

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации метода вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием (МКБ N.97) при переносе эмбрионов в полость матки с использованием среды, содержащей гиалуроновую кислоту по сравнению со стандартной средой, используемой для переноса эмбрионов
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	550

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 24 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

«29» февраля 2024г.



Г.Т. Сухих

М.П.

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

Идентификационный № _____

Дата: «29» февраля 2024г.

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

«Протокол клинической апробации метода вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием (МКБ N.97) при переносе эмбрионов в полость матки с использованием среды, содержащей гиалуроновую кислоту, по сравнению со стандартной средой, используемой для переноса»

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

- *Гависова Алла Анатольевна* – к.м.н., в.н.с., ИО руководителя 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.
- *Кодылева Татьяна Александровна* – эмбриолог 1-го гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава РФ

II. Обоснование клинической апробации метода.

4. Аннотация метода.

Цель внедрения метода - практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода улучшения репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ с использованием специальной среды для переноса эмбрионов, обогащенной гиалуроновой кислотой.

Характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода: супружеские пары репродуктивного возраста с бесплодием старше 18 лет.

Перенос эмбрионов в полость матки является завершающим этапом любой программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Несмотря на то, что в последние годы результативность программ ВРТ в целом неуклонно возрастает за счет внедрения новых технологий в эмбриологической лаборатории и появления новых усовершенствованных схем стимуляции овуляции, наша возможность повлиять на процесс имплантации в полости матки остается минимальной.

Однако разработка культуральных сред, обогащенных гиалуроновой кислотой, позволяет повысить имплантационный потенциал эмбрионов за счет повышения адгезивной способности клеток и межклеточных пространств. Влияние гиалуроновой кислоты может также проявляться за счет рецептора CD44, который экспрессируется эмбрионом и стромой эндометрия человека [2,6,7,8,9,10,12]. Гиалуроновая кислота представляет собой гликозаминогликан, эндогенно вырабатываемый клетками женского репродуктивного тракта, таким образом, ее применение в составе культуральных сред, используемых в клинической эмбриологии не несет дополнительной угрозы здоровью пациентов [2,6,7,8,9,10,12].

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

Исследования показали, что гиалуроновая кислота не только увеличивает частоту клинической беременности и имплантации, но и достоверно повышает частоту живорождения. Использование рекомбинантных макромолекул, гиалуроновой кислоты и человеческого альбумина в составе позволяют создать наиболее безопасную и физиологичную среду для переноса эмбрионов [5,11].

В 2010 и 2014 годах Кокрановское Сообщество опубликовало два отчета, демонстрирующих эффективность гиалуроновой кислоты. В отчете 2010 года собраны данные из 16 отдельных публикаций (более 3600

переносов), 15 из которых изучали гиалуроновую кислоту [3,4]. Авторами был сделан вывод: “определен четкий положительный эффект (от наличия высокой концентрации гиалуроновой кислоты в среде для переноса)” [3,4]. В отчете 2014 года собраны данные 17 публикаций (более 3800 переносов), из которых в 16 исследовалась гиалуроновая кислота. Был обнаружен положительный эффект влияния среды, обогащенной гиалуроновой кислотой на **рождаемость** во всех 16 исследованиях. Это важно, поскольку в предыдущем Кокрановском отчете не сообщалось о влиянии на рождаемость. Кроме того, данные отчета 2014 года поддерживают вывод отчета 2010 года: частота **клинических беременностей** возрастает. Также следует отметить, что в докладах Кокрановского Сообщества не отмечено никакого отрицательного эффекта гиалуроновой кислоты на лечение: **не обнаружено повышения уровня прерванных беременностей** на ранних сроках и других осложнений [3,4].

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 № 803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Приказ Минздрава №556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ» с изменениями и дополнениями (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №525н от 17 августа 2017 г., № 42н 01 февраля 2018 г.).

В рамках лечения бесплодия методами ВРТ будет апробирована новый способ переноса эмбрионов в полость матки в программах ВРТ (МКБ1- N97).

Новизна метода заключается в использовании нового подхода в переносу эмбрионов в полость матки. Новая эмбриологическая методика применения гиалурон-содержащей среды для переноса позволит увеличить частоту наступления беременности в программах лечения бесплодия методами экстракорпорального оплодотворения на 7-10 % [3,4]

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

Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациенток, включенных в исследование. Процедура использования среды с гиалуроновой кислотой для переноса не приводит к увеличению продолжительности программы экстракорпорального оплодотворения.

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

Предлагаемая в настоящей клинической апробации синергия высокотехнологичных методов клинической эмбриологии потребует только высокого профессионализма персонала, задействованного в оказании медицинских услуг. Метод не повышает частоту потенциальных рисков для пациентов и не увеличивает частоту прогнозируемых осложнений.

Остаются риски для пациентов, связанные с протоколом ЭКО (при любом источнике финансирования), а именно осложнения трансвагинальной пункции фолликулов:

- Кровотечения из рядом расположенных кровеносных сосудов, в том числе из ветвей яичниковой артерии (0,05%).
- Образование гематом в подслизистом пространстве стенки влагалища и в малом тазу (0,02 %).
- Инфекционные осложнения (0,01%).
- Перекрут яичника, разрыв эндометриoidной кисты (0,02%).
- Осложнения, связанные с анестезиологическим пособием (в литературе описаны единичные случаи).

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. Корсак В.С., и др. Регистр ВРТ Российской ассоциации репродукции человека. Отчет за 2019 год. Проблемы репродукции. 2021;27(6):14-29. DOI 10.17116/repro20212706114, **I.F-0,305**
2. Balaban, B., et al. (2004). High pregnancy and implantation rates can be achieved in blastocyst transfers using hyaluronan enriched culture and transfer medium. Fert & Steril. (82):221. P-242. **I.F-7,329**

3. Bontekoe, S., et al. (2010). Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* (7): CD007421. DOI: 10.1002/14651858.CD007421.pub2
4. Bontekoe, S., et al. (2014). Adherence compounds in embryo transfer media for assisted reproductive technologies. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD007421. DOI: 10.1002/14651858.CD007421.pub3
5. Friedler, A., et al. (2007). A randomized clinical trial comparing recombinant hyaluronan/recombinant albumin versus human tubal fluid for cleavage stage embryo transfer in patients with multiple IVF-embryo transfer failure. *Hum Repr* (2): 9. pp 2444 **I.F-6,918**
6. Hambiliki, F., et al. (2010). Hyaluronan-enriched transfer medium in cleavage stage frozen-thawed embryo transfers increases implantation rate without improvement of delivery rate. *Fert & Steril* (4): 5. pp 1669-73. **I.F-7,329**
7. Kandari, S., (2019). Time lapse selected elective single embryo transfer in hyaluronan enriched transfer medium in PCOS improves live birth rates compared to use of conventional embryo transfer media. A possible alternative to freeze-all cycles in PCOS. *Fert & Steril* (112): 3. e47-e48. **I.F-7,329**
8. Korosec, S., et al. (2007). Single fresh and frozen-thawed blastocyst transfer using hyaluronan-rich transfer medium. *RBMOnline* (15):6. pp 701-707. **I.F-3,828**
9. Perez, O., et al. (2019). The effect of extended blastocyst exposure of hyaluronan enriched transfer media on implantation rate in frozen embryo transfers. *Fert & Steril.* (112): 3. e438. **I.F-7,329**
10. Urman, B., et al. (2008). Effect of hyaluronan-enriched transfer medium on implantation and pregnancy rates after day 3 and day 5 embryo transfers: a prospective randomized study. *Fert & Steril.* (90): 3. pp 604-12. **I.F-7,329**
11. Valojerdi, MR., et al. (2006). Efficacy of a human embryo transfer medium: a prospective, randomized clinical trial study. *J Assist Reprod Genet.* (5). May 23. pp 207 - 212. **I.F-3,412**
12. Wang, W., et al. (2019). Effect of maternal and embryonic factors on frozen thawed IVF-ET outcome after pre-equilibration with hyaluronan. *Archives of Gynecology and Obstetrics* (299). pp 247-258. **I.F-1,988**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказ Министерства здравоохранения РФ от 2 февраля 2022 г. № 46н “Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка

направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации”, приказом Минздрава России от 31.07.2020г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

Цель клинической апробации — практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода улучшения репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ с использованием специальной среды для переноса эмбрионов, обогащенной гиалуроновой кислотой.

Задачи исследования:

- Сравнить клиническую эффективность метода улучшения репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ с использованием специальной среды для переноса эмбрионов, обогащенной гиалуроновой кислотой по сравнению с перенос эмбрионов в стандартную среду.
- Сравнить безопасность метода улучшения репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ с использованием специальной среды для переноса эмбрионов, обогащенной гиалуроновой кислотой по сравнению с перенос эмбрионов в стандартную среду.
- Провести клинико-экономический расчет целесообразности метода улучшения репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ с использованием специальной среды для переноса эмбрионов, обогащенной гиалуроновой кислотой по сравнению с перенос эмбрионов в стандартную среду.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Данные систематического обзоров и мета-анализов обладают высокой степенью достоверности (уровень доказательности 1В) [2-12].

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации;

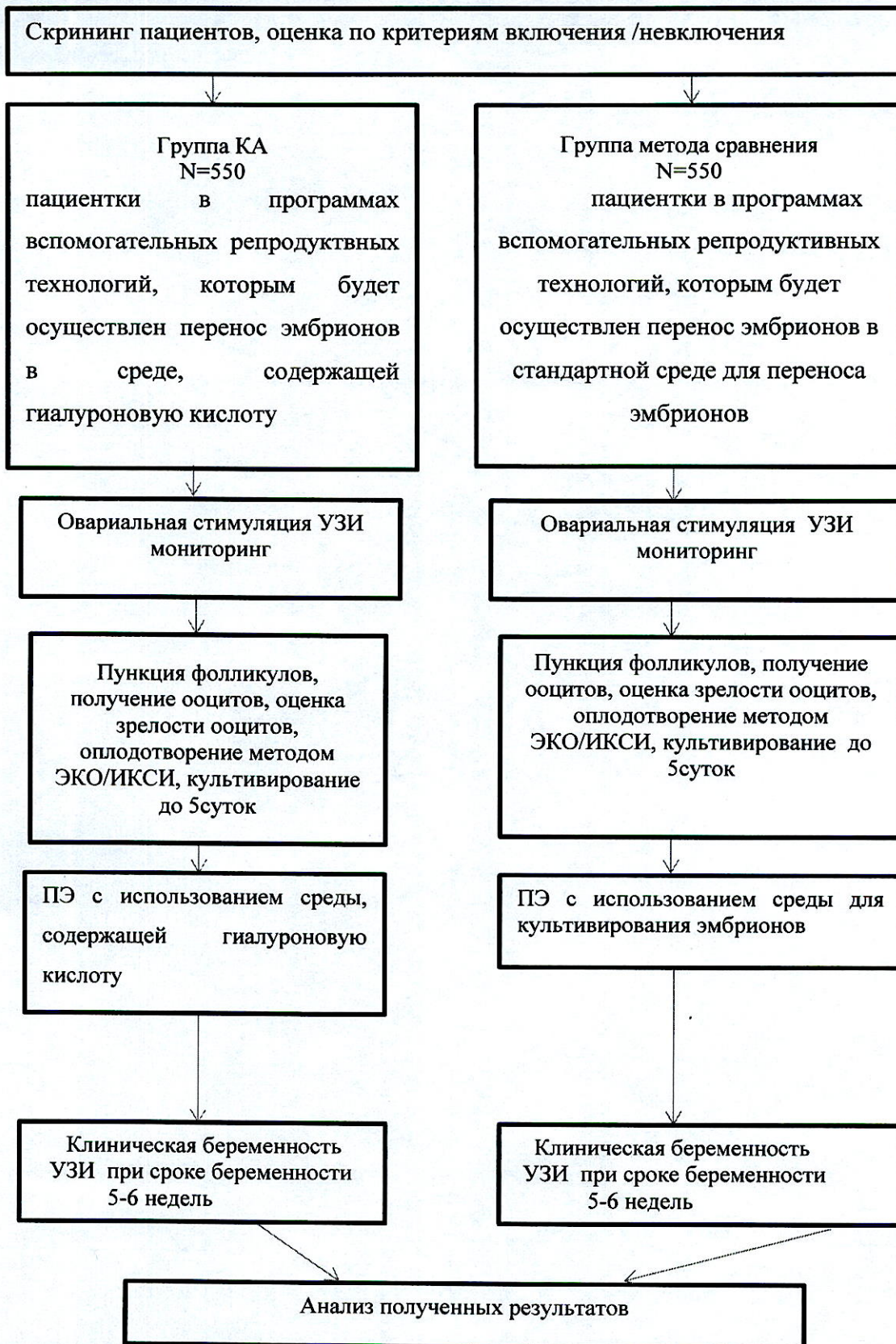
№	Параметр
<i>Основные</i> оцениваемые параметры клинической апробации:	
1	Частота наступления клинической беременности (%)
2	Частота имплантации (%)
3	Частота биохимических беременностей (%)
<i>Дополнительные</i> оцениваемые параметры клинической апробации:	
4	Частота внематочных беременностей (%)

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) - пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов в среде, содержащей гиалуроновую кислоту.

•Группа 2 (группа сравнения) - пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет осуществлен перенос эмбрионов в стандартной среде для переноса эмбрионов.



Визит 1

Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу. Стимуляция суперовуляции.

Визит 2

Трансвагинальная пункция фолликулов. Оплодотворение ооцитов, в том числе методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (по показаниям)

Визит 3	Сбор отработанной культуральной среды у всех полученных blastocysts хорошего и отличного качества с последующей витрификацией. Передача культуральной среды на генетическое тестирование внеклеточной ДНК
Визит 4	Перенос рекомендованного эмбриона в полость матки через 2-3 менструальных цикла.
Визит 5	Трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбриона у пациенток с положительным тестом на β -ХГ.
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 пациенток будет осуществляться на этапе вступления пациентки в программу ЭКО. В исследование будут включены пациентки, у которых планируется получить не менее 5 ооцит-кумулюсных комплексов. Пациентки, подписавшие форму информированного согласия, будут оценены на соответствие критериям отбора для участия в исследовании. Пациентки, включенные в программу ЭКО, обследуются согласно приказу Минздрава России № 803н от 31 июля 2020 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.
- **Этап 2:** В зависимости от данных пациентки проводится стимуляция суперовуляции. Производится трансвагинальная пункция фолликулов, оплодотворение методом ЭКО или ИКСИ и культивирование эмбрионов до 3-х или 5-х суток развития.
- **Этап 3:** На 3-й или 5-й день после проведения трансвагинальной пункции фолликулов для переноса эмбрионов в полость матки. Поддержка посттрансферного периода будет произведена по стандартному протоколу с использованием микронизированного прогестерона 600 мг/сут.
- **Этап 4:** Через 14 дней после переноса эмбриона будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение хорионического

гонадотропина человека (β -ХГ) и диагностирована или не диагностирована биохимическая беременность.

- Этап 5: Через 21 день после ПЭ будет произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки у пациенток с положительным тестом на β -ХГ
- Этап 6: Через 40 недель после ПЭ будет произведен телефонный опрос на предмет выяснения исхода беременности у пациенток, прошедших этап 5.

Описание метода.

Перенос эмбрионов в полость матки осуществляется стандартным способом с применением стандартных катетеров для переноса эмбрионов с использованием ультразвуковой визуализации. Среда, в которую будут помещены эмбрионы перед переносом будет содержать гиалуроновую кислоту (217420 Среда для передачи эмбрионов). Гиалуроновая кислота повышает вязкость среды для переноса эмбрионов и увеличивает адгезивные свойства клеток эмбриона, позволяя, таким образом, улучшить имплантационный потенциал эмбриона [2,6,7,8,9,10,12].

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациента 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 момента подтверждения беременности или ее отсутствия.

Протокол клинической апробации предусматривает 6 амбулаторных посещений (визитов) на этапе овариальной стимуляции с последующей сегментацией цикла. На этапе криопереноса предусматривается 3 амбулаторных посещения (визита).

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 (без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

- длительность овариальной стимуляции (дни);
- курсовая доза гонадотропинов (МЕ)
- число полученных ооцитов;
- число зрелых ооцитов (М II);

- частота оплодотворения %
- число криоконсервированных эмбрионов;
- исход лечения: биохимическая беременность, клиническая беременность или ее отсутствие

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

13. Критерии включения пациентов.

Параметр	Критерий включения пациентов
Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	N97
Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10	N97 N97.0 N97.1 N97.2 N97.3 N97.4 N97.8 N97.9
Пол пациентов	женский
Возраст пациентов	старше 18 лет
Другие дополнительные сведения	уровень АМГ не менее 0,3нг/мл
	Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА

14. Критерии не включения пациентов.

№	Критерий невключения пациентов
1	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания ¹ .
2	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту ² .
3	Лица, страдающих психическими расстройствами ³ .

¹ 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

² кроме случаев, 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

4	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
5	Противопоказания для проведения программ ВРТ, представленные в приказе № 803н Минздрава России «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»

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

№	Критерий исключения пациентов	Периодичность оценки критерия
1	желание пациентов добровольно прекратить участие в клинической апробации	каждый визит согласно протокола
2	нарушения пациентами требований, сформированных согласно протоколу	каждый визит согласно протоколу
3	острые инфекционные заболевания	каждый визит согласно протоколу

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 медицинской помощи: специализированная в рамках КА.

Форма оказания медицинской помощи специализированная в рамках КА:
плановая

Условия оказания медицинской помощи плановая: амбулаторно, в дневном стационаре

³ кроме случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование, стимуляция суперовуляции				
1.1.	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	4	Отбор пациентов, сбор анамнеза для определения статуса фертильности супружеской пары и возможности проведения программы ВРТ
1.2.	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	3	Оценка овариального резерва и мониторинг фолликулогенеза
1.3.	A11.20.025	Стимуляция суперовуляции	1	Назначение препаратов для стимуляции суперовуляции
Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение, культивирование				
2.1	B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1	Осмотр врача перед внутривенной анестезией
2.2	B01.003.004.009	Тотальная внутривенная анестезия	1	Анестезия внутривенная
2.3	A11.20.019	Пункция заднего свода влагалища	1	Пункция влагалища для получения доступа к яичникам
2.4	A11.20.019	Получение яйцеклетки	1	Пункция фолликулов для получения ооцит-кумулясных комплексов
2.5	A11.20.026	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1	Оценка степени зрелости ооцитов
2.6	A11.21.001	Сбор образца спермы для исследования	1	Получение эякулята для оплодотворения
2.7	A09.21.001	Микроскопическое исследование спермы	1	Оценка концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов
2.8	A11.20.027	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1	Очищение ооцит-кумулясных комплексов в гиалуронидазе и выделение зрелых ооцитов для оплодотворения
2.9	A11.30.012	Введение сперматозоида	1	Оплодотворение методом

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
		в ооцит		ИКСИ отобранными сперматозоидами
2.10	A11.20.028	Культивирование эмбрионов	1	Продленное культивирование эмбрионов до 5-6 суток в инкубаторах
Этап 3. Перенос эмбрионов в полость матки				
4.1	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	2	Оценка статуса готовности пациентки к переносу эмбриона.
4.2	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка статуса эндометрия
4.3	A11.20.030.001	Внутриматочное введение криоконсервированного эмбриона	1	Перенос эмбриона в полость матки
4.4	A11.20.031	Размораживание эмбриона	1	Подготовка эмбриона к переносу
Этап 4: Оценка наступления биохимической беременности				
5.1	A09.05.090	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	1	Регистрация беременности либо ее отсутствие
Этап 5: Оценка наступления клинической беременности				
6.1	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка наличия плодного яйца в полости матки

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование									
1.1	Фоллитропин альфа/G03GA Гонадотропины		п/к, в/м	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.2	Менотропины/ G03GA		в/м, п/к	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
	Гонадотропины								овуляции
1.3	Фоллитропин альфа + Лутропин альфа/ G03GA Гонадотропины		п/к	225	1	10	2250	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.4	Корифоллитропин альфа/ G03GA Гонадотропины		п/к	150	1	1	150	мкг	Индукция супер-овуляции
1.5	Ганиреликс/ H01CC Антигонадотропин-релизинг гормоны		п/к	0,25	1	4	0,125	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.6	Цетрореликс/ H01CC Антигонадотропин-релизинг гормоны		п/к	0,25	1	4	1	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.7	Трипторелин/ L02AE Аналоги гонадотропин-релизинг гормона		п/к	0,1	1	35	3,5	мг	Стимуляция суперовуляции
1.8	Гонадотропин хорионический/ G03GA Гонадотропины		в/м	10000	1	1	10000	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.9	Хоригонадотропин альфа/ G03GA Гонадотропины		п/к	0,25	1	1	0,25	мг	Индукция супер-овуляции
Этап 2. Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение, культивирование									
3.1	Пропофол*/ N01AX Пропопол		в/в	300	1	1	300	мг	Проведение анестезии
3.2	Фентанил*/ N02AB Фентанил		в/в, в/м	0,05	1	1	0,05	мг	Проведение анестезии

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
3.3	Кетамин*/ N01AX Кетамин		в/в	50	1	1	50	мг	Проведение анестезии
Этап 3. Перенос эмбрионов в полость матки									
3.1	Прогестерон/ G03DA04 Прогестерон		Интравагинально, перорально	200	3		12000	мг	Поддержка лютеиновой фазы
3.2	Дидрогестерон/ G03DA04 Прогестерон		Интравагинально, перорально	10	3	20	600	мг	Поддержка лютеиновой фазы

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

№	Наименование	Средний разовый объем	Частота приема в день	Средний курсовой объем	Единицы измерения объема	Продолжительность приема	Обоснование назначения
Наименование этапа							
1.1	Не требуется						

Перечень используемых биологических материалов;

№	Наименование	Средняя разовая потребность	Средняя курсовая потребность	Единицы измерения	Цель назначения
Наименование этапа					
1.1	Не требуется				

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование			
1.1	180490 Набор для гинекологического исследования	4 шт	Инструментарий для гинекологического осмотра
Этап 2. Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение, культивирование			
2.1	Игла для аспирации ооцитов для ЭКО, одноразового использования	1 шт	Инструментарий для забора ооцит-кумулясных комплексов для оплодотворения при трансвагинальной пункции фолликулов под общим

			наркозом
2.2	275260 Пробирка центрифужная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Инструментарий для сбора фолликулярной жидкости и эякулята для оценки параметров сперматогенеза
2.3	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Сбор и оценка ооцит-кумулюсных комплексов. Предварительное инкубирование ооцит-кумулюсных комплексов перед оплодотворением, удаление клеток кумулюса для оценки степени зрелости ооцита и проведения ИКСИ. Чашка Петри для проведения оплодотворения методом ИКСИ, чашка Петри для культивирования зигот и эмбрионов, разрешенная для ЭКО.
2.4	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Инструментарий для микроманипуляций с половыми клетками: иглы, удерживающие ооцит, иглы для манипуляций со сперматозоидом во время оплодотворения ИКСИ
2.5	217420 Среда для ЭКО	30 мл	Среды культуральные для подготовки половых клеток к оплодотворению, для процедуры оплодотворения и последующего культивирования эмбрионов человека
2.6	124540 Микропипетка механическая	5 шт	Инструментарий для манипуляций с эмбрионами человека при оплодотворении и культивировании
Этап 3. Перенос эмбрионов в полость матки			
3.1	217420 Среда для передачи эмбрионов	10 мл	Среда культуральная, содержащая гиалуроновую кислоту. Используется для переноса эмбрионов
3.2	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Чашка Петри для культивирования эмбрионов перед переносом в полость матки
3.3	275360 Катетер/набор для вспомогательных репродуктивных технологий	1 шт	Катетер для переноса эмбриона в полость матки

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Наименование первичного критерия эффективности
Частота наступления клинической беременности (%)

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

№	Наименование вторичного критерия эффективности
1.	Частота имплантации (%)
2.	Частота биохимических беременностей (%)
3	Частота внематочных беременностей (%)

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

Оценка первичного показателя эффективности клинической апробации будет происходить по завершении программы лечения бесплодия (МКБ-10 N97) методами экстракорпорального оплодотворения после переноса эмбрионов в полость матки в первом криоцикле наличие/отсутствие клинической беременности.

Оценка вторичных показателей эффективности будет проводиться по мере завершения этапов КА.

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Частота имплантации (%)	Определение количества плодов при УЗИ матки и придатков	35-40 дней после ПЭ
2.	Частота биохимических беременностей (%)	Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови	14 дней после ПЭ
3.	Частота внематочных беременностей (%)	Определение плодного яйца при УЗИ вне полости матки	35-40 дней после ПЭ
4	Частота наступления клинической беременности (%)	Определение С/Б эмбриона при УЗИ матки и придатков	35-40 дней после ПЭ

VIII. Статистика

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

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

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

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% с помощью онлайн-калькулятора (<https://www.sealedenvelope.com>). В исследование планируется включить 448 пациентов для получения статистически значимых результатов (согласно рассчитанному уровню достоверности 95%).

На 2025 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 150 супружеских пар, 2026г. — 150 супружеских пар; 2027г. — 148 супружеских пар.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015 г. №556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на 1 случай, который включает:

- перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источники сведений о стоимости
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование						
.1	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	4	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.2	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	3	1	6000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.3	Стимуляция суперовуляции	11500	1	1	11500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова"

						МЗ РФ
Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение						
.1	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.2	Тотальная внутривенная анестезия	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.3	Трансвагинальная пункция фолликулов яичников	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.4	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.5	Микроскопическое исследование спермы	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.6	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.7	Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.8	Введение сперматозоида в ооцит	40000	1	1	40000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.9	Культивирование эмбрионов	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 3: Вспомогательный хетчинг эмбриона. Перенос эмбриона в полость матки. Поддержка посттрансферного периода						
.1	Вспомогательный хетчинг эмбриона	5000	1	1	5000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак.

						В.И. Кулакова" МЗ РФ
.2	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.3	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
.4	Внутриматочное введение эмбриона	15000	1	1	15000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 4: Оценка наступления биохимической беременности						
.1	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	950	1	1	950	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 5: Оценка наступления клинической беременности						
.1	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	2000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
ИТОГО					181 700 руб.	

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

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

	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	2610,00	10	26100	1	26100	Сведения из реестра контракт

	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
							тов
2	Цетрореликс	9304,75	4	37219	1	37219	Сведения из реестра контрактов
3	Трипторелин	411,71	35	14409,85	1	14409,85	Сведения из реестра контрактов
4	Гонадотропин хорионический	2805,00	2	5610	1	5610	Сведения из реестра контрактов
5	Хориогонадотропин альфа	3 240,00	1	3 240,00	1	3 240,00	Сведения из реестра контрактов
6	Пропофол	519,70	1	519,70	1	519,70	Сведения из реестра контрактов
7	Фентанил	220,00	1	220,00	1	220,00	Сведения из реестра контрактов
8	Кетамин	184,80	1	184,80	1	184,80	Сведения из реестра контрактов
9	Прогестерон	28,6	60	1716,00	1	1716,00	Сведения из реестра контрактов
10	Дидрогестерон	26,26	20	525,2	1	525,2	Сведения из реестра контрактов

Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
						тов
ИТОГО						89 744,55

- перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

Указаны только те изделия медицинского назначения, которые не входят в технологические карты расчета медицинских услуг в Прейскуранте цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ

Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2430	2	1	4860,00	Сведения из реестра контрактов
275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	3673,56	2	1	7347,12	Сведения из реестра контрактов
217420 Среда для ЭКО	1102,5	25 мл	1	11025	Сведения из реестра контрактов
ИТОГО				23 232,12	рублей

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 294 676,67 рублей. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 448 супружеских пар. Общая стоимость апробации составит 132 025,6 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	113,8
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	155,6
3.	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	0,0
4.	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	25,3
4.1	в том числе расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	17,9
ИТОГО		294,7

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2024	150	44 205,00
2025	150	44 205,00
2026	148	43 615,60
Итого:		132 025,6

Директор



Г.Т. Сухих

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

Протокол клинической апробации метода вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием (МКБ N.97) при переносе эмбрионов в полость матки с использованием среды, содержащей гиалуроновую кислоту по сравнению со стандартной средой, используемой для переноса эмбрионов

Дата трансвагинальной пункции	
Дата рождения женщины	
Дата рождения мужчины	

Показатели спермограммы в день трансвагинальной пункции:

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

Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

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

Характеристика эмбриогенеза

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

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

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

Причина отмены переноса

- 1 - Аномальное оплодотворение
- 2 - Высокий риск развития СГЯ
- 3 - Патология эндометрия
- 4 - Неудовлетворительное качество ооцитов
- 5 - Неудовлетворительное качество эмбрионов
- 6 - Ооциты не получены

7 - Соматические заболевания

8 – Овуляция фолликулов, отмена ТВП

9 – Абсолютная анеуплоидия эмбрионов

Результат участия пациентов в клинической апробации

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

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

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации « «Протокол клинической апробации метода вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием (МКБ N.97) при переносе эмбрионов в полость матки с использованием среды, содержащей гиалуроновую кислоту по сравнению со стандартной средой, используемой для переноса эмбрионов» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Сухих Г.Т.

«29» февраля 2024 г.