

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации метода индивидуализации выбора дня переноса эмбриона в полость матки у пациентов с бесплодием (МКБ-N97) с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов для повышения эффективности программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	400

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 23 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 1 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор



Г.Т. Суких

«__» февраля 2023 г.

М.П.

**Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

Протокол клинической апробации метода индивидуализации выбора дня переноса эмбриона в полость матки у пациентове бесплодием (МКБ-N97) с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов для повышения эффективности программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – Протокол КА).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7(495) 531-4444.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Назаренко Татьяна Алексеевна – Директор института репродуктивной медицины ФГБУ НМИЦ АГиП им В.И. Кулакова, д.м.н., профессор.

Бирюкова Альмина Михайловна – к.м.н., заведующий по клинической работе научно-клинического отделения ВРТ им. Ф.Паулсена.

Корнеева Ирина Евгеньевна- д.м.н. профессор, ведущий научный сотрудник научно-клинического отделения ВРТ им. Ф.Паулсена.

Мартirosян Яна Ованнесовна – к.м.н., научный сотрудник научно-клинического отделения ВРТ им. Ф.Паулсена.

Бачурин Алексей Владимирович – м.н.с., эмбриолог научно-клинического отделения ВРТ им. Ф.Паулсена.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Параметр	Значение/описание
Цель внедрения метода	Модифицировать тактику проведения программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ у пациентове с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов путем проведения раннего переноса эмбрионов в полость матки (2-е сутки культивирования).

Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод	Бесплодие N97. Лечение бесплодия методом ЭКО и ЭКО/ИКСИ
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода	Женщины в возрасте 18-42 лет.
Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения	Одной из причин остановки развития эмбрионов на раннем этапе являются субоптимальные условия культивирования в группе пациенток с остановкой раннего развития эмбриона. Перенос эмбриона в полость матки на 2-е сутки культивирования позволяет создать условия развития эмбриона сопоставимые с условиями его развития при спонтанной беременности.
Форма оказания медицинской помощи с применением метода	Специализированная медицинская помощь
Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода	Лечение бесплодия в программах ЭКО и ЭКО/ИКСИ.
Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода	Амбулаторно /стационар дневного пребывания.
Название метода, предложенного для сравнительного анализа	Программа ЭКО и ЭКО/ИКСИ с переносом эмбрионов на 5-е сутки культивирования на стадии бластоцисты.
Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа	Женщины в возрасте 18-42 лет.

5 Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Распространенность в РФ заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	В России частота бесплодия колеблется от 17,2% до 24,2% в различных регионах.	[1]
Заболеваемость в РФ (по заболеванию/состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет	Частота бесплодия в РФ - 17,2% - 24,2% в различных регионах.	[1]

оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения		
Смертность в РФ от заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения	нет	нет
Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию, на 10 тыс. населения	нет	нет
Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии	нет	нет
Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание)	A11.20.017 Экстракорпоральное оплодотворение в протоколе с анТГнРГ и культивированием эмбрионов с использованием стандартных культуральных сред.	[1,2]
Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации	Стандартный подход к переносу эмбриона на стадии бластоцисты. У 60% пациенток эмбрионы останавливаются в развитии на 3-4 сутки культивирования не достигая стадии бластоцисты.	[3-5]
Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты	Метод индивидуализации тактики выбора дня переноса эмбриона в полость матки позволит: <ul style="list-style-type: none"> • Уменьшить количество циклов ЭКО и ЭКО/ИКСИ с отменой переноса эмбрионов; • повысить частоту наступления беременности на 7-10 % у пациенток с ранней остановкой развития 	[6]

	эмбриона. Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи пациентке, остается неизменным. Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.	
--	---	--

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.

Параметр	Значение/описание	Номер источника информации в списке литературы (при необходимости)
Название предлагаемого метода	Метод индивидуализации выбора дня переноса эмбриона в полость матки.	
Страна-разработчик метода	Китай	[6].
История создания метода (коротко) с указанием ссылок на научные публикации	Xiao et al. (2019) показали что у женщин, у которых на этапе дробления имелся лишь 1 эмбрион, частота наступления беременности была выше при раннем переносе эмбриона в полость матки по сравнению с классическим подходом.	[6].
Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).	Анализ 1126 циклов ЭКО/ИКСИ, проведенных на базе клиники в Германии у пациентов с безуспешными попытками ЭКО/ИКСИ в анамнезе показал отсутствие статистически значимой	[6,7].

	разницы в ЧНБ при переноса на 2/3 сутки и 5/6. При этом, авторами отмечается меньшая частота отмены циклов при переноса на 2 сутки культивирования.	
Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ	Перенос эмбрионов на стадии бластоцисты может привести к потере жизнеспособных эмбрионов в результате потерь на этапе культивирования	[6,8].
Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой	Нет	

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.

Метод не повышает частоту потенциальных рисков для пациентов (развитие синдрома гиперстимуляции яичников) и не увеличивает частоту прогнозируемых осложнений (кровотечения во время и после трансвагинальной пункции, инфекционные осложнения), так как используется на этапе культивирования эмбрионов. Описанные в Регистре ВРТ осложнения могут иметь место при проведении программы ЭКО.

Наименование прогнозируемого осложнения	Возможная степень тяжести осложнения	Описание осложнения	Частота встречаемости осложнения	Сроки оценки осложнения	Метод контроля осложнения
1. Синдром гиперстимуляции яичников	Средняя и тяжелая	Гемоконцентрация гиповолемия, полисерозиты, полиорганная недостаточность	0,23% [2]	3-7 дней после трансвагинальной пункции	Жалобы Клинические симптомы УЗИ, анализ крови клинический, коагулограмма
2. Кровотечение во время и после трансвагинальной пункции			0,14% [2]		
3. Инфекционные осложнения			0,09% [2]		

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

1. Женское бесплодие. Клинические рекомендации, Москва, 2021.
2. Корсак В.С., и др. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год. Проблемы репродукции. 2021;27(6):14-29. DOI 10.17116/repro20212706114. **I.F-0,305**
3. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology The Istanbul Consensus Workshop on Embryo Assessment: Proceedings of an Expert Meeting. Hum. Reprod. 2011, 26, 1270–1283. **I.F-5,7**
4. Mohebi, M.; Ghafouri-Fard, S. Embryo Developmental Arrest: Review of Genetic Factors and Pathways. Gene. Rep. 2019, 17, 100479. **I.F-1,51**
5. ESHRE Special Interest Group of Embryology; Alpha Scientists in Reproductive Medicine The Vienna Consensus: Report of an Expert Meeting on the Development of Art Laboratory Performance Indicators†‡. Hum. Reprod. Open 2017, 2017. **I.F-4,9**
6. Xiao JS, Healey M, Talmor A, Vollenhoven B. When only one embryo is available, is it better to transfer on Day 3 or to grow on? _Reprod Biomed Online. 2019 Dec;39(6):916-923. doi: 10.1016/j.rbmo.2019.08.003. Epub 2019 Aug 21. PMID: 31685365 **I.F-4,567**
7. Günther V, Dasari-Mettler A, Mettler L, Otte SV, Ackermann J, Maass N, Alkatout I. Is Blastocyst Culture Responsible for Higher Pregnancy Rates? A Critical Analysis of the Day of Optimal Embryo Transfer and Embryo Quality. JBRA Assist Reprod. 2022 Aug 4;26(3):492-499. doi: 10.5935/1518-0557.20210098. PMID: 35403418; PMCID: PMC9355446. **I.F-1.493**
8. Glujovsky D, Quinteiro Retamar AM, Alvarez Sedo CR, Ciapponi A, Cornelisse S, Blake D. Cleavage-stage versus blastocyst-stage embryo transfer in assisted reproductive Technology. Cochrane Database Syst Rev. 2022 May 19;5(5):CD002118. doi: 10.1002/14651858.CD002118.pub6. PMID: 35588094 **I.F-13,2**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Министерства здравоохранения РФ от 02.02.2022г. №46н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации

методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», приказом Минздрава России от 31.07.2020г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель клинической апробации - практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода проведения программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ у пациентов с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов путем выбора оптимального дня переноса эмбрионов в полость матки для подтверждения доказательства его клинико-экономической эффективности.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Сравнительная оценка клинической эффективности метода проведения программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ у пациентов с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов путем выбора оптимального дня переноса эмбрионов в полость матки, эмбрионы которых будут перенесены в полость матки на 2 сутки культивирования, с пациентками, эмбрионы которых будут культивироваться в стандартных культуральных эмбриональных средах до 5 суток культивирования.
2. Сравнительная оценка безопасности метода проведения программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ у пациентов с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов путем выбора оптимального дня переноса эмбрионов в полость матки, эмбрионы которых будут перенесены в полость матки на 2 сутки культивирования, с пациентками, эмбрионы которых будут культивироваться в стандартных культуральных эмбриональных средах до 5 суток культивирования.
3. Сравнительная оценка клинико-экономической обоснованности метода проведения программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ у пациентов с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов путем выбора оптимального дня переноса эмбрионов в полость матки, эмбрионы которых будут перенесены в полость матки на 2 сутки культивирования, с пациентками, эмбрионы которых будут культивироваться в стандартных культуральных эмбриональных средах до 5 суток культивирования.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности.

Данные систематического обзоров и мета-анализов обладают высокой степенью достоверности (уровень доказательности 1B) [8]. Согласно описанным в зарубежных статьях данным, эффективность и безопасность метода проведения программ ЭКО и

ЭКО/ИКСИ у пациентов с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов путем выбора оптимального дня переноса эмбрионов в полость матки, эмбрионы которых будут перенесены в полость матки на 2 сутки культивирования, с пациентками имеют научную обоснованность и достоверность [7,8]

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

Основные исследуемые параметры оценки в ходе клинической апробации:

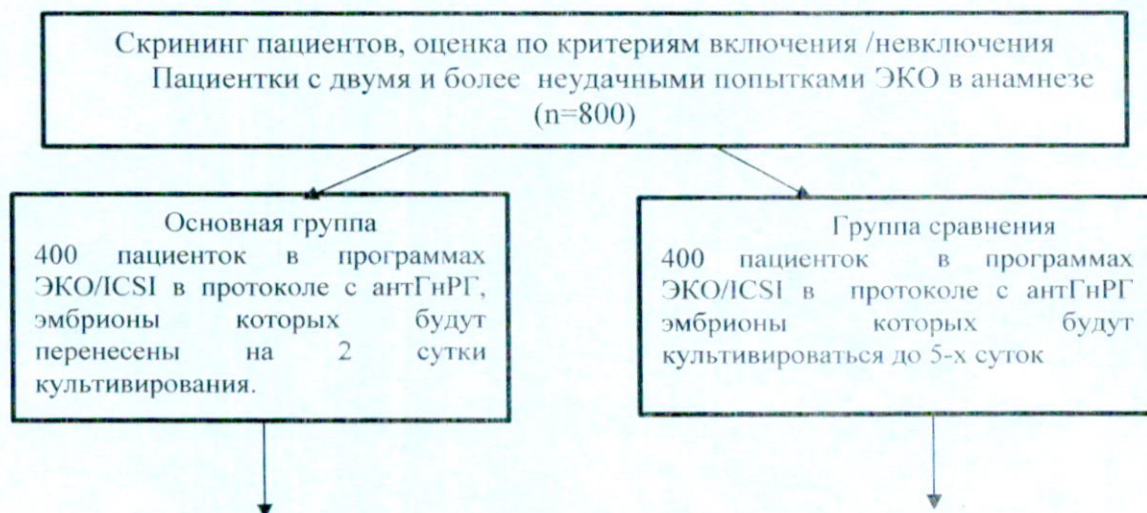
№	Параметр
1	Основной: частота клинической беременности (%)
	Иное:
1.	Число полученных ооцитов
2.	Число зрелых (MII) ооцитов
4.	Число зигот
7.	Число бластоцист классов А (АА, АВ) и В (ВА, ВВ)
9.	Частота биохимической беременности (%)

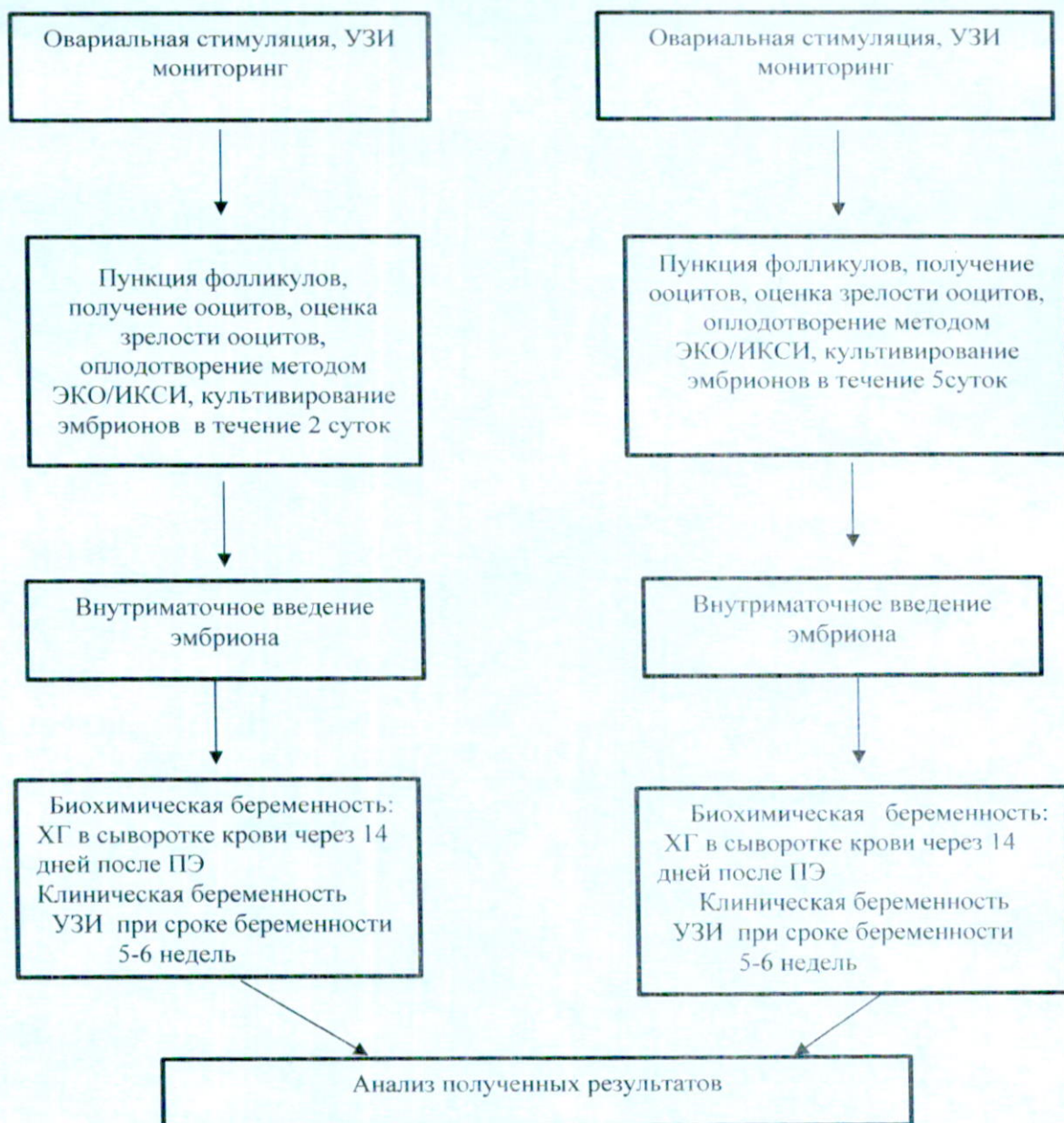
12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);

Дизайн: проспективное когортное исследование.

- Группа 1 (основная группа, n = 400) – пациентки в возрасте 18-42 лет, с повторными неудачными попытками ЭКО/ИКСИ, эмбрионы которых будут перенесены в полость матки на 2 сутки культивирования.
- Группа 2 (группа сравнения, n = 400) – пациентки в возрасте 18-42 лет, с повторными неудачными попытками ЭКО/ИКСИ, эмбрионы которых будут культивироваться в стандартных культуральных эмбриональных средах до 5 суток культивирования.

Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме:





12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Этапы клинической апробации:

Этап 1: Скрининг пациентов, оценка по критериям включения /невключения.

(осуществляется за счет других источников финансирования). - **1 визит пациента.**

Этап 2: Включение в исследование. **1 визит пациента.**

Этап 3. Проведение овариальной стимуляции под УЗ – мониторингом. Длительность этапа: 8-11 дней, **3 визита пациента.**

Этап 4: Трансвагинальная пункция яичников под УЗ- контролем и в/венной анестезией. Получение ооцитов, их числа и качества, подготовка спермы партнера, оплодотворение методом ЭКО/ИКСИ, культивирование эмбрионов до 2 суток - **1 визит пациента.**

Этап 6: Перенос эмбрионов в полость матки под контролем УЗИ - **1 визит пациента.**

Этап 7: Определение уровня ХГ в сыворотке крови через 14 дней - 1 визит пациента

Этап 8: УЗИ при сроке беременности 5-6 недель (диагностика клинической беременности) - 1 визит пациента

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациента в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен;

Каждая пациентка будет участвовать в клинической апробации с момента включения в протокол ЭКО/ICSI до момента подтверждения беременности или ее отсутствия. Период наблюдения за одной пациенткой в среднем составляет 40 дней. Минимальный срок наблюдения — 30 дней, максимальный — 60 дней.

Протокол клинической апробации предусматривает 9 амбулаторных посещений.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

Число полученных ооцитов
Число зрелых (MII) ооцитов
Число зигот
Число бластоцист классов А (АА, АВ) и В (ВА, ВВ).
Частота биохимической беременности (%)
Частота клинической беременности (%)

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации.

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	Бесплодие N97
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8, N97.9
Пол пациентов	женский
Возраст пациентов	18-42 лет
Другие дополнительные сведения	Не менее двух неудачных попыток ЭКО/ICSI.
	Уровень антимюллера гормона (АМГ) не менее 0,5 нг/мл.
	Наличие не менее 2-х антральных фолликулов по данным УЗИ.
	Наличие подписанного информированного согласия на участие в КА.

14. Критерии не включения пациентов.

№	Критерий не включения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ .
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами ³ .
4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
8	Наличие противопоказаний для проведения программ ВРТ, представленные в приказе №803н Минздрава России от 31.07.2020 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода).

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента	Каждый визит согласно протоколу
2	Желание пациента добровольно прекратить участие в клинической апробации,	Каждый визит согласно протоколу
3	Нарушение пациентом требований, сформулированных согласно протоколу КА, предъявляемых со стороны организаторов.	Каждый визит согласно протоколу
4	Острые инфекционные заболевания	Каждый визит согласно протоколу
5.	Синдром гиперстимуляции яичников	День ПЭ – 7 визит
6.	Отсутствие эмбрионов, годных к переносу	День ПЭ – 7 визит

¹ за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку

² кроме случаев, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов

Зкромe случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма оказания медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно, в дневном стационаре.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»:

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
1.0 Скрининг пациентов, оценка по критериям включения /невключения				
1.1	V.01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача акушера- гинеколога (первичный)	1	Отбор для исследования
2.0 Включение в исследование. Выбор протокола овариальной стимуляции				
2.1.	V. 01.01.003	Прием (осмотр, консультация) врача акушера- гинеколога УЗИ яичников для оценки овариального резерва	1	Вступление в протокол, выбор препарата
3.0 Овариальная стимуляция				
3.1	V.01.01.002	Прием (осмотр, консультация) врача- акушера-гинеколога (повторный)	3	Овариальная стимуляция
3.2.	A04.20.001.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	3	Мониторинг роста фолликулов
4.0 Трансвагинальная пункция яичников под УЗ контролем и в/венной анестезией. Получение ооцитов, подготовка спермы партнера, оплодотворение методом ЭКО/ИКСИ, культивирование эмбрионов.				
4.1	B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом- реаниматологом (первичный)	1	Оценка состояния пациента
42	B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	Анестезия
4.3	A25.30.001	Пребывание до 2-х часов в СДП при проведении программы ЭКО	1	Пробуждение после анестезии
4.4	A11.21.001	Сбор образца спермы для исследования	1	Подготовка к оплодотворению
4.5	A11.21.010	Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	1	Подготовка к оплодотворению
4.6	A11.20.036	Аспирация ооцитов из фолликула с использованием видеоэндоскопических технологий	1	Получение ооцитов
4.7	A11.20.026	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1	Оценка способности к оплодотворению.
4.8	A11.20.027	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1	Получение эмбрионов
4.9	A11.20.028	Культивирование эмбриона	1	Обеспечение ПЭ
4.10	A11.30.012	Введение сперматозоида в ооцит	1	Оплодотворение при патозооспермии
5.0 Перенос эмбриона				
5.1	A 11.030	Внутриматочное введение эмбриона	1	Наступление

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
1.0 Скрининг пациентов, оценка по критериям включения /невключения				
				беременности
5.2.	A04.20.001.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Перенос эмбриона
6.0 Диагностика беременности				
6.1	A09.05.090	Исследование уровня ХГ в крови	1	Диагностика биохимической беременности
6.2	A04.20.001.001	УЗИ матки и придатков	0,4	Диагностика клинической беременности

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
1.0 Овариальная стимуляция									
1.1	Фоллитропин альфа АТХ G03GA05/ Гонадотропины G03GA		п/к	150	1	10	1500	МЕ	Овариальная стимуляция
1.2	Менотропин АТХ G03GA02 /Гонадотропины G03GA		в/м, п/к	150	1	12	1500	МЕ	Овариальная стимуляция
1.3	Цетрореликс АТХ H01CC02/ антигонотропин- рилизинг гормоны H01CC		п/к	0,25	1	5	1025	мг	Блок преждевременного пика ЛГ
1.4	Ганиреликс АТХ H01CC01/ антигонотропин- рилизинг гормоны H01CC		п/к	0,25	1	5	1025	мг	Блок преждевременного пика ЛГ
1.5	Трипторелин АТХ L02AE04/ Аналоги гонотропин-рилизинг гормона L02AE		п/к	0,2	1	1	0,2	мг	Триггер овуляции
1.6	Хориогонотропин альфа АТХ 03GA08/ Гонадотропины G03GA		п/к	250	1	1	250	мкг	Триггер овуляции
1.7	Гонадотропин хорионический АТХ G03CA01/ Гонадотропины G03GA		в/м	10000	1	1	10000	МЕ	Триггер овуляции

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
1.0 Овариальная стимуляция									
2.0 Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное введение)									
2.1	Пропофол N01AX10/наркозные средства N01AX	АТХ	в/в	300	1	1	300	мг	Анестезия
2.2	Фентанил АТХ N01AH01/опиодные наркотические анальгетики N01AH		в/в, в/м	0,05	1	1	0,05	мг	Анестезия
3.0 Ведение посттрансферного периода									
3.1	Прогестерон G03DA04/ гестагены G03D	АТХ	ваг	200	3	14	8400	мг	Поддержка лютеиновой фазы
3.2	Дидрогестерон G03DB01/ гестагены G03D	АТХ	перорально	10	3	14	420	мг	Поддержка лютеиновой фазы

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов;

Продукты лечебного питания:

№	Наименование	Средний разовый объем	Частота приема в день	Средний курсовой объем	Единицы измерения объема	Продолжительность приема	Обоснование назначения
Наименование этапа							
1.1	Не требуются						

биологические материалы:

№	Наименование	Средняя разовая потребность	Средняя курсовая потребность	Единицы измерения	Цель назначения
Наименование этапа					
Не требуются					

Наименование используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
1.0 Отбор пациентов и включение в исследование			
1.1	180490 Набор для гинекологического исследования	1 шт	Инструментарий для гинекологического осмотра

2.0 Включение в исследование Выбор протокола овариальной стимуляции			
2.1.	180490 Набор для гинекологического исследования	4 шт	Инструментарий для гинекологического осмотра
3.0 Трансвагинальная пункция яичников под УЗ контролем и в/венной анестезией. Получение ооцитов, подготовка спермы партнера, оплодотворение методом ЭКО/ИКСИ, культивирование эмбрионов.			
3.1	Игла для аспирации ооцитов для ЭКО, одноразового использования	1 шт	Инструментарий для забора ооцит-кумулясных комплексов для оплодотворения при трансвагинальной пункции фолликулов под общим наркозом
3.2	275260 Пробирка центрифужная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Инструментарий для сбора фолликулярной жидкости и эякулята для оценки параметров сперматогенеза
3.3	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Сбор и оценка ооцит-кумулясных комплексов. Предварительное инкубирование ооцит-кумулясных комплексов перед оплодотворением, удаление клеток кумулюса для оценки степени зрелости ооцита и проведения ИКСИ. Чашка Петри для проведения оплодотворения методом ИКСИ, чашка Петри для культивирования зигот и эмбрионов, разрешенная для ЭКО.
3.4	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Инструментарий для микроманипуляций с половыми клетками: иглы, удерживающие ооцит, иглы для манипуляций со сперматозоидом во время оплодотворения ИКСИ
3.5	217420 Среда для ЭКО	30 мл	Среды культуральные для подготовки половых клеток к оплодотворению, для процедуры оплодотворения и последующего культивирования эмбрионов человека
3.6	124540 Микропипетка механическая	5 шт	Инструментарий для

			манипуляций с эмбрионами человека при оплодотворении и культивировании
4.5	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий эмбрионов перед переносом в полость матки
4.6	275360 Катетер/набор для вспомогательных репродуктивных технологий	1 шт	Катетер для переноса эмбриона в полость матки

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности

Наступление клинической беременности (%)

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Число полученных ооцитов
2.	Число зрелых (МII) ооцитов
3.	Число зигот
4.	Число бластоцист классов А (АА, АВ) и В (ВА, ВВ)
5.	Частота биохимической беременности (%).

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.

Оценка первичного показателя эффективности клинической апробации будет происходить по завершении программы лечения бесплодия (МКБ-10 N97) методами экстракорпорального оплодотворения после переноса эмбрионов в полость матки наличие/отсутствие клинической беременности.

Оценка вторичных показателей эффективности будет проводится по мере завершения этапов КА.

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Частота наступления клинической беременности не менее 32%	Определение С/Б эмбриона при УЗИ матки и придатков	35-40 дней после ПЭ (8 этап)
2.	Частота наступления биохимической беременности не менее 38%	Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови	14 дней после ПЭ в криоцикле (7 этап)
5.	Число полученных ооцитов (не менее 2-х)	Подсчет числа	После завершения 3 этапа
6.	Доля зрелых (МII) ооцитов (не менее 80 %)	%	После завершения 3 этап
7.	Число зигот	Подсчет числа	После завершения 3 этап

8.	Число бластоцист классов А (АА,АВ) и В (ВА,ВВ).	Подсчет числа	На 4 этапе
----	---	---------------	------------

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании.

Будут использованы методы параметрической и непараметрической статистики, многофакторный анализ в виде логистической регрессии (если необходимо). Различия между статистическими величинами будут считаться статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), будет использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа будет использоваться статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По предварительным результатам статистической обработки данных за 2022-2023 гг. если не будет достигнут требуемый уровень статистической мощности (90%), объем выборки в группах будет уточнен при помощи математической формулы и установленных в эксперименте значений дисперсии признака. В этом случае, для окончательного расчета объема выборки в группах будет использована расчетная формула, приведенная в статье [Койчубеков Б.К. и соавт. Определение размера выборки при планировании научного исследования. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, №4, 2014, с.-71-74].

На 2023 год планируется проведение программы ЭКО/ИКСИ в рамках клинической апробации у 100 супружеских пар, 2024 г. — 150 супружеских пар; 2025 г. — 150 супружеских пар.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и

лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015г. №556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

**25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:
Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);**

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Скрининг пациентов, оценка по критериям включения /невключения						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача акушера-гинеколога (первичный)	3500,0	1	1,0	3500,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Включение в исследование. Выбор протокола. Овариальная стимуляция.						
2.1	Прием (осмотр, консультация) врача акушера-гинеколога УЗИ яичников для оценки овариального резерва	3500,0	1	1,0	3500,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.2	Прием (осмотр, консультация) врача акушера-гинеколога (повторный)	3500,0	4	1,0	14000,0	
2.3	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	3450,0	5	1,0	17250,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3. Трансвагинальная пункция яичников под УЗ контролем и в/венной анестезией. Получение ооцитов, подготовка спермы партнера, оплодотворение методом ЭКО/ИКСИ, культивирование эмбрионов.						
3.1	Осмотр (консультация) врачом анестезиологом реаниматологом	1900,0	1	1,0	1900,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.2	Анестезиологическое пособие (включая	3500,0	1	1,0	3500,0	Прейскурант цен ФГБУ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	раннее послеоперационное ведение)					"НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.3	Пребывание до 2-х часов в СДП при проведении программы ЭКО	2000,0	1	1,0	2000,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.4	Аспирация ооцитов из фолликула с использованием видеоэндоскопических технологий	25000,0	1	1,0	25000,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.5	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	12000,0	1	1,0	12000,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.5	Культивирование эмбриона	25000,0	1	1,0	25000,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.6	Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	12000,0	1	1,0	12000,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.7	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	12000,0	1	0,5	6000,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.8	Введение сперматозоида в ооцит	40000,0	1	0,5	20000,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
4. Перенос эмбриона						
4.1	Прием (осмотр,	350,0	1	1,0	3500,0	Прейскурант

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	консультация) врача-акушера-гинеколога (повторный					цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
4.2	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	3500,0	1	1,0	3500,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
5.3	Внутриматочное введение эмбриона	15000,0	1	1,0	15000,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
5. Диагностика беременности						
6.1	Исследование уровня ХГ в крови	950,0	1	1,0	950,0	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
6.2	УЗИ матки и придатков трансвагинальное	3450,0	1	0,4	862,5	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
ИТОГО: 141 187,0 рублей						

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость в 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Фоллитропин альфа АТХ G03GA05/ гонадотропины	3071,97	30719,7	30719,7	1,0	30719,7	Сведения из реестра контракто

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость I дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость I курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
	G03GA						в
2	Менотропин АТХ G03GA08/ гонадотропины G03GA	12,600	12,600	126,000	1,0	126,000	Сведения из реестра контрактов
3	Цетрореликс АТХ H01CC02/ антигонадотропин-рилизинг гормоны H01CC	1400,0	7000,0	7000,0	0,5	3500,0	Сведения из реестра контрактов
4	Ганиреликс АТХ H01CC01/ антигонадотропин-рилизинг гормоны H01CC	1400,0	7000,0	7000,0	0,5	3500,0	Сведения из реестра контрактов
5	Трипторелин АТХ L02AE04/ аналоги гонадотропин-рилизинг гормона L02AE	392,04	784,08	784,08	0,2	784,08	Сведения из реестра контрактов
6	Хориогонадотропин альфа АТХ G03GA08/ гонадотропины G03GA	9000,0	9000,0	9000,0	0,4	3600,0	Сведения из реестра контрактов
7	Гонадотропин хорионический АТХ G03CA01/ Гонадотропины G03GA	9000,0	9000,0	9000,0	0,4	3600,0	Сведения из реестра контрактов
8	Пропофол АТХ N01AX10/наркотические средства N01AX	519,70	519,70	519,70	1,0	519,70	Сведения из реестра контрактов
9	Фентанил АТХ N01AH01/ опиодные наркотические анальгетики N01AH	220,00	220,00	220,00	1,0	220,00	Сведения из реестра контрактов
10	Прогестерон АТХ G03DA04/ гестагены G03D	31,6	94,8	1317,2	0,5	8658,56	Сведения из реестра контрактов

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость в 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
							в
11	Дидрогестерон ATX G03DB01/ гестагены G03D	23,76	71,28	997,92	0,5	498,9631,6	Сведения из реестра контрактов
12	ИТОГО: 55 727,00 рублей						

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

Указаны только те изделия медицинского назначения, которые не входят в технологические карты расчета медицинских услуг в Прейскуранте цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ

№	Наименование в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2430	2	1	4860,00	Сведения из реестра контрактов
2	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	3673,56	2	1	7347,12	Сведения из реестра контрактов
3	217420 Среда для ЭКО	1102,5	25 мл	1	1102,5	Сведения из реестра контрактов
ИТОГО					13 309,62 рублей	

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 270 000,0 рублей.

Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 400 супружеских пар. Общая стоимость апробации составит 108 000,00 тыс. рублей.

**Расчет
финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному
пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов
профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
-------	-----------------------	----------------------

1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	58,8
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	186,5
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	0,0
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	24,7
4.1	в том числе расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	5,9
ИТОГО		270,0

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	100	27 000,0
2024	150	40 500,0
2025	150	40 500,0
Итого:		108 000,0

Директор



Г.Т. Сухих

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

«Протокол клинической апробации метода индивидуализации выбора дня переноса эмбриона в полость матки у пациентов с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов для повышения эффективности программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ»

Ф.И.О.	
Дата рождения	
Регистрационный номер	

Оцениваемые показатели

Число полученных ооцитов	
Число полученных зрелых ооцитов (стадия МII)	
Число зигот	
Число бластоцист класса А: АА АВ	
Число бластоцист класса В: ВА ВВ	

Результат участия пациентов в клинической апробации

Проведен перенос эмбрионов в полость матки <input type="checkbox"/> Биохимическая беременность <input type="checkbox"/> Клиническая беременность достигнута <input type="checkbox"/> Беременность отсутствует Выбыла из исследования: <input type="radio"/> Отсутствие эмбрионов, пригодных для переноса <input type="radio"/> СГЯ
--

**Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Протокол клинической апробации метода индивидуализации выбора дня переноса эмбриона в полость матки у пациентов с бесплодием (МКБ-N97) с нарушениями этапа раннего развития эмбрионов для повышения эффективности программ ЭКО и ЭКО/ИКСИ»

Директор



Г.Т. Сухих

«___» февраля 2022 г