

## 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 ЭКО/ИКСИ у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами и нарушением параметров раннего эмбриогенеза за счет использования модифицированных протоколов стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	200

#### Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 19 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 9 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 " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2020 г.

**I. Паспортная часть**

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

Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами и нарушением параметров раннего эмбриогенеза за счет использования модифицированных протоколов стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла.

**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 им. Академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ. Адрес: 117997 г. Москва, ул. Акад. Опарина, д.4. тел. +7495 438-18-00

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

- Назаренко Татьяна Алексеевна - Директор института репродуктивной медицины ФГБУ НМИЦ АГ и П им. В.И.Кулакова, д.м.н., профессор
- Корнеева Ирина Евгеньевна - заведующая отделением НОЦ ВРТ им. Ф. Паулсена ФГБУ НМИЦ АГ и П им. В.И.Кулакова, д.м.н.
- Бирюкова Альмина Михайловна – заведующая по клинической работы НОЦ ВРТ им. Ф. Паулсена ФГБУ НМИЦ АГ и П им. В.И.Кулакова, к.м.н.
- Веюкова Мария Александровна- заведующая лабораторией эмбриологического блока 1-го гинекологического отделения, эмбриолог, к.б.н
- Мартиросян Яна Ованнесовна – ординатор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)

## **II. Обоснование клинической апробации метода**

### **4. Аннотация метода.**

Стимуляция функции яичников повышает эффективность программ ЭКО, увеличивая количество полученных ооцитов, эмбрионов и, как следствие, шанс на наступление беременности. Именно количество ооцитов и эмбрионов, является рекуррентной переменной, воздействующей на частоту живорождения (van Loendersloot et al., 2010; Cai et al., 2011; Choi et al., 2013). Известно, что пациентки с бедным ответом на стимуляцию имеют значительно более высокую частоту отмены циклов и более низкие показатели наступления беременности.

Бедный ответ на стимуляцию функции яичников согласно определению Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) диагностируется при наличии по крайней мере двух из следующих трех критериев: (1) старший репродуктивный возраст пациентки или любой другой фактор риска для бедного ответа; (2) бедный ответ на предыдущие попытки стимуляции суперовуляции; и (3) низкие показатели параметров овариального резерва [Ferraretti AP et al., 2011]. Частота встречаемости бедного ответа на стимуляцию по различным данным варьируется от 9% до 24%, что обусловлено в первую очередь увеличением числа женщин старшего репродуктивного возраста, обращающихся с целью лечения бесплодия (Ubaldi et al., 2005).

Для улучшения клинических исходов у женщин с бедным ответом на стимуляцию в анамнезе были предложены различные методики и протоколы стимуляции функции яичников, которые не привели к значительным положительным изменениям в тактике ведения этой сложной группы больных.

Хотя опубликовано много исследований, какой протокол является наиболее эффективным и предпочтительным в данной сложной клинической ситуации, остается спорным [Hu L et al. 2014, Madani T et al., 2012, Ozcan Cenksoy P et al., 2014].

Сравнительно недавно благодаря внедрению УЗИ в рутинную клиническую практику, появились новые данные о аспектах функциональной активности яичников, в частности о наличии роста фолликулов во время лютеиновой фазы менструального цикла. Учитывая теорию нескольких волн фолликулогенеза, число которых может достигать трех в течение одного овуляторного цикла, этиологически обоснованным становится возможность стимулировать яичники в лютеиновую фазу цикла [Cakmak H et al., , 2013; Baerwald AR et al., 2003;]

Von Wolff и его коллеги были одними из первых, кто продемонстрировал, что стимуляция яичников может безопасно и эффективно начинаться вне ранней фолликулярной фазы [von Wolff M, 2009 et al].

В исследовании Li-Te Lin et al, посвященном исходом стимуляции овуляции у пациенток с

бедным ответом в анамнезе, количество аспирированных ооцитов ( $p = 0,03$ ), зрелых ооцитов ( $p = 0,0001$ ), частота оплодотворения ( $p = 0,004$ ) и количество эмбрионов ( $p = 0,006$ ) в группе риска по бедному ответу были значительно выше при стимуляции в лютеиновую фазу по сравнению со стимуляцией по протоколу с анТГнРГ в фолликулярную фазу

[Li-Te Lin et al., 2018] В исследовании Floriane Jochum et al, посвященном сохранению репродуктивного материала онкологических больных, также получили статистически достоверные результаты преимуществ стимуляции суперовуляции в лютеиновую фазу менструального цикла [Floriane Jochum et al, 2019].

В исследованиях Li-Hong Wei et al было показано, что ооциты, полученные в лютеиновую фазу цикла показывают более высокий коэффициент оплодотворения *in vitro*. Не было никаких существенных различий в количестве извлеченных ооцитов и эмбрионов между двумя группами. Тем не менее, частота беременности в группе лютеиновой фазу (46,4%) была значительно выше, чем в группе стимуляции в фолликулярную фазу (в целом 25,8%; 22,9% в свежих переносах и 29,6% криопереносах) [Li-Hong Wei et al 2016].

Систематический обзор 8 (нерандомизированных) исследований, 6 из которых были проведены в контексте сохранения фертильности, анализировал исходы стимуляции суперовуляции у 251 женщины. Циклы, начатые в лютеиновую фазу, были немного более длительными и требовали более высоких доз экзогенных гонадотропинов (683 МЕ, 95% против 369–997) по сравнению со стимуляцией, начавшейся в фолликулярной фазе. [Boots et al., 2016; Rodgers et al., 2017]

Пиковый уровень эстрадиола в сыворотке и количество извлеченных ооцитов не различались независимо от фазы цикла, при которой было начато введение экзогенного ФСГ. Интересно, что ооциты, полученные в циклах, инициированных в лютеиновой фазе, оплодотворяются более эффективно.

Стимуляция функции яичников в лютеиновую фазу цикла, дает шанс на созревание значительно более синхронной когорты фолликулов.

В свою очередь начало стимуляции в фолликулярную фазу достаточно часто способствуют асинхронному росту фолликулов у пациенток с бедным ответом на стимуляцию. [Hu L et al. 2014, Ozcan Cenksoy P et al., 2014].

В лютеиновую фазу цикла прогестерон и ингибин А, секретируемые желтым телом, ингибируют рост доминантного фолликула, при этом экзогенные гонадотропины индуцируют синхронный рост фолликулов [Gougeon A. 1986].

Таким образом, стимуляция яичников в лютеиновую фазу цикла может позволить получить большее количество ооцитов хорошего качества, что актуально для пациенток со сниженными показателями овариального резерва, бедным ответом на традиционную стимуляцию, плохим качеством получаемых ооцитов.

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

Негативное влияние на результаты ЭКО «бедного ответа» яичников, независимо от причин недостаточного ответа на индукцию гонадотропинами, состоит в частом отсутствии эмбрионов пригодных для переноса. Снижение эффективности ЭКО по показателю частоты наступления беременности на перенос эмбрионов (ЧНБ-ПЭ), если перенос все же произведен, происходит вследствие использования предварительно не селекционированных эмбрионов [Назаренко и др. 2017 г.].

В исследованиях, направленных на повышение эффективности программ ЭКО при бедном ответе яичников, не удалось обнаружить значительных преимуществ от применения высоких доз гонадотропинов, flare-up, «стоп» протоколов, протоколов с анТГнРГ и летрозолом, с введением E2 в лютеиновой фазе, дополнительная адьювантная терапия гормоном роста, ГР-рилизинг факторами и другими средствами [Berkanoglu M et al., 2009, Ghaffari F et al., 2020, Errázuriz J et al., 2019]. Проблема «бедного» ответа яичников по сей день остается самой актуальной и нерешенной в практике ВРТ, что диктует необходимость поиска новых подходов к лечению этого контингента больных, число которых постоянно увеличивается, достигая на сегодня 40% среди всех пациентов клиник ЭКО.

Стимуляции суперовуляции по модифицированному протоколу в лютеиновую фазу цикла способна обеспечить качественный сдвиг в тактике ведения этой сложной группы пациенток.

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

Будут апробированы новые модификации протоколов стимуляции суперовуляции с использованием комбинации фоллитропина-альфа и менотропина, без применения антагонистов ГнРГ, используемых для предотвращения преждевременного пика ЛГ в стандартном протоколе стимуляции (в фолликулярную фазу цикла), у пациенток с «бедным ответом» яичников и отсутствием пригодных для переноса в полость матки эмбрионов не менее, чем в одной из предшествующих попыток ЭКО. Модификация протокола стимуляции может повысить количество и улучшить качество ооцитов у данной когорты женщин и улучшить результативность программы ЭКО.

Лечение с применением методики стимуляции функции яичников в лютеиновую фазу цикла проводят в рамках утверждённых документов:

- Ст. 32, 37, 55 Федерального закона 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 России № 556н от 30 октября 2012 г. "Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ".

В рамках вспомогательных репродуктивных технологий будут апробированы новые методики реализации репродуктивной функции у пациенток со сниженным овариальным резервом и бедным ответом на стимуляцию функции яичников в анамнезе.

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

Метод не повышает частоту потенциальных рисков для пациентов (развития синдрома гиперстимуляции яичников) и не увеличивает частоту прогнозируемых осложнений (кровотечения вовремя и после трансвагинальной пункции, инфекционные осложнения).

#### **8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований 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. Богатырева Х.А., Мишиева Н.Г., Мартазанова Б.А., Лапина В.С., Абубакиров А.Н. Эффективность протоколов стимуляции функции яичников в различные фазы менструального цикла у пациенток со сниженным овариальным резервом. *Акушерство и гинекология*. 2017; 11: 78-83. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.11.78-83> Импакт-фактор журнала - 0,860.
2. Li-Te Lin, Salvatore Giovanni Vitale, San-Nung Chen, Zhi-Hong Wen, Hsiao-Wen Tsai, Chyi-uei Chern, Kuan-Hao Tsui. Luteal Phase Ovarian Stimulation May Improve Oocyte Retrieval and Oocyte Quality in Poor Ovarian Responders Undergoing In Vitro Fertilization: Preliminary Results from a Single-Center Prospective Pilot Study *Adv Ther*. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0713-1>. Импакт-фактор журнала – 6,312.
3. Floriane Jochum, Nicolas Sananès, Marius Teletin, Isabelle Lichtblau, Catherine Rongièrès, Olivier Pirrello Luteal phase stimulation, the future of fertility preservation? Retrospective cohort study of luteal phase versus follicular phase stimulation *J Gynecol Obstet Hum Reprod* (2018). <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.11.003> Импакт-фактор журнала – 1.232.
4. Boots et al., 2016; Rodgers et al., 2017) Boots CE, Meister M, Cooper AR, Hardi A, Jungheim ES. Ovarian stimulation in the luteal phase: systematic review and meta-analysis. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2016;33: 971-980. Импакт-фактор журнала – 2.829.
5. Qin N, Chen Q, Hong Q, et al. Flexibility in starting ovarian stimulation at different phases of the menstrual cycle for treatment of infertile women with the use of in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2016;106:334–41.e1. Импакт-фактор журнала –

6,312.

6. Wu Y, Zhao FC, Sun Y, Liu PS. Luteal-phase protocol in poor ovarian response: a comparative study with an antagonist protocol. *J Int Med Res.* 2017;45:1731–8. Импакт-фактор журнала – 1,287.
7. LiY, YangW, ChenX, LiL, ZhangQ, YangD. Comparison between follicular stimulation and luteal stimulation protocols with clomiphene and HMG in women with poor ovarian response. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32:74–7. Импакт-фактор журнала – 1,406.
8. Li-Hong Wei , Wen-Hong Ma , Ni Tang, Ji-Hong Wei Luteal-phase ovarian stimulation is a feasible method for poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer treatment compared to a GnRH antagonist protocol: A retrospective study *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 55 (2016) 50e54 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2015.07.001> Импакт-фактор журнала – 1,513.
9. Martínez F, Clua E, Devesa M, Rodríguez I, Arroyo G, González C, et al. Comparison of starting ovarian stimulation on day 2 versus day 15 of the menstrual cycle in the same oocyte donor and pregnancy rates among the corresponding recipients of vitrified oocytes. *Fertil Steril* 2014;102:1307–11. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.741>. Импакт-фактор журнала – 6,312.
10. Massin N. New stimulation regimens: endogenous and exogenous progesterone use to block the LH surge during ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod Update* 2017;23:211–20, doi:<http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw047>. Импакт-фактор журнала – 12,684.
11. Ubaldi FM, Capalbo A, Vaiarelli A, Cimadomo D, Colamaria S, Alviggi C, et al. Follicular versus luteal phase ovarian stimulation during the same menstrual cycle (DuoStim) in a reduced ovarian reserve population results in a similar euploid blastocyst formation rate: new insight in ovarian reserve exploitation. *Fertil Steril* 2016;105:1488–95, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.03.002> e1. Импакт-фактор журнала – 6,312.
12. Wei Zhang, Meimei Wang, Shuang Wang, Hongchu Bao, Qinglan Qu, Ning Zhang, Cuifang Hao. Luteal phase ovarian stimulation for poor ovarian responders. *JBRA Assisted Reproduction* 2018;22(3):193-198 doi: 10.5935/1518-0557.20180045. Импакт-фактор журнала – 1,468.

### **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)», 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 - разработать эффективные протоколы стимуляции функции яичников у пациенток со сниженным овариальным резервом, используя методику стимуляции в лютеиновую фазу цикла, получения, отбора зрелых ооцитов, их оплодотворение, идентификацию, отбор качественных эмбрионов с последующей криоконсервацией и отсроченным переносом в нестимулированном цикле.

Задачи исследования:

1. Определить группу пациенток, имеющие сниженные показатели овариального резерва, «бедный ответ» яичников при проведении стандартной стимуляции, плохое качество полученных ооцитов/эмбрионов, оценить их клинико-анамнестические характеристики, лабораторные показатели и состояние овариального резерва.
2. Провести стимуляцию яичников в лютеиновую фазу цикла у выделенной группы пациенток по разработанным модифицированным протоколам
3. Оценить эффективность стимуляции яичников в лютеиновую фазу цикла по показателям длительности стимуляции, дозам используемых гонадотропинов, параметрам фолликуло-стероидогенеза, числу полученных зрелых ооцитов, показателям оплодотворения и раннего эмбриогенеза.
4. Рекомендовать для клинического использования разработанные протоколы стимуляции яичников в лютеиновую фазу цикла у пациенток с «бедным ответом» и неудачными попытками ЭКО в анамнезе

#### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

Полученные данные пилотного исследования обладают средней степенью достоверности (уровень доказательности 3С вследствие observationalного дизайна исследования, небольшого объема выборки для диагностики анеуплоидии эмбрионов).

**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.**

**Первичная конечная точка:**

- число полученных ооцитов;
- доля зрелых (MII) ооцитов (%);
- частота оплодотворения (2PN, ЧО - % от MII);
- частота дробления (% от 2PN);
- частота бластуляции (% от числа дробящихся);
- доля эмбрионов высокого качества (% от дробящихся);
- Число витрифицированных эмбрионов

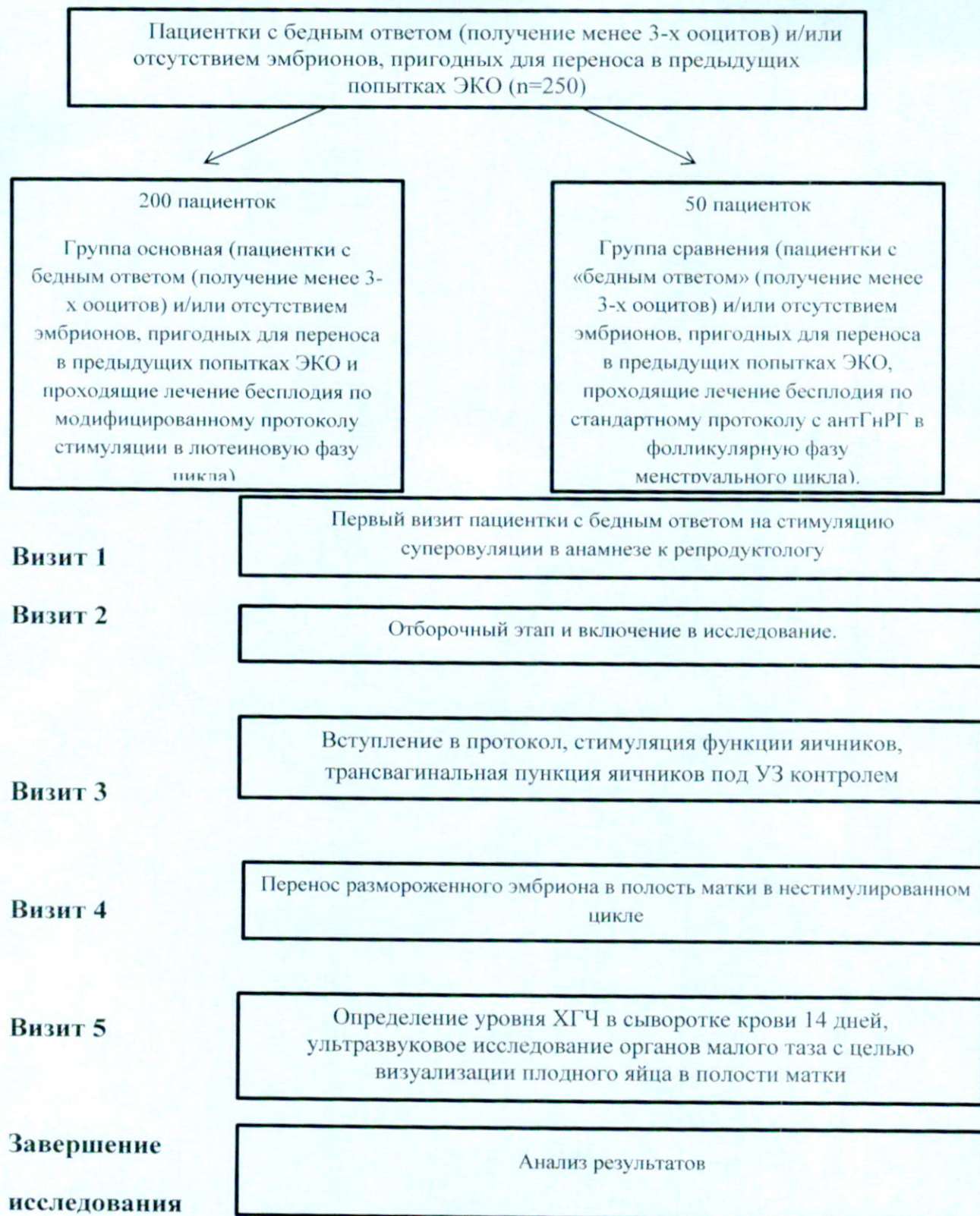
**Вторичные конечные точки:**

- Состояние стероидогенеза, определяемое уровнями ЛГ, ФСГ, прогестерона и эстрадиола в плазме крови, числом антральных фолликулов при УЗ исследовании органов малого таза
- Частота наступления беременности после криопереноса.

**12.2. Описание дизайна клинической апробации (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное).**

Дизайн: проспективное когортное исследование.

- основная группа - пациентки с бедным ответом (получение менее 3-х ооцитов) и/или отсутствием эмбрионов, пригодных для переноса в предыдущих попытках ЭКО и проходящие лечение бесплодия по модифицированному протоколу стимуляции в лютеиновую фазу цикла.
- группа сравнения - пациентки с «бедным ответом» (получение менее 3-х ооцитов) и/или отсутствием эмбрионов, пригодных для переноса в предыдущих попытках ЭКО, проходящие лечение бесплодия по стандартному протоколу с анГнРГ в фолликулярную фазу менструального цикла.



### 12.3. Описание метода, инструкции по его применению.

Клиническая апробация будет проводиться по следующей схеме:

- Этап 1: пациентки с бедным ответом на стимуляцию суперовуляции в анамнезе направляются к репродуктологу. Проводится анализ анамнестических, клинических,

лабораторных данных. Определяются гормоны в плазме крови, оценивающие состояние овариального резерва, проводится УЗ исследование органов малого таза.

- Этап 2: Отборочный этап и включение в исследование будет проводиться при повторном осмотре. При отсутствии противопоказаний к включению в программу ВРТ, проводится обследование пациенток согласно приказу МЗ РФ №107н. Подписываются информированные согласия, в которых разъясняются особенности и риски использования методов ВРТ у данного контингента больных.

- Этап 3: Проводится случайный выбор метода проведения программы ЭКО:

- Получение ооцита по стандартному протоколу с анГнРГ в фолликулярную фазу менструального цикла
- Получение ооцита по протоколу с анГнРГ в лютеиновую фазу цикла.

- Этап 4 : Вступление в протокол, стимуляция функции яичников, трансвагинальная пункция яичников под УЗ контролем и кратковременной в/венной анестезией, идентификация числа и качества ооцитов, подготовка спермы партнера, оплодотворение, культивация эмбрионов

- Этап 5: Криоконсервация эмбрионов методом витрификации

- Этап 6: Перенос размороженного эмбриона в полость матки в нестимулированном цикле.

- Этап 7: Определение уровня ХГЧ в сыворотке крови 14 дней.

- Этап 8: ультразвуковое исследование при сроке беременности 5-6 недель.

#### **Описание методов модифицированной стимуляции яичников :**

- **Модифицированный протокол стимуляции яичников в лютеиновую фазу цикла**

Протокол стимуляции гонадотропинами менотропин/фоллитропин альфа 150+150МЕ (суточная доза) начинают в лютеиновую фазу цикла, после идентификации желтого тела. Введения антагониста Гн-РГ при достижении фолликулов Д 13-14 мм не требуется, триггер овуляции гонадотропин хорионический (10 тыс. МЕ) назначают при достижении 1 или более фолликулов диаметром 17-18 мм, трансвагинальная пункция яичников под в/в анестезией проводится через 36-38 час после введения триггера овуляции.

#### **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 вступления в программу ЭКО до получения и криоконсервации генетического материала и проведения криопереноса. Протокол клинической апробации предусматривает 4-6 амбулаторных посещений на этапе стимуляции суперовуляции с последующей сегментацией цикла. На этапе криопереноса предусматривается 2 амбулаторных приема.

У пациенток, забеременевших в ходе исследования, будет собрана информация по исходу наступившей беременности путём телефонного опроса однократно через 40 недель после наступившей беременности. Срок набора пациентов составит 3 года.

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

- соглашение и подпись информированного согласия, в котором указано данное исследование;
- идентифицирующая информация о пациентки, последнее участие в клиническом исследовании, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии;
- жизненно важные показатели, рост, масса тела.
- Состояние овариального резерва по результатам гормонального и УЗ обследования
- Число криоконсервированных ооцитов/эмбрионов

#### **V. Отбор и исключение пациентов участвующих в клинической апробации**

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

- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Состояние овариального резерва, позволяющее получить ооциты пациентки
- «Бедный ответ» (получение менее 3-х ооцитов) на предыдущие попытки стимуляции функции яичников
- Отсутствие эмбрионов, пригодных для переноса в предыдущих попытках ЭКО

#### **14. Критерии не включения пациентов:**

- Уровень АМГ в сыворотке крови менее 0,5 нмоль/л;
- Возраст старше 45 лет;
- Категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказания 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.

- Носительство гемоконтактных инфекций
- Соматические заболевания
- Наличие тяжелой формы патозооспермии менее 4% у большинства, м.б. обозначить азооспермию и отсутствие подвижных сперматозоидов в эякуляте? у мужчины (концентрация сперматозоидов менее  $3 \times 10^6$ /мл, наличие менее 4% морфологически нормальных сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, а также наличие азооспермии).
- Противопоказания для проведения ЭКО, представленные в приказе 107н МЗ РФ

#### **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 пациентов добровольно прекратить участие в клинической апробации;
- нарушения пациентами требований, сформулированных согласно протоколу
- Возникновение или обострение соматических или других заболеваний

Все пациенты вправе прекратить участие в настоящей клинической апробации в любое время, по любой причине, определённой или неопределённой, и без санкций или потери пользы, которую пациенты могли бы получить. Исследователь имеет право прекратить участие пациентов в настоящей клинической апробации в любое время, если он считает, что это необходимо в их интересах. Форма завершения клинической апробации должна быть заполнена для всех пациентов, включённых 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 - поликлиника и дневной стационар.

### 17. Перечень медицинских услуг.

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 27 декабря 2011 г. № 1664н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг", а также Приказа Минздрава России от 30 октября 2012 г. № 556н "Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ".

Код услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты применения	Усредненный показатель кратности применения
01.01.003	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера- гинеколога первичный	1	1
01.01.003	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера- гинеколога повторный	9	9
A04.20.003.1	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	9	9
A11.20.043	Стимуляция суперовуляции	1	1
B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом	1	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1	1
A11.20.036	Трансвагинальная пункция и забор ооцитов	1	1
A11.20.026	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1	1
A11.20.027	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1	1
A11.20.028	Культивирование эмбрионов	1	1
A11.21.010	Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	1	1
A11.30.012	Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит, 1-5	1	1
A11.20.031.1	Витрификация эмбрионов	1	1
A11.20.032.6.1	Хранение эмбрионов 1 месяц	1	1
A11.20.031	Размораживание эмбриона		

A11.20.030	Внутриматочное введение эмбриона	1	1
B04.20.003.1	Подготовка эндометрия и УЗИ-мониторинг в программе криопереноса	1	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	Единицы измерения	Кол-во
Пробирка круглодонная стерильная	шт	10
Пробирка коническая стерильная	шт	4
Игла для пункции	шт	1
Чашка Петри стерильная 35x10 мм	шт	6
Чашка Петри стерильная 60 мм	шт	5
Микрокапилляры для стриппера 275 мкм	шт	5
Микрокапилляры для стриппера 175мкл	шт	5
Газовая смесь для инкубаторов CO2	л	1,2
Игла для ИКСИ	шт	1
Игла для удержания ооцита	шт	1
Планшет культуральный 4-х луночный для культивирования эмбрионов	шт	6
Носитель для витрификации эмбрионов человека	шт	4
Наконечники стерильные для автоматической пипетки (1000 мкл)	шт	30
Катетер для переноса эмбрионов в полость матки	шт	1
Культуральная среда для оплодотворения ооцитов и подготовки спермы к оплодотворению,	мл	30 мл
Культуральная среда для манипуляций с эмбрионами человека, сертифицированная для использования в	мл	30 мл
Масло минеральное для культивирования эмбрионов человека, сертифицированное для экстракорпорального	мл	30 мл
Набор сред для витрификации	мл	10мл
Набор сред для размораживания	мл	10мл
Гель для ультразвукового исследования	мл	2 мл
Комплект для осмотра на кушетке, одноразовый, стерильный	шт	14
Средство дезинфицирующее салфетка	шт	36
Салфетка для обработки поверхности (ветошь)	шт	18

Дезинфицирующее средство для поверхностей	мл	20
Антисептик для рук (кожный)	мл	44
Мыло жидкое	мл	44
Полотенца бумажные листовые ZZ сложения	шт	44
Маски одноразовые	шт	6
Перчатки	шт (пар)	22
Халат процедурный, нестерильный	шт	6
Бахилы нетканые, Россия	шт	6
Шапочка тип "Шарлотта" берет	шт	6

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	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	МЕ	150	1800
Менотропин	МЕ	150	1800
Прогестерон	МГ	200	600
Гонадотропин хорионический	МЕ	10000	10000
Дидрогестерон	МГ	30	510
Пропофол	МГ	300	300
Фентанил	МГ	0,05	0,05
Кетамин	МГ	50	50

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности

- Частота наступления биохимической беременности.
- Частота наступления клинической беременности.

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности

Не предусмотрено.

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



Оценка показателей эффективности клинической апробации будет происходить по завершении программы лечения бесплодия (МКБ-10 N97) методами экстракорпорального оплодотворения после переноса эмбриона в полость матки и результатов УЗ-исследования. Регистрация эмбриологических критериев будет происходить в стандартном режиме в контрольных точках эмбриогенеза.

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
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

Оценка показателей эффективности клинической апробации будет происходить по завершении программы лечения бесплодия (МКБ-10 N97) методами экстракорпорального оплодотворения после переноса эмбрионов в полость матки и наличие/отсутствие имплантации. Регистрация уровня  $\beta$ -ХГЧ через 2 недели после переноса эмбрионов и УЗИ органов малого таза для визуализации плодного яйца в полости матки будет происходить в установленном порядке.

### VIII. Статистика

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

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение (SD), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом равенства/неравенства дисперсий), при необходимости - непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, для сравнения связанных групп - тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат, точного

критерия Фишера и критерия МакНемара. В случае необходимости будет проведен анализ в подгруппах, результаты которого могут свидетельствовать о различной величине эффекта от лечения в зависимости от различных независимых переменных. При достаточной частоте наблюдаемых исходов может быть проведен многомерный (логистический регрессионный) анализ влияния независимых признаков на возникновение первичных и вторичных исходов. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05. В случае необходимости будет применяться поправка Бонферрони. Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 90% доверительные интервалы..

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

В исследование планируется включить 200 пациентов для получения статистически значимых результатов (согласно рассчитанному уровню достоверности 95%). точный объём выборки будет рассчитан при получении данных о 60% запланированного объёма выборки.

Планируемое количество случаев апробации: 200 пациенток. На 2020 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 50 пациенток, в 2021 году - 100 супружеских пар и в 2022 году – 50 пациенток.

Продолжительность клинической апробации – 3 года.

## **IX. Нормативы финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчёта 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 расчёт объёма финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации.**

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 242,01 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 200. Общая стоимость апробации составит 48 402,0 тыс. руб.

В том числе в 2020 году – 50 пациенток на сумму 12 100,5 тыс. руб., в 2021 году – 100 пациенток на сумму 24 201,0 тыс. руб., в 2022 году - 50 пациенток на сумму 12 100,5 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	57,7
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	113,15
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	0
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	71,16
4.1	в том числе расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	14,6
<b>ИТОГО</b>		<b>242,01</b>

Директор

" \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2020 г.



**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках  
клинической апробации**

*«Протокол клинической апробации метода повышения эффективности программ ЭКО/ИКСИ у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами и нарушением параметров раннего эмбриогенеза за счет использования модифицированных протоколов стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла».*

**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-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 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)

## Исход 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 ЭКО/ИКСИ у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию гонадотропинами и нарушением параметров раннего эмбриогенеза за счет использования модифицированных протоколов стимуляции в лютеиновую фазу менструального цикла» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2020 г.