

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 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru secretariat@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения с помощью новой эмбриологической технологии культивирования эмбрионов человека с применением механической микровибрации.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	400

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 18 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 10 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

« _____ » _____ 2019 г.

М.П.



Е.Г. Сухих

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата «___» _____ 2019 г.

I. Паспортная часть

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

Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения с помощью новой эмбриологической технологии культивирования эмбрионов человека с применением механической микровибрации.

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

ФГБУ «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.

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

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

Долгушина Наталья Витальевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель Службы научно-организационного обеспечения, заместитель директора по науке.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Цель всех процедур, включенных во вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) — увеличение процента имплантации, наступление беременности и рождение здорового ребенка. Методы ВРТ используются для лечения бесплодия (как женского, так и связанного с фактором мужского бесплодия, код по МКБ-10 N97). Поскольку условия развития эмбриона в программах ВРТ отличаются от условий, в которых развивается эмбрион в

организме женщины, большое внимание уделяется подбору оптимальных параметров культивирования эмбрионов для получения blastocyst отличного качества и повышения эффективности программ ВРТ при селективном переносе одного эмбриона в полость матки.

В естественных условиях оплодотворение и преимплантационное развитие эмбриона происходит в маточной трубе. В это время эмбрион находится в постоянном движении за счет перистальтических сокращений мышечной стенки маточной трубы и биения ворсинок слизистой оболочки трубы. В естественных условиях эмбрион находится под постоянным воздействием вибрации с частотой до 20 Гц (Isachenko et al., 2010). При культивировании эмбрионов человека в программах ВРТ применение механической микровибрации поможет приблизить условия культивирования к естественным условиям развития эмбриона в организме женщины (Isachenko et al., 2011).

Положительные эффекты применения механической микровибрации при культивировании эмбрионов заключаются также в мягком перемешивании культуральной среды, что позволяет увеличить поступление питательных веществ, содержащихся в культуральной среде, к развивающемуся эмбриону с одновременным удалением токсичных метаболитов и побочных продуктов жизнедеятельности, что позволяет создать оптимальное микроокружение при культивировании эмбриона человека.

Применение систем культивирования с использованием механической микровибрации позволяет не только положительно влиять на способность эмбриона к формированию blastocyst (Matsuura et al, 2010), но также повысить вероятность наступления беременности (Isachenko et al., 2010), особенно у пациенток старшего репродуктивного возраста (Isachenko et al., 2016), у которых зачастую не удается достичь беременности в классических программах ВРТ.

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

Новая эмбриологическая методика культивирования эмбрионов человека с применением механической микровибрации позволит увеличить частоту наступления беременности в программах лечения бесплодия методами ВРТ. Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациенток, включенных в исследование. 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 система культивирования эмбрионов человека с применением механической микровибрации, которая позволит увеличить частоту наступления клинических беременностей у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО в анамнезе. При этом снизятся общие затраты на рождение здорового ребенка при использовании программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки.

Новизна метода заключается в использовании принципиально нового подхода к системе культивирования, который активно и с успехом используется в клиниках ЭКО Европы и Америки, однако в Российской Федерации в настоящий момент не представлен. По сравнению со стандартным культивированием, механическая вибрация позволит увеличить поступление питательных веществ, содержащихся в культуральной среде, к развивающемуся эмбриону с одновременным удалением токсичных метаболитов и побочных продуктов жизнедеятельности, что позволяет создать оптимальное микроокружение при культивировании эмбриона человека.

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

По данным современных исследований, выполненных на большой выборке, применение микровибрации с частотой 44 Гц по 5 секунд с интервалом покоя 60 минут в программах ВРТ способствует повышению частоты живорождения у пациенток 30 лет и старше (Isachenko et al., 2016). В исследовании было проанализировано влияние микровибрации не только на преимплантационное развитие эмбриона, но и на частоту наступления беременности при переносе эмбрионов в программах ВРТ. Была использована микровибрация с частотой 20 Гц и продолжительностью 5 секунд с интервалом покоя 1 час. Исследователи показали, что механическая активация ооцитов/эмбрионов с использованием микровибрации по 5 секунд

с интервалом покоя 30 или 60 минут или по 10 секунд с интервалом покоя 60 минут приводит к значимому увеличению частоты формирования бластоцисты по сравнению с группой контроля.

В исследовании Isachenko E., *et al.* (2010) было показано, что применение нового способа культивирования эмбрионов приводило к увеличению числа эмбрионов отличного и хорошего качества при оценке на 2-е и 3-и сутки культивирования (на 14 и 22%, соответственно), повышению вероятности успешного формирования бластоцисты на 18% и снижению вероятности остановки эмбриона в развитии. Кроме того, применение системы культивирования с использованием микровибрации позволило повысить вероятность наступления беременности с 50% до 80% и с 36% до 73% при переносе эмбрионов 3-х и 5-х суток культивирования, соответственно.

В другом исследовании авторы использовали прибор, позволяющий осуществлять микровибрацию одновременно по трем осям с различным ускорением и частотой 42,4 Гц по 5 секунд с интервалом покоя 60 минут. В исследовании были включены как мышинные, так и человеческие эмбрионы, полученные путем оплодотворения ооцитов пациенток с «бедным» овариальным ответом. Оказалось, что применение систем культивирования с использованием микровибрации значительно улучшает качество мышинных эмбрионов, в то время как качество эмбрионов человека изменяется незначительно. Это может быть связано с меньшей чувствительностью эмбрионов человека к физическому воздействию из-за большей толщины блестящей оболочки. Однако уровень наступления клинической беременности был значимо выше в группе применения микровибрации по сравнению с группой контроля (21,1% по сравнению с 11,3%), что свидетельствует о положительном влиянии микровибрации на потенциал развития эмбрионов человека в программах ВРТ. При этом следует отметить, что никаких негативных рисков на эмбрионы новая эмбриологическая методика не несет.

Риски для пациентов при использовании методов экстракорпорального оплодотворения (в том числе при трансвагинальной пункции и стимуляции суперовуляции) остаются прежними. Дополнительных рисков для пациентов применение механической микровибрации при культивировании эмбрионов не выявлено.

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).

- Matsuura K., Hayashi N., Kuroda Y., et al. Improved development of mouse and human embryos using a tilting embryo culture system. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20(3): 358–364. **IF=2,796**

- Isachenko V., Maettner R., Sterzik K., et al. In-vitro culture of human embryos with mechanical micro-vibration increases implantation rates. *Reprod Biomed Online*. 2011; 22(6): 536–544. **IF=2,796**
- Hur Y.S., Park J.H., Ryu E.K., et al. Effect of micro-vibration culture system on embryo development. *J Assist Reprod Genet*. 2013; 30(6): 835–841. **IF=1,858**
- Hur Y.S., Ryu E.K., Yoon S.H., et al. Comparison of static culture, micro-vibration culture, and micro-vibration culture with co-culture in poor ovarian responders. *Clin Exp Reprod Med*. 2016; 43(3): 146. **IF=1,63**
- Isachenko V., Sterzik K., Maettner R., et al. In vitro micro-vibration increases implantation rate after embryonic cell transplantation. *Cell Transplant*. 2016; [Epub]: 1–17. **IF=3,395**

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 Минздрава России от 10.07.2019г. №433н «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 01.11.2012 №572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации — практическое применение системы культивирования эмбрионов с использованием механической микровибрации для улучшения исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с бесплодием в анамнезе.

Задачи исследования:

- Сравнить культивирование эмбрионов человека в условиях механической микровибрации и классическое культивирование в программах лечения бесплодия методами ВРТ.
- Сравнить развитие эмбрионов человека *in vitro* в двух системах: классическая и с применением механической микровибрации по обозначенным эмбриологическим критериям.

- Проанализировать и сравнить частоту имплантации и частоту наступления клинической беременности у пациенток при переносе эмбрионов в полость матки.
- Сравнить клиническую эффективность программ экстракорпорального оплодотворения зависимости от типа культивирования эмбрионов.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Согласно последним литературным данным (Isachenko V. et al., 2016; Nur Y. et al., 2013), применение систем культивирования с использованием механической вибрации улучшает эффективность лечения бесплодия методами ВРТ, особенно у пациенток старшего репродуктивного возраста и пациенток с бедным овариальным ответом. Улучшаются качественные характеристики эмбрионов, повышается частота имплантации).

Культивирования эмбрионов в условиях механической микровибрации достаточно просто проводить, это не требует от клинического эмбриолога специфических дополнительных навыков и не усложняет проведение программы ВРТ. Это хорошая альтернатива для оптимизации системы культивирования эмбрионов человека. Данная техника приближает условия культивирования к условиям, в которых эмбрион находится *in vivo* в организме матери, улучшает биохимическое микроокружение эмбриона, улучшает качество эмбрионов, что в конечном итоге улучшает результативность программ ЭКО.

12. Описание дизайна клинической апробации 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 бластуляции эмбрионов человека при различных техниках культивирования (классическое и с применением механической микровибрации)
- Частота имплантации и частота наступления клинической беременности в зависимости от типа культивирования.

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации:

- Частота биохимических беременностей в группах сравнения.
- Частота внематочных беременностей в группах сравнения.

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

Группа 1 (основная группа) – пациентки в возрасте 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий, культивирование эмбрионов у которых проводят в условиях микровибрации.

Группа 2(группа сравнения) – пациентки в возрасте 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий, культивирование эмбрионов у которых проводят в классических условиях.

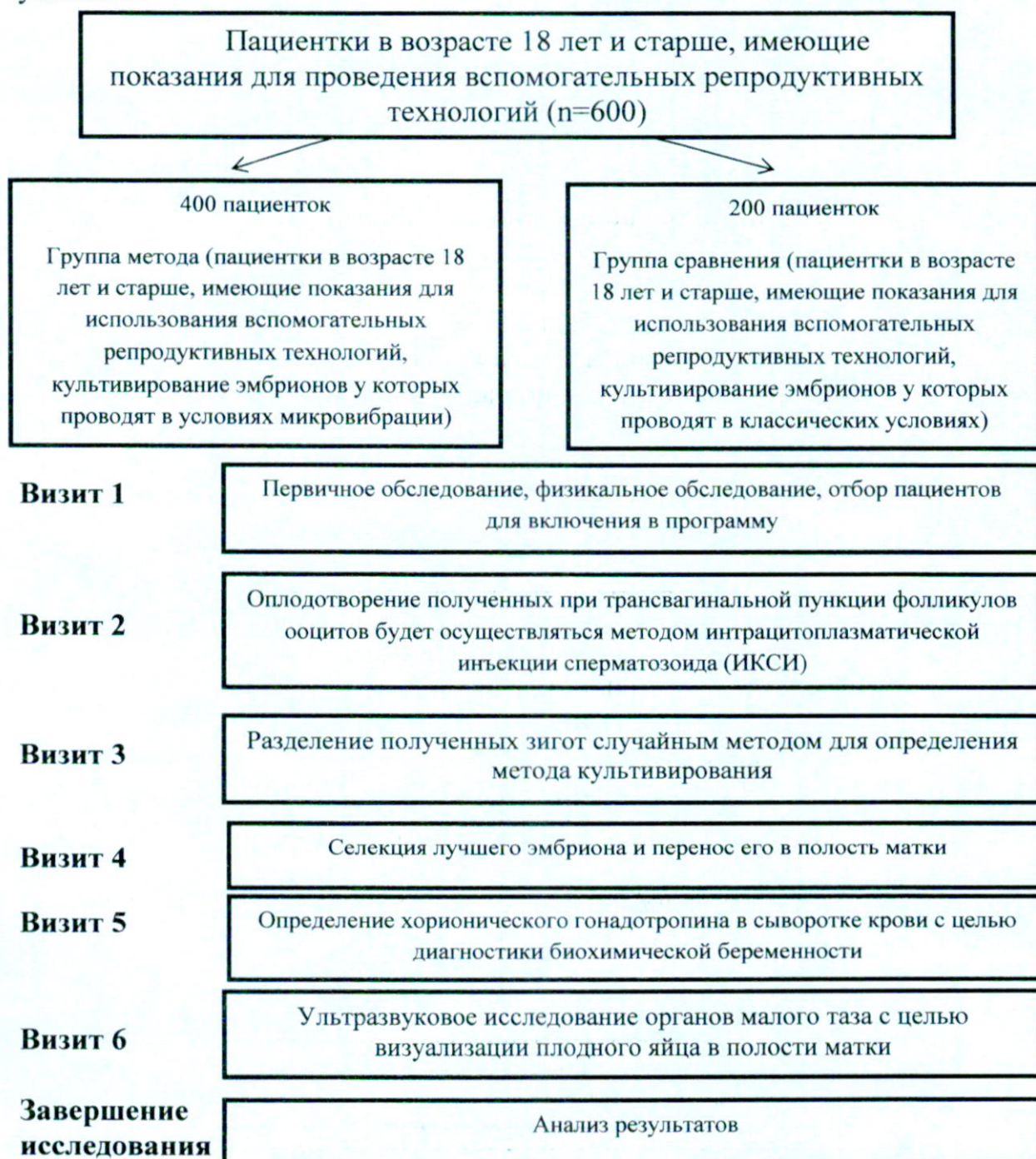
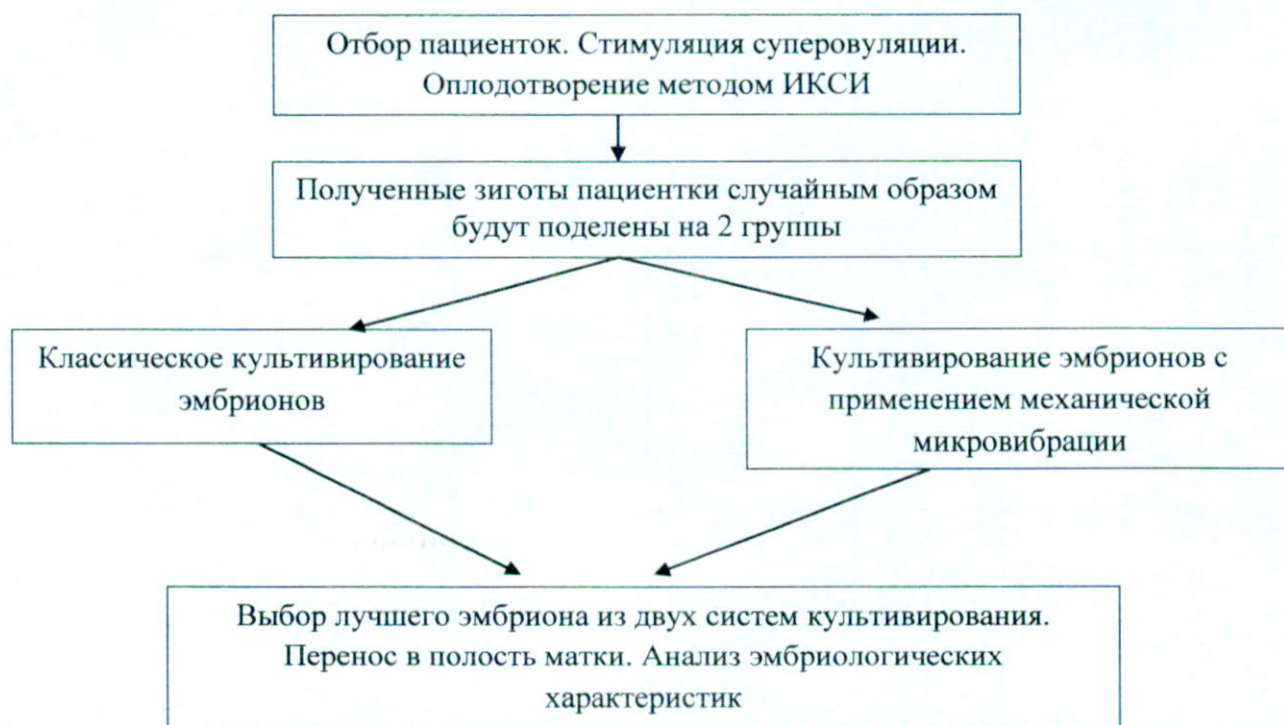


Схема исследования

Этап 1. Сравнение эмбриологических критериев культивирования различных типов



Этап 2. Сравнение клинических показателей при различных методах культивирования



Согласно принципам доказательной медицины, на этапе 1 группой сравнения будут служить зиготы одной и той же супружеской пары.

В случае если группы сравнения по клиническим показателям будут отличаться более чем на 30%, пациентки будут набираться ретроспективно случайным образом из базы данных.

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению;

Клиническая апробация будет проводиться согласно *следующей схеме*.

Этап 1: Отборочный этап и включение в исследование. Отбор пациенток будет осуществляться на этапе вступления пациентки в программу ЭКО. Пациентки, включенные в программу ЭКО, обследуются согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». В зависимости от данных пациентки назначается стимуляция суперовуляции, проводится пункция фолликулов и получение ооцитов в условиях внутривенной анестезии.

Этап 2: Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов будет осуществляться методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Этап 3: На день 1 после оплодотворения все полученные зиготы будут случайным образом разделены на две группы. Группа 1 — классическое культивирование до 5 суток развития. Группа 2 — культивирование до 5 суток развития с воздействием микровибрации частотой 42 Гц по 5 секунд с интервалом покоя 1 час.

Этап 4: На день 5 культивирования будет осуществлен выбор лучшего эмбриона по морфологическим критериям из двух групп культивирования. Перенос одного эмбриона в полость матки. Поддержка посттрансферного периода будет произведена по стандартному протоколу с использованием микронизированного прогестерона 600 мг/сут.

Этап 5: Через 14 дней после переноса эмбрионов будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение хорионического гонадотропина человека (β -ХГ) и диагностирована или не диагностирована биохимическая беременность.

Этап 6: Через 21 день после переноса эмбриона будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки.

Этап 7: Визит 3: Через 35 дней после переноса эмбрионов будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации сердцебиения плода.

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. Период наблюдения за одной пациенткой в среднем составляет 40 дней. Минимальный срок наблюдения — 30 дней, максимальный — 60 дней. Срок набора пациентов составит 3 года.

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 полученных при различных системах культивирования бластоцист.
- Частота бластуляции в группах сравнения.
- 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.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

- Возраст пациенток 18 лет и старше.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Уровень антимюллерова гормона (АМГ) в крови женщины больше или равно 1 нг/мл на 2-3 день менструального цикла.
- Получение не менее 2 ооцитов в день трансвагинальной пункции фолликулов.
- Присутствие живых сперматозоидов в эякуляте у партнера.

14. Критерии невключения пациентов.

- Категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации (приказ №433 н):
 - а) детей, женщин в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания, 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;

б) военнослужащих, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в случае, 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;

в) лиц, страдающих психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;

г) лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

- 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».
- Получение менее 2 ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников (истощение овариального резерва).
- Отсутствие живых сперматозоидов в эякуляте партнера.

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,
- нарушения пациенткой требований, сформулированных согласно протоколу клинической апробации, предъявляемых со стороны организаторов.

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

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»:

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Микроскопическое исследование спермы	1
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
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
Стимуляция суперовуляции	1
Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1
Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1
Культивирование эмбриона	1
Сбор образца спермы для исследования	1
Получение яйцеклетки	1
Введение сперматозоида в ооцит	1
Внутриматочное введение эмбриона	1
Вспомогательный хетчинг	0,6
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
Перчатки диагностические без талька стерильные, нитриловые	пар	26
Стерильные наконечники к микродозатору одноканальному 20-200мкл	шт	4

Наименование медицинского изделия, инструмента (МИ)	Ед. измерения	Кол-во
Газовая смесь для инкубаторов CO ₂	л	1,2
Шапочка медицинская	шт	4
Пробирка центрифужная, полистирол, 15 мл коническая	шт	8
Бахилы из нетканного материала	пар	4
Маска медицинская	шт	4
Салфетки для дезинфекции поверхности микроскопов	шт	15
Маркер для культуральных планшетов	шт	1
Планшет культуральный 4-хлуночный для культивирования эмбрионов	шт	8
Микроинъекционные иглы для выполнения ИКСИ с холдингом	шт	2
Наконечники типа стриппер для переноса эмбрионов	шт	15
Наконечники стерильные для автоматической пипетки (1000 мкл)	шт	40
Катетер для переноса эмбрионов в полость матки	шт	1
Зеркало «Куско» №1, круглое, одноразовое	шт	2
Термобумага для УЗИ-принтера	см	20
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 (ЛП)	Код ЛП и МНН из справочника (на основе утвержденного Перечня ЖНВЛП)	Цель назначения	Ед. изм.	Способ введения лекарственных препаратов	Усредненная частота предоставления	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	п/к, в/м	0,2	2100
Фоллитропин бета	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	в/в, п/к	0,6	2100
Менотропины	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	в/м, п/к	0,3	2100
Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	п/к	0,2	2100
Корифоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	мкг	п/к	0,1	150

Ганиреликс	H01CC Антигонадотропин-рилизинг гормоны	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ	мг	п/к	0,1	0,125
Цетрореликс	H01CC Антигонадотропин-рилизинг гормоны	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ	мг	п/к	0,8	0,125
Трипторелин	L02AE Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Стимуляция суперовуляции	мг	п/к	0,5	3,5
Гонадотропин хорионический	G03GA Гонадотропины	Индукция суперовуляции	МЕ	в/м	0,8	10 000
Хориогонадотропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция суперовуляции	мг	п/к	0,2	0,25
Пропофол*	N01AX Пропопол	Проведение анестезии	мг	в/в	1	300
Фентанил*	N02AB Фентанил	Проведение анестезии	мг	в/в, в/м	1	0,05
Кетамин*	N01AX Кетамин	Проведение анестезии	мг	в/в	1	50
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	Поддержка лютеиновой фазы	мг	Интравагинально, перорально	0,5	12000
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	Поддержка лютеиновой фазы	мг	Интравагинально, перорально	0,5	2520

*Препараты фентанил, пропофол и кетамин будут назначены врачом-анестезиологом для проведения трансвагинальной пункции фолликулов, а также для ведения периода после пункции на основании клинической ситуации.

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 использованы 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.

Иное

Наименование	Единицы измерения	Кол-во
Культуральная среда для оплодотворения ооцитов и подготовки спермы к оплодотворению, сертифицированная для экстракорпорального оплодотворения	мл	35 мл
Культуральная среда для манипуляций с эмбрионами человека, сертифицированная для использования в экстракорпоральном оплодотворении	мл	20 мл
Масло минеральное для культивирования эмбрионов человека, сертифицированное для экстракорпорального оплодотворения	мл	30 мл
Гель для ультразвукового исследования	мл	2 мл

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- Увеличение числа эмбрионов, пригодных для переноса в полость матки (улучшение эмбриологических показателей, в том числе увеличение частоты blastulation).
- Увеличение частоты имплантации и частоты наступления клинической беременности.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Частота оплодотворения, частота дробления эмбрионов.
- Качественные характеристики раннего эмбриогенеза в программах ЭКО.

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.

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Частота blastulation эмбрионов человека	Расчет показателя согласно формуле (число blastocyst)/2PN2 PB	Не менее 45%	День 5-6 после трансвагинальной пункции

Частота имплантации и частота наступления клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (число беременностей УЗИ)/ЕТ	Не менее 30%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки
Частота биохимических беременностей	Расчет показателя согласно формуле (число ВХГЧ+)/ЕТ	Не менее 35%	День 14-й после переноса эмбриона в полость матки
Частота внематочных беременностей	Расчет показателя согласно формуле (число внематочных беременностей)/УЗИ+	Не более 5%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации 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 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), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались 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 2019-2020 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 2019 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 100 супружеских пар, 2020 г. — 100 супружеских пар; 2021 г. — 200 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 13.08.2015г. №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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 213,42 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 400. Общая стоимость апробации составит 85 368,00 тыс. руб.

В том числе в 2019 году – 100 супружеских пар на сумму 21 342,00 тыс. руб., в 2020 году – 100 супружеских пар на сумму 21 342,00 тыс. руб., в 2021 году – 200 супружеских пар на сумму 42 684,00 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
Стандарт лечения бесплодия методами ВРТ		
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	85,63

2	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	95,78
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	21,34
4	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	10,67
4.1.	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	10,14
ИТОГО		213,42

Директор



Г.Т. Сухих

Протокол клинического исследования

**Индивидуальная регистрационная карта пациента клинического
исследования**

**«Протокол клинической апробации метода повышения эффективности
программ экстракорпорального оплодотворения с помощью новой
эмбриологической технологии культивирования эмбрионов человека с
применением механической микровибрации»**

Код исследования:

Версия: 01

Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Скрининговый № пациента

--	--	--

Группа

--

Подпись _____ **Дата:** _____

Ответственный исследователь

Подпись _____ **Дата:** _____

Исследователь

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

Демографические данные

Рост пациентки (см)

--	--	--

Вес пациентки (кг)

--	--

Возраст пациентки (полных лет)

--	--

Индекс массы тела

	,	
--	---	--

Дата подписания
информированного согласия

--	--	--	--	--	--

Социально-экономические факторы

	Отметить (V)	Отметить (V)
Высшее образование	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Курение	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Семейное положение - замужем	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Акушерско-гинекологический анамнез

Возраст менархе (лет)

--	--

Продолжительность менструального цикла (дней)

--	--

Длительность менструального кровотечения (дней)

--	--

Нарушения менструального цикла в анамнезе

(0 – не было, 1 – были)

Вид нарушений менструального цикла

(1-олигоменорея, 2-аменорея)

Начало половой жизни (лет)

Прием КОК в анамнезе

(0-нет, 1-да)

Репродуктивная функция:

Беременности

Год	Исход	Осложнения

Число беременностей, полученных естественным путем, в анамнезе

Количество беременностей после ЭКО в анамнезе

Количество своевременных родов в анамнезе (оперативных и самопроизвольных)

Количество преждевременных родов в анамнезе

Количество искусственных абортов в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей после 12 недель гестации в анамнезе

Количество эктопических беременностей в анамнезе

Перенесенные гинекологические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Хламидийная инфекция	<input type="checkbox"/> Да	<input checked="" type="checkbox"/> Нет
Гонорея	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Другие ИППП	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический вульвовагинит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический цервицит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Дисплазия шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Наружный генитальный эндометриоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аденомиоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Полип эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Гиперплазия эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Миома матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Синдром поликистозных яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Доброкачественные образования яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Перенесенные гинекологические операции

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Сальпингоовариолизис	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Консервативная миомэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Тубэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Резекция яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Перенесенные соматические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Переливание крови в анамнезе	<input type="checkbox"/> Да	<input checked="" type="checkbox"/> Нет
Заболевания молочных желез	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания легких	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания сердца и сосудов	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания желудочно- кишечного тракта	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания почек	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндокринные заболевания	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания глаз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аллергии	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Анамнез бесплодия

Бесплодие

(1-первичное, 2-вторичное)

Продолжительность бесплодия (лет)

Попытки ЭКО в анамнезе

(0-нет, 1-да)

Число попыток ЭКО в анамнезе

Лабораторное обследование пациентки

Сывороточная концентрация гормонов	Результат
ФСГ (МЕ/л)	
ЛГ (МЕ/л)	
E2 (пмоль/л)	
Пролактин (мМЕ/л)	
Кортизол (нмоль/л)	
Тестостерон (нмоль/л)	
ТТГ (мМЕ/л)	
T4 св. (нмоль/л)	
АМГ	

Обследование пациента

Возраст

--	--

Данные спермограммы:

Показатель	Значения
Объем эякулята, мл	
Общее количество сперматозоидов, млн	
Концентрация сперматозоидов, млн в 1 мл	
Общая подвижность сперматозоидов, %	
Сперматозоидов с прогрессивным движением, %	
Морфология: нормальных форм, %	

Данные об изучаемом протоколе ЭКО

Тип протокола стимуляции суперовуляции

(1-протокол с антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона,

2-«длинный» протокол с агонистами гонадотропин рилизинг-гормона)

Продолжительность стимуляции суперовуляции
(дней)

--	--

Препарат для стимуляции суперовуляции

(1-Гонал Ф, 2-Менопур, 3-Перговерис, 4 – Пурегон)

Триггер овуляции

(1-хорионический гонадотропин человека,

2-агонист гонадотропин рилизинг-гормона)

Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

Число фолликулов в день назначения триггера овуляции	
Число полученных ооцит-кумулюсных комплексов	
Число полученных зрелых ооцитов (стадия МII)	
Число полученных незрелых ооцитов (GV+MI)	
Число полученных дегенеративных ооцитов	

Характеристика эмбриогенеза

Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения методом ПИКСИ	
Морфологическая оценка качества эмбрионов на 3-и сутки культивирования	
Число эмбрионов класса А	
Число эмбрионов класса В	
Число эмбрионов класса С	
Число эмбрионов класса D	
Число эмбрионов, остановившихся в развитии на ранних этапах эмбриогенеза	
Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-е сутки культивирования	
Количество бластоцист	
Число бластоцист, пригодных для биопсии	
Число бластоцист класса АА	
Число бластоцист класса АВ	
Число бластоцист класса ВВ	

Исход программы ЭКО

Результат ХГЧ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки (< 20 Ед/л), 1- ≥ 20 Ед/л)

Плодное яйцо в полости матки через 21 день после переноса
эмбрионов в полость матки

(0-не визуализируется, 1-визуализируется)

Сердцебиение эмбриона через 35 дней после переноса
эмбрионов в полость матки

(0 - нет, 1 – есть)

Иход беременности

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Самопроизвольное прерывание беременности до 12 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Самопроизвольное прерывание беременности в сроке от 12 до 22 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Искусственное прерывание беременности в сроке от 12 до 22 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Преждевременные роды	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аntenатальная гибель плода	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Своевременные роды (оперативные или самопроизвольные)	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Пол рожденного ребенка
(1-мужской, 2-женский)

--

Рост ребенка (см)

--	--

Вес ребенка (грамм)

--	--	--	--

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

ФГБУ «НМИЦАГиП им.В.И.Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ экстракорпорального оплодотворения с помощью новой эмбриологической технологии культивирования эмбрионов человека с применением механической микровибрации» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

« ___ » _____ 2019 г.