

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

Идентификационный №\_\_\_\_\_  
Дата «\_\_\_» августа 2015 г.

**I. Паспортная часть**

**1. Название аprobируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод).**

Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения путем применения новой эмбриологической методики вспомогательного хетчинга (полное удаление зоны пеллюцида).

**2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической аprobации).**

«Научный 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 аprobации.**

*Калинина Елена Анатольевна* — доктор медицинских наук, доцент, заведующий Отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия.

*Макарова Наталья Петровна* — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник Отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия.

**II. Обоснование клинической аprobации метода**

**4. Аннотация метода.**

Преимплантационные эмбрионы человека ранних стадий развития окружены оболочкой, которая носит название зона пеллюцида (блестящая оболочка). Для осуществления имплантации эмбрион человека внутри полости матки должен освободиться от блестящей оболочки, чтобы клетки трофэктодермы вступили в непосредственный контакт с люминальным эпителием эндометрия. Выход эмбриона из блестящей оболочки обозначают термином хетчинг (от англ. *hatching* — «вылупление»). В условиях *in vitro* хетчинг происходит на 5–6-й день развития путем разрыва оболочки и выхода бластоциты через образовавшуюся щель. Разрыв оболочки связан с двумя факторами: 1) клетки трофэктодермы выделяют протеолитический

фермент катепсин, растворяющий участок зоны пеллюцида, 2) бластоциста увеличивается в размерах и механически разрывает зону пеллюцида. Однако ряд фактов указывает на то, что в условиях *in vivo* могут действовать дополнительные факторы, приводящие к растворению блестящей оболочки, что способствует более быстрому и эффективному хетчингу. Однако далеко не все бластоциты способны осуществить хетчинг, даже если зона пеллюцида надорвана. Бластоциста затрачивает определенное время (от нескольких часов до суток), чтобы выбраться из надорванной оболочки. Длительный или неудачный хетчинг может быть фактором, снижающим частоту наступления беременности в программах экстракорпорального оплодотворения.

Наибольшее распространение в практике проведения программ экстракорпорального оплодотворения получили методы лазерного или механического надсечения блестящей оболочки. Реже используется химический хетчинг — «выжигание» отверстия с помощью кислого раствора Тироде. Перечисленные методы обладают двумя недостатками: 1) оболочка лишь надсекается, и бластоцисте предстоит выйти из оболочки самостоятельно, затрачивая на это время; 2) отверстие в оболочке производят в случайном месте, в то время как при естественном хетчинге трофоэктодерма выделяет катепсин с абэмбрионального конца, механизм выхода из оболочки предполагает выход бластоциты абэмбриональным концом вперед. Такой метод проведения вспомогательного хетчинга несет большой риск разрыва клеток эмбриобласта и приводит к формированию многоплодных беременностей.

Принципиально иным подходом к вспомогательному хетчингу является полное удаление блестящей оболочки. Преимуществом является то обстоятельство, что бластоциста оказывается полностью свободной от блестящей оболочки и не тратит время на выплление. При таком виде вспомогательного хетчинга не происходит механического разделения клеток, формирующих эмбрион, что позволит проводить профилактику монозиготных близнецов в программах экстракорпорального оплодотворения при переносе одной морфологически нормальной бластоцисты. Бластоциста без блестящей оболочки сразу после ее переноса в полость матки контактирует с клетками эндометрия во время окна имплантации, что способствует успешному наступлению беременности.

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

Новая эмбриологическая методика вспомогательного хетчинга (полное удаление зоны пеллюцида) позволит увеличить частоту наступления беременности в программах лечения бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения на 3-5% (согласно опубликованным данным). Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациенток, включенных в исследование. Процедура нового вида

вспомогательного хетчинга занимает у клинического эмбриолога не более 10 минут, что не приводит к значительному увеличению продолжительности программы экстракорпорального оплодотворения.

Метод полного удаления зоны пеллюцида является результативным, при этом объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи увеличивается незначительно по сравнению со стоимостью всей программы лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи пациентке, остается неизменным. Согласно опубликованным данным, метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

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

Лечение мужского и женского бесплодия с применением новой эмбриологической методики проводят 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 №107н от 30 августа 2012 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».

В рамках лечения бесплодия методами ВРТ будет апробирована новая методика вспомогательного хетчинга, которая увеличит частоту наступления клинических беременностей и поможет снизить частоту монозиготных многоплодных беременностей при селективном переносе одной бластоцисты в программах ВРТ.

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

Применение вспомогательного хетчинга увеличивает частоту наступления клинических беременностей у пациенток программ ВРТ, особенно у пациенток с неблагоприятным прогнозом (ASRM, 2014).

Эмбрионы, полученные в циклах стимуляции суперовуляции, развиваются более медленно в условиях *in vitro*, по сравнению с *in vivo* (ASRM, 2014). Эмбрионы, культивируемые *in vitro*, потенциально могут иметь более низкую частоту самостоятельного хетчинга, и, как следствие, имплантации (Jelinkova L. et al, 2003; Balaban B. et al., 2002). Утолщение блестящей оболочки эмбриона может быть связано с условиями культивирования эмбриона или базальными характеристиками пациенток

(возраст, гормональный профиль). Толщина зоны пеллюцида эмбриона отрицательно коррелирует с частотой имплантации, если вспомогательный хетчинг не применялся (Carney S.K., 2013). Более поздний самостоятельный хетчинг может быть одной из причин негативных исходов программ ВРТ вследствие асинхронности процессов созревания эндометрия и выхода эмбриона из оболочки в полости матки (Vajta G, 2010).

Согласно данным Кохрановского обзора (Carney SK, 2013), применение дополнительного хетчинга является безопасным методом, который увеличивает частоту наступления беременности и живорождений. Однако, по данным литературы, применение лазерного хетчинга может способствовать появлению монозиготных двоен при селективном переносе одного эмбриона. Именно поэтому следует проводить полное удаление зоны пеллюцида для снижения частоты многоплодных беременностей после лечения бесплодия в программах ВРТ.

**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).**

- Role of assisted hatching in in vitro fertilization: a guideline American Society for Reproductive Medicine (ASRM, 2014).
- Carney SK, Das S, Blake D, Farquhar C, Seif MM, Nelson L. Assisted hatching on assisted conception (in vitro fertilization (IVF) and intracytoplasmic sperm injection (ICSI)) (Cochrane Review). 2013 **IF=5.94**.
- Balaban B., Urman B., Alatas C., Mencan R., Munnu A., Isiklak A. A comparison of four different techniques of assisted hatching. Hum Reprod. 2002 May;17(5):1239-43 **IF=4.569**.
- Jelinkova L., Pavelkova J, Strehler E et al. Improved implantation rate after chemical removal of the zona pellucida. Fertil Steril. 2003 Jun;79(6):1299-303 **IF=4.590**.
- Vajta G, Rienzi L, Bavister BD. Zona-free embryo culture: is it a viable option to improve pregnancy rates? Reprod Biomed Online. 2010 Jul;21(1):17-25 **IF=3.015**.

**9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и утвержденными нормативными требованиями по применению вспомогательных репродуктивных технологий для лечения мужского и женского бесплодия.

### **III. Цели и задачи клинической аprobации**

#### **10. Детальное описание целей и задач клинической аprobации.**

**Цель клинической аprobации** — повышение частоты наступления беременности и снижение частоты многоплодных беременностей при селективном переносе одного эмбриона в полость матки в программах экстракорпорального оплодотворения на основании принципиально нового подхода к выполнению вспомогательного хетчинга у эмбрионов на стадии бластоцисты.

#### **Задачи исследования:**

- Проанализировать частоту имплантации и частоту наступления клинической беременности у пациенток при переносе бластиц с полным удалением зоны пеллюцида.
- Определить эффективность программ экстракорпорального оплодотворения зависимости от типа проведенного хетчинга.
- Снизить частоту наступления многоплодной монохориальной беременности у пациенток с новым видом вспомогательного хетчинга.

### **IV. Дизайн клинической аprobации**

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

Согласно данным Кохрановского обзора, применение дополнительного хетчинга является безопасным методом, который увеличивает частоту наступления беременности и живорождений. Однако, по данным литературы, применение лазерного хетчинга может способствовать появлению монозиготных двоен при селективном переносе одного эмбриона.

#### **12. Описание дизайна клинической аprobации должно включать в себя:**

##### **12.1 Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической аprobации;**

*Основные оцениваемые параметры клинической аprobации:*

- Частота имплантации и частота наступления клинической беременности.
- Частота наступления многоплодной и многоплодной монохориальной беременности у пациенток в группах сравнения.

*Дополнительные оцениваемые параметры клинической аprobации:*

- Частота неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей до 12 нед гестации в группах сравнения.
- Частота внemаточных беременностей в группах сравнения.

- Количество случаев повреждения эмбрионов при выполнении вспомогательного хетчинга.

## 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 — пациентки в программах ЭКО, которым будет осуществлен перенос бластоцисты после полного удаления зоны пеллюцида.

• Группа 2 — пациентки в программах ЭКО, которым будет осуществлен перенос бластоцисты после проведения лазерного хетчинга.



## 12.3 Описание метода, инструкции по его проведению;

Клиническая апробация будет проводиться согласно *следующей схеме*:

- Визит 1: Отборочный этап и включение в исследование будет проходить на 5-е сутки после трансвагинальной пункции яичников в день переноса эмбрионов. В исследование будут включены пациентки, имеющие не менее одной бластоцисты класса А (по оценке внутренней клеточной массы) для переноса в полость матки. Пациентки, подписавшие форму информированного согласия, будут оценены на соответствие критериям отбора для участия в исследовании. Они пройдут физикальное обследование, включая измерение показателей жизненно важных функций, сбор анамнеза и данных о сопутствующем лечении, трансвагинальное ультразвуковое обследование с измерением толщины и структуры эндометрия. Поддержка посттрансферного периода будет произведена по стандартному протоколу с использованием микронизированного прогестерона 600 мг/сут.

- Визит 2: Через 21 день после переноса эмбриона будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки.

- Визит 3: Через 35 дней после переноса эмбрионов будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации сердцебиения плода.

- Ведение пациенток во время беременности будет осуществляться по обычной программе наблюдения беременности до дня родов. После родов будет сделан телефонный звонок для регистрации пола, веса и роста рожденного ребенка (детей), а также времени родов (неделя беременности).

*Описание метода.* Полное удаление зоны пеллюцида или лазерный вспомогательный хетчинг будет произведен в день переноса эмбрионов в полость матки с помощью микроманипуляционной техники (инвертированный микроскоп высокого разрешения, лазерная пушка, микроинъекторы). Перенос эмбрионов в полость матки будет осуществляться на 5-е сутки культивирования эмбрионов.

#### **12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов 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 до момента подтверждения беременности или ее отсутствия. Протокол клинической апробации предусматривает 6-8 амбулаторных посещений и госпитализацию в дневной стационар в течение 28 дней.

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. В 2015 году планируется набор не менее 100 супружеских пар.

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

- морфология бластоцисты,
- тип проведенного хетчинга,
- результат ультразвукового исследования органов малого таза через 21 день после переноса эмбрионов,
- результат ультразвукового исследования органов малого таза через 35 дней 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,
- жизненно важные показатели, рост, масса тела.

## **V. Отбор и исключение пациентов, в клинической аprobации участвующих в клинической аprobации**

### **13. Критерии включения пациентов.**

- селективный перенос в полость матки одной морфологически нормальной бластоцисты класса А (по оценке внутренней клеточной массы).
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

### **14. Критерии невключения пациентов.**

- Противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно приложению №2 Приказа Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Наличие тяжелой формы патозооспермии у мужчины (концентрация сперматозоидов менее  $3 \times 10^6/\text{мл}$ , наличие менее 4% морфологически нормальных сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, а также азооспермия).
- Получение менее 3 ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников (истощение овариального резерва).

### **15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (т.е. основания прекращения применения аprobируемого метода).**

Пациенты исключаются из клинической аprobации в случае:

- отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной аprobации со стороны пациента,
- желания пациентки добровольно прекратить участие в клинической аprobации,
- нарушения пациенткой требований, сформулированных согласно протоколу клинической аprobации, предъявляемых со стороны организаторов.

Все пациентки вправе прекратить участие в настоящей клинической аprobации 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 аprobации в любое время, если он посчитает, что это необходимо в ее интересах. Форма завершения клинической аprobации должна быть заполнена для всех пациенток, включенных в аprobацию.

Причина и обстоятельства преждевременного прекращения участия должна быть зафиксирована в индивидуальной регистрационной карте.

Так как часть участниц клинической аprobации по ее окончании являются беременными, информация об исходах беременности будет собрана и проанализирована за исключением случаев отказа пациентки от предоставления такой информации.

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации**

### **16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.**

Вид – медицинская помощь в рамках клинической аprobации

Форма – плановая медицинская помощь

Условия – дневной стационар

### **17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).**

В рамках клинической аprobации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 27 декабря 2011 года №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», а также Приказа Минздрава №556н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ».

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	1
Исследование уровня свободного тироксина (T4) сыворотки крови	1
Исследование тиреотропина сыворотки крови	1
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови	1
Исследование уровня прогестерона в крови	2
Определение уровня антимюллерова гормона в крови	1
Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1
Определение основных групп крови (A, B, 0)	1
Определение резус-принадлежности	1
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита B ( <i>HBeAg Hepatitis B virus</i> ) в крови	1
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту C ( <i>Hepatitis C virus</i> ) в крови	1
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1	1

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
( <i>Human immunodeficiency virus HIV 1</i> ) в крови	
Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2	1
( <i>Human immunodeficiency virus HIV 2</i> ) в крови	
Определение антител к бледной трепонеме ( <i>Treponema pallidum</i> ) в крови	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Анализ мочи общий	1
Микроскопическое исследование спермы	2
Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови	1
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога с ультразвуковым исследованием яичников для оценки овариального резерва	1
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	7
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Аnestезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
Стимуляция суперовуляции	1
Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1
Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1
Культивирование эмбриона	1
Забор ооцитов с использованием эндовидеотехники	1
Сбор образца спермы для исследования	1
Получение яйцеклетки	1
Введение сперматозоида в ооцит	1
Внутриматочное введение эмбриона	1
Вспомогательный хетчинг	1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	2

## **18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения**

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

Наименование медицинского изделия, инструмента (МИ)	Ед. измерения	Кол-во
Чашка Петри стерильная 35x10 мм	шт	10
Микрокапилляры для стриппера 275 мкм	шт	5
Микрокапилляры для стриппера 130 мкл	шт	5
Перчатки диагностические без талька стерильные, нитриловые	пар	26
Стерильные наконечники к микродозатору одноканальному 20-200мкл	шт	4
Газовая смесь для инкубаторов СО2	л	1,2
Шапочка медицинская	шт	4
Бахилы из нетканного материала	пар	4
Маска медицинская	шт	4
Салфетки для дезинфекции поверхности микроскопов	шт	15
Комплект пипеток	шт	50
4-луночный планшет для культивирования эмбрионов	шт	10
Стерильные пробирки типа Эппendorф (200 мкл)	шт	5
Игла для удержания бластроцисты во время проведения вспомогательного хетчинга	шт	5
Маркер для маркировки культуральных планшетов	шт	1
Планшет для выполнения ИКСИ	шт	2
Планшет культуральный 4-хлуночный для культивирования эмбрионов	шт	2
Наконечники типа стриппер для переноса эмбрионов	шт	5
Наконечники стерильные для автоматической пипетки (1000 мкл)	шт	30
Катетер для переноса эмбрионов в полость матки	шт	1
Шприц для переноса эмбрионов в полость матки с затвором Льюэра	шт	1
Пинцет тупоконечный 250 мм	шт	2
Зеркало «Куско» №1, круглое, одноразовое	шт	2
Термобумага для УЗИ-принтера	см	20

Наименование медицинского изделия, инструмента (МИ)	Ед. измерения	Кол-во
Пеленка 50x70	шт	2
Ватные шарики 28мм №100	шт	5

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

Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	МЕ	150	2400
Фоллитропин бета	МЕ	150	2400
Кориболлитропин альфа	МЕ	150	150
Урофоллитропин	МЕ	150	2400
Менотропины	МЕ	150	2400
Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	МЕ	150/75	2400/1200
Прогестерон	мг	600	12000
Прогестерон	мг	90	2520
Гонадотропин хорионический	МЕ	10000	10000
Хориогонадотропин альфа	мг	0,25	0,25
Эстрадиола валерат	мг	6	120
Дидрогестерон	мг	60	1200
Ганиреликс	мг	0,25	1
Цетрореликс	мг	0,25	1
Трипторелин	мг	0,1	2,1
Гозерелин	мг	3,6	3,6
Пропофол	мг	300	300
Фентанил	мг	0,05	0,05
Кетамин	мг	50	50

**Иное**

Наименование	Единицы измерения	Кол-во
Культуральная среда для оплодотворения ооцитов и подготовки спермы к оплодотворению, сертифицированная для экстракорпорального оплодотворения	мл	25 мл
Культуральная среда для манипуляций с эмбрионами человека, сертифицированная для использования в экстракорпоральном	мл	15 мл

Наименование	Единицы измерения	Кол-во
оплодотворении		
Масло минеральное для культивирования эмбрионов человека, сертифицированное для экстракорпорального оплодотворения	мл	15 мл
Среда для выполнения ферментативного удаления зоны пеллюцида эмбриона человека, сертифицированная для использования в ЭКО	мл	5 мл
Гель для ультразвукового исследования	мл	2 мл

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

- Увеличение частоты имплантации и частоты наступления клинической беременности.
- Снижение частоты наступления многоплодной и многоплодной монохориальной беременности у пациенток в группах сравнения.

По данным Кохрановского обзора, опубликованного в 2012 году, частота наступления беременности при применении вспомогательного хэтчинга в 1,3 раза выше по сравнению с контрольной группой.

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

- Снижение суммарного числа попыток программ экстракорпорального оплодотворения.
- Анализ частоты неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей на сроке до 12 нед гестации.

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

Через 21 день после переноса эмбриона будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки. Через 35 дней после переноса эмбрионов будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации сердцебиения плода. Ведение пациенток во время беременности будет осуществляться по обычной программе наблюдения беременности до дня родов. После родов будет сделан телефонный звонок для регистрации пола, веса и роста рожденного ребенка (детей), а также времени родов (неделя беременности).

## **VIII. Статистика**

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

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

**23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медпомощь в рамках клинической аprobации с целью доказательной эффективности аprobируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической аprobации.**

В исследование планируется включить 400 пациенток для получения статистически значимых результатов (согласно рассчитанному уровню достоверности 95%). Точный объем выборки будет рассчитан при получении данных о 60% запланированного объема выборки.

На 2015 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической аprobации у 100 супружеских пар, 2016 г. — 150 супружеских пар; 2017 г. — 150 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 аprobации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России.

**25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации**

Общая стоимость аprobации метода в одном случае составляет 220,8 тыс. руб. Планируемое количество случаев аprobации — 400. Общая стоимость аprobации составит 88 320 тыс. руб.

В том числе в 2015 году — 100 супружеских пар на сумму 22 080 тыс. руб., в 2016 году — 150 супружеских пар на сумму 33 120 тыс. руб., в 2017 году — 150 супружеских пар на сумму 33 120 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	101,1
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантны, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	86,0
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической аprobации на одного пациента	0,0
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.),	33,7
4а	в том числе расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической аprobации	10,6
		<b>220,8</b>

Директор

«14» августа 2015 г.

Г.Т. Сухих

