

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 повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой аденомиоза (N97.1, N97.4, N97.8, N97.9; N80.0) путем сегментации цикла ЭКО по сравнению со стандартной программой ЭКО.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	170

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 28 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

«__» февраля 2023 г.

Г.Т. Сухих

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 повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой аденомиоза (N97.1, N97.4, N97.8, N97.9; N80.0) путем сегментации цикла ЭКО по сравнению со стандартной программой ЭКО.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – протокол клинической апробации): Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.

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

Гависова Алла Анатольевна – к.м.н., в.н.с., и.о. руководителя 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Гус Александр Иосифович – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Аксененко Артем Анатольевич – к.м.н., врач акушер-гинеколог 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Королькова Анна Игоревна – к.м.н., врач акушер-гинеколог 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Цель внедрения метода - повышение эффективности программ лечения бесплодия методами ВРТ у пациенток с диффузной формой аденомиоза (N97.1, N97.4, N97.8, N97.9; N80.0) и неэффективными попытками ЭКО в анамнезе.

Характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода: пациентки репродуктивного возраста с неэффективными попытками ЭКО в анамнезе и наличием диффузных форм аденомиоза.

Стандартная программа ЭКО с переносом эмбрионов в лечебном цикле широко используется во всем мире для преодоления бесплодия у всех категорий пациентов, в том числе и у женщин с диффузной формой аденомиоза. Однако **недостаток стандартного метода** для данной когорты пациенток заключается в невозможности дополнительной терапии, направленной на подготовку матки к переносу эмбриона, что, в свою очередь, может являться причиной неэффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий.

Сегментация лечебного цикла ЭКО заключается в том, что после стимуляции функции яичников, получения ооцитов и их оплодотворения, все полученные эмбрионы подвергаются витрификации. На следующем этапе проводится терапия эндометриоза матки в течение 1-2 месяцев. В данной клинической апробации будет производиться лечение агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГнРГ) в непрерывном режиме, в качестве подготовительной терапии перед переносом размороженных эмбрионов в полость матки. **Преимущество апробируемого метода** заключается в возможности дополнительного исследования стадии выраженности аденомиоза (уточнение клинико-лабораторных характеристик пациенток после проведенного гормонального лечения в программе ЭКО, стадии аденомиоза, проведение дополнительных инструментальных исследований, в том числе 3D-УЗИ), что позволит корректировать возможное прогрессирование аденомиоза после стимуляции суперовуляции. Кроме того, возможность проведения дополнительной терапии, направленной на нивелирование негативного влияния аденомиоза на имплантационную способность эмбрионов, позволит снизить число неэффективных попыток ЭКО, что является важным клиническим и экономическим исходом программ ВРТ.

В рамках финансирования ОМС программ лечения бесплодия методами ВРТ применение терапии аденомиоза в течение 1-2 месяцев аГнРГ, невозможно по причине отсутствия финансирования данного метода лечения (базовая программа ЭКО). Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи на этапе проведения стимуляции суперовуляции снижается, так как

перенос эмбрионов будет проводиться после подготовительной терапии, а сама подготовительная терапия не требует нахождения в условиях дневного стационара.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар, амбулаторно.

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

По данным РАРЧ в России частота бесплодных браков колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах. По данным Росстата на 100 тыс. женщин - 273,8 случаев в 2018 году. Среди женщин, страдающих бесплодием частота встречаемости генитального эндометриоза составляет 40%, что является достаточно высоким показателем. В свою очередь в структуре генитального эндометриоза на долю аденомиоза приходится от 70 до 90% (Регистр РАРЧ). Показатели заболеваемости аденомиозом точно не определены, учитывая отсутствие единых критериев постановки данного диагноза. Например, в зарубежных публикациях распространенность аденомиоза по результатам гистологического исследования оперативно удаленных маток варьирует в широких диапазонах: от 5–8 до 40–70% (в среднем 20–25%) [14]. На основании трансвагинального УЗИ и МРТ, аденомиоз у молодых пациенток с болевым синдромом и бесплодием выявляется в 30–50%, бессимптомно – в 30%, [15,16].

Ведущие отечественные и зарубежные исследователи ассоциируют бесплодие и невынашивание беременности при наличии аденомиоза с выраженным снижением имплантационного потенциала эндометрия [1,3,6,18]. Некоторые специалисты указывают и ряд других причин: нарушение половой функции вследствие диспареунии, овуляторные нарушения или недостаточность лютеиновой фазы [19, 20].

Однако ни одна из представленных точек зрения на сегодняшний день всесторонне не изучена. В связи с чем проблема аденомиоза и бесплодия остается до конца не решенной и инициирует новые задачи: необходимость использования различных способов лечебного воздействия как в качестве самостоятельной терапии аденомиоза, так и в плане подготовки к предстоящим программам ЭКО. Согласно клиническим рекомендациям по эндометриозу (2020г) [17], рекомендовано назначение аГнРГ в качестве подготовительной терапии пациенткам с аденомиозом, с целью увеличения частоты наступления беременности при использовании методов ВРТ. Однако на данный момент стандартная программа ЭКО по ОМС не предполагает возможности проведения терапии данного заболевания.

Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациентов, включенных в исследование. Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи по сравнению со стоимостью всей программы лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий изменяется несущественно.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи на этапе проведения стимуляции суперовуляции снижается, так как перенос эмбрионов будет проводиться после подготовительной терапии, а сама подготовительная терапия не требует нахождения в условиях дневного стационара. Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

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

Лечение женского бесплодия с применением новой методики входит в рамках утвержденных документов:

- Ст. 32, 37, 55 Федеральный Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- Приказ Минздрава России №803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Приказ Минздрава №556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ» с изменениями и дополнениями (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №525н от 17 августа 2017 г., № 42н 01 февраля 2018 г.).
- Клинические рекомендации (протокол лечения) «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» №15-4/н/2-1218 от 15.02.2019 г.

В рамках лечения бесплодия методами ВРТ будет апробирован метод сегментации лечебного цикла ЭКО, с целью проведения подготовительной терапии аГнРГ в течение 1-2 месяцев, пациенткам с диффузной формой аденомиоза, для увеличения частоты наступления беременности (МКБ-10 N97.1, N97.4, N97.8, N97.9; N80.0).

Новизна метода сегментации цикла ЭКО у пациенток с диффузной формой аденомиоза с целью подготовки матки к переносу эмбрионов путем введения депо формы аГнРГ в течение 1-2 месяцев заключается в возможности терапии, направленной на нивелирование негативного влияния аденомиоза на имплантационную способность эмбрионов, при этом данной когорте пациенток возможно назначать любой протокол стимуляции функции яичников.

По данным литературы нет однозначных сведений об истории применения аГнРГ в качестве подготовительной терапии в программах ЭКО, однако применение аГнРГ перед проведением программы ВРТ с целью увеличения вероятности наступления беременности входит во многие международные клинические рекомендации, в том числе клинические рекомендации «Женское бесплодие – 2021-2022-2023 (24.06.2021)», утвержденные Минздравом РФ.

Недостатком апробируемого метода является длительность лечения, так как необходимая сегментация лечебного цикла занимает более 1-2 месяца.

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

Согласно опубликованным данным, предлагаемый метод сегментации цикла ЭКО с последующей предварительной подготовкой матки и эндометрия к переносу размороженного эмбриона безопасен и эффективен (L. Benaglia et al., 2016; S. Vannuccini et al., 2018) и может быть рекомендован в качестве метода, повышающего эффективность программы ЭКО.

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. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes / A. Maheshwari, S. Gurunath, F. Farah [et. al.] // Hum. Reprod. Update – 2012. – Vol.18, No4. – P.374–392.
2. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis / Z. Niu, Q. Chen, Y. Sun [et. al.] // Gynecol. Endocrinol. – 2013. – Vol.29, No12. – P.1026-1030.
3. Molecular Classification of Endometriosis and Disease Stage Using High-Dimensional Genomic Data / J. S. Tamaresis [et. al.] // Endocrinology. – 2014. – Vol.155, No13. – P.4986-4999.
4. Nelson, J.R. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: a case report / J. R. Nelson, L. S. Corson // Fertil. Steril. – 1993. – Vol.59, No2. – P.441–443.
5. Pregnancy outcome in women with endometriosis achieving pregnancy with IVF / L. Benaglia, G. Candotti, E. Papaleo [et. al.] // Hum. Reprod. – 2016. – Vol.31, No12. – P.2730-2736.
6. Pregnancy rate in women with adenomyosis undergoing fresh or frozen embryo transfer cycles following gonadotropin-releasing hormone agonist treatment / C. W. Park, M. H. Choi, K. M. Yang [et. al.] // Clin. Exp. Reprod. Med. – 2016. – Vol.43, No3. – P.169-173.
7. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis / S. Vannuccini, S. Luisi, C. Tosti [et. al.] // Fertil. Steril. – 2018. Vol.109, No3. – P.398- 405.
8. Silva, P.D. Live birth after treatment of severe adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist / P. D. Silva, H. E. Perkins, W. C. Schaubeger // Fertil. Steril. – 1994. – Vol.61, No1. – P.171–172.

9. Stanekova, V. The rate of euploid miscarriage is increased in the setting of adenomyosis / V. Stanekova, R. J. Woodman, K. Tremellen // *Hum. Reprod. Open.* – 2018. – Vol.2018, No3. – P.1-8.
10. The effect of adenomyosis on IVF after long or ultra-long GnRH agonist treatment / X. Hou, J. Xing, H. Shan [et. al.] // *Reprod. Biomed. Online* – 2020. – Vol.41, No5. – P.845-853.
11. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer / D. Mavrelou, T. K. Holland, O. O'Donovan [et. al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2017. – Vol.35, No5. – P.549-554.
12. The Oxford endometriosis gene study / S. Kennedy, M. Moen, H. Mardon [et. al.] // *Int. J. Gyn. and Obstet.* – 1994. – Vol.46, No2. – P.114-114.
13. Younes, G. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis / G. Younes, T. Tulandi // *Fertil. Steril.* – 108, No3. – P.483–490.
14. Graziano A, Lo Monte G, Piva I. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19 (7): 1146–54.
15. Horton J, Sterrenburg M, Lane S et al. Reproductive, obstetric, and perinatal outcomes of women with adenomyosis and endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019; 25 (5): 592–632. DOI: 10.1093/humupd/dmz012
16. Габидуллина Р.И., Купцова А.И., Кошельникова Е.А. и др. Аденомиоз: клинические аспекты, влияние на фертильность и исходы беременности. *Гинекология.* 2020; 22 (4): DOI: 10.26442/20795696.2020.4.200264
17. Клинические рекомендации «Эндометриоз», 2020г.
18. Determining the Molecular Background of Endometrial Receptivity in Adenomyosis / E. Prasnikar, T. Kunej, J. Knez [et. al.] // *Biomolecules* – 2020. – Vol.10, №9. – P.1311.
19. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome / J. Brosens, H. Verhoeven, R. Campo [et. al.] // *Hum. Reprod.* – 2004. – Vol.19, №2. – P.352–356.
20. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», 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 Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология", GCP и утвержденными нормативными требованиями по применению вспомогательных репродуктивных технологий для лечения мужского и женского бесплодия.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель настоящего протокола: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода ВРТ при диффузных формах аденомиоза у пациенток с неэффективными попытками ЭКО для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Сравнительная оценка клинической эффективности метода ВРТ при диффузных формах аденомиоза у пациенток с неэффективными попытками ЭКО с пациентками в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов в лечебном цикле.
2. Сравнительная оценка безопасности метода ВРТ при диффузных формах аденомиоза у пациенток с неэффективными попытками ЭКО с пациентками в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов в лечебном цикле.
3. Сравнительная оценка клинико-экономической обоснованности метода ВРТ при диффузных формах аденомиоза у пациенток с неэффективными попытками ЭКО с пациентками в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов в лечебном цикле.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Данные систематических обзоров и мета-анализов представленных ниже обладают высокой степенью достоверности (уровень доказательности 1B)

Несмотря на достаточно длительное применение методов ВРТ для лечения различных форм бесплодия и несомненные успехи этого направления, частота наступления беременности на попытку ЭКО находится на одном уровне: приблизительно 30% беременностей на цикл лечения (Регистр РАРЧ).

В структуре генитального эндометриоза на долю эндометриоза тела матки приходится от 70 до 90% (Бурлев В.А, 2003). Его высокая частота в

репродуктивном возрасте – до 70%, тяжелые клинические проявления: меноррагии – у 50%; дисменорея – у 30%; хроническая тазовая боль и бесплодие – у 20%, резко снижающие качество жизни, – придают обсуждаемой проблеме особую социальную и медицинскую значимость (Адамян Л.В. и соавт., 2006; Benagiano G. et al. 2011; Garavaglia E. et al., 2015; Давыдов А.И. и соавт., 2021; Bourdon M. et al., 2021). Проблема аденомиоза и бесплодия остается до конца не решенной и инициирует новые задачи: необходимость использования различных способов лечебного воздействия как в качестве самостоятельной терапии аденомиоза, так и в плане подготовки к предстоящим программам ЭКО (Levgur M., 2007; Cho S., 2008; Badawy A.M., 2012; Niu Z., 2013; Park C.W. et al., 2016). В ряде работ рекомендуется использовать антиэстрогенную терапию, что, в свою очередь, часто не приводит к наступлению беременности естественным путем (Hughes E. et al., 2007). Некоторые специалисты считают, что все инфертильные пациентки с аденомиозом нуждаются в проведении программы ЭКО (Tamura H. et al., 2016; Dueholm M., 2017).

Естественно, что усилия специалистов направлены на выявление и устранение причин, которые могут негативно повлиять на эффективность программ ЭКО. Последние годы ознаменованы интересом исследователей к проблеме аденомиоза, причем этот интерес носит как исследовательский характер, а именно установление этиологии и патогенеза заболевания, так и чисто практический – определение возможного влияния аденомиоза на репродукцию женщины: бесплодие, невынашивание беременности, неудачи ЭКО (Vercellini P. et al., 2014; Younes G., 2017; Sharma S. et al., 2019).

В последние годы активно обсуждается тактика ведения пациенток с диффузной формой аденомиоза в программах ЭКО. Наиболее распространенной тактикой является медицинская супрессия аГнРГ перед применением ВРТ, либо в качестве непосредственной подготовки перед переносом ранее полученных в программе ЭКО и витрифицированных эмбрионов. Ряд зарубежных авторов (Park C.W. et al., 2016; X. Hou et al., 2020) при ретроспективном анализе сравнили эффективность программы ЭКО (криоперенос) при предварительном назначении аГнРГ и без него на начальном этапе подготовки эндометрия с использованием заместительной гормональной терапии. В циклах переноса замороженных эмбрионов длительное предварительное назначение аГнРГ повышало частоту имплантации, клинической беременности и продолжающейся беременности у пациенток с аденомиозом.

Таким образом, представленные данные однозначно указывают на положительные эффекты аГнРГ у женщин с аденомиозом и бесплодием, как в качестве предварительного лечения его тяжелых форм, так и в программах ЭКО.

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 оцениваемые параметры клинической апробации:

- Частота имплантации на перенос размороженного эмбриона.
- Частота наступления клинической беременности на перенос размороженного эмбриона

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации:

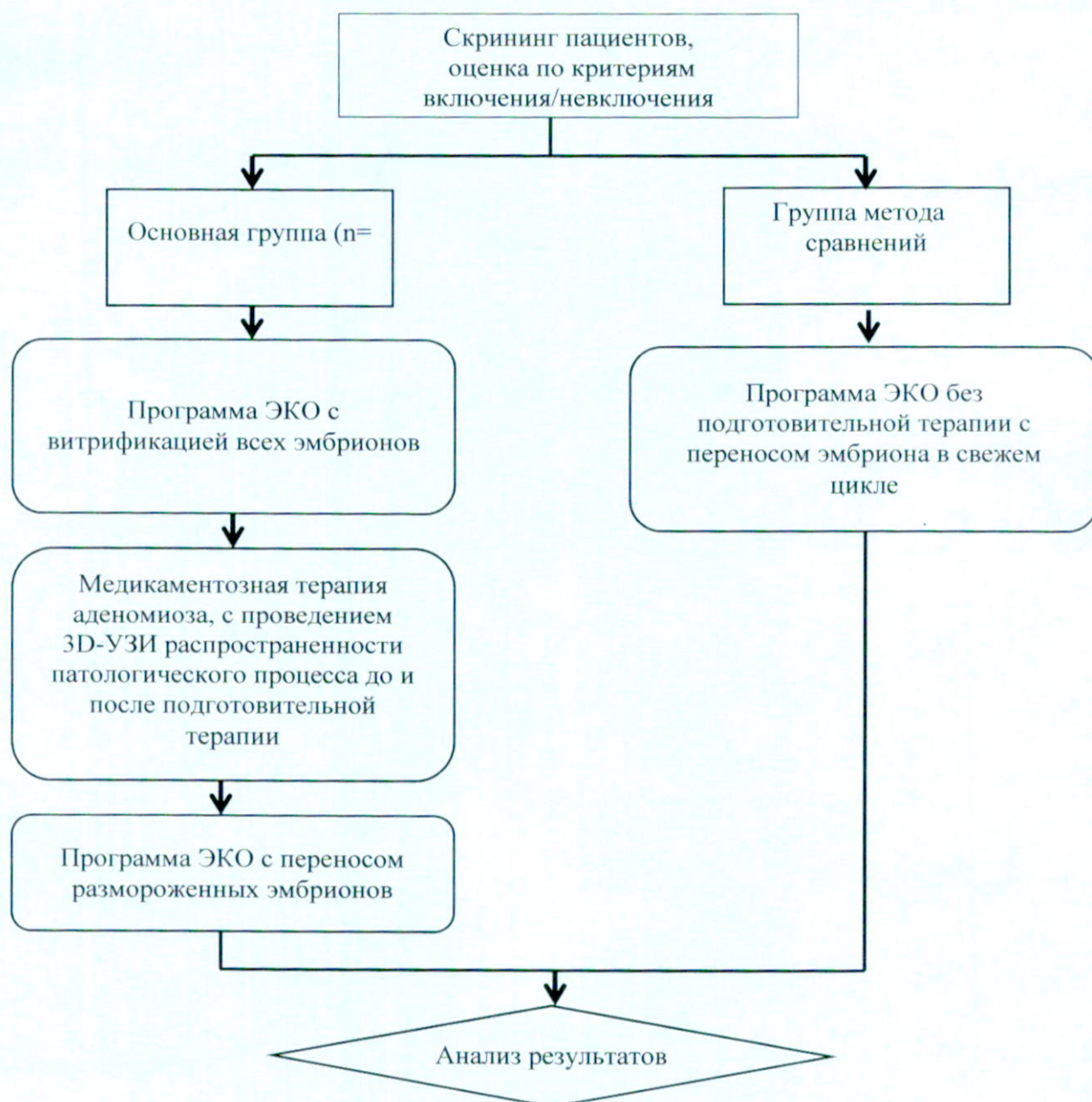
- частота неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей до 12 недель гестации в группах сравнения;
- частота внематочных беременностей в группах сравнения;
- частота имплантации при данном методе подготовки матки.

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

Дизайн: проспективное исследование.

Группа 1 (основная группа, $n = 170$) – пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлена сегментация лечебного цикла с витрификацией всех эмбрионов и последующим лечением диффузного аденомиоза перед переносом замороженных эмбрионов.

Группа 2 (группа сравнения, $n = 170$) – пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов в лечебном цикле.



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Клиническая апробация будет проводиться согласно *следующей схеме*:

Этап 1: Отбор пациенток осуществляется на этапе вступления пациентки в программу ЭКО. В исследование будут включены пациентки с наличием диффузного аденомиоза II-III ст. Пациентки, подписавшие форму информированного согласия, оцениваются согласно критериям отбора для участия в исследовании. Пациентки, включенные в программу ЭКО, обследуются согласно приказу Минздрава России №803н от 31.07.2020 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". Стартовая и суммарная дозы гонадотропных препаратов для стимуляции суперовуляции

подбирается исходя из анамнестических, антропометрических параметров, овариального резерва пациенток (возраст, уровень ФСГ, АМГ, количество антральных фолликулов). Введение триггера овуляции яичников осуществляется за 35 – 36 часов до трансвагинальной пункции (ТВП).

Этап 2: Трансвагинальная пункция яичников производится в асептических условиях через 35–36 часов после введения триггера овуляции (чХГ или аГнРГ) под контролем УЗИ под кратковременным внутривенным наркозом.

Этап 3: Оплодотворение ооцитов, полученных при трансвагинальной пункции яичников будет осуществляться либо методом ЭКО, либо с использованием ИКСИ в зависимости от качества, обработанного эякулята.

Этап 4: Витрификация всех полученных эмбрионов.

Этап 5: Терапия эндометриоза матки в течение 1-2 месяцев: аГнРГ в непрерывном режиме, в качестве подготовительной терапии перед переносом размороженных эмбрионов в полость матки, с проведением 3D-УЗИ распространенности диффузного аденомиоза до и после подготовительной терапии.

Этап 6: На фоне десенситизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы аГнРГ проводится заместительная гормональная терапия в рамках подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов (эстрадиола валерат в дозе 6-8 мг в сутки, при достижении М-эхо 8-10 мм и четкой трехслойной структуры, назначается микронизированный прогестерон в дозе 600 мг в день). На 6-й день приема гестагенов будет производиться перенос размороженных эмбрионов в полость матки. Через 14 дней после переноса будет осуществляться определение хорионического гонадотропина человека (β -ХГ) в сыворотки крови. При уровне β ХГч ≥ 20 МЕ/л интерпретировать как положительный результат.

Этап 7: При условии положительного β ХГч через 21 день после ПЭ будет произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки.

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

Пациентки будут участвовать в клинической апробации с момента вступления в программу ЭКО до момента подтверждения или отсутствия беременности. У пациенток, забеременевших в ходе исследования, будет собрана информация по исходу наступившей беременности путем телефонного опроса однократно через 40 недель после наступившей беременности. Срок набора пациентов составит 3 года.

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.

- количество полученных ооцитов
- количество зрелых ооцитов
- количество нормально оплодотворенных ооцитов
- количество и морфология бластоцист
- 3D-УЗИ распространенности диффузного аденомиоза до и после подготовительной терапии
- результат ультразвукового исследования органов малого таза через 21 день после переноса эмбрионов
- соглашение и подпись информированного согласия, в котором указано данное исследование
- идентифицирующая информация о пациентке, последнее участие в клиническом исследовании, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии.

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

13. Критерии включения пациентов.

- Возраст пациенток 18-40 лет.
- Сохранные параметры овариального резерва;
- Регулярный менструальный цикл (21 - 35 дней);
- Нормальный кариотип супругов;
- Антимюллеров гормон (АМГ) > 1,0 нг/мл;
- Получение 3 и более ооцитов;
- Признаки аденомиоза II-III стадии, по результатам трансвагинальной эхографии*;
- Неэффективность попыток ЭКО в анамнезе;
- Возможность проведения оплодотворения методом ЭКО или ИКСИ по результатам исследования спермограмм супругов;
- Подписанное добровольное информированное согласие
- Женский пол

* согласно классификации, описанной в разделе 1.5.2 Клинических рекомендаций «Эндометриоз», 2020г.

14. Критерии невключения пациентов.

- Категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.02.2022 № 46н).
- Противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно Приказу Минздрава России №803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Получение менее 3 зрелых ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников (снижение овариального резерва).

- Пациенты, принимающие длительное время цитотоксические лекарственные препараты.
- Возраст старше 40 лет.
- Наличие тяжелой формы патозооспермии у мужчины (концентрация сперматозоидов менее 1×10^6 /мл; частота прогрессивно-подвижных сперматозоидов более 20%, криптозооспермия, азооспермия, выраженная форма астенозооспермии, тяжелая форма тератозооспермии 99%).
- Наружный генитальный эндометриоз III-IV степени.
- Миомы матки больших размеров.
- Хронический эндометрит.
- Опухолевый и опухолевидный образований яичников.
- Пороки развития гениталий.

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

Пациенты исключаются из клинической апробации в случае:

- отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента.
- желания пациентки добровольно прекратить участие в клинической апробации.
- отсутствие полового партнера/эякулята для проведения программы экстракорпорального оплодотворения.
- нарушения пациентами требований, сформулированных в протоколе клинической апробации.

Все пациентки вправе прекратить участие в настоящей клинической апробации в любое время, по любой причине, определенной или неопределенной, и без санкций или потери пользы, которую пациентка могла бы иначе получить. Исследователь имеет право прекратить участие пациентки в клинической апробации в любое время, если он посчитает, что это необходимо в ее интересах.

Форма завершения клинической апробации должна быть заполнена для всех пациенток, включенных в апробацию. Причина и обстоятельства преждевременного прекращения участия должна быть зафиксирована в индивидуальной регистрационной карте.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар, амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (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
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование				
1.1.	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	4	Отбор пациентов, сбор анамнеза для определения статуса фертильности супружеской пары и возможности проведения программы ВРТ
1.2.	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	3	Оценка овариального резерва и мониторинг фолликулогенеза
1.3.	A11.20.025	Стимуляция суперовуляции	1	Назначение препаратов для стимуляции суперовуляции
Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение				
2.1	B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1	Осмотр врача перед внутривенной анестезией
2.2	B01.003.004.009	Тотальная внутривенная анестезия	1	Анестезия внутривенная
2.3	A11.20.019	Пункция заднего свода влагалища	1	Пункция влагалища для получения доступа к яичникам
2.4	A11.20.019	Получение яйцеклетки	1	Пункция фолликулов для получения ооцит-кумулясных комплексов
2.5	A11.20.026	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1	Оценка степени зрелости ооцитов
2.6	A11.21.001	Сбор образца спермы для исследования	1	Получение эякулята для оплодотворения
2.7	A09.21.001	Микроскопическое исследование спермы	1	Оценка концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов
2.8	A11.20.027	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1	Очищение ооцит-кумулясных

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
				комплексов в гиалуронидазе и выделение зрелых ооцитов для оплодотворения
2.9	A11.30.012	Введение сперматозоида в ооцит	1	Оплодотворение методом ИКСИ отобранными сперматозоидами
2.10	A11.20.028	Культивирование эмбрионов	1	Продленное культивирование эмбрионов до 5-6 суток в инкубаторах
Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода (для контрольной группы 2)				
3.1	A11.20.031.1	Криоконсервация эмбрионов на индивидуальных носителях	8	Замораживание эмбрионов методом витрификации
3.2	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	1	Оценка статуса готовности пациентки к переносу эмбриона.
3.3	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка статуса эндометрия
3.4	A11.20.030	Внутриматочное введение эмбриона	1	Перенос эмбриона в полость матки
Этап 3: Программа переноса размороженных эмбрионов (для группы 1)				
3.1	B01.001.003.1	Подготовка эндометрия и УЗИ мониторинг в программе криопереноса	1	Подготовка эндометрия к переносу размороженного эмбриона
3.2	A11.20.031	Размораживание эмбрионов	1	Перенос эмбриона в полость матки
3.3	A11.20.030	Внутриматочное введение эмбриона	1	Перенос эмбриона в полость матки
Этап 4: Оценка наступления биохимической беременности				
4.1	A09.05.090	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	1	Регистрация беременности либо ее отсутствие
Этап 5: Оценка наступления клинической беременности				
5.1	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка наличия плодного яйца в полости матки

18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке (частота введения препаратов одной группы согласно усредненной частоты предоставления)

№	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
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование									
1.1	Фоллитропин альфа/G03GA Гонадотропины		п/к, в/м	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.2	Менотропины/ G03GA Гонадотропины		в/м, п/к	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.3	Фоллитропин альфа + Лутропин альфа/ G03GA Гонадотропины		п/к	225	1	10	2250	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.4	Корифоллитропин альфа/ G03GA Гонадотропины		п/к	150	1	1	150	мкг	Индукция супер-овуляции
1.5	Ганиреликс/ H01CC Антигонадо- тропин- релизинг гормоны		п/к	0,25	1	4	0,125	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.6	Цетрореликс/ H01CC Антигонадо- тропин- релизинг гормоны		п/к	0,25	1	4	1	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции

№	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
									ЛГ
1.7	Трипторелин/ L02AE Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона		п/к	0,1	1	1	0,2	мг	Индукция супер-овуляции
1.8	Гонадотропин хорионический/ G03GA Гонадотропины		в/м	10000	1	1	10 000	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.9	Хориогонадотропин альфа/ G03GA Гонадотропины		п/к	0,25	1	1	0,25	мг	Индукция супер-овуляции
1.10	Пропофол*/ N01AX Пропопол		в/в	300	1	1	300	мг	Проведение анестезии
1.11	Фентанил*/ N02AB Фентанил		в/в, в/м	0,05	1	1	0,05	мг	Проведение анестезии
1.12	Кетамин*/ N01AX Кетамин		в/в	50	1	1	50	мг	Проведение анестезии
Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода (для группы 2)									
4.1	Прогестерон/ G03DA04 Прогестерон		Интравагинально, перорально	200	3		12000	мг	Поддержка лютеиновой фазы
4.2	Дидрогестерон / G03DA04 Прогестерон		Интравагинально, перорально	10	3	20	600	мг	Поддержка лютеиновой фазы
Этап 3: Перенос размороженных эмбрионов в полость матки. Поддержка посттрансферного периода (для группы 1)									
4.1	Трипторелин/ L02AE Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона		п/к	3,75	1р/4 нед	1-2мес	6,9	мг	Подготовка эндометрия к ПЭ

№	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
4.2	Дидрогестерон / G03DA04 Прогестерон		Интравагинально, перорально	10	3	20	600	мг	Поддержка лютеиновой фазы
4.1	Прогестерон/ G03DA04 Прогестерон		Интравагинально, перорально	200	3		12000	мг	Поддержка лютеиновой фазы

*Лекарственные препараты, используемые в настоящей клинической апробации, будут использованы строго согласно инструкции производителя (в том числе способ введения), применение ЛС должно быть обосновано клинической ситуацией в истории болезни лечащим врачом. Лекарственные препараты группы G03GA Гонадотропины будут использоваться в программах стимуляции суперовуляции в зависимости от клинической ситуации со стороны женщины на усмотрение лечащего врача. Общая доза гонадотропинов в рамках настоящей клинической апробации не должна превышать 3000 МЕ. Триггер овуляции выбирается также лечащим врачом на основании клинической ситуации.

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование			
1.1	180490 Набор для гинекологического исследования	4 шт	Инструментарий для гинекологического осмотра
Этап 2. Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение			
2.1	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
2.2	275260 Пробирка центрифужная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Инструментарий для сбора фолликулярной жидкости и эякулята для оценки параметров сперматогенеза
2.3	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.
2.4	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
2.5	217420 Среда для ЭКО	30 мл	Среды культуральные для подготовки половых клеток к оплодотворению, для процедуры оплодотворения и последующего культивирования эмбрионов человека
2.6	124540 Микропипетка механическая	5 шт	Инструментарий для манипуляций с эмбрионами человека при оплодотворении и культивировании
Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода			
3.1	217420 Среда для ЭКО	1 наб	Набор для культивирования эмбрионов до переноса в полость матки
3.2	124540 Микропипетка механическая	1 шт	Манипуляции с эмбрионами человека при переносе в полость матки
3.3	275350 Набор для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	2 наб	Среды для криоконсервации эмбрионов человека методом витрификации
3.4	275370 Носитель для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	8 шт	Крионосители для замораживания эмбрионов методом витрификации для последующего хранения в условиях жидкого азота
3.5	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Чашка Петри для культивирования эмбрионов перед переносом в полость

			матки
3.6	275360 Катетер/набор для вспомогательных репродуктивных технологий	1 шт	Катетер для переноса эмбриона в полость матки

Иное

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
1	Жидкий азот	5 л	Витрификация эмбрионов человека

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

- Наступление клинической беременности у супружеских пар в программе лечения бесплодия методами ВРТ на 21-й день после переноса эмбриона в полость матки по результатам УЗ-диагностики.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Снижение суммарного числа попыток программ экстракорпорального оплодотворения.
- Частоты неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей на сроке до 12 недель гестации.

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

Оценка показателей эффективности клинической апробации будет происходить по завершении программы лечения бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения после переноса размороженного эмбриона в полость матки и результатов УЗ-исследования. Регистрация эмбриологических критериев будет происходить в стандартном режиме в контрольных точках эмбриогенеза.

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Частота клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (наличие сердцебиения плода(СБ+)/перенос Цель - Не менее 35%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки
2.	Снижение суммарного числа попыток программ экстракорпорального оплодотворения.	Уменьшение на 25%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки

3.	Частота неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей на сроке до 12 недель гестации	Снижение на 50%	До 12 недель беременности
----	---	-----------------	---------------------------

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение (SD), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом равенства/неравенства дисперсий), при необходимости - непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, для сравнения связанных групп - тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера и критерия МакНемара. В случае необходимости будет проведен анализ в подгруппах, результаты которого могут свидетельствовать о различной величине эффекта от лечения в зависимости от различных независимых переменных. При достаточной частоте наблюдаемых исходов может быть проведен многомерный (логистический регрессионный) анализ влияния независимых признаков на возникновение первичных и вторичных исходов. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05. В случае необходимости будет применяться поправка Бонферрони. Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 90% доверительные интервалы.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медпомощь в рамках клинической апробации с целью доказательной

эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

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.

На 2023 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 50 супружеских пар, 2024 г. — 60 супружеских пар; 2025 г. — 60 супружеских пар.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

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 13.08.2015 г. №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 на 1 случай, 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.	Источники сведений о стоимости
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	4	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.2	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	3	1	6000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.3	3D-УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	8000	1	1	8000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.4	Стимуляция суперовуляции	11500	1	1	11500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение						
2.1	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.2	Тотальная внутривенная анестезия	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.3	Трансвагинальная пункция фолликулов яичников	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.4	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.5	Микроскопическое исследование спермы	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак.

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
						В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.6	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.7	Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.8	Введение сперматозоида в ооцит	40000	1	1	40000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.9	Культивирование эмбрионов	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ

Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода

3.1	Криоконсервация эмбрионов на индивидуальных носителях	7000	8	1	56000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.2	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.3	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.4	Внутриматочное введение эмбриона	15000	1	1	15000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
Этап 3: Перенос размороженных эмбрионов в полость матки (Криопротокол). Поддержка посттрансферного периода						
3.1	Подготовка эндометрия и УЗИ мониторинг в программе криопереноса	16000	1	1	16000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.2	Размораживание эмбрионов	9000	1	1	9000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.3	Внутриматочное введение эмбриона	15000	1	1	15000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 4: Оценка наступления биохимической беременности						
5.1	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	950	1	1	950	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 5: Оценка наступления клинической беременности						
6.1	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	2000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
ИТОГО					280 700 руб.	

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

Расчет выполнен по модели пациентки «Женщина, 35 лет, сохраненный овариальный резерв, первичное бесплодие, обусловленное мужским фактором, связанным с нарушениями сперматогенеза»

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 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 + Лутропин альфа/ G03GA Гонадотропины	2610,00	10	26100	1	26100	Сведения из реестра контрактов
2	Цетрореликс/ H01CC Антигонадотропин-релизинг гормоны	9304,75	4	37219	1	37219	Сведения из реестра контрактов
3	Трипторелин/ L02AE Аналоги гонадотропин-релизинг гормона	411,71	35	14409,85	1	14409,85	Сведения из реестра контрактов
4	Гонадотропин хорионический/ G03GA Гонадотропины	2805,00	2	5610	1	5610	Сведения из реестра контрактов
5	Хориогонадотропин альфа/ G03GA Гонадотропины	3 240,00	1	3 240,00	1	3 240,00	Сведения из реестра контрактов
6	Пропофол*/ N01AX Пропопол	519,70	1	519,70	1	519,70	Сведения из реестра контрактов
7	Фентанил/ N02AB Фентанил	220,00	1	220,00	1	220,00	Сведения из реестра контрактов
8	Кетамин/ N01AX Кетамин	184,80	1	184,80	1	184,80	Сведения из реестра контрактов
9	Прогестерон/ G03DA04 Прогестерон	28,6	60	1716,00	1	1716,00	Сведения из реестра контрактов
10	Дидрогестерон/	26,26	20	525,2	1	525,2	Сведения

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 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
	G03DA04 Прогестерон						я из реестра контрактов
ИТОГО							89 744,55

- **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	11025	Сведения из реестра контрактов
ИТОГО						23 232,12

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 395 500,0 рублей. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 170 супружеских пар. Общая стоимость апробации составит 67 235,0 тыс. рублей.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
Стандарт лечения бесплодия методами ВРТ		
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	123,7
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	246,5
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.)	25,3
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	7,9
ИТОГО		395,5

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	50	19 775,0
2024	60	23 730,0
2025	60	23 730,0
Итого:		67 235,0

Директор



Г.Т. Сухих

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой аденомиоза (N97.1, N97.4, N97.8, N97.9; N80.0) путем сегментации цикла ЭКО по сравнению со стандартной программой ЭКО.

Лабораторное обследование пациентки

Сывороточная концентрация гормонов	
ФСГ (МЕ/л)	
АМГ (нг/мл)	

Дата трансвагинальной пункции	
Дата рождения женщины	
Дата рождения мужчины	

Показатели спермограммы в день трансвагинальной пункции:

Показатель	Значения
Концентрация сперматозоидов, млн в 1 мл	
% сперматозоидов с прогрессивным движением PR%	
Морфология: нормальных форм, %	

Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

Число полученных зрелых ооцитов (стадия МII)	
--	--

Характеристика эмбриогенеза

Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения (2PN2PB)	
День 5. Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-6 сутки культивирования (суммарно)	
Число бластоцист класса AA	
Число бластоцист класса AB, BA	
Число бластоцист класса BB	
Число эмбрионов, остановившихся в развитии на ранних этапах эмбриогенеза (в том числе бластоцист CC, BC, CB)	

3-D УЗИ до лечения аденомиоза:

Показатель	Значения
Объем матки (см ³)	
Ширина и контуры соединительной зоны	
Толщина эндометрия (мм)	

3-D УЗИ после завершения лечения аденомиоза:

Показатель	Значения
Объем матки (см ³)	
Ширина и контуры соединительной зоны	
Толщина эндометрия (мм)	

2-D УЗИ в программе криоперенос:

Показатель	Значения
Размеры матки (мм)	
Толщина эндометрия в день назначения ЗГТ (мм)	
Толщина эндометрия в день переноса эмбриона (мм)	

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

Перенос эмбрионов в полость матки (1 – состоялся, 0 – отмена переноса)

Причина отмены переноса

- 1 - Аномальное оплодотворение
- 2 - Высокий риск развития СГЯ
- 3 - Патология эндометрия
- 4 - Неудовлетворительное качество ооцитов
- 5 - Неудовлетворительное качество эмбрионов
- 6 - Ооциты не получены
- 7 - Соматические заболевания
- 8 – Овуляция фолликулов, отмена ТВП
- 9 – Абсолютная анеуплоидия эмбрионов

Результат участия пациентов в клинической апробации

- Проведен перенос эмбрионов в полость матки
 - Клиническая беременность достигнута
 - Беременность отсутствует
- Пациенты исключены из клинической апробации по следующим причинам:
 - Отсутствие зрелых/пригодных для оплодотворения ооцитов в день трансвагинальной пункции.
 - Отсутствие зигот 2PN2PB на 1 день культивирования.
 - Отсутствие эмбрионов удовлетворительного качества на 5 сутки культивирования.
 - Риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.
 - Патология эндометрия, выявленная в день переноса эмбрионов (5 день культивирования).
 - Соматическое заболевание со стороны женщины, препятствующее переносу эмбриона в полость матки.
 - Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента.
 - Желание пациентки добровольно прекратить участие в клинической апробации.
 - Нарушения пациенткой требований, сформулированных в протоколе клинической апробации, предъявляемых со стороны организаторов.

Исходы программы ЭКО:

Показатель	Значения
Результат ХГЧ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки (Ед/л)	
Клиническая беременность, данные УЗИ	
Исход наступившей беременности	

**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 повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток репродуктивного возраста с диффузной формой аденомиоза (N97.1, N97.4, N97.8, N97.9; N80.0) путем сегментации цикла ЭКО по сравнению со стандартной программой ЭКО» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«__» февраля 2023 г