Nors duomenys, patvirtinantys antibiotikų veiksmingumą, daugiausia gauti remiantis empirinių tyrimų įrodymais, nepaisant atsitiktinių imčių kontroliuojamų tyrimų trūkumo, antibiotikai, ypač ciprofloksacinas ir metronidazolas, yra labai svarbūs gydant su Krono liga susijusias perianalines fistules ir abscesus. Pradinis paprastų fistulių gydymas gali apimti antibiotikų monoterapiją (10). Tačiau pacientui pasireiškė sudėtingas transfinkterinės fistulės atvejis su susijusiu abscesu ir antriniais fistulės takais (1 paveikslas), reikalaujantis agresyvesnių gydymo metodų.



**1 paveikslas.** Supaprastinta perianalinių fistulių klasifikacija pasiūlyta Amerikos gastroenterologų asociacijos. Paprasta fistulė – tai paviršinė, žema intersfinkterinė arba žema



transsfinkterinė fistulė, turinti tik vieną angą ir nesusijusi su absceso buvimu. Sudėtingos fistulės yra aukštos (aukštos intersfinkterinės, aukštos transsfinkterinės, ekstrasfinkterinės, suprasfinkterinės), turinčios daug išorinių angų, gali būti susijusios su perianaliniais abscesais (11). Paveikslas adaptuotas šio darbo autorės pagal (12).

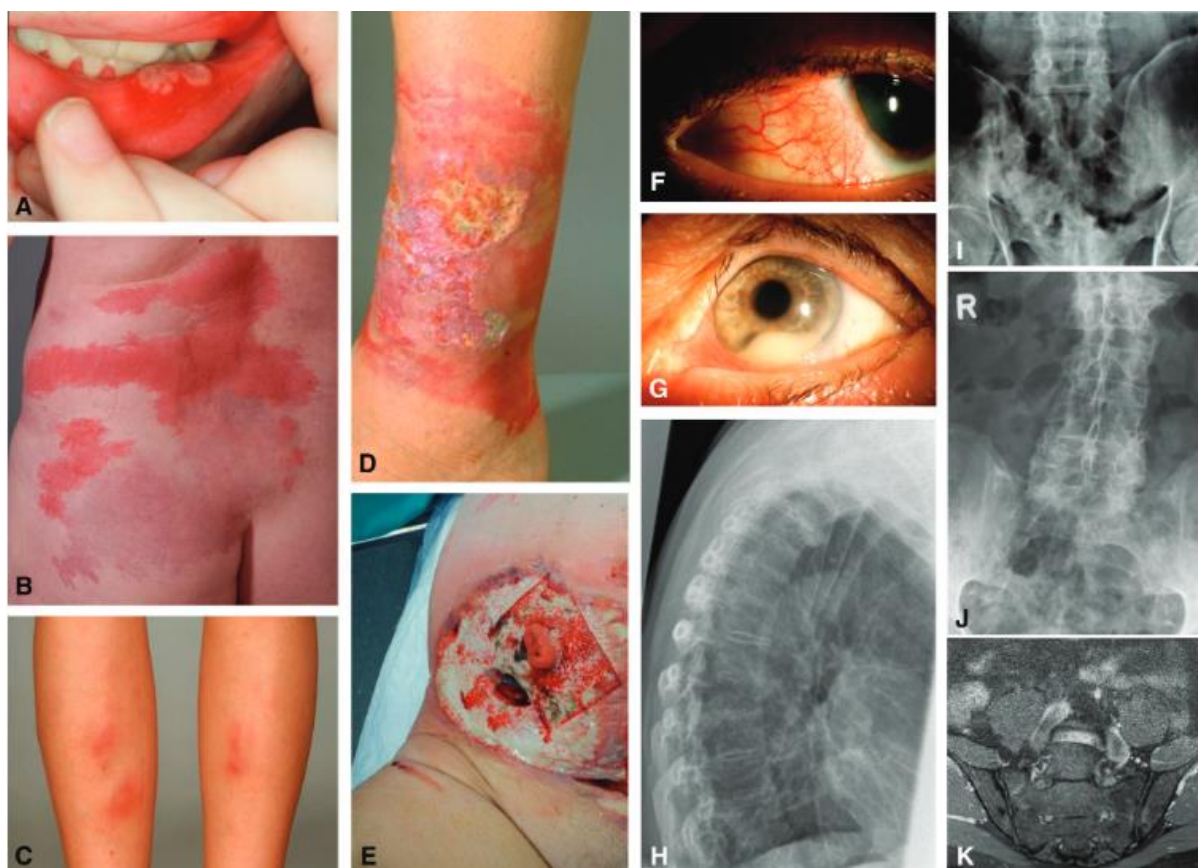
Kadangi antibiotikai veiksmingai mažina išskirų nutekėjimą iš fistulių takų, bet neskatina visiško jų gijimo, todėl, gydant fistules, rekomenduojama naudoti antibiotikus kaip papildomą gydymo būdą (13), o antibiotikų derinimas su imunomoduliatoriais ar biologiniais vaistais parodė veiksmingumą gerinant gydymo rezultatus (10).

Nors yra mažai perspektyvių duomenų, patvirtinančių jų vartojimo veiksmingumą, azatioprinas ir 6-merkaptopurinas yra dažnai skiriami perianalinės Krono ligos gydymui (10). Azatioprinas yra imunosupresantas, priklausantis vaistų, žinomų kaip tiopurinai, klasei (14). Jis veikia kaip provaistas, kuris nefermentinio proceso metu paverčiamas 6-merkaptopurinu. Tada 6-merkaptopurinas metabolizuojamas į veikliąją medžiagą 6-tioguanino nukleotidą (6-TGN). Šie aktyvūs metabolitai veikia kaip purino antagonistai, trukdantys DNR ir RNR sintezei. Tokiu būdu yra slopinama T ir B limfocitų, kurie yra pagrindinės imuninio atsako ląstelės, proliferacija ir sumažinamas citotoksinių T ląstelių ir plazmos ląstelių skaičius (14,15). Dėl to azatioprinas yra vertingas vaistas, padedantis gydyti ligas, kai reikia kontroliuoti arba sumažinti imuninį atsaką. Azatioprinas atlieka keletą pagrindinių Krono ligos gydymo tikslų. Jis naudojamas remisijai palaikyti vidutinio sunkumo ar sunkios Krono ligos atvejais. Be to, azatioprinas yra naudingas palaikant remisiją Krono liga sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia ankstyvi atkryčiai arba dažni paūmėjimai. Fistuliuojančios Krono ligos atvejais azatioprinas vartojamas kartu su antibiotikais, jei nėra skubios būtinybės anksti pradėti anti-TNF gydymą ar chirurginę intervenciją. Be to, jis atlieka svarbų vaidmenį užkertant kelią pooperaciniam Krono ligos pasikartojimui po chirurginės intervencijos. Galiausiai, sunkiais Krono ligos atvejais, kai reikia greitai eskaluoti gydymą, azatioprinas vartojamas kartu su anti-TNF vaistais, kad būtų pasiekta optimali ligos kontrolė (16). Šios indikacijos pabrėžia azatioprino universalumą gydant Krono ligą, kai gydymo strategijos pritaikomos atsižvelgiant į individualias paciento savybes ir ligos sunkumą. Tiopurinų panaudojimą riboja jų nepageidaujamų reiškinių profilis. Azatioprino vartojimas gali sukelti dviejų tipų nepageidaujamą poveikį. Nuo dozės priklausomi nepageidaujami reiškiniai, tokie kaip mielosupresija ir toksinis poveikis kepenims paprastai pagerėja sumažinus vaisto dozę bei retai kada reikalauja nutraukti azatioprino vartojimą (17). Tačiau maždaug nuo 5 iki 10% pacientų, nepriklausomai nuo vaisto metabolizmo ir dozės, tiopurinų vartojimo netoleruoja. Paprastai

šios nepageidaujamos reakcijos pasireiškia praėjus 2–4 savaitėms nuo gydymo pradžios (18). Tokie nuo dozės nepriklausomi šalutiniai reiškiniai kaip pykinimas, bendras diskomfortas, karščiavimas be leukopenijos, artralgija ir ūminis pankreatitas, yra labiau paplitę ir dažnai jiems pasireiškus gydymą azatioprinu reikia nutraukti (17).

Yra žinoma, kad Krono liga pasireiškia ekstraintestinėmis apraiškomis, apimančiomis įvairias organų sistemas už žarnyno ribų. Kai pacientas pradėjo gydymą azatioprinu, jis patyrė įvairių organų pažeidimus: abipusį keratokonjunktyvitą, dešinės akies ragenos opą, dešinės akies vidinį miežį, antrinę herpetinę konjunktyvitą, artritą, mazginę eritemą, ūminį pankreatitą, cholestazinį hepatitą, kurie apėmė ir Krono ligai būdingas ekstraintestines manifestacijas, ir galimus šalutinius poveikius, susijusius su azatioprino vartojimu. Ši situacija skatina apsvarstyti ar šios apraiškos yra susijusios tik su pačia Krono liga, ar joms įtakos turi azatioprino poveikis.

Ekstraintestinalinės apraiškos gali būti suskirstytos į dvi klasifikacijas: ekstraintestines manifestacijas ir ekstraintestines komplikacijas (19). Pastarosios atsiranda kaip tiesioginės arba netiesioginės žarnyno uždegimo pasekmės (6). Ekstraintestinalinės komplikacijos apima malabsorbciją, sukeliančią mikroelementų trūkumą, osteoporozę, periferines neuropatijas, inkstų ir tulžies pūslės akmenligę, taip pat šalutinius uždegiminiams žarnų ligoms gydyti skirtų vaistų, tokių kaip azatioprinas, poveikius (19). Ekstraintestinalinės manifestacijos gali būti apibrėžtos kaip „uždegiminė patologija pacientams, sergantiems uždegimine žarnų liga, esanti už žarnyno ribų ir kurios patogenezė priklauso arba nuo imuninio atsako išplitimo / persikėlimo iš žarnyno, arba yra nepriklausomas uždegiminis reiškinys, kurį tęsia uždegiminė žarnų liga, arba turi bendrą aplinkos ar genetinį polinkį su uždegimine žarnų liga“ (20). Jos dažniausiai pažeidžia sąnarius, odą ir akis. Tačiau taip pat gali, nors ir rečiau, paveikti kitus organus, įskaitant kepenis, plaučius ir kasą (2 paveikslas) (19). Pacientui ekstraintestinaliniai pažeidimai pasireiškė net keturiose organų sistemose vienu metu. Literatūros duomenimis toks pasireiškimas yra įmanomas ir pacientai vienu metu gali patirti keletos ekstraintestinalinių manifestacijų pasireiškimą, o esant vienai ekstraintestinalinei manifestacijai, padidėja papildomų atsiradimo tikimybė. Tai parodė Šveicarijos uždegiminių žarnų ligų kohortos tyrimas, kuris nustatė, kad 33,7% Krono liga sergantys pacientai patyrė bent vieną ekstraintestininę manifestaciją. Didžiausias pacientui pastebėtas ekstraintestinalinių manifestacijų skaičius buvo penki. Iš 248 pacientų, sergančių Krono liga, kuriems buvo nustatytos ekstraintestinalinės manifestacijos, dauguma (60,9%) turėjo vieną, 27,8% - dvi, 4,8% - tris EIM, 2,8% - keturis ir 3,6% turėjo penkias ekstraintestines manifestacijas (21).

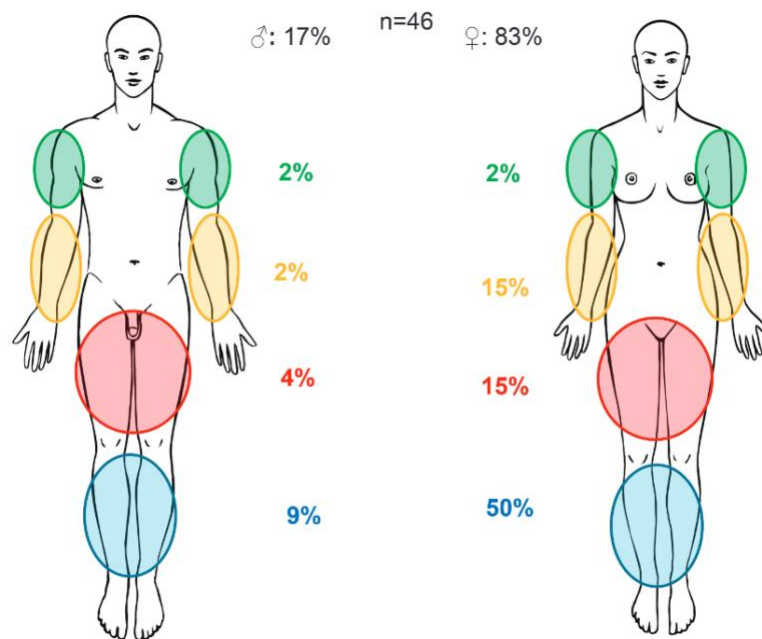


**2 paveikslas.** Ekstraintestininės manifestacijos. „(A) burnos aftinės opos, (B) Sweet sindromas, (C) mazginė eritema, (D) gangreninė pioderma, (E) peristominė gangreninė pioderma, (F) episkleritas, (G) uveitas su hipopionu ir išsiplėtusiomis rainelės kraujagyslėmis, (H) įprastinė šoninio stuburo rentgeno nuotrauka rodanti sindesmofitus (bambuko lazdos stuburas), (I) plokštuminė ileosakralinių sąnarių rentgenograma su abipusiu sakroilitu, (J) plokštuminė kryžkaulio rentgenograma rodanti abipusę ankiložę, (K) sakroiliakinių sąnarių vainikinio magnetinio rezonanso vaizde matomas aktyvus uždegimas daugiausia kairėje pusėje ir lėtiniai uždegiminiai pokyčiai abiejose pusėse.“ (19).

Sąnarių pažeidimai yra dažniausiai pasireiškiančios ekstraintestininės manifestacijos uždegiminėmis žarnų ligomis sergantiems asmenims. Pastebėta, kad su sąnariais susijusius simptomus, galinčius paveikti tiek periferinius, tiek ir ašinius sąnarius, patiria net iki 46 % asmenų, kuriems diagnozuota uždegiminė žarnų liga (6). Aprašomas pacientas skundėsi sąnarių skausmais, ypač keliuose ir alkūnėse, šie simptomai yra būdingi su sąnariais susijusiomis ekstraintestininėmis manifestacijomis. Sergant uždegimine žarnų liga yra išskiriami du periferinio artrito tipai. I tipo (pauciartikulinis) artritas paprastai pažeidžia mažiau nei penkis didelius sąnarius, pvz., kulkšnų, kelių, klubų, riešų, alkūnių ir pečių sąnarius. Šio artrito epizodai yra ūmūs, savaime praeinantys priepuoliai, trunkantys mažiau nei 10

savaičių ir yra glaudžiai susiję su uždegiminės žarnų ligos aktyvumu, ir su kitomis ekstraintestinėmis manifestacijomis, tokiomis kaip mazginė eritema ir uveitas bei maždaug 20–40 % pacientų linkę kartotis. II tipo (poliartikulinis) artritas paprastai pasireiškia simetrišku penkių ar daugiau smulkių sąnarių pažeidimu. Skirtingai nuo 1 tipo, 2 tipo artritas tęsiasi mėnesius ar metus ir iš esmės nepriklauso nuo uždegiminės žarnų ligos aktyvumo. Abiejų tipų artritai gali sukelti sąnario patinimą ar skysčių kaupimąsi sąnaryje (19, 22). I ir II tipo artritai paprastai nustatomi kliniškai, o ne remiantis vaizdinių tyrimų išvadomis. Taip yra todėl, kad šie artrito tipai dažnai nesukelia didelio sąnarių uždegimo ar pažeidimo, kurį galima nustatyti atliekant vaizdo tyrimus (23). Sąnarių pažeidimai pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, taip pat gali būti neuždegiminės kilmės. Artralgija yra rimta šių pacientų sveikatos problema, paveikianti 16% uždegiminėmis žarnų ligomis sergančių pacientų. Nustatyta, jog ši būklė žymiai sumažina su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (HRQOL), lyginant su uždegiminėmis žarnų ligomis sergančiais pacientais, kuriems artralgija nepasireiškia. Be to, artralgija gali sutapti su uždegiminės žarnų ligos paūmėjimu, tai buvo nustatyta 16 pacientų (19 %) iš 85 (24).

Mazginė eritema yra dažniausia su oda susijusi ekstraintestininė manifestacija, pasireiškianti maždaug 15 % Krono liga sergančių pacientų. Padidėję, eriteminiai, raudonos arba violetinės spalvos poodiniai mazgai, kurių dydis svyruoja nuo 1 iki 5 cm yra būdingi mazginės eritemos požymiai (19,25). Šie mazgai dažniausiai lokalizuojasi apatinių galūnių tiesiamuosiuose paviršiuose (3 paveikslas). Rečiau pažeidžiamas veidas, liemuo ar viršutinės galūnės (19,25). Pacientui mazginė eritema buvo matoma viso kūno odoje, ypač kojų ir dilbių srityje. Diagnozė grindžiama tipingu klinikiniu vaizdu, todėl daugeliu atvejų biopsijos atlikti nereikia. Paprastai mazginė eritema praeina nepalikdama randų, o pacientų, kuriems ši ekstraintestininė manifestacija nustatyta, prognozė yra gera. Kadangi mazginės eritemos pradžia dažnai sutampa su uždegiminės žarnyno ligos paūmėjimu, todėl pagrindinės uždegiminės žarnyno ligos gydymas padeda palengvinti mazginės eritemos simptomatiką ir pažeidimus, tačiau maždaug ketvirtadalis mazginės eritemos atvejų praeina savaime (26). Lengvais atvejais gali prireikti tokių gydymo strategijų, kaip galūnių pakėlimas, kalio jodido preparatų skyrimas, kompresinių kojinių ar tvarščių naudojimas (27).



**3 paveikslas.** Mazginės eritemos pasireiškimo lokalizacija vyrams ir moterims uždegiminių žarnų ligų metu (19, 21).

Pradėjus imunosupresinį gydymą, sisteminių uždegimo požymių ir pažeidimų, panašių į mazginę eritemą buvimas gali rodyti ūmią bakterinę ar grybelinę infekciją. Tačiau ši hipotezė buvo atmesta remiantis kraujo ir šlapimo bakteriologinių tyrimų rezultatais, kurie bakterijų augimo nerodė. Labai svarbu atsižvelgti ir į padidėjusio jautrumo azatioprinui sindromą pacientams, kuriems odos pažeidimai atsiranda netrukus po azatioprino vartojimo pradžios, nes daugelis atvejų iš pradžių klaidingai diagnozuojami kaip infekcinės ligos arba uždegiminės žarnų ligos paūmėjimas, o padidėjusio jautrumo azatioprinui sindromą galima lengvai valdyti nutraukus vaisto vartojimą. Nutraukus gydymą, pažeidimai paprastai greitai išnyksta per 2–3 dienas. Nors padidėjusį jautrumą galima galutinai diagnozuoti stebint ar simptomai pasikartoja pakartotinai vartojant vaistą, tačiau dažniausiai toks metodas yra kontraindikuojamas dėl intensyvesnės ir greitesnės reakcijos, galinčios sukelti šoką, pavojaus (28). Padidėjusio jautrumo azatioprinui sindromas yra nedažna nepageidaujama reakcija, atsirandanti nepriklausomai nuo vaisto dozės ir pasireiškianti maždaug 2 % pacientų. Toks nepageidaujamas poveikis gali pasireikšti iki 4 savaičių nuo vaisto vartojimo pradžios (29). Tiksli padidėjusio jautrumo azatioprinui sindromo priežastis nėra visiškai suprantama. Tačiau manoma, jog mechanizmai gali apimti III arba IV tipo padidėjusio jautrumo reakcijas (28). Šios būklės paveiktiems asmenims būdingi simptomai, atitinkantys tuos, kurie buvo stebėti atvejyje aprašomam pacientui. Tai yra karščiavimas, artralgija, virškinimo trakto problemos,

hepatitas, pankreatitas ir mazginė eritema. Be to, gali pasireikšti papildomos apraiškos, įskaitant hipotenziją, nefritą, pneumoniją, perikarditą ir įvairius kitus dermatologinius pažeidimus (pvz., Sweet sindromą, ūmią generalizuotą egzanteminę pustuliozę ir leukocitoklastinį vaskulitą) (28,30). 2011 m. Bidinger su kolegomis atliko išsamią literatūros analizę, siekdami nustatyti padidėjusio jautrumo, alerginių reakcijų ar nepageidaujamų reiškinių, susijusių su azatioprinu, atvejus. Jie išanalizavo 67 padidėjusio jautrumo vaistui atvejus, pažymėdami, kad beveik pusei jų (49 %) pasireiškė su oda susijusių apraiškų. Mazginė eritema, kuri taip pat buvo pastebėta šiuo konkrečiu atveju nagrinėjamam pacientui, buvo viena iš dažnai dokumentuotų dermatologinių pasireiškimų (28). 2021 m. Europos vaistų agentūros (EVA) Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) įvertino turimus duomenis ir padarė išvadą, kad yra pakankamai įrodymų, rodančių ryšį tarp azatioprino vartojimo ir mazginės eritemos, ir sutiko, jog būtina peržiūrėti produkto specifikacijas, įtraukiant mazginę eritemą kaip nepageidaujamą reakciją į imuninės sistemos sutrikimų kategoriją (31). Vėlesnėje ligos eigoje pacientui pasireiškė kitos su oda susijusios ekstraintestininės manifestacijos. Uždegiminės žarnų ligos, ypač Krono liga, dažnai pasireiškia burnos ertmėje atsirandančiais pažeidimais. Šių burnos simptomų progresavimas dažnai atspindi pačios uždegiminės žarnų ligos eigą (19). Pacientas skundėsi periodiškai atsirandančiom skausmingom opelėm burnos gleivinėje, jam buvo diagnozuotas aftinis stomatitas. Šiai ligai būdingi aftiniai pažeidimai dažniausiai aptinkami ant lūpų ir žandų gleivinės, nors gali atsirasti ir ant liežuvio ar ryklės, ir pasireiškia skausmingomis apvaliomis arba ovaliomis opomis, kurios turi geltoną pseudomembraninį pagrindą, apsuptą eriteminių kraštų (6,19). Gydymas paprastai apima vietinių steroidų ir anestetikų vartojimą, kad būtų galima valdyti su šiais pažeidimais susijusį diskomfortą (6).

Uždegiminės žarnų ligos dažnai pasireiškia akių ekstraintestininėmis manifestacijomis, kurios pagal dažnumą užima trečią vietą po su sąnariais ir oda susijusių pažeidimų (19). Akių pažeidimo dažnis įvairiose populiacijos grupėse skiriasi bei priklauso nuo simptominės išraiškos buvimo ar nebuvimo ir svyruoja nuo 0,3 % iki 13 % tarp visų pacientų, kuriems diagnozuota uždegiminė žarnų liga. Nustatyta, jog asmenims, sergantiems Krono liga, akių pažeidimai pasireiškia dažniau nei sergantiems opinio kolitu. Dažniausiai stebimos akių ekstraintestininės manifestacijos, susijusios su uždegiminėmis žarnų ligomis, yra episkleritas ir uveitas (32). Be to, svarbu atkreipti dėmesį į tai, jog oftalmologinės manifestacijos sergant uždegiminėmis žarnų ligomis dažnai pasireiškia kartu su kitomis ekstraintestininėmis manifestacijomis, ypač pastebimas ryšys su odos ir sąnarių pažeidimais (33). Pacientams, kenčiantiems nuo konjunktyvito, gali pasireikšti tokie simptomai kaip akių paraudimas,

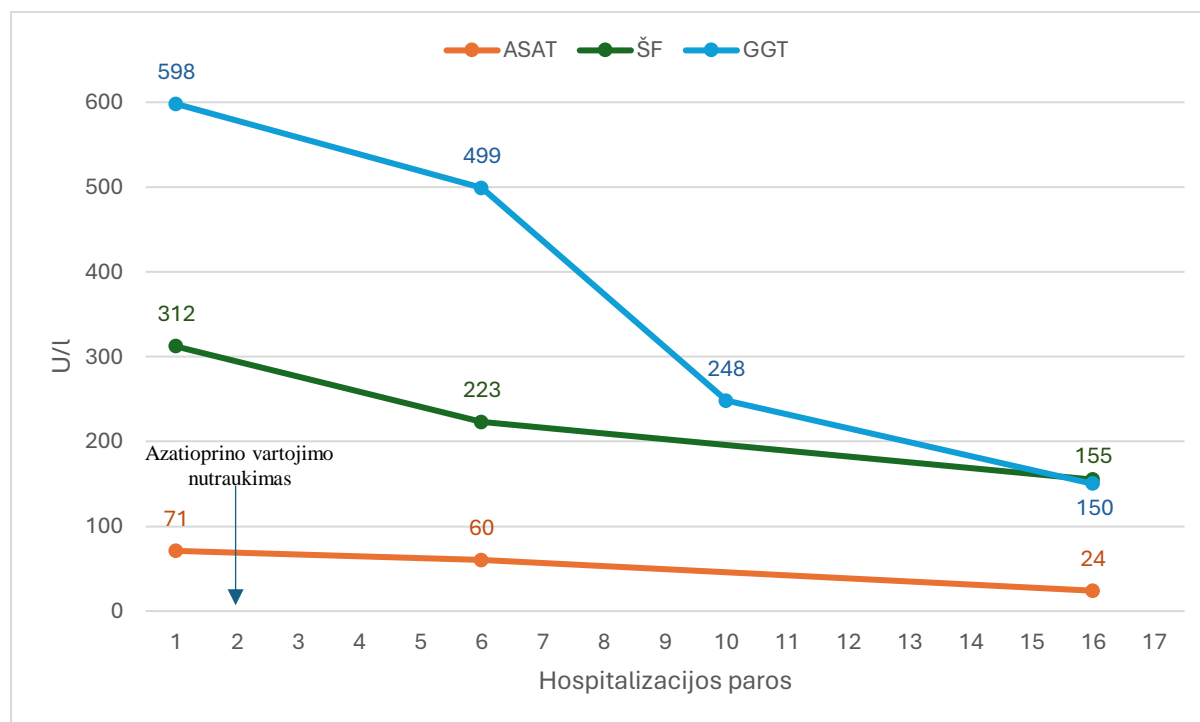
niežėjimas, sudirginimas ir ašarojimas. Paprastai konjunktyvitas nėra skausmingas ir gali būti sukeltas alergijos, virusų ar bakterijų. Konjunktyvitas dažnai stebimas asmenims, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, tačiau jis taip pat paplitęs tarp plačiosios visuomenės. Todėl būtina pabrėžti, kad konjunktyvito buvimas savaime nereiškia ryšio su uždegimine žarnų liga, nes tiesioginis ryšys nenustatytas. Ragenos pažeidimas sergant uždegiminėmis žarnų ligomis gali pasireikšti tokiais simptomais kaip diskomfortas akyse, svetimkūnio pojūtis, akių dirginimas ir regėjimo aštrumo sumažėjimas. Pastebima, kad keratopatijos paplitimas yra didesnis uždegiminėmis žarnų ligomis sergantiems asmenims, palyginti su sveikais tos pačios amžiaus grupės asmenimis. Be to, pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, gali atsirasti periferinių ragenos infiltratų, kurie gali turėti infekcinę ar uždegiminę etiologiją. Tokiais atvejais naudinga skirti antibiotikų akių lašus. Neatlikus išsamaus oftalmologinio ištyrimo, siekiant atmesti infekcijos galimybę, reikėtų susilaikyti nuo vietinių steroidų vartojimo, nes jie gali sukelti ragenos plonėjimą (34). Remiantis medicininėje literatūroje pateikta informacija, pacientams, sergantiems uždegiminėmis žarnų ligomis, gali atsirasti akių komplikacijų dėl kai kurių ligai gydyti skiriamų vaistų. Pavyzdžiui, ilgalaikis kortikosteroidų vartojimas uždegiminėmis žarnų ligomis sergantiems pacientams padidina kataraktos išsivystymo riziką (35). Daugėja įrodymų, kad ilgalaikis 5-aminosalicilo rūgšties (5-ASA) vaistų vartojimas siejamas su sausų akių sindromo atsiradimu (36). Galimas nepageidaujamas poveikis akims susijęs su metotreksatu yra junginės, ragenos ir akių vokų sudirginimas (32). Atvejuje aprašomam pacientui pasireiškė akių pažeidimai – keratokonjunktyvitas, ragenos opa, vidinis miežis ir antrinis herpetinis keratokonjunktyvitas, tačiau literatūroje nėra pavyzdžių, kad tai gali būti tiesioginis azatioprino šalutinis poveikis. Tyrimai rodo padidėjusį virusinių, grybelinių, parazitinių, bakterinių ir mikobakterinių infekcijų dažnį asmenims, gydomiems tiopurinais. Retrospektyvi pacientų, sergančių uždegiminėmis žarnų ligomis ir gydytų tiopurinais analizė rodo, kad infekcijų dažnis gali siekti iki 14,1 % (37). Atsižvelgiant į tai, kad azatioprinas slopina imuninę sistemą, jis gali padidinti infekcijų riziką arba sustiprinti esamas infekcijas, kurios gali netiesiogiai prisidėti prie pacientui pasireiškusių akių būklių.

Uždegiminės žarnyno ligos yra susijusios su įvairiais kepenų ir tulžies pūslės sutrikimais, kurie gali pasireikšti bet kuriuo ligos eigos momentu arba gali būti susiję su jos gydymu. Literatūros duomenimis, kepenų funkcijos sutrikimas vyrauja iki 50 % atvejų (19). Pirminis sklerozuojantis cholangitas išsiskiria kaip tipiška ekstraintestininė manifestacija. Tai lėtinė, progresuojanti neaiškios kilmės liga, kuri pažeidžia tiek vidinius, tiek išorinius tulžies latakus, dėl fibrozinio pažeidimo, šie latakai susiaurėja, yra sunaikinami. Klinikiniai pirminio

sklerozuojančio cholangito simptomai gali labai skirtis. Daugelis pacientų diagnozės nustatymo metu yra besimptomiai. Tačiau simptominiiais atvejais pacientai gali jausti diskomfortą viršutiniame dešiniajame pilvo kvadrante, niežulį, nuovargį ir svorio kritimą. Ligos diagnozę reikia apsvarstyti pacientams, sergantiems uždegimine žarnyno liga, kuriems būdingi pakitę kepenų fermentų rodikliai. Diagnozuojant pirminį sklerozuojantį cholangitą, įvertinami biocheminiai žymenys, rodantys cholestazę ir atliekama cholangiografija (38). Cholestazinius požymius paprastai atspindi didesnė aspartato aminotransferazės (AST) koncentracija lyginant su alanino aminotransferazės (ALT) koncentracija, tačiau įprastai transaminazių padidėjimas yra nežymus, o šarminės fosfatazės (ŠF) ir gama-glutamilttransferazės (GGT) padidėjimas šiais atvejais yra ryškesnis (39). Šie cholestaziniai požymiai taip pat stebėti pacientui, kuris nagrinėjamas šiame atvejo aprašyme. Tačiau pirminis sklerozuojantis cholangitas dažniau siejamas su opiniu kolitu nei su Krono liga (38). Esant kepenų pažeidimui, diferencinė diagnozė turėtų apimti ir vaistų sukulto hepatotoksiškumo įvertinimą, kuris nagrinėjamam pacientui buvo labiau būdingas. Daugelis vaistų, naudojamų gydant uždegimines žarnų ligas, gali sukelti hepatotoksinį pavojų. Nustatyta, jog azatioprinas kaip ir kiti tiopurinai bei metotreksatas kelia ypač padidintą riziką. Azatioprino toksinis poveikis kepenims gali pasireikšti įvairiomis formomis: nuo lengvo ir besimptomio aminotransferazių koncentracijos serume padidėjimo iki ūminio cholestazinio hepatito, paprastai pasireiškiančio pirmaisiais gydymo pradžios metais ir lėtinės kepenų ligos, kuriai būdinga peliozė ir venų okliuzinė liga, paprastai pasireiškianti praėjus 1–5 metams nuo gydymo pradžios (38). Įtariamam vaistų sukeltam kepenų pažeidimui dažnai būdinga cholestazė, apibrėžiama kaip ŠF padidėjimas, 2 kartus viršijantis normaliąją vertę ir (arba) ALT/ŠF santykis mažesnis nei 2 (40). Šie kriterijai buvo būdingi ir atvejuje aprašomam pacientui. Tyrimai rodo dažnesnį kepenų funkcijos sutrikimo pasireiškimą po tioporinų dozės padidinimo. Šis stebėjimas atskleidžia dalinį ryšį tarp kepenų pažeidimo ir didesnės vaisto dozės (41). Pacientui prieš 3 paras azatioprino dozė buvo padidinta nuo 100 mg per parą iki 150 mg per parą. Tokiu atveju gali pakakti koreguoti vaistų dozes, kad būtų normalizuoti kepenų funkcijos tyrimai. Tačiau dėl pacientui kartu pasireiškusio jatrogeninio ūmaus pankreatito, gydymas azatioprinu buvo nutrauktas. Po gydymo nutraukimo buvo stebimas kepenų fermentų koncentracijos mažėjimas, kuris maždaug po 2 savaičių normalizavosi (4 paveikslas). Literatūroje galima rasti panašių pavyzdžių apie azatioprino sukeliama poveikį kepenims kaip ir šiame atvejuje aprašomam pacientui. Horningas ir Schmidtas pristatė atvejį apie 62 metų moteris, sergančia Krono liga, kuriai pradėjus gydymą azatioprinu pasireiškė greitas toksinis poveikis kepenims. Kepenų fermentų padidėjimas buvo pastebėtas praėjus vos



kelioms dienoms po vaisto vartojimo pradžios, o didžiausias lygis užfiksuotas dešimtą dieną. Pacientė nepatyrė jokių hepatotoksinio poveikio simptomų. Azatioprino vartojimas buvo nutrauktas, o kepenų fermentų kiekis normalizavosi per 3 savaites (42).



**4 paveikslas.** Padidėjęs aspartataminotransferazės (ASAT), šarminės fosfatazės (ŠF) ir gama glutamiltransferazės (GGT) kiekis, atsiradęs dėl azatioprino ir vėlesnis kepenų fermentų koncentracijos normalizavimas nutraukus vaisto vartojimą.

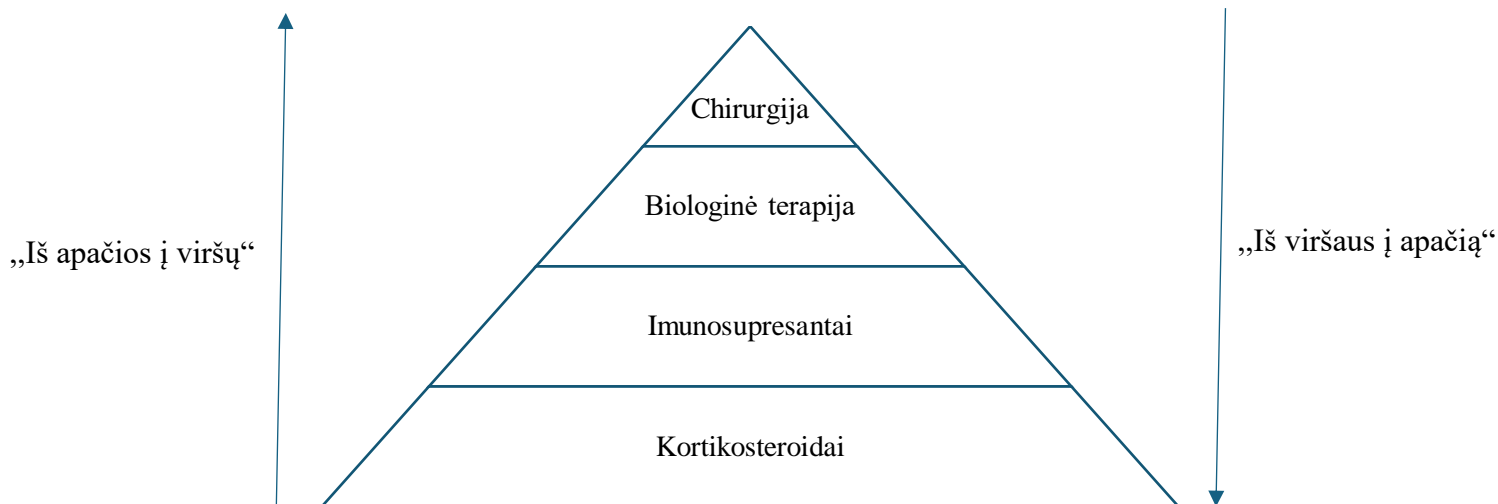
Pagal patikslintą Atlantos ūminio pankreatito klasifikaciją, diagnozei nustatyti paprastai reikalingi du iš trijų kriterijų: (a) pilvo skausmas, atitinkantis ligą, (b) padidėjęs amilazės ir (arba) lipazės kiekis serume, tris kartus viršijantis viršutinę normos ribą ir (c) konkrečių būklės požymių nustatymas radiologinių tyrimų metu (43). Pacientas atitiko šiuos diagnostikos kriterijus – skundėsi skausmu epigastriumo srityje, laboratorinių tyrimų metu nustatytas padidėjęs kasos fermento amilazės kiekis serume, tris kartus viršijantis normą (419 U/l), taip pat ūminis pankreatitas buvo patvirtintas ir atlikus virškinimo sistemos ir inkstų sonoskopijos tyrimą. Nustatyta, jog asmenims, kuriems diagnozuota Krono liga, rizika susirgti ūminiu pankreatitu yra maždaug tris kartus didesnė nei Krono liga nesergantiems žmonėms (44). Ūminio pankreatito pasireiškimą žmonėms, sergantiems Krono liga, lemia įvairūs veiksniai. Dažniausiai ūminis pankreatitas šiems pacientams gali būti siejamas su tulžies akmenų buvimu ir tam tikrų vaistų vartojimu. Tiopurinai turi reikšmingiausių įrodymų, patvirtinančių jo

vaidmenį sukeltą šią būklę (45). Atmetus ekstraintestines komplikacijas, 1–1,5 proc. pacientų sergančių uždegiminėmis žarnyno ligomis išlieka idiopatinio pankreatito, kaip galimos ekstraintestinės manifestacijos pasireiškimo, tikimybė (26). Nepaisant to, neaišku, ar ūminis pankreatitas gali būti klasifikuojamas kaip ekstraintestinė Krono ligos manifestacija (46). Pirmasis azatioprino sukeltos ūminio pankreatito pasireiškimas pacientui, sergančiam uždegimine žarnyno liga, buvo paskelbtas 1972 m. Klinikinio atvejo analizėje aprašyta 57 metų moteris, serganti regioniniu enteritu, arba kitaip Krono liga, kuriai po trijų savaičių gydymo azatioprinu išsivystė ūminis pankreatitas (47). Norint nustatyti vaistų sukeltos ūminio pankreatito diagnozę, būtini trys kriterijai: aiškus laikas, susiejantis simptomų pradžią su vaisto vartojimo pradžia, greitas pasveikimas nutraukus įtariamo vaisto vartojimą ir simptomų pasikartojimas, jei vaistas vėl pradedamas vartoti (48). Kadangi vaistų sukeltas pankreatitas, kaip ir kiti idiosinkraziniai nepageidaujami reiškiniai, paprastai pasireiškia iki 4 savaičių po gydymo pradžios, buvo įtarta, kad azatioprinas yra galima paciento ūminio pankreatito priežastis. Dėl to vaisto vartojimas buvo nutrauktas. Po 4 parų buvo stebėtas amilazės koncentracijos serume sumažėjimas (29 U/l), taip pat pagerėjo paciento klinikinė būklė, išnyko pilvo skausmas. Pasikartojęs ūminis pankreatitas, pakartotinai vartojant azatiopriną, rodo galimą padidėjusio jautrumo reakciją kaip pagrindinį priežastinio ryšio mechanizmą. Bet pakartotinis vaisto skyrimas, kaip tyrimas, dažniausiai yra kontraindikuotinas ir tiopurinių sukeltas pankreatitas laikomas priežastimi vengti jų vartojimo (45). Tačiau literatūroje galima rasti keletą senesnių metų straipsnių, jog merkaptopurinas, azatioprino metabolitas, gali būti vartojamas pacientams, sergantiems Krono liga ir kuriems gydymas azatioprinu buvo kontraindikuotas dėl ūmaus pankreatito. Pavyzdžiui, Hindorf ir kt. tyrime buvo pastebėta, kad du iš septynių pacientų, kuriems pasireiškė pankreatitas vartojant azatiopriną, vėliau galėjo toleruoti merkaptopuriną. Autoriai teigė, kad šios išvados reiškia galimybę apsvarstyti merkaptopurino skyrimą pacientams, kuriems būtinas gydymas tiopurinu, net jei jie anksčiau buvo patyrę azatioprino sukeltą pankreatitą (49). Be to, trijose atvejų serijose aprašyti dar devyni pacientai, kurie sėkmingai toleravo merkaptopuriną po to, kai gydymo azatioprinu metu patyrė pankreatitą (50,51,52). Šiame atvejyje nagrinėjamam pacientui buvo nuspręsta papildomai skirti merkaptopurino po to, kai pradėjus gydymą biologine terapija (infliksimabu) nepavyko pasiekti pakankamo gydymo efekto. Tačiau nuo vienos merkaptopurino dozės išsivystė ūminis pankreatitas ir gydymas buvo nutrauktas.

Jei, kaip aptariamo paciento atveju, nepaisant medicininio gydymo fistulės išlieka ar kartojasi, arba atsiranda sunkių urogenitalinių komplikacijų, šiuo atveju ūminis paraproktitas, gali būti būtina apsvarstyti galimybę sukurti nukreipiamąją stomą (53). Nustatyta, jog netgi

biologinės terapijos eroje laikinos stomos sukūrimas yra priemonė vaistų veiksmingumui didinti (54). Nukreipiant išmatas nuo pažeistos perianalinės srities gali padėti palengvinti pacientui nuolat pasireiškiantį išangės skausmą, skatinti gijimą ir sumažinti komplikacijų - abscesų ir fistulių pasireiškimo tikimybę. Tačiau svarbu pažymėti, kad nepaisant ankstyvo klinikinio atsako, kuris tyrimų duomenimis pasireiškia apie 64 % pacientų, sergančių gydymui atsparia perianaline Krono liga, žarnyno tęstinumą bandoma atkurti tik 35 % atveju, o sėkmė stebima tik 17 % (55). Manoma, jog atsirandant naujiems biologiniams vaistams ir esamų vaistų optimizavimo strategijoms, įskaitant kombinuotą imunosupresinį gydymą ir terapinį vaistų stebėjimą, gali sumažėti nukreipiamosios stomos sukūrimo būtinybė gydant gydymui atsparia perianaline Krono liga sergančius pacientus. Taip pat ankstyvas biologinės terapijos skyrimas gali užkirsti kelią žarnyno pažeidimui ir sumažinti vėlesnių chirurginių intervencijų tikimybę (56).

Tumoro nekrozės faktoriaus (TNF) inhibitorių atsiradimas reikšmingai pakeitė uždegiminių žarnų ligų gydymą. Šios medžiagos terapinį poveikį sukelia slopindamos ligos aktyvumą ir skatindamos gleivinės gijimą. Infliksimabas, chimerinis imunoglobulino (IgG1) antikūnas, kuris prisijungia prie TNF, buvo pirmasis biologinis vaistas, gavęs patvirtinimą gydyti uždegimines žarnų ligas 1998 m. Įrodyta, kad TNF inhibitoriai labai sėkmingai padeda pasiekti ir palaikyti Krono ligos remisiją. Infliksimabas yra dažniausiai vartojamas anti-TNF vaistas, skirtas gydyti vidutinio sunkumo ar sunkią Krono ligą pacientams, atspariems pradiniam gydymui. Reguliarios infliksimabo infuzijos, paprastai skiriamos kas 8 savaites, yra veiksmingos palaikant fistulinės Krono ligos remisiją. Taip pat infliksimabas pranoksta azatiopriną gydant pacientus, kurie anksčiau nebuvo gydyti biologiniais vaistais ir imunomodulatoriais (57). Lietuvoje, kaip ir daugumoje kitų šalių medicinos centrų, taikomas „pakopinis“ požiūris į gydymo eskalavimą, pradedant nuo silpnesnių gydymo būdų ir palaipsniui pereinant prie stipresnių, jei pradinis gydymas neduoda norimų rezultatų. Anti-TNF vaistai paprastai nėra pirmoji gydymo kryptis. Dažniausiai, jie įvedami tik po to, kai buvo išbandyti kiti gydymo būdai, tokie kaip įprasti geriamieji imunomodulatoriai ir jei jie buvo neveiksmingi. Tačiau naujausi tyrimai ir duomenys rodo, kad šis tradicinis požiūris gali keistis. Strategija, žinoma kaip „iš viršaus į apačią“, skatina ankstyvą biologinių medžiagų naudojimą gydymo procese, nurodoma, jog ši gydymo taktika yra susijusi su didesniu remisijos rodikliu. (5 paveikslas) (58). Be to, pastebėta, kad kombinuotas gydymas infliksimabu ir azatioprinu yra veiksmingesnis nei bet kuris gydymas atskirai (57). Anti-TNF yra plačiai ištirtas ir pagrindinis gydymo būdas asmenims, kenčiantiems nuo perianalinės fistulizuojančios Krono ligos. Patariama anksti pradėti vartoti anti-TNF, po infekcijos kontrolės (59). Prieš pradedant gydymą



**5 paveikslas.** Tradicinis požiūris į Krono ligos gydymą – „iš apačios į viršų“ ir naujas gydymo požiūris – „iš viršaus į apačią“. Paveikslas adaptuotas šio darbo autorės pagal (58).

infliksimabu, pacientai, sergantys latentine tuberkulioze, turi būti ištirti ir gauti tinkamą gydymą, kad sumažėtų tuberkuliozės reaktyvacijos rizika susijusi su infliksimabo vartojimu. Sprendžiant dėl latentinės tuberkuliozės gydymo, svarbu atsižvelgti į progresuojantį ir recidyvuojantį uždegiminės žarnų ligos pobūdį, kai dėl ūmaus ligos atkryčio gali prireikti skubios gydymo eskalacijos ir į individualią tikimybę, kad gali prireikti biologinės terapijos ir (arba) kombinuoto gydymo. Todėl ankstyvas latentinės tuberkuliozės gydymas gali būti pateisinamas, kad būtų išvengta skubios imunosupresijos trukdymo ir ji nebūtų komplikuoja. Be to, tokia iniciatyvi strategija gali sumažinti galimą dažnai pasitaikančios vaistų sąveikos riziką (60). Tačiau nepaisant reikšmingos anti-TNF teikiamos terapinės pažangos ir jų statuso, kaip veiksmingiausio gydymo būdo pacientams, sergantiems perianalinės fistulės liga, net iki pusės pacientų praranda atsaką į gydymą (59). Nors tikslios sumažėjusio atsako priežastys nėra visiškai suprantamos, tai gali būti susiję su vaisto metabolizmu arba antikūnų prieš vaistą susidarymu. Po ekspozicijos, limfocitų kilmės specifiniai antikūnai jungiasi su infliksimabu ir sudaro imuninius kompleksus. Dėl šio proceso, vadinamo imunogenišku, gali padidėti vaisto pašalinimas per retikuloendotelinę sistemą. Pacientams, kurie prarado atsaką į gydymą, yra pastebimas didesnis antikūnų kiekis palyginti su tais, kurie išliko remisijoje. Kadangi fistulių gijimui reikalinga didesnė infliksimabo koncentracija, palyginti su kitais Krono ligos fenotipais, pacientams, sergantiems perianaline fistulizuojančia liga ir kuriems nepavyksta pasiekti atsako ar gilios remisijos, prieš keičiant gydymą, pirmiausia, reikia didinti vaisto dozę (61). Dėl nepakankamo gydymo efekto infliksimabo dozė pacientui buvo didinama du kartus,

nuo 300 mg iki 400 mg ir iki 500 mg, nors buvo stebimas klinikinis paciento būklės pagerėjimas, pilnos remisijos pasiekti nepavyko. Kitos priemonės, skirtos padidinti atsako dažnį ir užkirsti kelią antriniam atsako praradimui, apima anti-TNF derinimą su antibiotikais, imunomodulatoriais, setonų įdėjimą bei chirurginį gydymą. Nustatyta, kad tiopurinių skyrimas kartu su infliksimabu, gali padėti išvengti antikūnų prieš anti-TNF susidarymo (59). Tačiau, šis metodas pacientui buvo netinkamas, nes bandymas gydyti tiek azatioprinu, tiek vėliau ir merkaptopurinu buvo nesėkmingas ir pasireiškė ūminio pankreatito išsivystimu, dėl kurio gydymas šiais vaistais turėjo būti nutrauktas.

Neseniai papildomi biologiniai preparatai, naudojantys skirtingus veikimo mechanizmus, padidino uždegiminių žarnų ligų gydymo galimybes. Vienas iš jų ustekinumabas - žmogaus monokloninis antikūnas prieš interleukiną 12/23 (62), kuris buvo pradėtas skirti pacientui atsižvelgiant į tai, jog nuolatinės infliksimabo terapijos fone Krono liga paūmėdavo, kartodavosi ir naujai formuodavosi fistulės. Ustekinumabas yra sukurtas taip, kad trukdytų IL-12/23 keliui, kuris yra svarbus veiksnys vystantis uždegiminėms žarnų ligoms. Citokinai IL-12 ir IL-23 yra svarbūs diferencijuojant ir aktyvuojant T-helper 1 ir T-helper 17 ląsteles. Ustekinumabas veikia blokuodamas p40 subvienetą, bendrą IL-12 ir IL-23 komponentą, taip sutrikdydamas tolesnę uždegiminę seką ir sumažindamas uždegimą virškinimo trakte. IL-12 ir IL-23, kaip reikšmingų citokinų UŽL vystymuisi, identifikavimas per genomo masto asociacijos tyrimus patvirtina ustekinumabo tinkamumą šių ligų gydymo procese (63). UNITI-1, UNITI-2 ir IM-UNITI klinikiniai tyrimai parodė, kad ustekinumabas yra veiksmingas padedant Krono liga sergantiems pacientams pasiekti remisiją ir ją išlaikyti. UNITI-1 tyrime dalyvavo 741 pacientas, kuriems diagnozuota Krono liga ir kuriems anksčiau buvo nesėkmingas gydymas anti-TNF, o 628 Krono liga sergantys pacientai, kuriems anksčiau buvo nesėkmingas įprastinis Krono ligos gydymas, buvo įtraukti į UNITI-2 tyrimą. Klinikinis atsakas šeštą savaitę buvo pagrindinis abiejų tyrimų tikslas. Klinikinės remisijos dažnis šeštąją savaitę ustekinumabo grupėse buvo nuo 34,3 % iki 55,5 % UNITI-1 ir UNITI-2 tyrimų metu, o placebo grupėse – nuo 21,5 % iki 28,7 % ( $P < 0,003$ ) (64). IM-UNITI tyrimas suteikia vertingų įžvalgų apie ilgalaikį palaikomojo gydymo poodiniu ustekinumabu veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems Krono liga. Per 5 metų laikotarpį atliktas tyrimas parodė, kad gydymas ustekinumabu reikšmingai daliai pacientų sukėlė klinikinę remisiją: 34,4 % pacientų gydytų ustekinumabu kas 8 savaites ir 28,7 % pacientų, kuriems ustekinumabas buvo skiriamas kas 12 savaičių pacientų pasiekė tokį rezultatą 252 savaitę. Be to, tarp pacientų, kurie pradėjo ilgalaikę tyrimo fazę, remisijos rodikliai buvo dar didesni – atitinkamai 54,9 % ir 45,2 %. Svarbu tai, kad bendras nepageidaujamų reiškinių dažnis placebo ir ustekinumabo grupėse

buvo panašus, o tai rodo gerą saugumo profilį. Tyrimas nustatė, kad gydymas ustekinumabu yra veiksmingas ir gerai toleruojamas per 5 metų laikotarpį (65). Taip pat ustekinumabas buvo tiriamas skirtingose klinikinėse situacijose, įskaitant perianalinę Krono ligą. Retrospektyviniame tyrime Godoy Brewer ir jo kolegos nustatė, kad po 6 ir 12 mėnesių atitinkamai 48,1% ir 55,6% pacientų pastebėtas geresnis atsakas į fistulių gydymą, tačiau nė vienu atveju nepavyko visiškai išgydyti fistulės (66). Šiame atvejuje aprašomas pacientas vartodamas ustekinumabą pasiekė gilią ir ilgalaikę klinikinę Krono ligos remisiją, kuri šiuo metu tęsiasi trečius gydymo metus. Nors pacientui liga tiek infliksimabo, tiek ir ustekinumabo gydymo fone kelis kartus komplikavosi žarnų nepraeinamumo epizodais, svarbu pažymėti, kad dauguma Krono ligos žarnų nepraeinamumo komplikacijų atsiranda dėl lėtinių fibrozinių susiaurėjimų. Nepaisant to, kad atsirado naujesni, tikslingesni gydymo būdai, vis dar nėra specifinių vaistų, skirtų lėtinei šių striktūrų fibrozei gydyti. Todėl reikia papildomų gydymo strategijų. Nauji metodai, tokie kaip endoskopinis balionų išplėtimas, įgyja svarbą gydant striktūras. Tačiau dėl didelio pasikartojimo dažnio ir striktūrų, kurių negalima pasiekti endoskopijos būdu, chirurgija ir toliau išlieka pagrindiniu obstrukcijų gydymo metodu (67).

## IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Krono liga yra didelis iššūkis klinikinėje praktikoje, nes jos lėtinis ir sekinantis pobūdis sukelia didelę naštą pacientams. Krono liga gali pasireikšti ekstraintestinėmis apraiškomis, apimančiomis įvairias organų sistemas už žarnyno ribų, tai pabrėžia sisteminį uždegiminės žarnų ligos pobūdį ir visapusiško požiūrio į ligą svarbą. Pacientai turi būti mokomi apie galimus ekstraintestinių pažeidimų pasireiškimus, kad galėtų lengviau juos atpažinti ir laiku kreiptis į gydytojus. Sveikatos priežiūros paslaugų specialistai turi žinoti apie įvairius su Krono liga susijusius ekstraintestinius pažeidimus. Norint visapusiškai gydyti Krono ligą ir jos ekstraintestines apraiškas, svarbus daugiadalykis gydytojų bendradarbiavimas ir komanda, kurią sudarytų gastroenterologai, reumatologai, dermatologai, oftalmologai ir kiti specialistai. Taip pat visada reikia turėti omenyje, kad ekstraintestiniai pažeidimai gali pasireikšti ir dėl šalutinio Krono ligai gydyti skirtų vaistų poveikio. Svarbus ankstyvas Krono liga sergančių pacientų įvertinimas dėl perianalinio pažeidimo požymių, tokių kaip fistulės ir abscesai buvimo. Norint optimaliai gydyti Krono ligą, ypač tais atvejais, kai yra perianalinė Krono liga, svarbus individualus paciento įvertinimas atsižvelgiant į ligos sunkumą, perianalinių pažeidimų mastą ir įprastai reikalaujantis kombinuoto medicininio ir chirurginio gydymo, apimančio daugiadisciplininį požiūrį, įtraukiant gastroenterologus, abdominalinius chirurgus, radiologus ir kitus specialistus. Nors anti-TNF yra plačiai ištirtas ir pagrindinis gydymo būdas

asmenims, kenčiantiems nuo perianalinės fistulizuojančios Krono ligos, pirminio ar antrinio atsako į vaistą praradimas pabrėžia alternatyvių gydymo būdų poreikį. Nauji biologiniai preparatai, tokie kaip ustekinumabas, suteikia naujų gydymo galimybių pacientams, kuriems nepavyksta pasiekti ilgalaikės remisijos anti-TNF preparatais, todėl gali pakeisti gydymo paradigmą bei pagerinti ilgalaikius gydymo rezultatus. Laikydami šiu principų, gydytojai gali optimizuoti pacientų priežiūrą, sumažinti ligos naštą ir pagerinti prognozę pacientams, sergantiems šia sudėtinga liga.

## LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Cockburn E, Kamal S, Chan A, Rao V, Liu T, Huang JY, et al. Crohn's disease: an update. *Clinical Medicine*. 2023 Nov 1;23(6):549–57.
2. 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. *The Lancet*. 2017 Dec 23;390(10114):2769–78.
3. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017 Jul 1;92(7):1088–103.
4. Marzo M, Felice C, Pugliese D, Andrisani G, Mocci G, Armuzzi A, et al. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World J Gastroenterol*. 2015 Feb 7;21(5):1394–403.
5. Adegbola SO, Dibley L, Sahnun K, Wade T, Verjee A, Sawyer R, et al. Burden of disease and adaptation to life in patients with Crohn's perianal fistula: a qualitative exploration. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2020 Nov 20;18(1).
6. Rogler G, Singh A, Kavanaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1118–32.
7. Dignass A, Redondo I, Streit P, Hartz S, Gurses G, Knight H, et al. Clinical profiles and outcomes in patients with inflammatory bowel disease receiving standard and escalated doses of targeted therapies: findings from a global real-world study. *Current Medical Research and Opinion*. 2023 Dec 2;39(12):1695–705.
8. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022 Oct 1;28(10):1477–84.
9. Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The Spectrum of Perianal Crohn's Disease in a Population-Based Cohort. *Diseases of the Colon & Rectum*. 2012 Jul;55(7):773.

10. Parian AM, Obi M, Fleshner P, Schwartz DA. Management of Perianal Crohn's Disease. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2023 Aug;118(8):1323.
11. American gastroenterological association medical position statement: perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov 1;125(5):1503–7.
12. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M, Fichera A, Zoccali M, Ong EMW, et al. Guidelines for the Multidisciplinary Management of Crohn's Perianal Fistulas: Summary Statement. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015 Apr 1;21(4):723–30.
13. Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov;14(11):652–64.
14. Etchevers MJ, Aceituno M, Sans M. Are we giving azathioprine too late? The case for early immunomodulation in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008 Sep 28;14(36):5512–8.
15. Gordon M, Taylor K, Akobeng AK, Thomas AG. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of surgically-induced remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 1;2014(8):CD010233.
16. Frei P, Biedermann L, Nielsen OH, Rogler G. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Feb 21;19(7):1040–8.
17. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, Bündgens B, Büning J, Miehlke S, et al. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases—A Prospective Study on Incidence and Severity. *J Crohns Colitis*. 2016 Jan;10(1):61–8.
18. Dubinsky MC. Azathioprine, 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease: Pharmacology, efficacy, and safety. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2004 Sep 1;2(9):731–43.
19. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92.
20. Hedin CRH, Vavricka SR, Stagg AJ, Schoepfer A, Raine T, Puig L, et al. The Pathogenesis of Extraintestinal Manifestations: Implications for IBD Research, Diagnosis, and Therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019 Apr 26;13(5):541–54.
21. Vavricka SR, Rogler G, Gantenbein C, Spoerri M, Prinz Vavricka M, Navarini AA, et al. Chronological Order of Appearance of Extraintestinal Manifestations Relative to the Time of IBD Diagnosis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2015 Aug 1;21(8):1794–800.
22. Orchard T, Wordsworth B, Jewell D. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut*. 1998 Mar;42(3):387–91.
23. Brakenhoff LKPM, Heijde DM van der, Hommes DW. IBD and arthropathies: a practical approach to its diagnosis and management. *Gut*. 2011 Oct 1;60(10):1426–35.



24. Palm Ø, Bernklev T, Moum B, Gran JT. Non-Inflammatory Joint Pain in Patients with Inflammatory Bowel Disease Is Prevalent and Has a Significant Impact on Health Related Quality of Life. *The Journal of Rheumatology*.
25. GREENSTEIN AJ, JANOWITZ HD, SACHAR DB. THE EXTRA-INTESTINAL COMPLICATIONS OF CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS: A STUDY OF 700 PATIENTS. *Medicine*. 1976 Sep;55(5):401–12.
26. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2006 Aug 14;12(30):4819–31.
27. Gordon H, Burisch J, Ellul P, Karmiris K, Katsanos K, Allocca M, et al. ECCO Guidelines on Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024 Jan 1;18(1):1–37.
28. Bidinger JJ, Sky K, Battafarano DF, Henning JS. The cutaneous and systemic manifestations of azathioprine hypersensitivity syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011 Jul 1;65(1):184–91.
29. Mayo JMC, Colmenarejo MB, Vaquerizo PJR, Gutierrez MV. Hypersensitivity Reaction to Azathioprine in a Patient with Ulcerative Colitis. Infrequent Manifestations. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2004 Sep 1;10(5):700.
30. de Fonclare AL, Khosrotehrani K, Aractingi S, Duriez P, Cosnes J, Beaugerie L. Erythema Nodosum-like Eruption as a Manifestation of Azathioprine Hypersensitivity in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Archives of Dermatology*. 2007 Jun 1;143(6):744–8.
31. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Recommendations on signals. Adopted at the 6-9 April 2021 PRAC meeting. European Medicines Agency. 2021 May 3
32. Troncoso LL, Biancardi AL, de Moraes Jr HV, Zaltman C. Ophthalmic manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A review. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 28;23(32):5836–48.
33. Taleban S, Li D, Targan SR, Ippoliti A, Brant SR, Cho JH, et al. Ocular Manifestations in Inflammatory Bowel Disease Are Associated with Other Extra-intestinal Manifestations, Gender, and Genes Implicated in Other Immune-related Traits. *J Crohns Colitis*. 2016 Jan;10(1):43–9.
34. Janardhana P, Al-Kadhi S. A review of ophthalmic manifestations of inflammatory bowel disease and associated treatments. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2021 Nov;32(6):549.
35. Rutgeerts PJ. The limitations of corticosteroid therapy in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2001;15(10):1515–25.
36. Cury DB, Moss AC. Ocular manifestations in a community-based cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010 Aug 1;16(8):1393–6.
37. Warman JI, Korelitz BI, Fleisher MR, Janardhanam R. Cumulative Experience With Short- and Long-Term Toxicity to 6-Mercaptopurine in the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2003 Sep;37(3):220.

38. Fousekis FS, Theopistos VI, Katsanos KH, Tsianos EV, Christodoulou DK. Hepatobiliary Manifestations and Complications in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *Gastroenterology Res.* 2018 Apr;11(2):83–94.
39. Pollock G, Minuk GY. Diagnostic considerations for cholestatic liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2017;32(7):1303–9.
40. Tajiri K, Shimizu Y. Practical guidelines for diagnosis and early management of drug-induced liver injury. *World Journal of Gastroenterology : WJG.* 2008 Nov 11;14(44):6774.
41. Björnsson ES, Gu J, Kleiner DE, Chalasani N, Hayashi PH, Hoofnagle JH. Azathioprine and 6-Mercaptopurine-induced Liver Injury: Clinical Features and Outcomes. *Journal of Clinical Gastroenterology.* 2017 Jan;51(1):63.
42. Horning K, Schmidt C. Azathioprine-Induced Rapid Hepatotoxicity. *Journal of Pharmacy Technology.* 2014 Feb 1;30(1):18–20.
43. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut.* 2013 Jan 1;62(1):102–11.
44. Pedersen JE, Ängquist LH, Jensen CB, Kjærgaard JS, Jess T, Allin KH. Risk of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease - a meta-analysis. *Dan Med J.* 2020;67(3):A08190427.
45. Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, Colombel JF, Torres J. Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A Review. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2016 Jan 1;10(1):95–104.
46. Jasdanwala S, Babyatsky M. Crohn's Disease and Acute Pancreatitis. A Review of Literature. *JOP Journal of the Pancreas.* 2015 Mar 20;16(2):136–42.
47. Nogueira JR, Freedman MA. Acute Pancreatitis as a Complication of Imuran Therapy in Regional Enteritis. *Gastroenterology.* 1972 May 1;62(5):1040–1.
48. Montenegro ML, Corral JE, Lukens FJ, Ji B, Kröner PT, Farraye FA, et al. Pancreatic Disorders in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci.* 2022 Feb 1;67(2):423–36.
49. Hindorf U, Johansson M, Eriksson A, Kvifors E, Almer SHC. Mercaptopurine treatment should be considered in azathioprine intolerant patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics.* 2009;29(6):654–61.
50. Alexander S, Dowling D. Azathioprine pancreatitis in inflammatory bowel disease and successful subsequent treatment with mercaptopurine. *Internal Medicine Journal.* 2005;35(9):570–1.
51. Gallego-Gutiérrez S, Navas-López VM, Kolorz M, Bartosova L, Lukac K, Luque-Pérez S, et al. Successful Mercaptopurine Usage despite Azathioprine-Induced Pancreatitis in Paediatric Crohn's Disease. *Journal of Crohn's and Colitis.* 2015 Aug 1;9(8):676–9.

52. Ledder OD, Lemberg DA, Ooi CY, Day AS. Are Thiopurines Always Contraindicated After Thiopurine-Induced Pancreatitis in Inflammatory Bowel Disease? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;57(5):583–6.
53. Sica GS, Carlo SD, Tema G, Montagnese F, Blanco GDV, Fiaschetti V, et al. Treatment of peri-anal fistula in Crohn’s disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014 Oct 10;20(37):13205.
54. Yzet C, Brazier F, Sabbagh C, Fumery M. Managing complex perianal disease after anti-TNF failure: Where to go next? *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022 Jan 13;3:100081.
55. Burke JP. Role of Fecal Diversion in Complex Crohn’s Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2019 Jul;32(4):273–9.
56. Sauk J, Nguyen D, Yajnik V, Khalili H, Konijeti G, Hodin R, et al. Natural History of Perianal Crohn’s Disease After Fecal Diversion. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2014 Dec 1;20(12):2260–5.
57. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn’s disease. *Disease-a-Month*. 2018 Feb 1;64(2):20–57.
58. Campbell S, Kalla R, Sado A. Conventional and future therapies in Crohn’s disease. *OBM Hepatology and Gastroenterology*. 2019 Aug 13;3.
59. Singh A, Midha V, Kochhar GS, Shen B, Sood A. Management of Perianal Fistulizing Crohn’s Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2023 Sep 6;izad195.
60. Fehily SR, Al-Ani AH, Abdelmalak J, Rentch C, Zhang E, Denholm JT, et al. Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression—risks, screening, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2022 Jul;56(1):6–27.
61. Sun XL, Chen SY, Tao SS, Qiao LC, Chen HJ, Yang BL. Optimized timing of using infliximab in perianal fistulizing Crohn’s disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2020 Apr 14;26(14):1554–63.
62. Juillerat P, Grueber MM, Ruetsch R, Santi G, Vuillèmoz M, Michetti P. Positioning biologics in the treatment of IBD: A practical guide – Which mechanism of action for whom? *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2022 Apr 28;3:100104.
63. Mocci G, Tursi A, Onidi FM, Usai-Satta P, Pes GM, Dore MP. Ustekinumab in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: Evolving Paradigms. *Journal of Clinical Medicine*. 2024 Jan;13(5):1519.
64. Feagan Brian G., Sandborn William J., Gasink Christopher, Jacobstein Douglas, Lang Yinghua, Friedman Joshua R., et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn’s Disease. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(20):1946–60.
65. Sandborn WJ, Rebuck R, Wang Y, Zou B, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn’s Disease: The IM-UNITI Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2022 Mar 1;20(3):578-590.e4.

66. Godoy Brewer GM, Salem G, Afzal MA, Limketkai BN, Haq Z, Tajamal M, et al. Ustekinumab is effective for perianal fistulising Crohn's disease: a real-world experience and systematic review with meta-analysis. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021 Dec 17;8(1):e000702.
67. Ford MM. Crohn's Disease Obstructions. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021 Jul;34(4):227–32.

## PRIEDAI



VIEŠOJI ĮSTAIGA  
VILNIAUS UNIVERSITETO LIGONINĖ  
SANTAROS KLINIKOS

ORIGINALAS NEBŪS SIUNCIAMAS

Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto  
Dekanui prof. D. Jatužiui  
[mf@mf.vu.lt](mailto:mf@mf.vu.lt)

2023-10-09 Nr. SR- 6481  
| 2023-09-19 Nr. GR-8532

[ugne.skrodenyte@mf.stud.vu.lt](mailto:ugne.skrodenyte@mf.stud.vu.lt)

### DĖL MOKSLINIO TYRIMO

VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos sutinka, kad Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto VI kurso studentė **Ugnė Skrodenytė** rengdama mokslinį darbą „Uždegiminė žarnų liga (Krono liga) – klinikinio atvejo aprašymas“ būtų naudojami nuasmeninti prašyme pateikto paciento duomenys. Už studentei teikiamų duomenų apimtį ir konfidencialumo užtikrinimą atsakinga darbo vadovė G. Sadauskaitė.  
Konfidencialios informacijos naudojimas turi būti užtikrintas.

Direktorius valdymui pavaduotoja  
farmacijai ir visuomenės sveikatai

Edita Kazėnaitė

M. Skardžiūtė [mingaile.skardziute@santa.lt](mailto:mingaile.skardziute@santa.lt)

Santaros klinika, p. 2,  
LT-09460 Vilnius

Tel. (8 5) 236 5600  
Faks (8 5) 236 5111

Interneto svetainė: [santa.lt](http://santa.lt)  
El. p. [info@santa.lt](mailto:info@santa.lt)

Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių sistemų registre.  
kodas 124304561, PVM mokėtojo kodas LT243045610

**1 priedas.** VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų leidimas dėl klinikinių duomenų naudojimo baigiamajame darbe.