

# Фертильность и вспомогательные репродуктивные технологии: результаты у женщин с воспалительными заболеваниями кишечника при консервативном лечении заболевания: систематический обзор

Sophie Vieujean,<sup>a</sup> Michel De Vos,<sup>b</sup> Kristine Paridaens,<sup>c</sup> Gaurang S. Daftary,<sup>d</sup> Silvio Danese,<sup>e</sup> Laurent Peyrin-Biroulet<sup>f,g</sup>

<sup>a</sup> Отделение гастроэнтерологии, заболеваний печени и онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта, клиника при университете Льежа, Льеж, Бельгия

<sup>b</sup> Центр репродуктивной медицины, больница Брюсселя, Брюссель, Бельгия

<sup>c</sup> «Ферринг Интернешнл Сентер С.А», Сен-Пре, Швейцария

<sup>d</sup> «Ферринг Фармасьютикалс А/С» — Международный центр фармакологии, Каstrup, Дания

<sup>e</sup> Отделение гастроэнтерологии и эндоскопии, Научно-исследовательский клинический институт Сан Раффаэле и Вита-Салуте, университет Сан Раффаэле, Италия

<sup>f</sup> Университет Лотарингии, региональная университетская клиника Нанси, отделение гастроэнтерологии, F-54000 Нанси, Франция

<sup>g</sup> Университет Лотарингии, Национальный институт здоровья и медицинских исследований (Institut national de la santé et de la recherche médicale, Inserm), Отделение генетики питания и влияния рисков окружающей среды (Nutrition-genetics and exposure to environmental risks, NGERE), F-54000 Нанси, Франция

**Автор для переписки:** Prof. Laurent Peyrin-Biroulet, MD, PhD, Department of Gastroenterology and NGERE [INSERM U1256], Nancy University Hospital, University of Lorraine, 1 Allée du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy, France. Тел.: [+33] 383153661; факс: [+33] 383153633; электронная почта: [peyrinbiroulet@gmail.com](mailto:peyrinbiroulet@gmail.com)

## Аннотация

**Общие сведения и цель.** С учетом того, что воспалительные заболевания кишечника [ВЗК] у женщин часто начинают развиваться в детородном возрасте, их влияние на репродуктивное здоровье очень важно для молодых женщин и для врачей, занимающихся лечением ВЗК. Цель данного исследования — оценить исходы, связанные с фертильностью и использованием вспомогательных репродуктивных технологий, у женщин с ВЗК, получающих консервативное лечение.

**Методы.** Был проведен систематический обзор с использованием баз данных MEDLINE, SCOPUS и EMBASE [до марта 2022 г.] для поиска исследований, в которых оценивались бы фертильность и использование вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с ВЗК без хирургического вмешательства, по сравнению с пациентками без ВЗК. Два автора независимо отбирали исследования, оценивали риск систематической ошибки и извлекали данные.

**Результаты:** В анализ было включено в общей сложности 14 исследований, включавших 18 012 пациенток с язвенным колитом [ЯК] и 14 353 пациенток с болезнью Крона [БК]. Коэффициент фертильности у пациенток с ЯК и в общей популяции был сопоставимым, но у пациенток с ЯК детей было несколько меньше, главным образом по собственному выбору. Фертильность же у пациенток с БК была сниженной. Хотя нельзя исключать сознательного выбора пациенток, само заболевание также могло влиять на фертильность. Активность заболевания коррелировала со снижением рождаемости и у пациенток с ЯК, и у пациенток с БК. При БК вовлечение в процесс ободочной кишки и поражение перианальной области могло приводить к снижению фертильности, но в этом случае данные менее однородны. По данным единственного исследования, в котором приводились результаты применения вспомогательных репродуктивных технологий, частота наступления беременности после экстракорпорального оплодотворения при сниженной фертильности у пациенток с ЯК без хирургического лечения и у пациенток без ВЗК была сходной.

**Выводы.** Имеются данные низкого качества из наблюдательных исследований о том, что у пациенток с БК и рецидивирующим ЯК может быть снижена фертильность. После применения вспомогательных репродуктивных технологий частота беременности пациенток с ЯК без хирургического лечения со сниженной фертильностью была близка к частоте беременности в общей популяции, хотя это наблюдение требует дальнейшего изучения в более крупных исследованиях, которые должны включать пациенток и с ЯК, и с БК.

**Ключевые слова:** воспалительное заболевание кишечника; фертильность; вспомогательные репродуктивные технологии

## 1. Введение

Воспалительные заболевания кишечника [ВЗК] представляют собой хронические воспалительные заболевания ЖКТ с ремиттирующим течением и включают две основных разновидности, а именно язвенный колит [ЯК] и болезнь Крона [БК]. Оба заболевания часто развиваются у женщин детородного возраста: примерно половине пациенток диагноз ВЗК ставится ранее 30 лет.<sup>1–3</sup> Трудности, связанные с тем, чтобы родить ребенка, могут привести к значительному эмоциональному стрессу, и влияние заболевания на фертильность женщины является важной проблемой для пациенток, а также для врачей, специализирующихся на лечении ВЗК.<sup>4</sup>

Фертильность, как правило, определяется как способность давать потомство, а бесплодие — как неспособность к зачатию после 12 месяцев регулярных незащищенных половых актов.<sup>5</sup> Помимо коэффициента фертильности, другие общие индикаторы бесплодия включают в себя среднее количество родов живым

ребенком на женщину, процент беременных или зачавших женщин в популяции и время до зачатия.<sup>6</sup> Использование вспомогательных репродуктивных технологий [ВРТ], таких как экстракорпоральное оплодотворение [ЭКО], может отражать трудности с зачатием.<sup>7,8</sup> Большинство процедур ВРТ включают в себя стимуляцию яичников посредством гонадотропинов, чтобы вызвать развитие сразу нескольких фолликулов. После индукции овуляции комплексы ооцит-яйценоксный буторок извлекаются из яичника посредством трансвагинальной аспирации под контролем УЗИ и оплодотворяются *in vitro* сперматозоидами партнера женщины или донора. Другой вариант — освобожденные от окружающих их клеток ооциты оплодотворяют посредством прямой инъекции в них сперматозоида [интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ)], чаще всего при наличии мужского фактора бесплодия. Полученные эмбрионы могут быть перенесены в матку, обычно после 3–5 дней культивирования, или криозаморожены для переноса позднее.<sup>8</sup>

Новейшие Европейские рекомендации по влиянию болезни Крона и язвенного колита на сексуальную функцию, фертильность, беременность и лактацию содержат данные по влиянию активности заболевания, препаратов для лечения ВЗК и хирургического вмешательства на фертильность у пациенток с ВЗК; однако возможное влияние на фертильность женщин с ВЗК, которые получают только консервативное лечение, не рассматривалось.<sup>9</sup> В этом обзоре поставлена цель рассмотреть два вопроса: [1] влияет ли ВЗК при консервативном лечении на женскую фертильность; и [2] отличается ли частота наступления беременности после ВРТ у субфертильных пациенток с ВЗК, которым не проводилось хирургического вмешательства, от частоты наступления беременности в общей популяции? Влияние хирургического вмешательства при ВЗК на фертильность изучалось в ряде исследований<sup>10–15</sup> [это не является предметом данного обзора], однако лишь очень немногие исследования посвящены влиянию на женскую фертильность самого заболевания.<sup>10,11,16</sup> Хотя обзор данных по этому вопросу был опубликован в 2013 г., с того времени появилось очень мало хорошо спланированных исследований. Кроме того, лечение ВЗК, забота о репродуктивном здоровье, методы распространения и обмена информацией и характер рождаемости в обществе в целом за последние десятилетия изменились.<sup>9,16</sup> Более того, в ряде исследований высказывается предположение, что у пациенток с ВЗК меньше детей, чем по населению в целом,<sup>13,17–23</sup> но неясно, является ли это следствием их личного выбора<sup>21,24</sup> или связано с самим заболеванием вследствие сниженной вероятности сексуальной активности [из-за снижения либидо, ощущения непривлекательности своего тела, диспареунии]<sup>9</sup> или же связано со снижением фертильности.<sup>25–27</sup> Новые сведения о параметрах и механизмах, влияющих на фертильность пациенток с ВЗК, должны дать врачу, занимающемуся лечением ВЗК, возможность своевременно направлять пациенток в клинику вспомогательных репродуктивных технологий и адаптировать лечение ВЗК в зависимости от репродуктивных целей пациентки.

## 2. Методы

### 2.1. Стратегия поиска

Данное исследование было проведено в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, Предпочтительные элементы доказательных данных для систематических обзоров и метаанализов).<sup>28</sup> Был проведен систематический обзор для отбора исследований, в которых оценивается влияние ВЗК на женскую фертильность у пациенток без хирургического лечения. Поиск проводился в электронных базах данных MEDLINE [через PubMed], EMBASE и SCOPUS по 31 марта 2022 г. Материалы конференция [Неделя, посвященная заболеваниям ЖКТ, Европейское общество гастроэнтерологии, Европейская организация по изучению болезни Крона и язвенного колита] просматривали вручную. Во всех этих базах данных использовались следующие медицинские предметные рубрики [MeSH], по отдельности или в сочетании с логическими операторами И либо ИЛИ: «воспалительные заболевания кишечника», «болезнь Крона», «язвенный колит», «фертильность», «бесплодие», «оплодотворение», «экстракорпоральное оплодотворение», «оплодотворение экстракорпоральное», «интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида», «инъекция сперматозоида интрацитоплазматическая», «вспомогательная репродуктивная технология», «вспомогательные репродуктивные технологии», «перенос эмбриона» и «имплантация эмбриона». Использовали также сокращения («ВЗК», «ВРТ», «ЭКО» или «ИКСИ»). Ограничений по дате или типу публикации при поиске не ставили. Фильтры или предельные значения не использовались. Были просмотрены списки литературы всех первичных и обзорных статей для обнаружения процитированных публикаций, не найденных при электронном поиске. Протокол данного систематического обзора не записан, и обзор не был зарегистрирован.

### 2.2. Отбор исследований

После завершения первичного поиска заголовки и аннотации статей были просмотрены, чтобы отобрать статьи, посвященные исследуемому вопросу, на основании критериев включения и исключения [определены до поиска в литературе]. Подходящие исследования включали в себя когортные исследования и исследования «случай-контроль», где сравнивали фертильность или исходы ВРТ у женщин с ВЗК без хирургического вмешательства с контролями [контрольная группа или общая популяция], или оценивали у тех же пациенток влияние диагноза ВЗК на фертильность. Помимо рандомизированных контролируемых исследований исключали обзоры, редакционные комментарии, статьи не на английском языке, исследования, в которых данные по БК и ЯК не изучались по отдельности, или исследования, в которых невозможно было выделить внутри когорты данные по пациенткам без хирургического вмешательства. Исследования независимо отбирали два автора [SV и LBP]. Разногласия разрешались путем консультации с одним из авторов. Автоматические средства не использовались.

### 2.3. Оценка качества исследования/риска систематической ошибки

Два автора [SV и LBP] независимо оценивали риск систематической ошибки по шкале Ньюкасла-Оттавы [Newcastle–Ottawa Scale, NOS]. Эта шкала из трех частей [выбор групп исследования, сопоставимость групп исследования и оценка воздействия или исходов] оценивает качество нерандомизированных исследований в метаанализах. Если исследования удовлетворяли соответствующим условиям, им присваивали баллы. Исследования оценивали как имеющие низкое [0–3 балла], умеренное [4–6 баллов] и высокое [7–9 баллов] качество соответственно.<sup>29</sup> Любые разногласия разрешались третьим автором [SD].

### 2.4. Извлечение данных и показатели оценки результатов

Данные независимо извлекали два автора [SV and LBP]. Для каждого включенного в анализ исследования приводили ФИО первого автора, год публикации, страну, в которой проводилось исследование, период исследования и тип исследования. Другие собиравшиеся переменные включали количество пациенток, включенных в когорту, критерии включения и исключения пациенток, тип популяции, использовавшейся в качестве контроля, и количество пациенток в этой контрольной группе, если такая информация имела. Для исследований, в которых оценивалось влияние ВЗК с консервативным лечением на женскую фертильность, собирали данные по частоте добровольной бездетности [женщины, способные к деторождению, которые не желают иметь детей или выполнили хирургическую стерилизацию в целях контрацепции] и непреднамеренной бездетности [женщины, которые пытались зачать на протяжении более чем 1 года, но остались бездетными], количеству детей на одну женщину, проценту беременных в популяции, времени до зачатия и проценту женщин, которые воспользовались ВРТ, как для пациенток с ВЗК, так и для контрольных групп, если такая информация имела. Авторы смотрели также, оценивалось ли в этих исследованиях влияние диагноза ВЗК, активности заболевания, препаратов для лечения ВЗК и активности заболевания в перианальной области. Для исследований, в которых оценивали исходы ВРТ, выбранными исходами были совокупная частота родов живым ребенком [количество родов с по крайней мере одним живым ребенком на начатый цикл стимуляции или на одну аспирацию ооцитов]<sup>30</sup> частота родов живым ребенком в первом цикле стимуляции, частота имплантации (если сообщалась), количество полученных ооцитов и доля пациенток, которым был проведен перенос эмбриона. Все собранные и внесенные в таблицы данные были дважды проверены [до и после оценки]. Автоматические средства не использовались. При необходимости авторы обзора связывались с авторами исследований, чтобы разрешить любые связанные с данными вопросы.

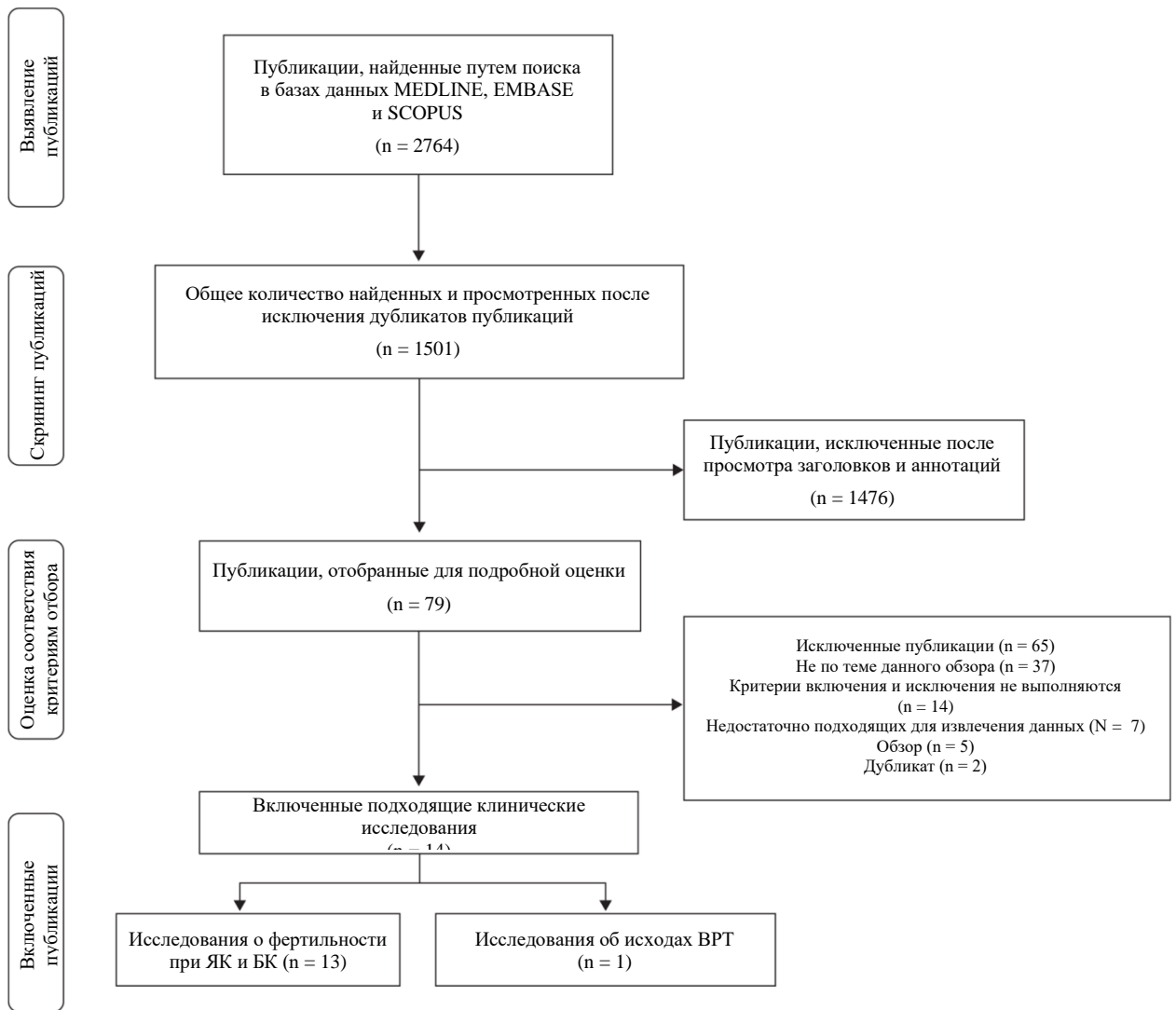


Рисунок 1 Результаты поиска в литературе

### 3. Результаты

#### 3.1. Литературный поиск

В электронных базах данных и поиске вручную было найдено в общей сложности 2764 публикации [рисунок 1]. После исключения дубликатов были просмотрены 1501 название и 372 аннотации. Из них был проведен скрининг 79 полнотекстовых версий статей и тезисов конференций. В общей сложности 13 исследований [опубликованных в период между 1980 и 2021 гг.] были включены в обзор для оценки фертильности женщин с ЯК [17 963 пациенток] или БК [14 353 пациенток], получающих консервативное лечение. Из этих исследований три касались только ЯК<sup>31–33</sup>, а два — только БК.<sup>18,34</sup> Остальные исследования включали пациенток и с ЯК, и с БК, но влияние ВЗК на фертильность для этих двух заболеваний изучалось по отдельности.<sup>17,19–23,35,36</sup> В одном из этих исследований [Friedman и соавт.] возможно было извлечь только данные по пациенткам с БК [поскольку в когорту пациенток с ЯК в этом исследовании были включены и пациентки, получавшие консервативное лечение, и пациентки, получавшие хирургическое лечение].<sup>36</sup> Из этих 13 исследований [10 когортных исследований<sup>17,20–22,31–36</sup> и три исследования «случай-контроль»<sup>18,19,23</sup>], семь исследований были регистровыми<sup>17,19–21,23,33,36</sup>, а шесть проводились на базе исследовательских центров [четыре в одном центре<sup>22,31,34,35</sup> и два были многоцентровыми<sup>18,32</sup>]. Лишь одно исследование [многоцентровое когортное исследование, включавшее 49 пациенток без хирургического вмешательства], в котором оценивались результаты ВРТ у пациенток с ЯК с наличием или отсутствием илеоанального резервуарного анастомоза [ИАРА] и пациенток без ВЗК, можно было включить для изучения

исходов ВРТ у пациенток с ЯК без хирургического вмешательства.<sup>8</sup> На основании оценки качества посредством NOS пять исследований<sup>8,17,21,23,32</sup> имели высокое качество, восемь исследований<sup>18–20,22,33–35,37</sup> были умеренного качества, и одно исследование<sup>31</sup> имело низкое качество.

#### 3.2. ВЗК с консервативным лечением и женская фертильность

##### 3.2.1. Язвенный колит

У пациенток с ЯК без хирургического лечения ВЗК в анамнезе частота бесплодия была близка к частоте бесплодия в контрольных группах во всех исследованиях (либо общая популяция<sup>21,31</sup>, либо женщины без ВЗК<sup>19,35</sup>, выступающие в качестве контролей) [таблица 1]. Эта частота составляла от 1,7 % до 15 % в разных исследованиях.<sup>20,21</sup>

Однако при оценке количества детей на одну женщину результаты были менее систематическими. В четырех исследованиях различий по частоте родов живым ребенком на одну женщину не было,<sup>17,20,22,36</sup> но в двух ретроспективных исследованиях [одно проводилось в Скандинавии, и одно в Северной Америке] отмечалось меньшее количество детей у пациенток с ЯК по сравнению с общей популяцией.<sup>21,23</sup> Druvefors и соавт.<sup>23</sup> нашли, что фертильность была чуть ниже (отношение рисков [ОР] 0,96, 95 % доверительный интервал [ДИ] 0,93–0,98), а Maggi и соавт.<sup>21</sup> сообщили о статистически значимо меньшем количестве детей у женщин с ЯК [0,6 родов живым ребенком на женщину по сравнению с 1,18 в общей популяции;  $p < 0,0001$ ],<sup>21,38</sup> хотя результаты не были скорректированы на уровень образования или этническую принадлежность.<sup>21</sup>

Таблица 1 Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование ВРТ у женщин с ЯК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n] ЯК	Подобранные контроли или общая популяция [n] К	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество случаев беременности или детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод
				ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	
Willoughby CP, и соавт. [1980] <sup>31</sup>	Одноцентровое когортное исследование в Англии, 1960–1979 гг.	n = 147 Критерий включения: замужние женщины моложе 45 лет Критерии исключения: пациентки, которые выбрали завершить деторождение или перенесли гистерэктомию до начала ЯК, которым была проведена проктоколектomia до первой беременности, которые переехали в другой регион, или за которыми не удалось проследить	Общая популяция	18/147 [12,2 %]	Н/С	10/147 [6,8 %]	10 %	216 беременностей/119 женщин	2,03 ребенка на одну женщину	119 женщин/147 зачатий [81 %] После исключения добровольно бездетных женщин [18]: 119/129 [92,2 %] зачавших	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	ЯК не оказывает влияния на фертильность	
Baird DD, и соавт. [1990] <sup>19</sup>	США Регистровое исследование методом «случай-контроль»	n = 84 Критерии включения: респондентки женского пола < 60 лет Критерии исключения: респонденты мужского пола, женщины старше 60 лет	n = 216 Подбор по возрасту [возрастными группами по 5 лет], полу и расовой принадлежности	21 % [среди 76 замужних женщин]	14 % [среди 181 замужней женщины]	2 % [среди 76 замужних женщин]	4 % [среди 181 замужней женщины]	Среднее количество беременностей у женщин с первой беременностью до начала ЯК: 2,9 Среднее количество беременностей у женщин с первой беременностью после начала ЯК: 1,9 p < 0,05	Среднее количество беременностей на женщину: 2,6	Н/С	Н/С	17 % частота беременности и после > 1 года попыток забеременеть	15 % частота беременности и после > 1 года попыток забеременеть	Н/С	Н/С	Снижение фертильности у пациенток с ЯК. Авторы предполагают, что это был скорее добровольный выбор, чем следствие заболевания

**Таблица 1** Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование ВРТ у женщин с ЯК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n] ЯК	Подобранные контроли или общая популяция [n] К	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество случаев беременности или детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод
				ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	
Hudson M, и соавт. [1997] <sup>35</sup>	Шотландия 1967–1986 гг. Одноцентровое когортное исследование	n = 118 Критерий включения: возраст 16–45 лет	n = 766 контроли, выбранные в той же местности [Абердин], завершившие деторождение, возраст 46–50 лет	25/118 [21 %]	56/766 [7 %]	15/118 [13 %]; нз Не разрешилось 8/118 [7 %]	108/766 [14 %] Не разрешилось 44/766 [41 %]	88 % достигли зачатия после исключения добродетных женщин	79 % достигли зачатия после исключения добродетных женщин	Н/С	164/766 [21 %] сообщали о трудностях с деторождением [исключая добровольную бездетность]	40/118 сообщали о трудностях с деторождением	164/766 [21,4 %] сообщали о трудностях с деторождением	7 ВРТ	Н/С	Частота непреднамеренной бездетности для женщин с ЯК, получавших консервативное лечение [13 %], была сходной с общей частотой бесплодия [14 % по данным общей популяции в той же местности]
Moody и соавт. [1997] <sup>20</sup>	Англия 1989 Регистровое когортное исследование	n = 352 женщин Критерии исключения: иммигрантки из Индии, пациентки азиатского происхождения, пациентки пересхали или не идут на контакт	Общая популяция	Н/С	Н/С	15 %	Н/С	Общий коэффициент фертильности и за период: 678 РЖР/352 ж [1,9] ДД: 456 РЖР/352 ж ПД: 222 РЖР/352 ж p < 0,0001	Общий коэффициент фертильности и за период: 1,9	Н/С	Н/С	80/352 [23 %] женщин с ЯК не могли быстро забеременеть ; [61/80 после постановки диагноза]	Н/С	Н/С	У пациенток с ЯК было сопоставимо с общей популяцией Лестершира количество детей	

Таблица 1 Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование ВРТ у женщин с ЯК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n] ЯК	Подобранные контроли или общая популяция [n] К	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество случаев беременности или детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод
				ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	
Ording Olsen K, и соавт. [2002] <sup>32</sup>	Швеция, Дания 1982–1998 гг.; Опросы проводили в период между 1998 и 2000 гг. Многоцентровое когортное исследование	n = 290 К: женщины с ЯК, которым проводили проктокоlectомию с ИАРА, ≤ 40 лет на момент закрытия стомы и ≥ 18 лет на момент опроса	n = 661	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	ДД: КФ = 1,46 р = 0,002 ПД [но до хирургического вмешательства]: КФ = 1,01; р = 0,92	Н/С	Н/С	Показатели плодовитости и женщин с ЯК были равными показателям в референсной группе вплоть до момента хирургического вмешательства, или немного выше	
Johnson P, и соавт. [2004] <sup>33</sup>	Регистровое когортное исследование, Канада	n = 237 Критерии включения: женщины, которым исполнилось 18 лет на момент исследования, моложе 44 лет на момент постановки диагноза ЯК [или хирургического вмешательства], замужем или в гражданском браке на протяжении как минимум 12 месяцев после постановки диагноза или операции.	Сравнение фертильности до и после постановки диагноза ЯК	Н/С	Н/С	8/60 [13,3 %]	Н/С	ДД: 32/60 [53,3 %] ПД: 40/60 [66,6 %] ОШ 0,68; р = 0,23	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	ДД: 2/32 [6,3 %] ПД: 0/40 [0 %]	Н/С	Женщины с ЯК, которые получали консервативное лечение, демонстрировали нормальную фертильность	

**Таблица 1** Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование ВРТ у женщин с ЯК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n] ЯК	Подобранные контроли или общая популяция [n] К	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество случаев беременности или детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод
				ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	
Marri SR и соавт. [2007] <sup>21</sup>	Регистровое когортное исследование, США	n = 59 Критерий включения: женщины ≤ 44 лет, состоят в Американском фонде болезни Крона и колита [Crohn's and Colitis Foundation of America, CCFA], отделение в Иллинойсе им. Кэрл Фишер	Общая популяция	14 % [p = 0,08]	6,2 %	1,7 % [нз]	2,5 %	0,6 РЖР/ж р < 0,0001 ДД: 0,33 РЖР/ж ПД: 0,35 РЖР/ж р = 0,886	1,18 РЖР/ж	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	У женщин с ЯК было меньше детей [но это было связано с более высокими образовательными достижениями и с расовой принадлежностью в выборке, а не обусловлено ВЗК]
Mountifield R. и соавт. [2009] <sup>22</sup>	Австралия Период не указан Одноцентровое когортное исследование	n = 85 Критерий включения: возраст 18–50 лет	Общая популяция [Австралийки без ВЗК]	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	1,2 РЖР/женщин у [нз]	1,81	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	У пациенток с ЯК коэффициент фертильности был ниже [меньше детей], чем у в популяции без ВЗК, но различие не было статистически значимым

**Таблица 1** Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование ВРТ у женщин с ЯК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n] ЯК	Подобранные контроли или общая популяция [n] К	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество случаев беременности или детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод	
				ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К		
Ван L и соавт. [2015] <sup>17</sup>	Великобритания 1999–2010 Регистровое когортное исследование	n = 4354 Критерии включения: женщины в возрасте 15–44 года	n = 2131 Общая популяция	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	1390 РЖР/4354 ж [0,32 РЖР/ж] ДД: AFRR 1,07, [95 % ДИ 0,99–1,16] ПД: AFRR 0,92, [95 % ДИ 0,86–1,00] После исключения периода контрацепции и: 63,6 РЖР/1000 пациенто-лет [95 % ДИ 60,2–67,3] AFRR в сравнении с женщинами без ВЗК = 1,05 [95 % ДИ 0,99–1,12]	Общий коэффициент фертильност и: 49,3 РЖР/1000 па циенто-лет [95 % ДИ 49,2–49,5] После исключения периода контрацепции и: 63,4 РЖР/1000 пациенто-лет [95 % ДИ 60,5–65,2]	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С		У женщин с язвенным колитом общий коэффициент фертильност и был близко коэффициент у среди женщин в целом



**Таблица 1** Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование ВРТ у женщин с ЯК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n] ЯК	Подобранные контроли или общая популяция [n] К	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество случаев беременности или детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод
				ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	ЯК	К	
Druevfors E, и соавт. [2021] <sup>23</sup>	Швеция 1964–2014 гг. Регистровое исследование «случай-контроль»	n = 12 237 Критерий включения: женщины с ≥ 2 упоминаниями диагноза ЯК, ≤ 44 лет	n = 131 892 [отношение 1:5] с подбором по возрасту и месту проживания на момент постановки диагноза	Пациентки с ЯК реже, чем соответствующим образом подобранные контроли, были нерожавшими [25,3 % и 26,2 % соответственно, p = 0,038]				Достигнутое к концу последующего наблюдения количество детей: в среднем 1,59 [SD 1,21]	Достигнутое к концу последующего наблюдения количество детей: в среднем 1,62 [SD 1,28]	Н/С	Н/С	Н/С				Фертильность у женщин с ЯК была лишь незначительно ниже

AFRR: количество родов живым ребенком на 1000 пациенто-лет наблюдения, с коррекцией на возраст, курение и социально-экономический статус, в сравнении с общей популяцией. Коэффициент плодovitости: сравнение времени до наступления беременности у пациентки и в референсной популяции. Общий коэффициент фертильности: количество детей, которое женщина родила бы в течение жизни, если бы возрастная фертильность в каждом возрасте ее репродуктивного периода была бы такой же, как текущая<sup>22</sup>.

ПД — после постановки диагноза; AFRR — скорректированные отношения коэффициентов фертильности (adjusted fertility rate ratios); aRRR — скорректированное отношение относительных рисков (adjusted relative risk ratio); ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ДД — до постановки диагноза; К — контроли; КП — коэффициент плодovitости; ОШР — отношение рисков; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ИАРА — илеоанальный резервуарный анастомоз; РЖР — роды живым ребенком; Н/С — не сообщалось; бер. — беременность; ЯК — язвенный колит; ж — женщины; БК — болезнь крона; ОШ — отношение шансов; нз — не значимо статистически; ДИ — доверительный интервал.

Чтобы обойти эту систематическую ошибку, связанную с различиями в контрольной группе, некоторые исследователи сравнивали количество родов живым ребенком на одну женщину до постановки диагноза, от постановки диагноза до хирургического вмешательства [при ЯК чаще всего ИАРА] и после хирургического вмешательства. И здесь результаты в разных исследованиях расходились. Marti и соавт., Ording Olsen и соавт. и Johnson и соавт. нашли, что коэффициент фертильности пациенток с ЯК, получавших консервативное лечение, был близок к показателям в референсной популяции до проведения женщинам с ЯК колэктомии.<sup>21,32,33</sup> Еще в четырех исследованиях, напротив, было обнаружено влияние диагноза ВЗК на фертильность.<sup>17,19,20,22</sup> Van и соавт. сообщили, что снижение фертильности наблюдалось в основном у женщин моложе 30 лет.<sup>17</sup> Mountifield и соавт. и Baird и соавт. предположили, что наблюдаемое снижение количества детей у пациенток с ЯК основывалось на их собственном выборе, а не было следствием заболевания.<sup>19,20,22</sup> Действительно, у Baird и соавт. частота добровольной бездетности у пациенток с ЯК была выше [21 %] по сравнению с общей популяцией [14 %], а по данным Mountifield и соавт., несмотря на более низкий наблюдаемый коэффициент фертильности, очень малая доля женщин обращалась за медицинской консультацией по поводу бесплодия, что указывает на то, что такое снижение фертильности может быть, по крайней

мере отчасти, добровольным.<sup>22</sup> Такую добровольную бездетность в двух других исследованиях не оценивали.<sup>17,20</sup>

В дополнение к исследованию Baird, показатели добровольной бездетности изучали еще в двух исследованиях [частота в разных исследованиях составляла от 12,2 % до 21 %] у пациенток с ЯК без хирургического вмешательства.<sup>19,21</sup> В шотландском исследовании, проведенном посредством почты, была найдена более высокая частота добровольной бездетности у пациенток с ЯК [21 %] по сравнению с общей популяцией [7 %], в то время как у Marti и соавт. статистически значимых различий между группами не было. Исследование было спланировано так, чтобы оценить частоту такой добровольной бездетности.<sup>21,35</sup> Такой добровольный выбор может быть связан с ВЗК или с совершенно иными концепциями, и возможно, что эти различия связаны с типом изучаемой когорты [например, различная этничность или разный уровень образования в этих популяциях].<sup>21,22</sup>

Самым интересным способом изучения фертильности, таким образом, было бы сведение к минимуму потенциального вмешивающегося эффекта добровольной бездетности, подход, использованный в одном исследовании.<sup>17</sup> После исключения периодов времени, когда женщины использовали контрацепцию, Van и соавт. получили сходные общие показатели фертильности у женщин с ЯК и без ВЗК (63,6 родов живым ребенком на 1000 пациенто-лет [95 % ДИ 60,2–67,3] по сравнению с 63,4 родов

живым ребенком на 1000 пациенто-лет [95 % ДИ 60,5–65,2]),<sup>17</sup> что подтверждает ранее полученные данные о том, что сниженная фертильность при ЯК может переоцениваться вследствие добровольной бездетности.<sup>19,21,22,24</sup>

Согласно исследованиям, в которых оценивали время до наступления беременности, женщинам с ЯК без хирургического вмешательства не требовалось больше времени, чтобы забеременеть.<sup>32,33</sup> Только в исследовании Hudson доля женщин, имевших трудности с зачатием, была немного выше [34 % по сравнению с 21 % в общей популяции], но это исследование не было предназначено для выявления статистически значимых различий, и его недостатком является термин «трудности с зачатием», который невозможно истолковать однозначно.<sup>35</sup>

В некоторых исследованиях оценивали также, может ли влиять на коэффициент фертильности пациенток с ВЗК активность или тяжесть заболевания.<sup>17,23</sup> Используя назначение кортикостероидов как суррогатный критерий обострений, Van и соавт. обнаружили снижение коэффициента фертильности в периоды после обострений.<sup>17</sup> Сходным образом, Druevfors и соавт., рассматривавшие в качестве маркера тяжести заболевания количество госпитализаций, нашли, что возрастание количества госпитализаций сопровождалось снижением вероятности рождения ребенка.<sup>23</sup>

### 3.2.2. Болезнь Крона

При ЯК заболевание не коррелировало с возрастанием частоты непреднамеренной бездетности, но у женщин с БК без хирургического вмешательства результаты более разнородны [таблица 2]. В трех исследованиях различия в частоте бесплодия между пациентками с БК и общей популяцией найдено не было.<sup>19,21,35</sup> Khosla *и соавт.* сообщили, что у женщин с БК частота бесплодия по сравнению с общей популяцией несколько повышена,<sup>34</sup> а Mauberry *и соавт.* провели крупное европейское исследование и описывают статистически значимо более высокую частоту бесплодия после постановки диагноза БК [42 %] по сравнению с временем до постановки диагноза [25 %;  $p < 0,0025$ ].<sup>18</sup> У женщин с БК частота бесплодия составляла в разных исследованиях от 3 % до 42 %.<sup>18,19</sup>

В исследованиях, где оценивали коэффициент фертильности, было показано, что у пациенток статистически значимо ниже частота беременности и количество детей после постановки диагноза БК, чем до постановки диагноза.<sup>17–21</sup> Хотя это снижение фертильности при БК осложнялось добровольной бездетностью [на которую в разных исследованиях приходилось от 7,4 % до 36 % случаев], а не только было обусловлено самим заболеванием,<sup>17,19,21,35</sup> связь между БК и сниженной фертильностью в двух исследованиях сохранялась после исключения из анализа добровольно бездетных женщин.<sup>18,36</sup> В субанализе данных исследования Mauberry *и соавт.*, включавшем только замужних женщин, не практиковавших контрацепцию [скорее всего, в связи с желанием забеременеть], частота бесплодия у пациенток после постановки диагноза БК была статистически значимо выше [46 %] по сравнению с контрольной группой [29 %;  $p < 0,0001$ ].<sup>18</sup> С этими результатами согласуются данные Friedman *и соавт.*, опросивших женщин на сроке беременности 16 недель, как долго им потребовалось, чтобы забеременеть; у женщин с БК время до наступления беременности было статистически значимо дольше по сравнению с женщинами без ВЗК [и 24,8 % пытались забеременеть на протяжении более 12 месяцев по сравнению с 15,6 % женщин без ВЗК].<sup>36</sup>

Чтобы оценить, связаны ли эти различия с характеристиками пациенток с БК, включенных в анализ, в ряде исследований изучили влияние активности или тяжести заболевания, его локализации и наличия поражения периаанальной области, а также препаратов для лечения ВЗК на фертильность. В двух исследованиях изучали связь между активностью/тяжестью заболевания и фертильностью, и найдено, что эти факторы снижают фертильность у женщин с БК.<sup>17,23</sup> В двух исследованиях оценивали влияние локализации заболевания, но получены разные результаты.<sup>34</sup> Khosla *и соавт.* нашли возможную связь с локализацией заболевания, поскольку ни у одной пациентки без поражения ободочной кишки не было бесплодия.<sup>34</sup> В противоположность этому, связи между локализацией заболевания и количеством детей, рожденных женщинами с БК, в исследовании Mauberry *и соавт.* не было.<sup>18</sup> Возможное следствие поражения периаанальной области оценивали в двух исследованиях, также с противоречащими друг другу результатами.<sup>17,23</sup> У Van *и соавт.* скорректированные отношения коэффициентов фертильности [AFRR] составляли 0,90 [95 % ДИ 0,79–1,02] у женщин с периаанальным поражением и 0,87 [95 % ДИ 0,82–0,93] для женщин без него, однако Druverfors *и соавт.* показали, что периаанальное поражение еще более снижало фертильность у женщин с БК [ОР 0,75, 95 % ДИ 0,69–0,82 при периаанальном поражении и 0,90, 95 % ДИ 0,87–0,93 без него].<sup>17,23</sup>

## 3.3. ВЗК с консервативным лечением и ВРТ

### 3.3.1. Успех ВРТ

В большинстве исследований, где оценивали успех ВРТ у пациенток с ВЗК, оценивали успех во всей когорте пациенток с ВЗК [и после хирургического вмешательства, и без него] в сравнении с популяцией без ВЗК,<sup>7</sup> или сосредотачивались на влиянии хирургического лечения. Лишь в одном исследовании оценивали успех ЭКО у пациенток с ЯК и ИАРА [ $n = 22$ ] по сравнению с пациентками с ЯК без ИАРА [ $n = 49$ ] и пациентками без ВЗК [ $n = 470$ ]. Это исследование — единственное, в котором допускалось сравнение исходов ВРТ у пациенток с ЯК без хирургического вмешательства и женщин без ВЗК.<sup>8</sup> В нем вероятность успеха ВРТ у женщин с ЯК без хирургического вмешательства статистически значимо не отличалась от

вероятности для женщин без ВЗК по следующим показателям: совокупная частота родов живым ребенком [71 %, 95 % ДИ 59–83 % и 53 %, 95 % ДИ 48–57 % для пациенток с ЯК и контролей соответственно]; частота родов живым ребенком после первого цикла ВРТ [36,7 % по сравнению с 30,2 %]; количество взятых ооцитов [91,8 % по сравнению с 91,1 %]; доля пациенток, которым был выполнен перенос эмбриона [89,8 % по сравнению с 80,4 %].

## 4. Обсуждение

При ЯК частота бесплодия была сходной с частотой в общей популяции, но у этих пациенток детей было несколько меньше, чем в контрольной группе, большей частью вследствие добровольной бездетности, как уже предположили авторы более ранних исследований, основываясь на менее убедительных данных.<sup>39–41</sup> При ЯК на фертильность может неблагоприятно влиять активность заболевания. При БК фертильность женщин, по-видимому, несколько снижена, на что также указывали результаты других, менее убедительных исследований.<sup>41,42</sup> Однако в этих исследованиях не исключается, что у женщин с БК меньше детей, чем в общей популяции, вследствие добровольной бездетности, хотя заболевания, судя по всему, играет определенную роль [поскольку частота бесплодия после постановки диагноза возрастала], особенно при активном или тяжелом заболевании.<sup>17,18,23,36</sup> Вовлечение в процесс ободочной кишки и поражение периаанальной области также могут быть связаны со снижением фертильности у этих женщин, но в этом случае данные менее убедительны.<sup>23,34</sup>

Несколько удивительно, но у Baird *и соавт.* частота добровольной бездетности у женщин с ЯК [но не с БК] была статистически значимо выше, чем в общей популяции, в то время как результаты у Marti *и соавт.* были противоположными.<sup>19,21</sup> В 1990 г. Baird сообщил, что пациенткам с ЯК рекомендуют не рожать детей, а пациенткам с БК говорят, что родить ребенка может быть трудно [подразумевается, что различие может быть связано с сообщаемой врачами информацией].<sup>19,21</sup> У Marti *и соавт.* различие было связано скорее с более высоким уровнем образования женщин в выборке исследования.<sup>21</sup> Женщины с ВЗК описывали ряд страхов, которые могут объяснить такую добровольную бездетность, включая страх передать ВЗК детям,<sup>43–45</sup> опасения, что заболевание или препараты для его лечения повредят ребенку или осложнят беременность,<sup>44,45</sup> и страх, что они не смогут как нужно заботиться о ребенке из-за ВЗК,<sup>44</sup> а также неуверенность в том, как повлияет беременность на их заболевание и его течение.<sup>21,43</sup> В ряде исследований показано, что эти страхи могут быть следствием малой информированности о ВЗК в контексте беременности и могут приводить к добровольной бездетности.<sup>44,46,47</sup> К пациенткам, у которых была выше вероятность такой малой информированности, относились пациентки неевропеоидной расы, с более низким семейным доходом, пациентки с ЯК, пациентки с впервые диагностированным заболеванием, пациентки, никогда не получавшие препараты против фактора некроза опухоли [ФНО], пациентки, у которых до этого не было детей, пациентки, которых не вели в специализированных клиниках по беременности при ВЗК, или пациентки, не состоящие в Ассоциации пациентов с болезнью Крона и язвенным колитом.<sup>46,48–51</sup> Просвещение пациенток, особенно тех, кто, скорее всего, знает меньше, может снизить частоту ошибочных идей и опасений и помочь снизить частоту добровольной бездетности. Опросы пациенток действительно показывают, что потребность в квалифицированном информировании высока среди молодых пациенток, что подчеркивает важность обсуждения врачами вопросов зачатия и беременности со всеми пациентками детородного возраста с ВЗК, как рекомендовано новейшим руководством ECCO.<sup>9,45</sup>

Помимо такой добровольной бездетности на размер семьи женщин с ВЗК могут влиять другие факторы. Среди них — сниженная сексуальная активность [а иногда воздержание], более неблагоприятное восприятие собственного тела и снижение либидо из-за боли в животе или диспареунии, а также риск диареи или недержания кала.<sup>22,43,52,53</sup> Активность заболевания также влияет на фертильность женщин с БК.<sup>17,23,54</sup> Для объяснения этого наблюдения выдвинут ряд гипотез. Во-первых, предполагается, что трансмуральное воспаление вызывает воспаление в малом тазу [и образование спаек], тем самым влияя на фаллопиевы трубы и яичники.<sup>55</sup> Во-вторых, у женщин с активной БК снижен овариальный резерв, о чем свидетельствует низкий уровень антимюллерова гормона [АМГ] у этих пациенток.<sup>56-58</sup> Помимо активности заболевания, о сниженном уровне АМГ сообщалось у женщин с ВЗК моложе 30 лет и с поражением ободочной кишки, что отражает возможную ускоренную потерю фолликулов.<sup>56,59</sup> В-третьих, в результате этой ускоренной потери фолликулов у этих женщин возможен риск раннего наступления менопаузы.<sup>20</sup> Странно, но вариации уровня АМГ при ЯК, насколько нам известно, никогда не изучались [хотя в ряде исследований предполагается возможное влияние активности ЯК на фертильность и роль поражения ободочной кишки при БК].

Сниженный уровень АМГ при поражении ободочной кишки согласуется с более высокой частотой бесплодия, которое найдено в ряде исследований у пациенток с вовлечением ободочной кишки.<sup>34,42</sup> Сходные результаты были получены другими авторами, например, у Grouin *и соавт.*, которые провели многофакторный анализ и нашли, что у женщин с поражением ободочной кишки и перинальной области вероятность забеременеть значительно ниже.<sup>60</sup> Однако патофизиологического обоснования этого на сегодня не имеется,<sup>56,60</sup> хотя эти данные с 1990-х гг. не подвергались повторной оценке, и в других когортах такого не наблюдалось.<sup>18,41</sup> Относительно связи между поражением перинальной области и фертильностью женщин с БК без хирургического вмешательства данные также противоречивы. Druvefors *и соавт.* нашли, что поражение перинальной области при БК отрицательно сказывается на фертильности, в то время как у Van *и соавт.*, а также в исследовании de Lima *и соавт.* [не включено в анализ, поскольку там не проводилась оценка пациенток с ЯК и БК по отдельности] влияния перинального заболевания не обнаружили.<sup>17,23,61</sup>

Бесплодие может привести к использованию ВРТ; согласно регистру PIANO [включает 1284 женщин с ВЗК] 13 % женщин с ВЗК нуждались в ВРТ для зачатия, показатель, который сходен с показателем в общей популяции.<sup>62</sup> На сегодня нет исследований, конкретно посвященных эффективности ВРТ у пациенток с ВЗК без хирургического лечения по сравнению с женщинами без ВЗК. Эффективность ВРТ у женщин с ВЗК и в общей популяции была близкой в двух исследованиях [Oza *и соавт.*<sup>7</sup> and Carlos Hernandez-Nieto *и соавт.*<sup>63</sup>], у Nørgård *и соавт.*<sup>64</sup> и Friedman *и соавт.*<sup>37</sup> исходы после переноса эмбриона у женщин с ВЗК были хуже, чем у женщин с бесплодием без ВЗК.

Что касается влияния хирургического вмешательства на ВРТ, авторы большинства исследований согласны с тем, что такое вмешательство у женщин с ЯК не влияет на успех процедур ВРТ.<sup>8,37,63,64</sup> Влияние хирургического вмешательства у женщин с БК вызывает в литературе больше споров. Хотя Hernandez-Nieto *и соавт.*<sup>63</sup> не обнаружили влияния хирургического вмешательства при БК, в других исследованиях показано, что операция до ВРТ статистически значимо снижала вероятность родов живым ребенком в пересчете на один перенос эмбриона<sup>64</sup>, и что ОШ для родов живым ребенком в течение 18 месяцев статистически значимо снижалось по сравнению с женщинами с БК, которым не проводилась операция перед первым циклом ВРТ.<sup>65</sup> Интересно, что ряд авторов предполагает возможность того, что ИАРА или илеостомия не влияют на успех ВРТ, поскольку при ВРТ минуются спайки в малом тазу, а также в силу того, что это тип «излечения», который удаляет все имеющееся

воспаление, которое может повлиять на беременность.<sup>64</sup> Действительно, возможно, что на успех ВРТ у пациенток с ВЗК влияет системное воспаление.<sup>66</sup>

Учитывая это, Nørgård *и соавт.* выдвинули гипотезу, что лечение кортикостероидами до переноса эмбриона повышает вероятность рождения живого ребенка [хотя ВРТ, как правило, проводят в период ремиссии, кортикостероиды могут подавить остаточную воспалительную активность, которая может быть незаметной].<sup>67</sup> Авторы не нашли данных, говорящих о том, что стероиды повышают частоту родов живым ребенком у пациенток, у которых используются ВРТ. Однако они указали, что

кортикостероиды могли назначаться наиболее тяжелым пациенткам с ВЗК до того, и хотя в этом исследовании пользы от стероидов не было для всех типов пациенток [перенесших хирургическое вмешательство и нет], подгруппам пациенток с БК и ЯК может принести пользу лечение кортикостероидами перед переносом эмбриона.<sup>67</sup> Было бы интересно изучить, может ли повлиять на успех ВРТ, как у пациенток, которым проводилось хирургическое вмешательство, так и у тех, кто получал только консервативное лечение, уровень остаточного воспаления или такие характеристики заболевания как поражение ободочной кишки, а также могут ли кортикостероиды, назначенные до переноса эмбриона, повысить вероятность рождения живого ребенка в различных подгруппах пациенток [включая пациенток, которым не проводилось хирургическое вмешательство, у которых может иметься такое остаточное воспаление]. Помимо пациенток в ремиссии, по данным Oza *и соавт.* вероятность родов живым ребенком после ЭКО была выше у пациенток с ВЗК более молодого возраста [это касалось и ЯК, и БК] и, в случае БК, у пациенток с меньшей продолжительностью заболевания, с более низким индексом массы тела и более низким уровнем ФСГ в день цикла.<sup>68</sup> На сегодня, насколько нам известно, факторы успешного ЭКО у пациенток с ВЗК без хирургического лечения отдельно не изучались.

Этот обзор имеет ряд ограничений, на которые необходимо указать. Во-первых, вопрос о влиянии заболевания на фертильность ограничивает то, что фертильность в этих исследованиях изучали по-разному [оценивая непреднамеренную бездетность и/или количество детей на одну женщину и/или процент беременных в популяции и/или время до зачатия и/или процент женщин, прибегающих к ВРТ]. Во-вторых, популяции женщин в этих исследованиях относительно различны по доле женщин, которые замужем, находятся в отношениях или одиноки; по тому, используют ли они контрацепцию; и по проценту женщин, которые слишком молоды, чтобы заводить ребенка, но включены в популяцию для анализа [у них нет ребенка, поскольку физиологически они еще не готовы к этому]. Далее, исследования относительно разнесены во времени, а тактика лечения, как и взгляды медиков, убеждения пациенток [не связанные с ВЗК], методы контрацепции, техники ВРТ и целый ряд неизученных факторов изменились, и это могло повлиять на результаты исследований.<sup>9,16</sup> Многие исследования также были ретроспективными, с использованием опросников и небольшими выборками. Кроме того, исследования по оценке влияния активности и локализации заболевания [включая поражение перинальной области] на фертильность у этих женщин не были специально посвящены данным вопросам. Наконец, все данные по ВРТ относятся лишь к одному исследованию, что делает уровень доказательности низким и не позволяет заявлять, что по этому вопросу имеется систематический обзор.

Несмотря на ограничения, этот обзор тем не менее позволил выявить некоторые пробелы в данных по этому вопросу [таблица 3]. Нужны дальнейшие исследования для повторной оценки влияния неактивной БК на фертильность, для чего нужно изучать только пациенток, которые хотят иметь детей [замужняя или находящаяся в отношениях женщина, не практикующая контрацепцию, после исключения пациенток, которые не хотят иметь детей или завершили деторождение, либо которым была проведена гистерэктомия до начала ВЗК], поскольку имеющиеся исследования не последовательны в этом отношении. Было бы интересно узнать, изменились ли со временем представления, ошибочные идеи и страхи пациенток в отношении беременности при ВЗК, и оказало ли это влияние на частоту добровольной бездетности. Активность БК, по-видимому, связана со снижением фертильности, но влияние активности ЯК не столь четко, и его следует исследовать далее. Вопрос о влиянии поражения ободочной кишки или перинального заболевания на женскую фертильность также остается не вполне изученным. Наконец, как было указано, мало что известно о влиянии ВЗК в отсутствие хирургического лечения на успех ВРТ. Факторы, связанные с успехом и неудачей ВРТ, а также исходы у этих пациенток должны быть изучены в будущих исследованиях.

Таблица 2 Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование МАР у женщин с БК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n]	Подобраны с контроля или общая популяция [n]	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод	
				БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К		
Khosla R, <i>et al.</i> [1984] <sup>34</sup>	Англия 1962–1981 Одноцентровое когортное исследование	n = 54 Критерии включения: замужние женщины моложе 45 лет Критерии исключения: пациентки, завершившие деторождение или перенесшие гистерэктомию до развития БК, либо пересехавшие в другой регион	Общая популяция	4/54 [7,4 %]	Н/С	6/54 [12 %]	10 %	82 случая беременности / 44 женщины	2,03 ребенка на одну женщину	44 женщины/ 54 зачатий [81,5 %]	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	У женщин с БК частота бесплодия несколько выше, чем в общей популяции
Mayberry JF, и соавт. [1986] <sup>18</sup>	Нидерланды, Уэльс, Чехословакия, Швейцария и Швеция Не указано Многоцентровое исследование «случай-контроль»	n = 224 Критерии включения: возраст 18–45 лет на момент постановки диагноза	n = 20 Восемь Подбор по возрасту [возрастными группами по 5 лет], семейному положению и акушерскому анамнезу	Н/С	Н/С	ДД: 56/224 [25 %] ПД: 94/224 [42 %] p < 0,0025	ДД: 60/208 [29 %] ПД: 58/208 [28 %]	Для женщин, которые были замужем в тот или иной момент ДД: 271 ребенка/224 ж [среднее значение 1,21 ± 1,2/w] ПД: 94 ребенка/224 ж [среднее значение 0,24 ± 0,8/ж] p < 0,004	Для контролей, которые были замужем в тот или иной момент ДД: 250 детей/ 208 контроль ных женщин [1,20 ± 1,3] ПД: 141 детей/ 208 контроль ных женщин [0,68 ± 1,1]	ДД: 135 ж/224 зачатия [60%] ПД: 63 ж/224 зачатия [28 %] p < 0,01	ДД: 118 ж/208 зачатия [57%] ПД: 83 ж/208 зачатия [40 %]	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	БК связана со снижением фертильности [статистическое и значимое снижение как фертильности, так и частоты беременности]	

**Таблица 2** Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование МАР у женщин с БК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n]	Подобранные контроли или общая популяция [n]	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод
				БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	
Baird DD, и соавт. [1990] <sup>19</sup>	США Регистровое исследование «случай-контроль»	n = 177 Критерий включения: Респондентки женского пола < 60 лет Критерии исключения: респонденты мужского пола, женщины старше 60 лет	n = 216 Подбор по возрасту, полу и расовой принадлежности	14 % [среди 146 замужних женщин]	14 % [среди 181 замужней женщины]	3 % [среди 146 замужних женщин]	4 % [среди 181 замужней женщины]	Среднее количество беременностей у женщин с первой беременностью до начала БК: 2,6 Среднее количество беременностей у женщин с первой беременностью до начала БК: 2,1 p < 0,05	Среднее количество беременностей на женщину: 2,6	Н/С	Н/С	19 % частота беременности после > 1 года попыток забеременеть	15 % частота беременности после > 1 года попыток забеременеть	Н/С	Н/С	Снижение фертильности у пациенток с БК. Авторы предполагают, что это был скорее добровольный выбор, чем следствие заболевания
Hudson M, и соавт. [1997] <sup>35</sup>	Шотландия 1967–1986 Одноцентровое когортное исследование	n = 63 Критерий включения: возраст 16–45 лет	n = 766 контроли, выбранные в той же местности [Абердин], завершившие деторождение, возраст 46–50 лет	23/63 [36 %]	56/766 [7 %]	5/63 [8%]; нз Не разрешилось: 3/63 [5 %]	108/766 [14 %] Не разрешилось: 44/766 [41 %]	У 88 % тех, кто желал наступления беременности, было достигнуто зачатие	Н/С	28/63 зачатие было связано с затруднениями и [44 %] после исключения добровольной бездетности	164/766 [21 %] сообщили о трудностях с деторождением [исключая добровольную бездетность]	Н/С	Н/С	2 ВРТ	Н/С	Частота непреднамеренной бездетности для женщин с БК, получавших консервативное лечение [8 %], была ниже, чем общая частота бесплодия [14 % по данным общей популяции в той же местности]

Таблица 2 Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование МАР у женщин с БК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n]	Подобраны с контроля или общая популяция [n]	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод	
				БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К		
Moody и соавт. [1997] <sup>20</sup>	Англия 1989 Регистровое когортное исследование	n = 284	Общая популяция	Н/С	Н/С	19,4 %	Н/С	Общий коэффициент фертильности за период: 337 РЖР/284 ж [1,2] ДД: 284 РЖР/284 ж ПД: 115 РЖР/284 ж p < 0,0001	Общий коэффициент фертильности за период: 1,9	Н/С	Н/С	53/284 [18,7 %] женщин с БК не могли быстро забеременеть; [39/53 после постановки диагноза]	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	У женщин с БК было меньше детей, чем в общей популяции Лестершира, выше частота бесплодия, и им требовалось более длительное время, чтобы забеременеть
Marri SR, и соавт. [2007] <sup>21</sup>	США Регистровое когортное исследование	n = 110	Общая популяция	18 % p = 0,001	6,2 %	5 % [нэ]	2,5 %	0,8 РЖР/женщин у p < 0,0001 ДД: 0,27 ПД: 0,58 p = 0,013	1,18 РЖР/женщин у	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	У женщин с БК было меньше детей и выше частота добровольной бездетности. Авторы предполагают, что это с большей вероятностью обусловлено более высоким уровнем образования и расовой принадлежностью [в выборке], чем с ВЗК

**Таблица 2** Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование МАР у женщин с БК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n]	Подобраны с контроли или общая популяция [n]	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод
				БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	
Mountifield R, и соавт. [2009] <sup>22</sup>	Австралия Период не указан Одноцентровое когортное исследование	n = 88	Общая популяция	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	1,0 рождение ребенка/женщину[нз]	1,81	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	У пациенток с БК наблюдаемый или фактический коэффициент фертильности был ниже [меньше детей], чем у в популяции без ВЗК. Возможно, что это было следствие добровольного выбора, а не следствие заболевания
Van L, и соавт. [2015] <sup>17</sup>	Великобритания 1999–2010 гг. Регистровое когортное исследование	n = 4475 Критерий включения: женщины в возрасте 15–44 лет	n = 2131 864 Общая популяция	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	1399 РЖР/4475 ж [0,31 РЖР/ж] ДД: АФРР 0,88 [95 % ДИ 0,81–0,97] ПД: 0,87 [0,82–0,94] После исключения периода контрацепции : 62,9 РЖР/1000 пациенто-лет [95 % ДИ 59,5–66,5] АФРР в сравнении с женщинами без ВЗК = 0,95 [95 % ДИ 0,89–1,01]	Общий коэффициент фертильности : 49,3 РЖР/1000 пациенто-лет [95 % ДИ 49,2–49,5] ДД: АФРР 0,98 [95 % ДИ 0,93–1,04] ПД: 0,89 [95 % ДИ 0,85–0,94] После исключения периода контрацепции : 63,4 РЖР/1000 пациенто-лет [95 % ДИ 60,5–65,2]	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	У женщин с БК была незначительная снижена фертильность по сравнению с общей популяцией женщин

Таблица 2 Бездетность [добровольная и непреднамеренная], фертильность, время до зачатия и использование МАР у женщин с БК без хирургического лечения.

Автор и год публикации	Страна, период и тип исследования	Популяция с ВЗК [n]	Подобраны с контроли или общая популяция [n]	Добровольная бездетность		Непреднамеренная бездетность		Количество детей на одну женщину [среднее количество детей на женщину]		Процент женщин, которые зачали, или беременных в популяции		Время до зачатия		Использование ВРТ		Вывод
				БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	БК	К	
Friedman S, и соавт. [2020] <sup>36</sup>	Дания 1996–2022 Регистровое когортное исследование	n = 206 Критерии включения: женщины с по крайней мере 1 диагнозом БК, поставленным в любой больнице Дании до даты зачатия, со сроком беременности 16 недель Критерии исключения: женщины, которые не планировали беременность, и женщины с отсутствующими данными	n = 88 124 женщины без ВЗК	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	74 471 случая беременности / 88 124 женщины [в среднем: 0,85/женщину]	Н/С	Н/С	По сравнению с отсутствием ВЗК скорректированные отношения относительного риска [aRRR] для времени до наступления беременности 6–12 месяцев [1,25; 0,79–1,99] и дольше 12 месяцев [1,16; 0,70–1,93] у женщин с БК без хирургического лечения были выше, но различия не достигали статистической значимости	Н/С	Н/С	Время до наступления беременности у пациенток с БК без хирургического лечения по сравнению с пациентками без ВЗК статистически и значимо не возрастало	
Druvefors E, и соавт. [2021] <sup>23</sup>	Швеция 1964–2014 Регистровое исследование «случай-контроль»	n = 8672 Критерии включения: женщины с ≥ 2 упоминаниям и диагноза CD, ≤ 4 лет	n = 131 892 [отношение 1:5] с подбором по возрасту и месту проживания на момент постановки диагноза	Более высокий риск отсутствия родов при БК, чем у подобранных контролей [30,8 % и 27,7 %, соответственно, p < 0,001], но разграничения между добровольной и непреднамеренной бездетностью не проводилось				Достигнутое к концу последующего наблюдения количество детей: в среднем 1,46 [SD 1,23]	Достигнутое к концу последующего наблюдения количество детей: в среднем 1,62 [SD 1,28]	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Н/С	Фертильность у женщин с БК была ниже	
								По сравнению с подобранной контрольной когортой фертильность в когорте БК была ниже [ОР 0,88, 95 % ДИ 0,85–0,91]								

AFRR: количество родов живым ребенком на 1000 пациенто-лет наблюдения, с коррекцией на возраст, курение и социально-экономический статус, в сравнении с общей популяцией. Коэффициент плодovitости: сравнение времени до наступления беременности у пациентки и в референсной популяции.

ПД — после постановки диагноза; AFRR — скорректированные отношения коэффициентов фертильности (adjusted fertility rate ratios); aRRR — скорректированное отношение относительных рисков (adjusted relative risk ratio); ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; ДД — до постановки диагноза; К — контроли; КП — коэффициент плодovitости; ОР — отношение рисков; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; РЖР — роды живым ребенком; Н/С — не сообщалось; ЯК — язвенный колит; ж — женщины; SD — стандартное отклонение; нз — не значимо статистически; ДИ — доверительный интервал.



**Таблица 3.** То, что известно в настоящее время, и пробелы в данных относительно фертильности у женщин с ВЗК без хирургического лечения.

	Известно в настоящее время	Пробелы в данных
ЯК	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота бесплодия сходна с частотой в общей популяции</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Частота добровольной бездетности и влияние на количество детей у этих пациенток по сравнению с общей популяцией</li> <li>Влияние активности заболевания на фертильность</li> </ul>
БК	<ul style="list-style-type: none"> <li>Диагноз БК влияет на фертильность женщин, у которых после постановки диагноза количество детей меньше, чем до этого</li> <li>Активность и тяжесть заболевания связаны со снижением фертильности</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Причина снижения фертильности после постановки диагноза [добровольный выбор или следствие заболевания]</li> <li>Влияние локализации заболевания на фертильность</li> <li>Влияние поражения перианальной области на фертильность</li> </ul>
ВРТ у женщин с ВЗК после хирургического лечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>Хирургическое вмешательство у женщин с ЯК не влияет на успех ВРТ</li> <li>Успех и результаты ВРТ у женщин с ВЗК без хирургического лечения</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Полезьа кортикостероидов перед переносом эмбриона у пациенток с ВЗК без хирургического лечения</li> <li>Факторы, связанные с успехом и неудачей ВРТ у этих пациенток, включая влияние остаточной воспалительной активности</li> </ul>

ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии; БК — болезнь Крона; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ЯК — язвенный колит.

Другой полезный вопрос для изучения в будущих исследованиях этой темы — влияние плановой криозаморозки ооцитов и/или эмбрионов на фертильность у пациенток с ВЗК. Эти процедуры открывают новые возможности, на которые могут рассчитывать женщины в периоды ремиссии заболевания или после соответствующего консультирования. Они могут открыть новые варианты и дать новую надежду тем женщинам, у которых ВЗК, скорее всего, повлияет на возможность зачатия, и могут увеличить также общее количество детей на одну женщину, удлинив период времени, в который женщине возможно забеременеть.

### Финансирование

SV получала финансирование от Национального фонда научных исследований [National Fund for Scientific Research, FNRS] [грант номер 40001034].

### Конфликт интересов

SV получала гонорары за публичные выступления от компаний «ЭббВи» и «Янссен Пфайзер Шир». MDV получал гонорары за публичные выступления от компаний «Ферринг», «Органон» и «Купер Серджиал» и гранты на проведение исследований от компаний «Органон» и «Гидеон Рихтер», не имеющие отношения к представленной работе. SD выступал в качестве лектора, консультанта и члена экспертного совета для компаний («Шеринг-Плау», «ЭббВи», «Актелион», «Альфавассерман», «АстраЗенка», «Селлерикс», «Космо Фармасьютикалс», «Ферринг», «Дженентех», «Грюненталь», «Джонсон и Джонсон», «Миллениум Такеда», «МСД», «Никкисо Юроп ГмбХ», «Ново Нордиск», «Никомед», «Пфайзер», «Фармакосмос», «ЮЭсБи Фарма» и «Вайфор». LP-B: персональные гонорары от компаний «Галапагос», «ЭббВи», «Янссен», «Дженентех», «Ферринг», «Тиллотс», «Фармакосмос», «Селтрайон», «Такеда», «Берингер Ингельхайм», «Пфайзер», «Индекс Фармасьютикалс», «Сандоз», «Селджен», «Биоген», «Самсунг Байоэпис», «Альма», «Стерна», «Нестле», «Инотрем», «Энтером», «Аллерган», «МСД», «Рош», «Арена», «Джилеад», «Хикма», «Амджен», «БиЭмЭс», «Вайфор», «Норджайн», «Майлан», «Лилли», «Фрезениус Каби», «Опсилан Фарма», «Сублимити Терапьютикс», «Эплайд Молекуляр Транспор», «ЮЭсЭ Иммунотерапьютикс», «Энтера», «Тераван»; «Пандион Терапьютикс»; гранты от компаний «АббВи», «МСД», «Такеда», Фрезениус Каби; опционы на акции: «СиТЭЭМЭй».

### Вклад авторов

KP, SD и LPB разработали идею исследования. SV написала текст статьи и составила таблицы. MDV, KP, GD, SD и LPB критически просмотрели содержание статьи и осуществляли надзор за ходом проекта. Текст статьи был одобрен всеми авторами.

### Благодарности

Данная работа проводилась при поддержке компании «Ферринг Фармасьютикалс».

### Список литературы

- Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* 2017;**389**:1741–55. doi:10.1016/S0140-6736(16)31711-1.
- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet* 2017;**389**:1756–70. doi:10.1016/S0140-6736(16)32126-2.
- Kaplan GG, Bernstein CN, Coward S, et al. The Impact of inflammatory bowel disease in Canada 2018: Epidemiology. *J Can Assoc Gastroenterol* 2019;**2**:S6–S16. doi:10.1093/jcag/gwy054.
- Bernstein CN. Psychological stress and depression: risk factors for IBD? *Dig Dis* 2016;**34**:58–63.
- Optimizing natural fertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2017;**107**:52–8. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2008.08.122.
- Jawaheer D, Zhu JL, Nohr EA, Olsen J. Time to pregnancy among women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2011;**63**:1517–21. doi:10.1002/ART.30327.
- Oza SS, Pabby V, Dodge LE, et al. In vitro fertilization in women with inflammatory bowel disease is as successful as in women from the general infertility population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;**13**:1641–6.e3. doi:10.1016/j.cgh.2015.03.016.
- Pabby V, Oza SS, Dodge LE, et al. In vitro fertilization is successful in women with ulcerative colitis and ileal pouch anal anastomosis. *Am J Gastroenterol* 2015;**110**:792–7. doi:10.1038/ajg.2014.400.
- Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis* 2022. doi:10.1093/ecco-jcc/jjac115.
- Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: A meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;**55**:1575–80. doi:10.1136/gut.2005.090316.
- Cornish JA, Tan E, Teare J, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: A systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;**50**:1128–38. doi:10.1007/s10350-007-0240-7.
- Lee S, Crowe M, Seow CH, et al. The impact of surgical therapies for inflammatory bowel disease on female fertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;**7**:CD012711. doi:10.1002/14651858.CD012711.pub2.
- Lee S, Crowe M, Seow CH, et al. Surgery for inflammatory bowel disease has unclear impact on female fertility: a Cochrane Collaboration Systematic Review. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021;**4**:115–24. doi:10.1093/jcag/gwaa010.
- Pachler FR, Bisgaard T, Mark-Christensen A, Toft G, Laurberg S. Impact on fertility after failure of restorative proctocolectomy in men and women with ulcerative colitis: a 17-year cohort study. *Dis Colon Rectum* 2020;**63**:816–22. doi:10.1097/DCR.0000000000001640.
- Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P, Fearnhead NS. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: Meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011;**26**:1365–74. doi:10.1007/s00384-011-1274-9.
- Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: Fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;**38**:847–53. doi:10.1111/apt.12478.

17. Ban L, Tata LJ, Humes DJ, Fiaschi L, Card T. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: A United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;**42**:855–66. doi:10.1111/apt.13354.
18. Mayberry JF, Weterman IT, Borkovec M, et al. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: A case control study by European collaborative group. *Gut* 1986;**27**:821–5. doi:10.1136/gut.27.7.821.
19. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;**99**:987–94. doi:10.1016/0016-5085(90)90617-A.
20. Moody GA, Probert C, Jayanthi V, Mayberry JF. The effects of chronic ill health and treatment with sulphasalazine on fertility amongst men and women with inflammatory bowel disease in Leicestershire. *Int J Colorectal Dis* 1997;**12**:220–4. doi:10.1007/S003840050093.
21. Marri SR, Ahn C, Buchman AL. Voluntary childlessness is increased in women with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;**13**:591–9. doi:10.1002/ibd.20082.
22. Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: A mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009;**15**:720–5. doi:10.1002/ibd.20839.
23. Druvefors E, Landerholm K, Hammar U, Myrelid P, Andersson RE. Impaired fertility in women with inflammatory bowel disease: a national cohort study from Sweden. *J Crohns Colitis*. 2021;**15**:383–90. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa191.
24. Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, et al. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol* 2013;**48**:427–32. doi:10.3109/00365521.2013.772229.
25. Muller KR, Prosser R, Bampton P, Mountfield R, Andrews JM. Female gender and surgery impair relationships, body image, and sexuality in inflammatory bowel disease: Patient perceptions. *Inflamm Bowel Dis* 2010;**16**:657–63. doi:10.1002/ibd.21090.
26. Marín L, Mañosa M, Garcia-Planella E, et al. Sexual function and patients' perceptions in inflammatory bowel disease: A case-control survey. *J Gastroenterol* 2013;**48**:713–20. doi:10.1007/s00535-012-0700-2.
27. Wikland M, Jansson I, Asztély M, et al. Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *Int J Colorectal Dis* 1990;**5**:49–52. doi:10.1007/BF00496151.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009;**151**:264–9. W64. doi:10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135.
29. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. *The Newcastle-Ottawa Scale [NOS] for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses*. [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) Accessed October 22, 2022.
30. Saket Z, Källén K, Lundin K, Magnusson A, Bergh C. Cumulative live birth rate after IVF: trend over time and the impact of blastocyst culture and vitrification. *Hum Reprod Open* 2021;**2021**:1–9. doi:10.1093/hropen/hoab021.
31. Willoughby CP, Truelove SC, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980;**21**:469–74. doi:10.1136/gut.21.6.469.
32. Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Öresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: Female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;**122**:15–9. doi:10.1053/gast.2002.30345.
33. Johnson P, Richard C, Ravid A, et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2004;**47**:1119–26. doi:10.1007/s10350-004-0570-7.
34. Kholia R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984;**25**:52–6. doi:10.1136/gut.25.1.52.
35. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NAG. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynecol Obstet* 1997;**58**:229–37. doi:10.1016/S0020-7292(97)00088-X.
36. Friedman S, Nielsen J, Nøhr EA, Jølvig LR, Nørgård BM. Comparison of time to pregnancy in women with and without inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;**18**:1537–44. e1. doi:10.1016/j.cgh.2019.08.031.
37. Friedman S, Larsen PV, Fedder J, Nørgård BM. The reduced chance of a live birth in women with IBD receiving assisted reproduction is due to a failure to achieve a clinical pregnancy. *Gut* 2017;**66**:556–8. doi:10.1136/gutjnl-2016-311805.
38. Dye JL. *US Census Bureau. Supplement to Current Population Survey, Fertility of American Women Table S1*. June 2004. <http://www.census.gov>. Accessed November 10, 2022.
39. Crohn BB, Korelitz BI, Yarnis H. Regional ileitis complicating pregnancy. *Gastroenterology* 1956;**31**:615–24; discussion, 625–8. doi:10.1016/s0016-5085(19)35807-x.
40. Banks BM, Korelitz BI, Zetzel L. The course of nonspecific ulcerative colitis: Review of twenty years' experience and late results. *Gastroenterology* 1957;**32**:983–1012. doi:10.1016/S0016-5085(57)80106-1.
41. De Dombal FT, Burton IL, Goligher JC. Crohn's disease and pregnancy. *Br Med J* 1972;**3**:550–3. doi:10.1136/bmj.3.5826.550.
42. Fielding JF, Cooke WT, Cooke WT. Pregnancy and Crohn's disease. *Br Med J* 1970;**2**:76–7. doi:10.1136/BMJ.2.5701.76.
43. Armuzzi A, Bortoli A, Castiglione F, et al. Female reproductive health and inflammatory bowel disease: A practice-based review. *Dig Liver Dis* 2022;**54**:19–29. doi:10.1016/j.dld.2021.05.020.
44. Ellul P, Zammita SC, Katsanos KH, et al. Perception of reproductive health in women with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016;**10**:886–91. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJW011.
45. Walldorf J, Brunne S, Gittinger FS, Michl P. Family planning in inflammatory bowel disease: Childlessness and disease-related concerns among female patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;**30**:310–5. doi:10.1097/MEG.0000000000001037.
46. Laube R, Yau Y, Selinger CP, et al. Knowledge and attitudes towards pregnancy in females with inflammatory bowel disease: An international, multi-centre study. *J Crohns Colitis* 2020;**14**:1248–55. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa047.
47. Selinger CP, Ghorayeb J, Madill A. What factors might drive voluntary childlessness [VC] in women with IBD? Does IBD-specific pregnancy-related knowledge matter? *J Crohns Colitis* 2016;**10**:1151–8. doi:10.1093/ECCO-JCC/JJW078.
48. Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Patients' knowledge of pregnancy-related issues in inflammatory bowel disease and validation of a novel assessment tool ["CCPKnow"]. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;**36**:57–63. doi:10.1111/j.1365-2036.2012.05130.X.
49. Lee KE, Jung SA, Yoon H, et al. Factors associated with pregnancy-related knowledge in women of reproductive age with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2017;**52**:833–9. doi:10.1080/00365521.2017.1310288.
50. Carbery I, Ghorayeb J, Madill A, Selinger CP. Pregnancy and inflammatory bowel disease: Do we provide enough patient education? A British study of 1324 women. *World J Gastroenterol* 2016;**22**:8219–25. doi:10.3748/wjg.v22.i36.8219.
51. Jogendran R, Tandon P, Kroeker KI, Dieleman LA, Huang V. A dedicated pregnancy clinic improves reproductive knowledge in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2022;**67**:4269–77. doi:10.1007/s10620-021-06998-0.
52. Moody G, Probert CSJ, Srivastava EM, Rhodes J, Mayberry JF. Sexual dysfunction amongst women with Crohn's disease: a hidden problem. *Digestion* 1992;**52**:179–83. doi:10.1159/000200951.
53. Selinger CP, Eaden J, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease and pregnancy: Lack of knowledge is associated with negative views. *J Crohns Colitis*. 2013;**7**:e206–13. doi:10.1016/j.crohns.2012.09.010.
54. Targownik LE, Dolovich C, Shafer LA, et al. The effects of disease severity and surgical status on fertility rates in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2018;**154**:S-602. doi:10.1016/S0016-5085(18)32184-X.
55. Steinlauf AF, Present DH. Medical management of the pregnant patient with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004;**33**:361–85, xi. doi:10.1016/j.gtc.2004.02.013.
56. Fréour T, Miossec C, Bach-Ngohou K, et al. Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;**18**:1515–22. doi:10.1002/ibd.21872.
57. Şenates E, Çolak Y, Erdem ED, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women. *J Crohns Colitis* 2013;**7**:e29–34. doi:10.1016/j.crohns.2012.03.003.
58. Kadirogullari P, Bahat PY, Selcuki FT, Irak K, Seckin KD. Ovarian reserve assessment in crohn patients of reproductive age. *Ginekol Pol* 2021;**92**:550–5. doi:10.5603/GP.a2020.0170.
59. Koller T, Kollerová J, Hlavatý T, Kadlečková B, Payer J. Ovarian reserve assessed by the anti-mullerian hormone and reproductive health parameters in women with Crohn's disease, a casecontrol study. *Physiol Res* 2021;**70**:S69–78. doi:10.33549/PHYSIOLRES.934776.
60. Grouin A, Brochard C, Siproudhis L, et al. Perianal Crohn's disease results in fewer pregnancies but is not exacerbated by vaginal delivery. *Dig Liver Dis* 2015;**47**:1021–6. doi:10.1016/j.dld.2015.08.001.
61. de Lima A, van Amelsfort M, Steegers E, van der Woude CJ. Fertility in IBD women is comparable to fertility in Non-IBD controls. *Gastroenterology* 2015;**148**:S-476. doi:10.1016/s0016-5085(15)31599-7.
62. Kathpalia P, Martin C, Saha S, et al. Role of assisted reproductive technologies in inflammatory bowel disease: results from the Piano Registry. *Gastroenterology* 2017;**152**:S364. doi:10.1016/s0016-5085(17)31470-1.

63. Hernandez-Nieto C, Sekhon L, Lee J, Gounko D, Copperman A, Sandler B. Infertile patients with inflammatory bowel disease have comparable in vitro fertilization clinical outcomes to the general infertile population. *Gynecol Endocrinol* 2020;**36**:554–7. doi:10.1080/09513590.2019.1684465.
64. Nørgård BM, Larsen PV, Fedder J, De Silva PS, Larsen MD, Friedman S. Live birth and adverse birth outcomes in women with ulcerative colitis and Crohn's disease receiving assisted reproduction: A 20-year nationwide cohort study. *Gut* 2016;**65**:767–76. doi:10.1136/gutjnl-2015-311246.
65. Friedman S, Larsen PV, Fedder J, Nørgård BM. The efficacy of assisted reproduction in women with inflammatory bowel disease and the impact of surgery: a nationwide cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2017;**23**:208–17. doi:10.1097/MIB.0000000000000996.
66. Fox C, Morin S, Jeong JW, Scott RT, Lessey BA. Local and systemic factors and implantation: What is the evidence? *Fertil Steril* 2016;**105**:873–84. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.02.018.
67. Nørgård BM, Larsen MD, Friedman S, Fedder J. Corticosteroids prior to embryo transfer in assisted reproduction in women with Crohn's disease and ulcerative colitis: A nationwide cohort study. *Clin Epidemiol* 2020;**12**:317–26. doi:10.2147/CLEP.S234996.
68. Oza SS, Pabby V, Dodge LE, et al. Factors associated with the success of in vitro fertilization in women with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2016;**61**:2381–8. doi:10.1007/s10620-016-4076-7.