

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 внутриматочной инфузии аутологичной тромбоцит-обогащенной плазмы (PRP) для улучшения результативности программ лечения бесплодия методом ЭКО у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО в анамнезе.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	409

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 18 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

« _____ » _____ 2020 г.
М.П.



Г.Т. Сухих

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

Идентификационный № _____

Дата «__» февраля 2020 г.

I. Паспортная часть

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

Протокол клинической апробации внутриматочной инфузии аутологичной тромбоцит-обогащенной плазмы (PRP) для улучшения результативности программ лечения бесплодия методом ЭКО у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

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. 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, заведующая Отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова.

Макарова Наталья Петровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

С момента внедрения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) частота наступления беременности значительно возросла. В циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) важным этапом является наличие идеального взаимодействия между генетически здоровым эмбрионом и рецептивным эндометрием [Dieamant et al., 2019]. Процесс имплантации эмбриона требует достаточного роста и дифференцировки стромальных клеток эндометрия. Этому способствует наличие в эндометрии рецепторов к факторам роста, цитокины и другие ключевые факторы.

Адекватная структура и толщина эндометрия в период «окна имплантации» считается одним из основных требований для успешного наступления беременности в программах ВРТ. Таким образом, проблема «тонкого» или поврежденного эндометрия становится как никогда актуальной в отношении эффективности программы ЭКО. Были предприняты неоднократные попытки по восстановлению рецептивности эндометрия путем внутриматочного введения экзогенного эстрогена, витамина Е, пентоксифиллина [Aghajanova et al., 2018]. Тем не менее, ни один из предложенных методов статистически значимо не повышал частоту наступления беременности [Kim et al., 2019; Bos-Mikich et al., 2019].

Обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма (PRP) является альтернативным и безопасным методом. Богатая тромбоцитами плазма состоит из сыворотки, которая содержит более 1 млн тромбоцитов в кубическом микролитре. Она является богатым источником факторов роста, имеющих ангиогенные и митогенные свойства, включая фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Эти факторы играют главную роль в пролиферации и дифференцировки клеток эндометрия [Jang et al., 2017]. Были проведены исследования, в которых сообщалось, что внутриматочная инфузия аутологичной PRP ускорила и усилила регенерацию поврежденного эндометрия, при этом участки фиброза уменьшились. В 2015 году Chang Y. с коллегами впервые для лечения тонкого эндометрия использовали в своей практике метод PRP (*Platelet Rich Plasma*). Данные исследования показали, что обогащенная тромбоцитами аутологичная плазма способствует росту эндометрия и улучшает исходы беременности [Zhang et al., 2017; Chang et al., 2015].

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

Повторные нарушения имплантации эмбриона — проблема, которая остается до настоящего времени не решенной во всем мире, в том числе и в России. Согласно современным научным данным, так называемое RIF (*Recurrent implantation failure*) остается одной из трудных клинических задач, требующих нестандартных подходов. Имплантация эмбриона в полость матки — сложный многоступенчатый процесс с вовлечением большого числа клеточных и гуморальных факторов. В случае нескольких неудачных попыток ЭКО с переносом эмбриона хорошего или отличного качества причина отсутствия имплантации, чаще всего, заключается в изменениях эндометрия. PRP — технология, применяемая в рамках лечения бесплодия методом ЭКО, которая позволит активировать процессы регенерации и увеличить толщину поврежденного эндометрия, тем самым повысив эффективность лечения бесплодия методом ЭКО.

Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациентов, включенных в исследование, так как PRP-обогащенная плазма служит аутологичным продуктом крови, имеющим полную биосовместимость, риск аллергических реакций минимален. Внутриматочное введение PRP не требует ежедневного длительного применения и не подразумевает риск передачи инфекции с препаратом крови. Кроме этого, PRP-технология имеет пролонгированное действие и невысокую стоимость курса лечения.

Учитывая огромную роль эндометрия в процессах имплантации эмбриона, восстановление функционирования данной структуры приведет к повышению частоты имплантации и наступлению беременности у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО. Кроме этого, прогнозирование эффективности программы ЭКО с помощью оценки структуры и толщины эндометрия по данным УЗИ органов малого таза служит удобным, неинвазивным и безопасным методом.

Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи увеличивается незначительно по сравнению со стоимостью всей программы лечения бесплодия методами ВРТ.

Внутриматочное введение PRP-обогащенной плазмы не требует госпитализации пациентки и осуществляется в условиях дневного стационара, поэтому количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи, остается неизменным.

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

Научная новизна технологии внутриматочного введения PRP-обогащенной плазмы заключается в том, что были получены положительные результаты об имплантации эмбрионов, последующем развитии физиологической беременности и рождении здоровых детей у женщин с рецидивирующими ранними выкидышами. В современной зарубежной литературе даны исчерпывающие научно-обоснованные данные о положительном влиянии PRP на эндометрий. Эффективность данной методики подтверждается повышением частоты наступления беременности у пациенток с несколькими неудачными переносами эмбрионов в полость матки.

Доказана эффективность и безопасность применения внутриматочного введения PRP-обогащенной плазмы по сравнению с другими методами в лечении бесплодия.

Внутриматочная инфузия богатой тромбоцитами плазмой является новым подходом, который был впервые предложен для лечения «тонкого» эндометрия и RIF.

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

У пациенток, проходящих программу ЭКО со стимуляцией суперовуляции препаратами гонадотропинов (ГТ), планируется забирать 18 мл венозной крови в шприц объемом 30 мл, содержащий антикоагулянт (цитрат натрия) на 7-8 день менструального цикла. Затем собранную кровь вводят в пробирку согласно инструкции по применению. Заполненная пробирка устанавливается в центрифугу, в которой происходит разделение крови на три фракции. PRP-обогащенная плазма в объеме 2 мл забирается в шприц для последующего внутриматочного введения. Оценка эффективности лечения производится спустя 3 дня после внутриматочного введения PRP-обогащенной плазмы на 10–11-й день менструального цикла. Назначение профилактических доз антибиотиков не требуется. В зависимости от динамики роста фолликулов на 14–15-й день производится трансвагинальная пункция яичников с последующим переносом 1–2 эмбриона на 4–5-е сутки после оплодотворения. Через две недели после переноса эмбриона в периферической крови измеряется уровень β -ХГЧ. При диагностике биохимической беременности через 21 день после переноса эмбриона будет произведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки.

На сегодняшний день осложнения, связанные с применением PRP, не были описаны. Тем не менее, введение PRP-обогащенной плазмы является инвазивной процедурой с внутриматочным введением катетера и может быть ассоциировано со следующими осложнениями:

- Тяжущие боли внизу живота (1–2%).
- Кровотечение при неаккуратном прохождении цервикального канала катетером для внутриматочного введения PRP (0,03%).
- Возникновение местного инфекционного процесса (0,01%).

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. Dieamant F, Vagnini LD, Petersen CG, Mauri AL, Renzi A, Petersen B, Mattila MC, Nicoletti A, Oliveira JBA, Baruffi R, Franco JG Jr. New therapeutic protocol for improvement of endometrial receptivity (PRIMER) for patients with recurrent implantation failure (RIF) - A pilot study // JBRA Assist Reprod. 2019 Aug 22;23(3):250-254. **IF=1,89**
2. Kim H, Shin JE, Koo HS, Kwon H, Choi DH, Kim JH. Effect of Autologous Platelet-Rich Plasma Treatment on Refractory Thin Endometrium During

- the Frozen Embryo Transfer Cycle: A Pilot Study // Front Endocrinol (Lausanne). 2019 Feb 14;10:61. **IF=3,5**
3. Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, Manvelyan E, Irwin JC, Huddleston HG, Giudice LC. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration // J Assist Reprod Genet. 2018 May;35(5):757-770. **IF=2,8**
 4. Bos-Mikich A, Ferreira MO, de Oliveira R, Frantz N. Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity? // J Assist Reprod Genet. 2019 Apr;36(4):613-620. **IF=2,8**
 5. Jang HY, Myoung SM, Choe JM, Kim T, Cheon YP, Kim YM, Park H. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Regeneration of Damaged Endometrium in Female Rats // Yonsei Med J. 2017 Nov;58(6):1195-1203. **IF=1,5**
 6. Le ADK, Enweze L, DeBaun MR, Dragoo JL. Platelet-Rich Plasma // Clin Sports Med. 2019; 38:17-44. **IF=2,7**
 7. Zhang L, Xu WH, Fu XH, Huang QX, Guo XY, Zhang L, Li SS, Zhu J, Shu J. Therapeutic role of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for infertile women under in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) treatment: a meta-analysis // Arch Gynecol Obstet. 2018;298:861-71. **IF=2,1**
 8. Chang Y, Li J, Chen Y, Wei L, Yang X, Shi Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. // Int J Clin Exp Med. (2015) 8:1286–90 **IF=1,06**

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 апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации: улучшение исходов программ лечения бесплодия методом ЭКО у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО в анамнезе с помощью внутриматочного введения обогащенной тромбоцитами плазмы (PRP).

Задачи исследования:

1. Провести забор венозной крови с последующим центрифугированием полученных образцов на 7-8 день

менструального цикла и выделением фракции аутологичной обогащенной тромбоцитами плазмы.

2. Произвести внутриматочное введение PRP-обогащенной плазмы на 7-8 день менструального цикла.
3. Измерить толщину и оценить структуру эндометрия через 3 дня после внутриматочного введения PRP-обогащенной плазмы (на 10-11 день менструального цикла)
4. Проанализировать частоту имплантации и частоту наступления клинической беременности у пациенток при переносе эмбриона в полость матки.
5. Проанализировать долю пациентов с отменой переноса эмбриона в полость матки по причине неудовлетворительного состояния эндометрия на момент переноса.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Dieamant F et al. проанализировали работы, в которых были отобраны пациентки в программах ЭКО: из них в первую группу входили женщины с рецидивирующими ранними эмбриопотерями (перенос ≥ 2 эмбрионов среди 5 полученных морфологически здоровых), которым вводили PRP-обогащенную плазму, а во вторую группу входили женщины с первой попыткой ЭКО/ИКСИ, которым не была введена аутологичная плазма (PRP). PRP-обогащенную плазму получали после центрифугирования свежей венозной крови. По результатам исследования частота наступления беременности, имплантации эмбриона и неразвивающихся беременностей не имела статистически значимых различий (18,2% против 17,6%, $p=0,90$; 36,4% против 30,3%, $p=0,61$ и 25,0% против 9,0%, $p=0,43$, соответственно).

Использование PRP-обогащенной плазмы позволило пациенткам с рецидивирующими ранними эмбриопотерями достичь таких же показателей наступления беременности, вынашивания и живорождения, как и у пациентов с первой попыткой ЭКО/ИКСИ (27,3% против 27,3%, $p=0,99$). Ни у одной из пациенток, включенных в исследование, не были описаны осложнения, связанные с внутриматочным введением PRP-обогащенной плазмы.

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:

- Толщина и структура эндометрия спустя 3 дня после внутриматочного введения PRP (10–11-й день менструального цикла).
- Частота наступления биохимической и клинической беременности.

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации:

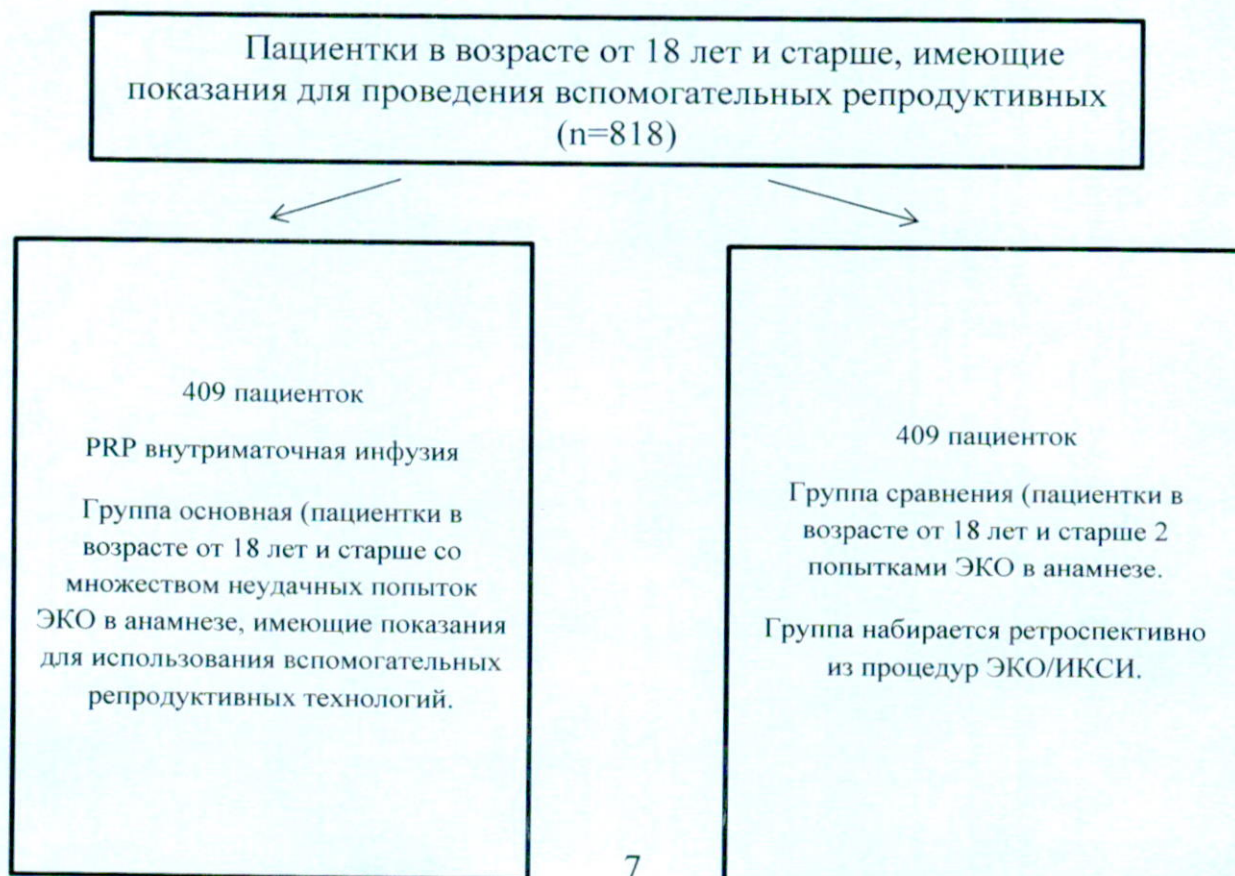
- Не предусмотрены

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

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Группа 1 (основная группа, PRP) — пациентки в возрасте от 18 лет и старше с множественными неудачными попытками в анамнезе, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий. Пациентам будет применена технология внутриматочной инфузии тромбоцит-обогащенной плазмы на 7–8 день менструального цикла в рамках программы ЭКО.

Группа 2 (группа сравнения) — пациентки в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий. Группа набирается ретроспективно из процедур ЭКО/ИКСИ, финансируемых по ОМС.



Визит 1	Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу. Начало программы стимуляции суперовуляции.
Визит 2	7-8 День менструального цикла. Выделение тромбоцит-обогащенной плазмы. Инфузия PRP-обогащенной плазмы в матку.
Визит 3	10-11-й день менструального цикла. УЗ-оценка толщины и структуры эндометрия.
Визит 4	Трансвагинальная пункция. Оплодотворение ооцитов. Культивирование эмбрионов. Перенос 1–2 эмбрионов в полость матки.
Визит 5	Определение хорионического гонадотропина в сыворотке крови с целью диагностики биохимической беременности.
Визит 6	Ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки.
Завершение исследования	Анализ результатов

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Клиническая апробация будет проводиться согласно *следующей схеме*.

Этап 1: Отборочный этап и включение в исследование. Отбор пациентов будет осуществляться на этапе вступления супружеских пар в программу ЭКО. Пациенты, 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 анамнестических данных пациентки врачом назначается стимуляция суперовуляции.

Этап 2: Выделение тромбоцит-обогащенной плазмы. У пациенток, проходящих программу ЭКО со стимуляцией суперовуляции препаратами гонадотропинов, планируется забирать 18 мл венозной крови в шприц объемом 30 мл, содержащий антикоагулянт (цитрат натрия) на 7–8-й день менструального цикла. Затем собранную кровь вводят в пробирку согласно

инструкции по применению. Заполненная пробирка устанавливается в центрифугу, в которой происходит разделение крови на три фракции. PRP-обогащенная плазма в объеме 2 мл забирается в шприц для последующего внутриматочного введения.

Этап 3: УЗ-оценка толщины и структуры эндометрия спустя 3 дня после внутриматочного введения PRP-обогащенной плазмы (на 10–11-й день менструального цикла).

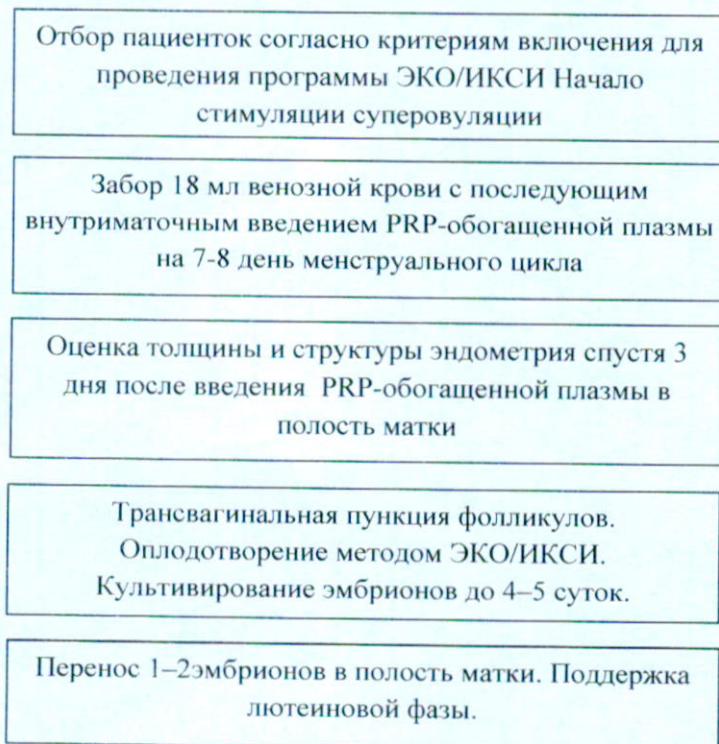
Этап 4: Трансвагинальная пункция яичников. Оплодотворение полученных при ооцитов будет осуществляться методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) или методом ЭКО в зависимости от качества полученной спермы.

Этап 5: При наличии эндометрия толщиной более 7 мм пациентке будет осуществлен перенос эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода будет произведена по стандартному протоколу с использованием препаратов прогестерона.

Этап 6: Через 14 дней после переноса эмбрионов будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение β -ХГЧ и диагностирована или не диагностирована биохимическая беременность.

Этап 7: При диагностике биохимической беременности через 21 день после переноса эмбриона будет произведено УЗИ органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки.

Схема клинической апробации



Анализ крови на β -ХГЧ через 2 недели после переноса эмбрионов, УЗИ органов малого таза через 3 недели после переноса эмбриона

Оценка частоты наступления биохимической и клинической беременности

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 супружеская пара будет участвовать в клинической апробации с момента включения в протокол ЭКО/ИКСИ до момента подтверждения беременности или отсутствия наступления беременности. У пациенток, забеременевших в ходе исследования, будет собрана информация по течению наступившей беременности путем телефонного опроса. 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.

- Толщина эндометрия на 7–8-й день менструального цикла и спустя 3 дня после внутриматочного введения PRP-обогащенной плазмы (на 10–11-й день менструального цикла)
- Количественные характеристики эякулята в день трансвагинальной пункции.
- Число зрелых ооцитов (МII).
- Число зигот на день 1 после оплодотворения.
- Морфология полученных на 5-й день культивирования бластоцист.
- Качество перенесенных в полость матки эмбрионов.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов

- Возраст 18 лет и старше.
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Наличие в анамнезе ≥ 2 переносов эмбрионов в полость матки с отсутствием имплантации.
- Уровень антимюллерова гормона (АМГ) в крови женщины больше или равно 1 нг/мл на 2–3-й день менструального цикла.

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 №433н):
 - 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».
- Выраженная тромбоцитопения.
- Гипофибриногенемия.
- Прием нестероидных противовоспалительных препаратов, в том числе аспирин, менее чем за 1 неделю до введения PRP- обогащенной плазмы.
- Онкологические заболевания в анамнезе.
- Прием антикоагулянтной или антиагрегантной терапии на момент введения PRP.
- Аллергические реакции на антикоагулянты.
- Острые инфекционные заболевания.
- Хроническая тазовая боль.

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 ЭКО/ИКСИ.
- 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

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств)

В рамках клинической апробации 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».

Перечень входящих в этап медицинских услуг в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»	Усредненный показатель кратности применения (диапазон)
B01.001.002 Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	6
A04.20.001.001 УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	8
A06.12.012.001 Артериально-стимулированный венозный забор крови	1

A11.20.025 Стимуляция суперовуляции	1
V01.003.001 Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
V01.003.004.009 Тотальная внутривенная анестезия	1
A11.20.019 Пункция заднего свода влагалища	1
A11.20.019 Получение яйцеклетки	1
A11.20.026 Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1
A11.21.001 Сбор образца спермы для исследования	1
A09.21.001 Микроскопическое исследование спермы	1
A11.20.027 Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1
A11.30.012 Введение сперматозоида в ооцит	1 [0-1]
A11.20.028 Культивирование эмбрионов	1 [0-1]
A04.20.001.001 УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	6 [4-10]
A11.20.029 Вспомогательный хетчинг (рассечение блестящей оболочки) эмбриона при необходимости	1 [0-1]
A11.20.030 Внутриматочное введение эмбриона	1 [0-1]

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	кол-во
1	Перчатки диагностические нитриловые (100 шт/уп)	пар	8
2	Спиртовая салфетка	шт	4
3	Маска медицинская лицевая для защиты дыхательных путей	шт	4
4	Буферный раствор для работы с гаметамы	мл	10
5	Среда культуральная для поддержания жизнедеятельности клеток человека	мл	15
6	Масло минеральное для клеточных культур	мл	10
7	Чашка Петри 92 мм	шт	10
8	4-х луночный планшет для культивирования клеток и эмбрионов человека	шт	2

9	Чашка Петри культуральные 35 мм	шт	12
10	Чашка Петри с центральной лункой	шт	1
11	Пипетки серологические 5 мл стерильные в индивидуальной упаковке	шт	13
12	Пробирки пункционные 14 мл, крышка без резьбы	шт	5
13	Набор для забора ооцитов (игла пункционная)	шт	1
14	Наконечники 1000 мкл стерильные с фильтром	шт	15
15	Наконечники типа стриппер для переноса эмбрионов	шт	5
16	Стерильные наконечники к микродозатору одноканальному 20-200мкл	шт	10
17	Стерильные наконечники для автоматической пипетки (1000 мкл)	шт	10
18	Пробирка центрифужная, полистирол, 15 мл коническая	шт	2
19	Контейнер универсальный стерильный 60 мл	шт	1
20	Стекло предметное с Поли-L-лизиновым покрытием	шт	1
21	Стекло покровное для исследований	шт	1
22	Среда для удаления клеток кумулюса и подготовки ооцитов к оплодотворению	мл	2
23	Среда для иммобилизации сперматозоидов и оплодотворения методом ИКСИ	мл	0,01
24	Катетер для переноса эмбрионов	шт	2
25	Микропипетка для удержания ооцита при оплодотворении	шт	2
26	Микропипетка инъекционная для оплодотворения	шт	2
27	Пробирка для выделения тромбоцит-обогащенной плазмы в наборе	шт	1
28	Катетер для внутриматочной инсеминации	шт	1

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)	Ед. изм	Усредненная частота предоставления	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,2	2100

Фоллитропин бета	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,6	2100
Менотропины	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,3	2100
Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,2	2100
Корифоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	мкг	0,1	150
Цетрореликс	H01CC Антигонадотропин- рилизинг гормоны	мг	0,8	0,125
Трипторелин	L02AE Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	мг	0,5	3,5
Гонадотропин хорионический	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,8	10 000
Хориогонадотропин альфа	G03GA Гонадотропины	мг	0,2	0,25
Транексамовая кислота	BO2AA Транексамовая кислота	мг	0,05	
Пропофол	N01AX Пропопол	мг	1	300
Фентанил	N02AB Фентанил	мг	1	0,05
Кетамин	N01AX Кетамин	мг	1	50
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	мг	0,5	12000
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	мг	0,5	2520

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
Гель для ультразвукового исследования	мл	10 мл

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

- Толщина эндометрия более 7 мм на 10–11-й день менструального цикла после однократного введения PRP-обогащенной плазмы на 7–8-й менструального цикла
- Частота наступления биохимической и клинической беременности.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Не предусмотрены

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 эмбриона в полость матки и результатов УЗ-исследования. Регистрация изменения толщины эндометрия будет происходить в установленном порядке.

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Толщина эндометрия на 3-й день после внутриматочной инфузии тромбоцит-обогащенной плазмы	УЗИ	Более 7 мм	10-11-й день менструального цикла, 3-й день после внутриматочной инфузии
Частота биохимических беременностей	Расчет показателя согласно формуле (число ВХГЧ+)/ЕТ	Не менее 32%	День 14-й после переноса эмбриона в полость матки
Частота наступления клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (число беременностей УЗИ)/ЕТ	Не менее 30%	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.

Для расчета достоверности полученных результатов (критерии показателей эффективности) будет использован точный тест Фишера. 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.

В исследование планируется включить 409 супружеских пар для получения статистически значимых результатов (согласно рассчитанному уровню достоверности 95%).

На 2020 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 100 супружеских пар,

2021 г. — 260 супружеских пар;

2022 г. — 49 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 260,5 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 409. Общая стоимость апробации составит 106 544,5 тыс. руб.

В том числе в 2020 году — 100 супружеских пар на сумму 26 050 тыс. руб., в 2021 году — 260 пар на сумму 67 730,0 тыс. руб., в 2022 году — 49 супружеских пар на сумму 12 764,5 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
Стандарт лечения бесплодия методами ВРТ		
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	109,4

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	127,9
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.)	23,2
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 апробации	11,6
ИТОГО		260,5

Директор

«__» февраля 2020 г.

М.П.



Г.Т. Сухих

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Протокол клинической апробации внутриматочной инфузии аутологичной тромбоцит-обогащенной плазмы (PRP) для улучшения результативности программ лечения бесплодия методом ЭКО у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО в анамнезе.

Дата включения пациентов в исследование	
ФИО женщины	
Дата рождения женщины	
ФИО мужчины	
Дата рождения мужчины	
Фактор(ы) бесплодия	

Толщина эндометрия по данным УЗИ органов малого таза до/ после внутриматочного введения PRP - обогащенной плазмы и на момент переноса эмбриона:

Показатель	Значения
Толщина эндометрия на 7–8-й день менструального цикла	
Толщина эндометрия на 10–11-й день менструального цикла	
Толщина эндометрия в день переноса эмбриона	

Показатели спермограммы в день трансвагинальной пункции:

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

Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

Число фолликулов более 17 мм в день назначения триггера овуляции	
Число полученных ооцит-кумулясных 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 (2PN2PB)	
День 5. Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-и сутки культивирования	
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)	

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНА В ПОЛОСТЬ МАТКИ

Перенос эмбриона 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

РЕЗУЛЬТАТ УЧАСТИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Результат участия пациентов в клинической апробации

- Выполнено внутриматочное введение PRP-обогащенной плазмы на 7-8 день менструального цикла и перенос эмбриона в полость матки
 - Биохимическая и/или 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.

**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 внутриматочной инфузии аутологичной тромбоцит-обогащенной плазмы (PRP) для улучшения результативности программ лечения бесплодия методом ЭКО у пациенток с множественными неудачными попытками ЭКО в анамнезе» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«___» _____ 2020 г.