

Przebieg ciąży w chorobie Leśniowskiego-Crohna – opis przypadku

The Lesniowski-Crohn disease and pregnancy – case report

Kuś Ewa¹, Kazimierak Wojciech², Świerczewski Arkadiusz¹, Kowalska-Koprek Urszula¹,
Karowicz-Bilińska Agata²

¹ Klinika Patologii Ciąży, I Katedra Ginekologii i Położnictwa UM w Łodzi

² Zakład Patofizjologii Narządu Rodnego UM w Łodzi

Streszczenie

Choroba Leśniowskiego-Crohna należy do grupy schorzeń określanych jako zapalna choroba jelit. Charakteryzuje ją przewlekły proces zapalny obejmujący całą ścianę przewodu pokarmowego. Dotyka kobiet w wieku reprodukcyjnym i może komplikować przebieg ciąży i porodu.

Celem pracy jest opis przypadku 27-letniej pacjentki z chorobą Crohna, jej przeszłości położniczej i dotychczasowego przebiegu choroby zasadniczej oraz przebiegu obecnej ciąży i sposobu jej zakończenia.

Słowa kluczowe: **choroba Crohna / ciąża / przetoki / zrosty /**

Abstract

Leśniowski-Crohn disease is an inflammatory process, involving all layers of the intestine, mesentery and regional lymph nodes. During the development of the disease, a thickening of the intestine wall, stricture of its lumen and adhesions have been observed.

The aim of the study was to present the case of a 27-year-old pregnant woman with Crohn's disease, a very rare complication of gestation.

Key words: **Crohn's disease / pregnancy / adhesions / lumen's stricture / fistula /**

Adres do korespondencji:

Kuś Ewa
Klinika Patologii Ciąży, I Katedra Ginekologii i Położnictwa UM
94-029 Łódź
ul. Wileńska 37
e-mail: ewakadr@interia.pl

Otrzymano: 15.11.2007

Zaakceptowano do druku: 15.01.2008

Wstęp

Choroba Leśniowskiego-Crohna należy do grupy schorzeń określanych wspólną nazwą zapalnej choroby jelit. Dotyka ona nieco częściej kobiet niż mężczyzn. Charakteryzuje ją nieswoiste, przewlekłe zapalenie jelit, najczęściej występujące w końcowym odcinku jelita krętego i okrężnicy, choć może także dotyczyć innych odcinków przewodu pokarmowego. Zmiany obejmują całą grubość ściany jelita, w przeciwieństwie do innej choroby zapalnej jelit – wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, w którym zajęta jest jedynie błona śluzowa [1, 2, 3].

Przyczyna choroby jest nieznana, choć wskazuje się na predyspozycje genetyczne, dietetyczne oraz zakaźne. Prawdopodobne jest też powiązanie wystąpienia choroby i/lub jej zaostrzenia z paleniem tytoniu. Mimo intensywnych prób określenia zakaźnego, genetycznego lub immunologicznego podłoża choroby Leśniowskiego-Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego patogeniza obu chorób nie została jednoznacznie wyjaśniona. Obciążony wywiad rodzinny jest prawdopodobnie najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na te choroby. Dowodem na ich podłoże genetyczne jest częste występowanie w obrębie jednej rodziny – około 20% chorych ma krewnych z jakąś formą choroby zapalnej jelit. Niedawno zidentyfikowano w 16 chromosomie *locus* genu warunkującego podatność na wystąpienie choroby Crohna. Wykazano także związek między chorobami zapalnymi jelit a allelami antygenów II klasy układu zgodności tkankowej (HLA) na chromosomie 6. U chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego częściej stwierdza się allel HLA-DR2, a u chorych na chorobę Leśniowskiego-Crohna – allele HLA-DR1 i DQ5 [1, 3].

Od dawna rozważa się, czy stan zapalny w chorobie Leśniowskiego-Crohna jest wynikiem adekwatnej odpowiedzi immunologicznej na czynnik egzogenny (np. zakaźny), czy też zaburzeń układu immunologicznego błony śluzowej przewodu pokarmowego, prowadzących do nieprawidłowej reakcji na czynniki, które zwykle mają kontakt z błoną śluzową jelita. Wyniki najnowszych badań wskazują raczej na tę drugą możliwość [1].

Choroba najczęściej rozpoznawana jest u osób młodych, na ogół między 15 a 25 rokiem życia, z niewielką przewagą płci żeńskiej [1, 2, 4, 5, 6, 7]. Początkowy objaw choroby to zazwyczaj przewlekła biegunka, której towarzyszyć mogą: ból brzucha (często w jego dolnym prawym kwadrancie), gorączka, brak apetytu, utrata masy ciała, uczucie pełności. Może wystąpić również krwawienie z okolic odbytu. U wielu pacjentów pierwsze symptomy choroby przypominają zapalenie wyrostka robaczkowego z objawami „ostrego brzucha”. U 1/3 pacjentów pojawiają się zmiany okołoodbytnicze w postaci ropni, przetok i szczelin. U dzieci choroba często jest rozpoznawana podczas poszukiwania przyczyny zahamowania rozwoju fizycznego, gorączki niewiadomego pochodzenia, zapalenia stawów lub niedokrwiistości, natomiast objawy takie jak biegunka i bóle brzucha mogą nie występować [1].

Najczęściej spotykane w chorobie Crohna objawy to:

- zapalenie jelit charakteryzujące się bólem w prawym podbrzuszu,
- silne bóle kolkowe spowodowane nawracającą, częściową niedrożnością jelita wywołaną zwężeniem jego światła,

- osłabienie i niedożywienie wynikające z przewlekłego, rozlanego stanu zapalnego jelita czczego i krętego,
- przetoki jelitowe i ropnie.

Część objawów związana jest bezpośrednio ze zmianami w jelitach, część zaś stanowią objawy pozajelitowe. Podobnie powikłania – część jest ograniczona do przewodu pokarmowego, pozostałe stanowią powikłania pozajelitowe.

Do znaczących powikłań pozajelitowych należą te, które wynikają z gwałtownych reakcji immunologicznych (m. in. zapalenie stawów obwodowych, zapalenie nadtwardówkowe, rumień guzowaty), zmian narządowych będących wynikiem zaburzonej funkcji jelit (takie jak: powikłania nerkowe wynikające z zaburzenia metabolizmu kwasu moczowego) oraz powikłania ogólnoustrojowe towarzyszące zespołowi złego wchłaniania, a także powikłania będące wynikiem powstania zmian ropnych (ropnie, przetoki do innych narządów i tkanek). Dyskutowany jest wpływ predyspozycji genetycznych na wystąpienie takich powikłań, jak: zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych, zarastające zapalenie dróg żółciowych. U chorych z długo trwającą chorobą wzrasta ryzyko wystąpienia raka jelita [1, 3].

Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie badania radiologicznego (pasaż przewodu pokarmowego, enteroklizja, wlew doodbytniczy), ponieważ ani badanie przedmiotowe, ani inne badania dodatkowe (np. badania laboratoryjne krwi) nie pozwalają wykluczyć innych przyczyn. Choć w badaniach dodatkowych mogą pojawiać się liczne nieprawidłowości (niedokrwistość, hipalbuminemia, leukocytoza, podwyższone wartości CRP itd.), to jednak nie są one charakterystyczne dla tej choroby. W wątpliwych przypadkach w rozpoznaniu pomocne są kolonoskopia i biopsja jelita. Endoskopia górnego odcinka przewodu może uwidoczniać zmiany analogiczne do tych, jakie występują w jelicie grubym.

Choroba Crohna może zatem stanowić istotny problem diagnostyczny. Mnogość objawów, często wyraźnie kierujących uwagę lekarza na inne patologie (współistniejące lub będące wynikiem choroby) zaciera obraz choroby. Dodatkowo, jeśli choroba ograniczona jest tylko do jelita grubego, trudno odróżnić ją od wrzodziejącego zapalenia jelita. Takie problemy diagnostyczne dotyczą około 20% pacjentów [1].

Choroba Leśniowskiego-Crohna występująca u kobiet młodych może zwiększać ryzyko nieprawidłowego przebiegu ciąży, a niektóre kobiety mają problemy z zajściem w ciążę [8, 9, 10, 11]. Sytuacja optymalna dla pacjentki to taka, podczas której w okresie okołokoncepcyjnym i w ciąży byłaby ona w fazie remisji choroby [8, 10, 12]. Niestety u wielu z tych kobiet po zajściu w ciążę występuje zaostrzenie objawów, a zwiększona aktywność choroby w czasie ciąży może podwyższyć ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego [6, 7, 8, 9, 10, 13].

Kontrola choroby przed okresem koncepcji i podczas ciąży jest konieczna do optymalizacji zdrowia zarówno matki, jak i dziecka [4, 11, 13, 14].

Leczenie farmakologiczne choroby Crohna podczas ciąży jest zbliżone do terapii kobiet nieciążarnych i powinno być kontynuowane, jeśli dzięki niemu jest utrzymana remisja. Terapia jest skierowana na obniżenie zwiększonej odpowiedzi zapalnej w błonie śluzowej jelita, a przez to zapobieganie wszelkim tego następstwom i powikłaniom [1, 2, 8, 9].

Przebieg ciąży w chorobie Leśniowskiego-Crohna – opis przypadku.



Rycina 1.



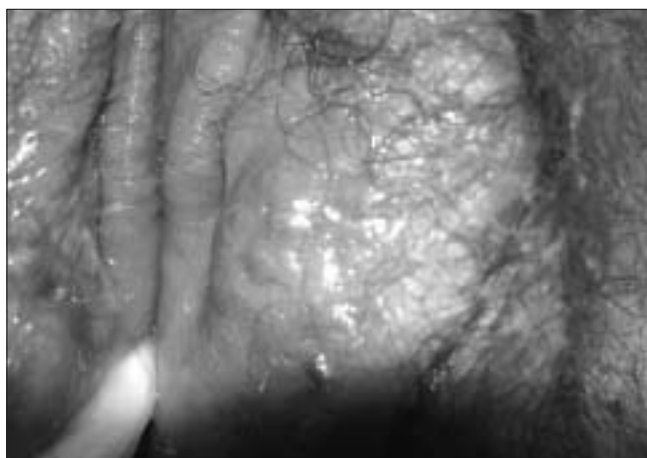
Rycina 4.



Rycina 2.



Rycina 5.



Rycina 3.



Rycina 6.

Kuś E, et al.



Rycina 7.



Rycina 10.



Rycina 8.



Rycina 11.



Rycina 9.

Większość leków, włączając sulfasalazyne, mesalazyne, kortykosteroidy oraz leki immunosupresyjne, takie jak: azatiopryna i 6-merkaptopuryna są bezpieczne podczas ciąży i laktacji, a jedynie metotreksat jest przeciwwskazany [4, 5, 15, 16].

Po azatioprynie, 6-merkaptopurynie oraz cyklosporynie nie stwierdzono zwiększonego ryzyka wad wrodzonych, obserwuje się natomiast upośledzoną odporność płodu, co może prowadzić do zahamowania wewnątrzmacicznego wzrostu płodu i wcześniactwa. Natomiast metotreksat może spowodować poronienie lub wady wrodzone u płodu [5, 16, 17, 18].

Ponieważ szczyt występowania choroby występuje w wieku rozrodczym, istotne jest wyważenie korzyści leczenia matki podczas ciąży i potencjalnego ryzyka dla płodu i przebiegu ciąży [2, 4, 7, 10, 13, 14, 15].

Przebieg ciąży w chorobie Leśniowskiego-Crohna – opis przypadku.

Z powodu powikłań w przebiegu choroby Crohna ważny jest także sposób całościowego prowadzenia i zakończenia ciąży. W sytuacji, gdy żywienie jelitowe jest niewystarczające lub niemożliwe (np. w zespole „krótkiego jelita” powstałym po resekcji), niezbędne może być wdrożenie żywienia pozajelitowego, by zapobiec niedożywieniu matki i wewnątrzmacicznemu zahamowaniu wzrostu płodu [19]. Sposób ukończenia ciąży u kobiety z chorobą Leśniowskiego-Crohna nie jest też jednoznacznie określony. Zaleca się jednak unikanie nacięcia krocza i/lub samego porodu „drogami natury” w przypadku obecności przetok, ropni czy szczelin w okolicy krocza, a proponowane jest wtedy rozwiązanie ciąży na drodze planowego cięcia cesarskiego [14, 20].

Materiał i metoda

Dnia 5 czerwca 2007 roku do Kliniki Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Łodzi przyjęto 27-letnią wieloródkę w 38 tygodniu ciąży celem jej zakończenia.

U pacjentki w 1997 roku podejrzewano chorobę Leśniowskiego-Crohna, stwierdzono wówczas ropień okolicy odbytu. W 2001 roku hospitalizowana była z powodu licznych przetok okołodbytniczych, nacieku okolicy kątnicy, guza w okolicy prawego dołu biodrowego oraz czyrączności okolicy odbytu. Przeprowadzono zwiadowczą laparotomię, pobrano materiał do badania histopatologicznego, na podstawie którego postawiono rozpoznanie choroby Leśniowskiego-Crohna. W 2002 roku ponownie operowana w Klinice Chirurgii Ogólnej WAM w Łodzi – wykonano częściową resekcję jelita cienkiego i grubego z towarzyszącymi przetokami, zszyto esicę, wykonano również zespolenie części wstępującej jelita cienkiego sposobem „koniec do końca” oraz zdrenowano jamę otrzewnową sposobem Redona II. Zastosowano leczenie farmakologiczne sulfasalazyną i metronidazolem we wlewach kroplowych, a następnie doustnie mesalazyną oraz metronidazolem. Użytkano zamknięcie kilku przetok, oprócz jednej, normalizację leukocytozy i obniżenie OB. Zalecono dietę bezmleczną oraz stosowanie leków.

W 2003 roku przeżyła cięcie cesarskie w terminie okołoporodowym z powodu choroby zasadniczej. Urodził się noworodek płci żeńskiej, żywy, donoszony o masie 3500g, w stanie ogólnym dobrym. U dziecka w okresie niemowlęcym stwierdzono niedrożność jelit, którą operowano dokonując resekcji części jelita cienkiego. Obecnie dziecko rozwija się prawidłowo, chociaż występuje niedobór masy ciała związany z zespołem krótkiego jelita.

W maju 2007 roku – tj. w 34 tygodniu obecnej ciąży pacjentka hospitalizowana była w oddziale ginekologiczno-położniczym szpitala w Bełchatowie z powodu stanu gorączkowego. Stwierdzono wówczas ropiejące przetoki okołodbytnicze w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna. Podawano mesalazynę 3x2 tabl. po 500mg przez 7 dni, a następnie przy poprawie stanu chorej zredukowano dawkę do 3x1 tabl. po 500mg. Dodatkowo przez dwa dni podawano dexametazon 2x12mg. Treść ropną z okolic odbytu przekazano na badanie mikrobiologiczne, podano antybiotyk zgodny z wynikiem posiewu – cefotaksyn. Wypisano ciężarną do domu z ciążą zachowaną, w stanie ogólnym dobrym, z zaleceniem kontroli lekarskiej w trybie pilnym w ośrodku referencyjnym III stopnia. Przy przyjęciu do Kliniki – 5.06.2007 – w badaniu klinicznym

stwierdzono: stan ogólny ciężarnej dobry, macica miękka, wielkości ciąży donoszonej, pochwa miernie długa i szeroka, srom nieródkki, szyjka macicy sformowana i zamknięta, główka płodu przyparta do wchodu miednicy. Ruchy płodu ciężarnej odczuwała prawidłowo. Pęcherz płodowy był zachowany, tętno płodu około 140 uderzeń/min. Masa ciała 82kg (w czasie ciąży przybrała na wadze około 10kg), wzrost 166 cm, ciśnienie tętnicze krwi – 130/80mmHg, temperatura ciała 36,4°C. Przewidywany termin porodu 16 czerwca 2007 roku. Wykonano badanie morfologii krwi z liczbą płytek, badanie stężenia elektrolitów, stężenia białka i glukozy w surowicy krwi, koagulogram oraz badanie ogólne moczu. Pobrano również posiew mikrobiologiczny z kanału szyjki macicy. Ze względu na obecność zmian w moczu – 20-25 leukocytów w polu widzenia w osadzie – podano leki odkazające drogi moczowe.

Wykonano badanie kontrolne kardiograficzne oraz ultrasonograficzne. W badaniu USG pojedynczy płód w położeniu podłużnym główkowym, w ustawieniu II, masa według Hadlocka 3501g, OCF – 7mm, łożysko na ścianie bocznej lewej, stopień dojrzałości według Grannuma 2/3. Prawidłowa ilość płynu owodniowego. Zapis KTG reaktywny, bez czynności skurczowej, normokardia płodowa około 140 uderzeń/minutę.

Ze względu na chorobę Leśniowskiego-Crohna, przebyte operacje jelitowe i leczone w przeszłości liczne przetoki okołodbytnicze oraz stan po cięciu cesarskim w 2003 roku ciężarna została zakwalifikowana do rozwiązania drogą planowego cięcia cesarskiego w znieczuleniu przewodowym zewnątrzoponowym.

12 czerwca 2007 o godzinie 10:14 po przygotowaniu pola operacyjnego otwarto jamę brzuszną sposobem Pfannenstiela i stwierdzono poprzeczne pęknięcie mięśnia macicy w dolnym odcinku o długości około 10cm, po przebicciu pęcherza płodowego odpłynął zielony płyn owodniowy. Urodzono za główkę płód płci żeńskiej, żywy, donoszony o masie 3400g, w stanie ogólnym dobrym – 10 punktów w skali Apgar. Podano dożylnie 2 ampułki metyloergometryny, a do mięśnia macicy 10j. oksytocyny. Łożysko urodzono kompletne wraz z błonami płodowymi. Mięsień macicy zeszyto szwem ciągłym przekładanym – PDS. Komisja lekarska w składzie trzysobowym zdecydowała o ubezplodnieniu pacjentki metodą Pomeroya, na co pacjentka wyraziła ustną zgodę. Dokonano kontroli jamy brzusznej, okolic po resekcji jelita, ścian macicy, obu przydatków, wyrostka robaczkowego i warstwowo zamknięto jamę brzuszną. Stan chorej po operacji dobry, utrata krwi około 400ml. Przebieg pooperacyjny bez powikłań. Wypisana została do domu w stanie ogólnym dobrym, z raną pooperacyjną zagojoną przez rychłozrost, zachowaną perystaltyką, nie stwierdzono oporów patologicznych w obrębie miednicy mniejszej. W przebiegu porodu wystąpiła niedokrwistość, którą leczono preparatami żelaza.

Dyskusja

Nieswoiste choroby zapalne jelit dość rzadko występują w populacji ogólnej, a tym samym nie są częstym schorzeniem współwystępującym z ciążą. Dotyczy to zarówno wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jak i choroby Leśniowskiego-Crohna [1, 2, 3, 20].

Kuś E, et al.

Diagnostyka różnicowa obu tych jednostek nadal natrafia na liczne trudności, a do tego ciąży ogranicza zakres możliwych do wykonania badań (np. pasażu, wlewu doodbytniczego). Sytuacja jest nieco klarowniejsza, gdy rozpoznanie choroby Crohna zostanie postawione u pacjentki jeszcze przed zajściem w ciążę [1, 3].

Sam przebieg choroby zasadniczej i jej objawy w okresie ciąży są uzależnione od aktywności procesu zapalnego ściany jelita, obecności i umiejscowienia ropni, przetok, zwężeń oraz zrostów. Choroba Leśniowskiego-Crohna ma zwykle łagodniejszy przebieg, jeżeli przed ciążą i w okresie okołokoncepcyjnym kobieta była w okresie remisji. Natomiast ujawnienie się choroby lub jej zaostrzenie na początku ciąży może spowodować szereg powikłań w przebiegu samej ciąży (np. zahamowanie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, poród przedwczesny, itd.) [4, 7, 10, 11, 12, 13, 15].

W opisanym przypadku ciężarnej z chorobą Leśniowskiego-Crohna rozpoznanie postawiono już przed pierwszą ciążą. Była to sytuacja o tyle komfortowa, że zbędna była trudna i z konieczności ograniczona diagnostyka tej choroby w czasie ciąży. U pacjentki mimo leczenia przed zajściem w ciążę nie osiągnięto remisji choroby, więc kontynuowano leczenie w czasie ciąży, a w terminie okołoporodowym ciążę ukończono na drodze cięcia cesarskiego.

W obecnej ciąży sytuacja była analogiczna. Brak remisji choroby przed ciążą i kontynuacja leczenia farmakologicznego w czasie trwania ciąży. Wspomnieć należy, że leczenie farmakologiczne choroby Crohna u ciężarnych nie różni się zasadniczo od leczenia przed ciążą, a zastosowane leczenie pochodnymi 5-ASA jest uważane obecnie za bezpieczne u ciężarnych [5, 8, 9, 15, 16, 17, 18, 22].

Leczenie innymi lekami choroby Leśniowskiego-Crohna (np. azatiopryną, 6-merkaptopuryną, glikokortykosteroidami) nadal budzi kontrowersje. Według niektórych badaczy azatiopryna i 6-merkaptopuryna mogą zwiększyć ryzyko porodu przedwczesnego lub wad wrodzonych u płodu [8, 9, 15], natomiast inni uważają, że zasadniczo wszystkie grupy leków stosowanych w tej chorobie są bezpieczne dla płodu z wyjątkiem metotreksatu [4, 5, 16]. U opisanego ciężarnej nie odnotowano niepożądanego wpływu stosowanych leków na płód.

Niebezpieczeństwem dla matki i płodu w przypadku ciąży powikłanej chorobą Leśniowskiego-Crohna mogą być powikłania, a niejednokrotnie konieczność interwencji chirurgicznej w czasie trwania ciąży. Uzyskanie stabilnego stanu ogólnego ciężarnej, zmniejszenie dolegliwości i w razie konieczności żywienie pozajelitowe rokuje donoszenie ciąży i prawidłowy wzrost wewnątrzmaciczny płodu [2, 4, 10, 13, 17].

W przypadkach choroby Crohna planowe cięcie cesarskie wydaje się być najlepszym sposobem ukończenia ciąży. Przemawia za tym możliwość wykonania towarzyszącego zabiegu chirurgicznego oraz dość częsta obecność powikłań choroby, np.: licznych przetok i ropni okołoodbytniczych, wykluczających urodzenie dziecka drogami i siłami natury [3, 14, 20, 23].

Wnioski

1. Choroba Leśniowskiego-Crohna jest rzadkim powikłaniem ciąży, mogącym sprawić trudności w diagnostyce i terapii.
2. Leczenie choroby zasadniczej winno być kontynuowane w czasie ciąży.
3. Rozwiązanie ciąży drogą planowego cięcia cesarskiego jest wskazane szczególnie w zaostrzeniu choroby lub jej powikłaniu.

Piśmiennictwo

1. Bartnik W. Choroby jelita grubego. W: Choroby wewnętrzne. Pod red. Szczeklik A. Kraków: Medycyna Praktyczna, 2005, 816-826.
2. Sauk J, Kane S. The use of medications for inflammatory bowel disease during pregnancy and nursing. *Expert Opin Pharmacother.* 2005, 6, 1833-1839.
3. Berner-Trąbska M, Kowalska-Koprek U, Kazimierak W, [i wsp.]. Guz jelita u ciężarnej jako problem diagnostyczny i terapeutyczny – opis przypadku. *Klin Perinatol Ginekol.* 2007, 43, 74-76.
4. Mottet C, Juillerat P, Gonvers J, [et al.]. Pregnancy and Crohn's disease. *Digestion.* 2005, 71, 54-61.
5. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2004, 270, 79-85.
6. Lamah M, Scott H. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis.* 2002, 17, 216-222.
7. Asimakopoulos G. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2004, 108, 46-50.
8. Friedman S. Medical therapy and birth outcomes in women with Crohn's disease: what should we tell our patients? *Am J Gastroenterol.* 2007, 102, 1414-1416.
9. Norgard B, Pedersen L, Christensen L, [et al.]. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2007, 102, 1406-1413.
10. Alstead E, Nelson-Piercy C. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gut.* 2003, 52, 159-161.
11. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003, 32, 323-340.
12. Rajapakse R, Korelitz B. Inflammatory bowel disease during pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2001, 4, 245-251.
13. Katz J, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2001, 7, 146-157.
14. Steinlauf A, Present D. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004, 33, 361-385.
15. Connell W, Miller A. Treating inflammatory bowel disease during pregnancy: risks and safety of drug therapy. *Drug Saf.* 1999, 21, 311-323.
16. Francella A, Dyan A, Bodian C, [et al.]. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003, 124, 9-17.
17. Zeldis J. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *West J Med.* 1989, 151, 168-171.
18. Moskovitz D, Bodian C, Chapman M, [et al.]. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2004, 99, 656-661.
19. Jacobson L, Clapp D. Total parenteral nutrition in pregnancy complicated by Crohn's disease. *J Parenter Enteral Nutr.* 1987, 11, 93-96.
20. Abboud P, Messing B, Quéreux C, [et al.]. Crohn's disease and pregnancy. Two case reports. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1996, 25, 608-611.
21. Kroser J, Srinivasan R. Drug therapy of inflammatory bowel disease in fertile women. *Am J Gastroenterol.* 2006, 101, 12 Suppl, 633-639.
22. Zlatanic J, Korelitz B, Rajapakse R, [et al.]. Complications of pregnancy and child development after cessation of treatment with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2003, 36, 303-309.
23. Korelitz B. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998, 27, 213-224.