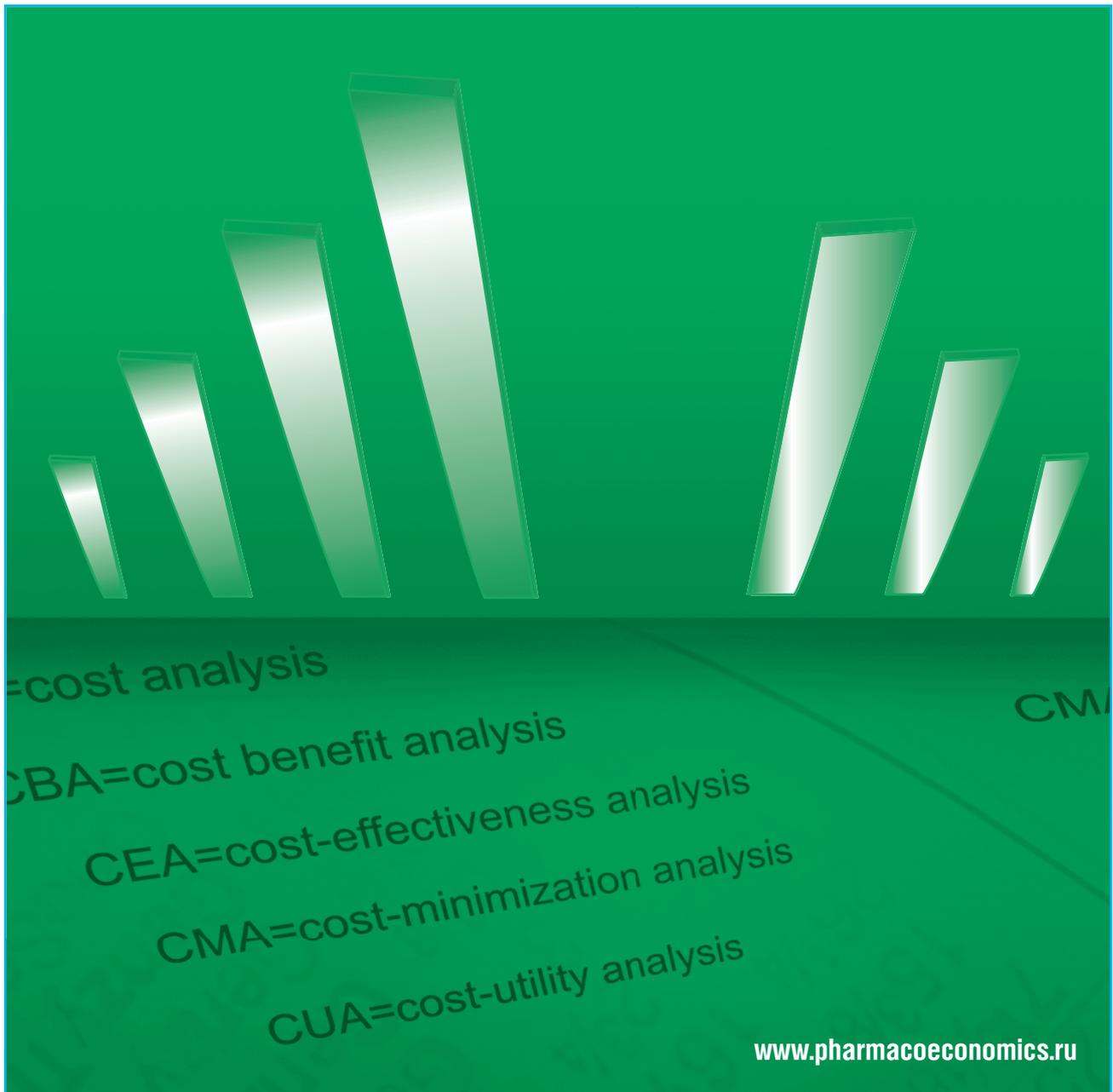


Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEkONOMIKA
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2021 Vol. 14 No. 2

№2

Том 14

2021



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2021.082>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

Клинико-экономический анализ применения теста тромбодинамики у пациенток, проходящих лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации

Щуров Д.Г., Домбровский В.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Хохловский пер., д. 10/5, Москва 109028, Россия)

Для контактов: Щуров Дмитрий Георгиевич, e-mail: shurov@rosmedex.ru

РЕЗЮМЕ

Цель: ранняя оценка клинико-экономической эффективности применения теста тромбодинамики у пациенток с бесплодием, проходящих лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а также влияния проведения данного теста на бюджет здравоохранения Российской Федерации.

Материал и методы. Исследование проведено на основании статистических данных о числе циклов ВРТ, доле пациенток с гиперкоагуляцией и нормокоагуляцией крови, данных о клинической эффективности программ ВРТ в России, в том числе в зависимости от статуса коагуляции крови, а также стоимостных данных. Анализ выполнен по трем сценариям: 1) применение теста тромбодинамики с последующей коррекцией выявленного статуса гиперкоагуляции перед экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО); 2) применение теста тромбодинамики с последующим отказом в проведении ЭКО пациенткам с гиперкоагуляцией; 3) применение теста тромбодинамики с последующей коррекцией выявленного статуса гиперкоагуляции до начала переноса размороженного эмбриона. Критериями клинической эффективности являлись следующие показатели: число рожденных детей и количество потенциально сохраненных лет жизни. Критерии клинико-экономической эффективности включали: общие прямые медицинские затраты, инкрементальный показатель «затраты–эффективность», изменение размера общих прямых медицинских затрат, изменение размера эффективно и неэффективно затраченных средств.

Результаты. Использование теста тромбодинамики потенциально позволит увеличить число рожденных детей на 21–33 ребенка и количество сохраненных лет жизни с учетом дисконтирования в пределах 923–1448 лет в расчете на 1000 циклов ВРТ в зависимости от сценария исследования. Наименьшие значения инкрементального показателя «затраты–эффективность» наблюдались в сценарии 2 и составляли 112 120 руб. на одного рожденного ребенка и 2519 руб. на один сохраненный год жизни. Наибольшие значения получены в сценарии 1: 275 576 руб. на одного рожденного ребенка и 6191 руб. за один сохраненный год жизни. Применение теста тромбодинамики у женщин с бесплодием перед проведением ВРТ в России потребует увеличения прямых медицинских затрат в абсолютных значениях от 174 до 425 млн руб. (на 1–5% от исходного уровня затрат) в зависимости от выбранного сценария при временном горизонте 1 год.

Заключение. За счет предполагаемого значительного улучшения исходов лечения и небольшого размера дополнительных затрат внедрение теста тромбодинамики в рутинную практику оценки свертываемости крови у пациенток с бесплодием до начала цикла ВРТ является потенциально экономически эффективным, однако для более точной экономической оценки требуются дальнейшие клинические исследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Клинико-экономический анализ, анализ «затраты–эффективность», анализ влияния на бюджет, вспомогательные репродуктивные технологии, экстракорпоральное оплодотворение, тест тромбодинамики, регистратор тромбодинамики Т-2.

Статья поступила: 22.03.2021 г.; **принята к печати:** 29.04.2021 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке ООО «УК «РОСНАНО», однако это не повлияло на результаты.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Щуров Д.Г., Домбровский В.С. Клинико-экономический анализ применения теста тромбодинамики у пациенток, проходящих лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в Российской Федерации. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2021; 14 (2): 124–135. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.082>.

Clinical and economic analysis of using the thrombodynamics test in patients undergoing treatment with assisted reproductive technologies in the Russian Federation

Shchurov D.G., Dombrovskiy V.S.

Center for Expertise and Quality Control of Medical Care (10/5 Khokhlovskiy Pereulok, Moscow 109028, Russia)

Corresponding author: Dmitriy G. Shchurov, e-mail: shurov@rosmedex.ru

SUMMARY

Objective: early assessing the clinical and economic efficacy of the thrombodynamics test in infertile patients undergoing treatment with assisted reproductive technologies (ART), as well as the impact of this test on the health care budget of the Russian Federation.

Material and methods. The study was carried out on the basis of statistical data on the number of ART cycles, the proportion of patients with hypercoagulation and normocoagulation of blood, data on the clinical effectiveness of ART programs in Russia, including the dependency on the status of blood coagulation, as well as cost data. The analysis was carried out according to three scenarios: 1) thrombodynamics test with subsequent correction of the revealed hypercoagulability status before in vitro fertilization (IVF); 2) thrombodynamics test with the subsequent refusal to perform IVF in patients with hypercoagulability; 3) thrombodynamics test with subsequent correction of the revealed hypercoagulability status before the start of the frozen-thawed embryo transfer. The criteria for clinical effectiveness were the following indicators: the number of children born and the number of potentially saved life years. Clinical and economic efficacy criteria included: total direct medical costs; incremental cost-effectiveness ratio (ICER); changes in the amount of total direct medical costs; resizing effectively and ineffectively spent funds.

Results. The use of the thrombodynamics test will potentially increase the number of children born by 21–33 children and the number of years of life saved, with discounting considered, within the range of 923–1448 years per 1000 ART cycles, depending on the study scenario. The smallest ICER values were observed in Scenario 2, and amounted to 112,120 rubles for 1 child born and 2519 rubles for 1 saved year of life. The highest ICER values were obtained in Scenario 1: 275,576 rubles for 1 child born and 6191 rubles for 1 saved year of life. The use of the thrombodynamics test in women with infertility before ART in Russia will require an increase in direct medical costs from 174 to 425 million rubles (by 1–5% of the initial level of costs) in absolute terms, depending on the chosen scenario with a time horizon of 1 year.

Conclusion. Due to the expected significant improvement in treatment outcomes and the small amount of additional costs, the introduction of the thrombodynamics test into the routine practice of assessing blood clotting in infertile patients before the start of the ART cycle is potentially cost-effective, but further clinical studies are required for a more accurate economic assessment.

KEYWORDS

Clinical and economic analysis, cost-effectiveness analysis, budget impact analysis, assisted reproductive technologies, in vitro fertilization, thrombodynamics test, T-2 thrombodynamics recorder.

Received: 22.03.2021; **accepted:** 29.04.2021

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Funding

The study was carried out with the financial support of RUSNANO Management Company LLC, but this did not affect the results.

Author's contribution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Shchurov D.G., Dombrovskiy V.S. Clinical and economic analysis of using the thrombodynamics test in patients undergoing treatment with assisted reproductive technologies in the Russian Federation. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya* / *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2021; 14 (2): 124–135 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.082>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- ▶ Эффективность программ лечения с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) достигла фазы плато и варьирует в пределах 25–41%
- ▶ Причиной неудачи цикла экстракорпорального оплодотворения может являться наличие у пациентки гиперкоагуляции
- ▶ Тест тромбодинамики может использоваться для выявления гиперкоагуляции крови на этапе планирования и проведения ВРТ. Применение низкомолекулярных гепаринов позволяет скорректировать свертываемость крови

Что нового дает статья?

- ▶ Определено число ожидаемых исходов лечения с применением ВРТ при использовании теста тромбодинамики
- ▶ Оценена клиничко-экономическая эффективность применения теста тромбодинамики у пациенток с бесплодием, проходящих лечение с использованием ВРТ
- ▶ Определено влияние теста тромбодинамики на бюджет здравоохранения России при внедрении его в стандартную лабораторную практику диагностики нарушений свертываемости крови у женщин с бесплодием до начала применения ВРТ

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Совершенствование лабораторной практики диагностики нарушений свертываемости крови у женщин с бесплодием
- ▶ Принятие научно обоснованных решений при внедрении теста тромбодинамики в лабораторную практику лечебно-профилактических учреждений

Highlights

What is already known about the subject?

- ▶ The effectiveness of treatment programs with the use of assisted reproductive technologies (ART) has reached a plateau phase and varies in the range of 25–41%
- ▶ The reason for the failure of the in vitro fertilization cycle may be the presence of hypercoagulability in a patient
- ▶ Thrombodynamics test can be used to detect blood hypercoagulability at the stage of planning and implementing ART. The use of low molecular weight heparins allows to correct blood clotting

What are the new findings?

- ▶ The number of expected treatment outcomes with the use of ART using the thrombodynamics test was determined
- ▶ The clinical and economic efficiency of the thrombodynamics test in infertile patients undergoing treatment using ART was assessed
- ▶ The impact on the health care budget of Russia of the thrombodynamics test introduced into the standard laboratory practice of diagnosing blood clotting disorders in infertile women before the use of ART has been determined

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Improving laboratory practice for diagnosing blood clotting disorders in infertile women
- ▶ Making evidence-based decisions when introducing thrombodynamics test into the laboratory practice of medical institutions

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Частота бесплодных браков в регионах Российской Федерации варьирует от 17,2% до 24% [1–4]. Одним из методов лечения бесплодия является применение различных программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), среди которых наиболее частыми являются экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), включая циклы ЭКО в сочетании с инъекциями сперматозоида в цитоплазму ооцита (ИКСИ), и перенос размороженных эмбрионов (ПРЭ). Эффективность программ ВРТ, выраженная в частоте наступления клинической беременности, в настоящее время достигла фазы плато и составляет для программ ЭКО (включая ЭКО/ИКСИ) 25–27%, для программы ПРЭ – 41% [5, 6].

Причиной неудачи цикла ЭКО может являться наличие у пациентки гиперкоагуляции [7]. В соответствии с приказом Минздрава России от 30 августа 2012 г. № 107н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению» и одноименным приказом от 31 июля 2020 г. № 803н (вступил в силу 1 января 2021 г.) при подготовке к программе ВРТ женщине проводится обследование, которое включает исследование коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза). Рутинные тесты не всегда достаточно точно определяют гиперкоагуляцию, поэтому наиболее подходящими считаются глобальные тесты свертывающей системы крови, к которым относится тест тромбодинамики [7]. Данный тест позволяет регистрировать пространственно-неоднородные процессы, происходящие при свертывании крови, и выявляет как гипо-, так и гиперкоагуляцию, а следовательно, может использоваться как для выявления гиперкоагуляции крови на этапе планирования и проведения ВРТ, так и для мониторинга статуса коагуляции крови при терапии низкомолекулярными гепаринами (НМГ) [8]. В настоящее время в научной литературе отсутствуют данные

об экономической эффективности использования теста тромбодинамики у женщин с бесплодием до и во время проведения ВРТ.

Цель – ранняя оценка клиничко-экономической эффективности применения теста тромбодинамики (с использованием диагностического медицинского оборудования «Регистратор тромбодинамики Т-2») у пациенток с бесплодием, проходящих лечение с применением ВРТ, а также влияния проведения данного теста на бюджет здравоохранения России.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ / MATERIAL AND METHODS

Клиничко-экономическое исследование (КЭИ) выполнено с применением методов математического моделирования, анализа «затраты–эффективность» и анализа влияния на бюджет. Для проведения клиничко-экономической оценки осуществлен поиск статистических, клинических и стоимостных исходных данных. Статистические данные включали информацию о количестве циклов ЭКО, ЭКО/ИКСИ и ПРЭ в России в год и об ожидаемой продолжительности жизни в стране [5, 9, 10]. Клинические данные были представлены информацией о клинической эффективности программ ВРТ в России, в том числе в зависимости от статуса коагуляции крови, и были заимствованы из двух литературных источников: статьи с результатами наблюдательного клинического исследования А.Н. Balandina et al. (2019 г.) [7] и отчета Российской ассоциации репродукции человека по регистру ВРТ за 2018 г. [5]. Стоимостные данные включали: стоимость одного случая госпитализации в дневной стационар по клиничко-статистическим группам (КСГ) ЭКО уровня 3 (протокол ЭКО без криоконсервации эмбрионов) и уровня 4 (протокол ПРЭ), тариф на услугу хранения криоконсервированного биоматериала, оказываемую частными медицинскими учреждениями, средние оптовые цены

на лекарственные препараты группы НМГ, цены на медицинское изделие «Регистратор тромбодинамики Т-2» и расходные материалы, а также тариф на годовое сервисное обслуживание данного медицинского изделия¹ [9, 11, 12].

Сценарии КЭИ / Study scenarios

В данном исследовании оценивали клинико-экономическую эффективность применения рутинного теста – коагулограммы (ориентировочного исследования системы гемостаза), дополненного тестом тромбодинамики (выполняемым с использованием диагностического медицинского оборудования «Регистратор тромбодинамики Т-2») в сравнении с применением только коагулограммы по трем сценариям:

- сценарий 1 – применение теста тромбодинамики у женщин во время обследования до начала цикла ЭКО с последующей коррекцией выявленного статуса гиперкоагуляции крови посредством назначения НМГ;
- сценарий 2 – применение теста тромбодинамики у женщин во время обследования до начала цикла ЭКО с последующим отказом в проведении ЭКО пациенткам с гиперкоагуляцией крови, т.е. отбор женщин с нормокоагуляцией для проведения ЭКО;
- сценарий 3 – применение теста тромбодинамики у женщин во время обследования до начала цикла ПРЭ с последующей коррекцией выявленного статуса гиперкоагуляции крови посредством назначения НМГ.

Статус гиперкоагуляции крови определяли при показателе скорости роста сгустка, превышающем значение 32,3 мкм/мин.

Популяция пациентов / Patient population

Модель анализирует затраты и клиническую эффективность для гипотетической когорты пациенток в возрасте от 20 до 39 лет включительно, страдающих бесплодием и имеющих показания к проведению ВРТ. Все пациентки потенциально могут получать профилактическую терапию НМГ.

Критерии клинической эффективности / Clinical performance criteria

Критериями клинической эффективности применения диагностического медицинского оборудования «Регистратор тромбодинамики Т-2» у пациенток с бесплодием и использованием ВРТ в нашем исследовании являлись число рожденных детей и количество потенциально сохраненных лет жизни.

Критерии клинико-экономической эффективности / Clinical and economic efficiency criteria

В данном исследовании критерии клинико-экономической эффективности включали:

- общие прямые медицинские затраты;
- инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (руб. на одного рожденного ребенка);
- инкрементальный показатель «затраты–эффективность» (руб. на один сохраненный год жизни);
- изменение размера общих прямых медицинских затрат;
- изменение размера эффективно и неэффективно затраченных средств.

Перспектива КЭИ / Study perspective

Анализ проведен с точки зрения государственной и частной систем здравоохранения России и учитывает только прямые медицинские затраты. Затраты на коммерческую услугу, связанную с хране-

нием криоконсервированного биоматериала, учитывались только в сценарии лечения с использованием ПРЭ. Сценарий с коррекцией статуса гиперкоагуляции и последующим применением ЭКО, а также сценарий отказа женщине в проведении ЭКО ввиду нарушений системы гемостаза (наличия гиперкоагуляции крови), просчитаны с точки зрения государственной системы здравоохранения.

Описание математической модели / Description of the mathematical model

Математическая модель представляет собой дерево решений. Она состоит из двух веток состояния гемостаза с последующим проведением или неведением теста тромбодинамики и тремя сценариями, связанными с видами программ ВРТ и назначением НМГ. Структура модели показана на рисунке 1.

Данные клинической эффективности программ ВРТ и теста тромбодинамики / Clinical efficacy data for ART programs and thrombodynamics test

Данные о распространенности гиперкоагуляции среди пациенток заимствованы из наблюдательного клинического исследования A.N. Balandina et al. (2019 г.) [7]. Количество проведенных за год циклов ЭКО определено исходя из средних нормативов медицинской помощи при ЭКО, указанных в проекте Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год: 0,000509 случая на одно застрахованное лицо [9]. Количество циклов ПРЭ в России, а также вероятность рождения ребенка в результате процедур ЭКО (в т.ч. ЭКО/ИКСИ) и ПРЭ взяты из отчета Российской ассоциации репродукции человека за 2018 г. [5].

Клиническая эффективность лабораторного теста тромбодинамики, выполняемого с использованием диагностического медицинского оборудования «Регистратор тромбодинамики Т-2», также определена в указанной работе [7]. В данном клиническом исследовании было показано, что:

- для определения гиперкоагуляции оптимальное пороговое значение параметра скорости роста сгустка – 32,3 мкм/мин;
- относительный риск отрицательного исхода ЭКО у женщин с гиперкоагуляцией, выявленной с использованием теста тромбодинамики до начала лечения методом ЭКО, в 1,38 раза превышает таковой у женщин без признаков гиперкоагуляции (ОР 1,38; 95% ДИ 1,28–1,49; $p < 0,001$).

Выявленная в результате использования диагностического теста тромбодинамики гиперкоагуляция в данном КЭИ могла быть скорректирована путем применения НМГ (сценарии 1 и 3) или же являлась основанием для отказа женщине в проведении ВРТ (сценарий 2). Ввиду отсутствия данных о влиянии НМГ на результаты программ ВРТ у женщин с гиперкоагуляцией до начала цикла лечения мы предполагали, что коррекция гиперкоагуляции крови с использованием лекарственной терапии НМГ позволит повысить значения вероятности наступления клинической беременности и рождения ребенка до таковых значений в группе женщин с нормальной исходной свертываемостью крови.

Ввиду отсутствия данных о влиянии статуса гиперкоагуляции крови на вероятность наступления клинической беременности и рождения ребенка при лечении женщины по программе ПРЭ предполагали, что влияние гиперкоагуляции на конечные исходы лечения будет схожим для программ ЭКО и ПРЭ. В сценарии 2 допускали возможность отказа женщине в проведении ВРТ на основании выявленной гиперкоагуляции крови при скорости роста сгустка более 32,3 мкм/мин.

¹ Данные ООО «Гематологическая корпорация» по состоянию на ноябрь 2020 г.

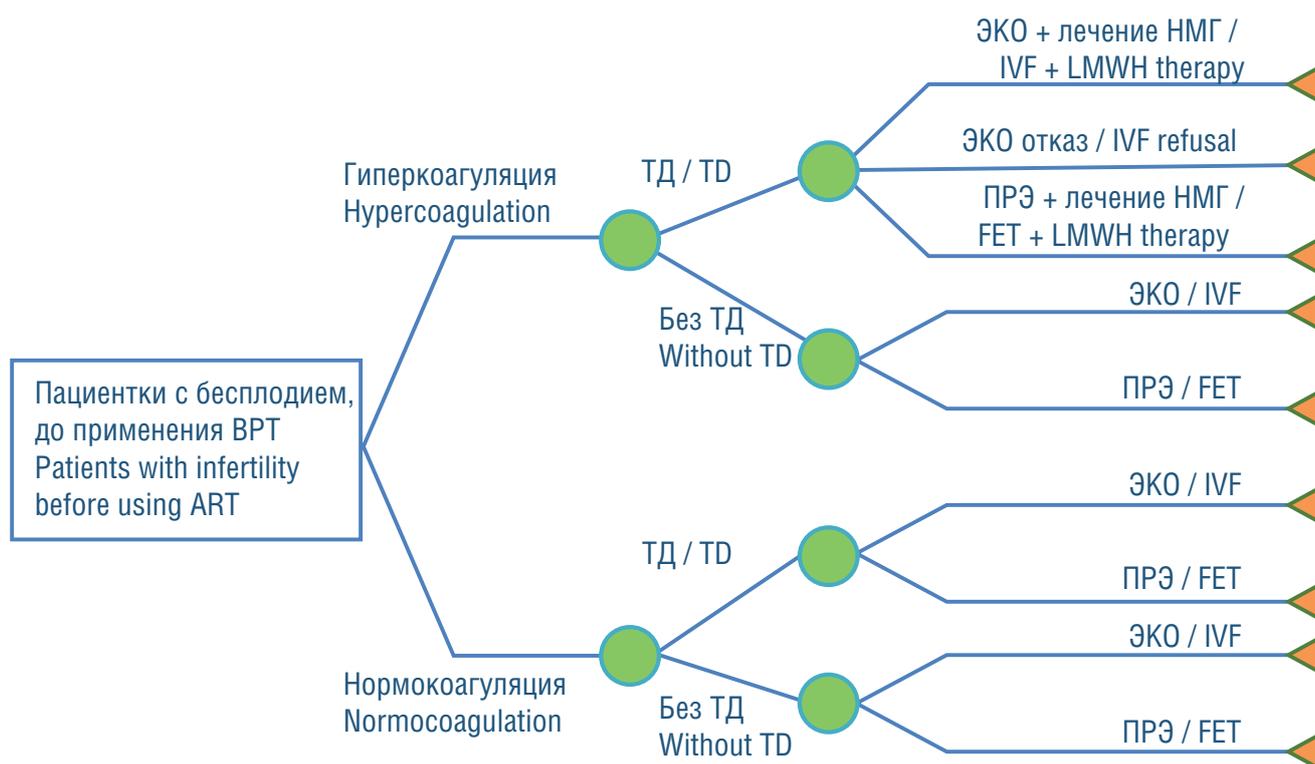


Рисунок 1. Структура математической модели ранней оценки клинко-экономической эффективности применения диагностического медицинского оборудования «Регистратор тромбодинамики Т-2» у пациенток с бесплодием, проходящих лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий в России. ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии; ТД – тест тромбодинамики; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПРЭ – перенос размороженных эмбрионов; НМГ – низкомолекулярные гепарины

Figure 1. Structure of the mathematical model for early clinical and economic efficacy assessment of using Trombodynamics Recorder T-2 in infertile patients undergoing treatment with assisted reproductive technologies in Russia.

ART – assisted reproductive technologies; TD – thrombodynamics test; IVF – in vitro fertilization; FET – frozen-thawed embryo transfer; LMWH – low molecular weight heparins

Количество сохраненных лет жизни в КЭИ определяли исходя из показателя ожидаемой продолжительности жизни (73 года) и расчетных данных о числе рожденных детей в каждой ветви дерева решений. Сведения об ожидаемой продолжительности жизни при рождении соответствовали среднему варианту прогноза данного показателя при рождении ребенка в 2020 г. и взяты с официального сайта Федеральной службы государственной статистики [10].

Стоимостные исходные данные и расчет затрат / Cost initial data and cost calculation

Стоимость проведения программы ЭКО определяли исходя из коэффициента относительной затратоемкости для КСГ ЭКО уровня 3: 125 421 руб. [9].

Стоимость цикла ПРЭ рассчитывали исходя из коэффициента относительной затратоемкости для КСГ ЭКО уровня 4, а также стоимости услуги по хранению замороженного эмбриона, равной 2400 руб. за 3 мес хранения [9, 11]. Суммарная стоимость одного случая ПРЭ составляла 140 377 руб.

Стоимость внедрения теста тромбодинамики складывалась из стоимости одного теста (единицы расходного материала), а также стоимости аппарата «Регистратор тромбодинамики Т-2» и сервисного обслуживания в год. В исследовании предполагали, что один аппарат позволит оказать диагностическую услугу 1000 пациенткам в год. Цены на лабораторную диагностическую систему, расходные материалы (в виде набора на 10 определений) и ежегодное сервисное обслуживание составляли 1 240 000, 8 000 и 20 000

руб. соответственно¹. Затраты на приобретение диагностического медицинского оборудования «Регистратор тромбодинамики Т-2» учитывались в математической модели только в первый год.

Затраты на тестирование рассчитывали с учетом количества выполненных тестов, которое варьировало от 1 (при нормокоагуляции) до 12 (при гиперкоагуляции, т.е. 2 теста до начала цикла ВРТ, далее 9 тестов для контроля антикоагулянтной терапии и 1 тест в послеродовом периоде).

Стоимость курса лекарственной терапии при диагностике гиперкоагуляции определяли исходя из длительности терапии и среднеарифметической суточной стоимости лечения с использованием далтепарина натрия (5000 МЕ/сут), эноксапарина натрия (4000 МЕ/сут) и надропарина кальция (3800 МЕ/сут) [6]. Длительность терапии НМГ составляла в среднем 56 сут при отсутствии беременности или самопроизвольном аборте и 336 сут в среднем при беременности с последующим рождением ребенка. Поскольку не все лекарственные средства группы НМГ включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в качестве источника информации о средних оптовых ценах на препараты использовали портал Единой информационной системы в сфере закупок [12]. Цена лекарственного средства с международным непатентованным наименованием (МНН) «далтепарин натрия» соответствовала цене на оригинальный препарат с торговым наименованием Фрагмин®. Цена лекарственного средства с МНН «эноксапарин натрия» соответствовала цене на оригинальный препарат с торговым наименованием Клексан®. Цены на лекарственные препараты антикоагулянтной терапии представлены в **таблице 1**.

Таблица 1. Стоимость лекарственной терапии с применением низкомолекулярных гепаринов [12]

Table 1. Cost of drug therapy using low molecular weight heparins [12]

МНН / INN	Торговое наименование / Trade name	Цена за единицу действующего вещества (МЕ), руб. / Unit price of active ingredient (IU), rub.	Средняя суточная доза, МЕ/сут / Average daily dose, IU/day	Стоимость лечения в сутки, руб. / Cost of treatment per day, rub.
Далтепарин натрия / Dalteparin sodium	Фрагмин® / Fragmin®	0,043054	5000	215,27
Эноксапарин натрия / Enoxaparin sodium	Клексан® / Clexane®	0,044286	4000	177,14
Надропарин кальция / Nadroparin calcium	Фраксипарин® / Fraxiparine®	0,07483	3800	284,35

Примечание. МНН – международное непатентованное наименование, МЕ – международная единица.

Note. INN – international non-proprietary name; IU – international unit.

Дисконтирование затрат и клинических исходов / Costs and clinical outcomes discounting

Так как в России не существует рекомендованной ставки дисконтирования для исходов лечения, было принято допущение об использовании ставки дисконтирования, равной 1,5% в год, с учетом периода оценки сохраненных лет жизни более чем на 30-летний период. Ставка дисконтирования для будущих затрат составляла 5%, то есть соответствовала значению, представленному в методических рекомендациях ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (2018 г.).

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Для изучения влияния изменчивости параметров проведенного анализа на результаты исследования выполняли однофакторный анализ чувствительности. Параметры модели варьировали в пределах $\pm 25\%$ с целью отразить влияние данных колебаний на значения результирующих показателей. В рамках анализа чувствительности был также проведен анализ сценариев.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Оценка потенциального влияния применения теста тромбодинамики на результаты лечения / Evaluation of the potential impact of using the thrombodynamics test on the results of treatment

Согласно расчету на 1000 циклов ЭКО/ИКСИ применение теста тромбодинамики позволит потенциально увеличить число рожденных детей во всех трех сценариях, при этом в первых двух сценариях (коррекция статуса гиперкоагуляции до проведения цикла ЭКО/ИКСИ или отбор пациенток с нормокоагуляцией для проведения ЭКО/ИКСИ) число рожденных детей в год увеличится на 21 и составит 201 при использовании теста тромбодинамики по сравнению со 180 без применения теста. Для этих двух сценариев ожидаемое число рожденных детей не будет отличаться, так как в обоих случаях ЭКО/ИКСИ проводится одинаковому числу пациенток с нормокоагуляцией, только в сценарии 1 этого добиваются с помощью лечения, а в сценарии 2 – путем отбора пациенток (отказа женщинам с гиперкоагуляцией в проведении ЭКО/ИКСИ на основе результатов теста). В сценарии 3 (коррекция статуса гиперкоагуляции до проведения цикла ПРЭ) число дополнительных рожденных детей будет еще больше и составит 33 (всего 315 детей при использовании теста тромбодинамики по сравнению с 283 без тестирования).

В **таблице 2** представлены результаты распределения пациенток, страдающих бесплодием и имеющих показания к проведению ВРТ, по исходному состоянию гемостаза, а также ожидаемое число исходов лечения в каждом сценарии.

В пересчете на сохраненные годы жизни применение теста тромбодинамики потенциально позволит сохранить 923 дополнительных года жизни на 1000 проведенных ЭКО как для сценария с лечением гиперкоагуляции, так и для сценария с отбором пациенток с нормокоагуляцией для ЭКО. Наибольшее количество сохраненных лет жизни показал сценарий с проведением ПРЭ. В этом сценарии применение теста потенциально позволит сохранить 1448 дополнительных лет жизни.

Оценка затрат / Cost estimate

Первые два сценария отличались по затратам на лечение гиперкоагуляции и мониторинг антикоагулянтной терапии с использованием теста тромбодинамики. В сценарии 1 учитывались затраты, ассоциированные с коррекцией статуса гиперкоагуляции, в то время как сценарий 2 предполагал отказ женщинам с гиперкоагуляцией в проведении ЭКО/ИКСИ, а следовательно, в нем стоимости антикоагулянтной терапии и сопутствующего наблюдения не использовались. При горизонте моделирования 1 год в сценарии 1 общие затраты на проведение 1000 циклов ЭКО составили 131 132 591 руб. с применением теста тромбодинамики и 125 421 291 руб. без него. В сценарии 2 затраты на проведение 1000 циклов ЭКО с использованием теста составили 127 744 971 руб. и 125 421 291 руб. без него. В сценарии 3 общие затраты на 1000 циклов ПРЭ составили 147 073 184 руб. при применении теста и 140 376 777 руб. без него.

Затраты на терапию в каждой ветви дерева решений, а также общие затраты в рамках каждого сценария при горизонте моделирования 1 год представлены в **таблице 3**.

Анализ «затраты-эффективность» / Cost-effectiveness analysis

Дополнительные затраты при применении теста тромбодинамики для сценария 1 с лечением гиперкоагуляции составили 5 711 300 руб., что в 2,5 раза превышает таковые в сценарии 2 с подбором пациенток с нормокоагуляцией для проведения ЭКО (2 323 680 руб. на 1000 циклов ЭКО). Использование теста при проведении 1000 циклов ПРЭ приводит к дополнительным расходам в размере 6 696 407 руб. Затраты рассчитаны исходя из предположения о том, что закупка медицинского диагностического оборудования «Регистратор тромбодинамики Т-2» осуществляется в первый год. Соответственно, в течение последующих 4 лет

Таблица 2. Распределение пациенток по состоянию гемостаза и ожидаемое число исходов лечения с применением теста тромбодинамики и без него в расчете на 1000 циклов вспомогательных репродуктивных технологий и на общее их количество в России

Table 2. Distribution of patients by the state of hemostasis and the expected number of treatment outcomes with and without the thrombodynamics test per 1000 cycles of assisted reproductive technologies and their total number in Russia

Параметр / Parameter	Число циклов ЭКО, сценарий 1 / Number of IVF cycles, Scenario 1		Число циклов ЭКО, сценарий 2 / Number of IVF cycles, Scenario 2		Число циклов ПРЭ / Number of FET cycles	
	1000	74 700	1000	74 700	1000	44 500
Число пациенток с исходной гиперкоагуляцией ($V > 32,3$ мкм/мин) / Number of patients with initial hypercoagulability ($V > 32.3$ $\mu\text{m}/\text{min}$)	128	9562	0	0	128	5702
Число пациенток с нормальной коагуляцией ($V < 32,3$ мкм/мин) / Number of patients with normal coagulation ($V < 32.3$ $\mu\text{m}/\text{min}$)	872	65 138	1000	74 700	872	38 848
Общее число рожденных детей без ТД / Total number of children born without TD	180	13 470	180	13 470	283	12 606
Общее число рожденных детей с ТД / Total number of children born with TD	201	15 018	201	15 018	315	14 055
Разница в числе рожденных детей с ТД и без ТД / Difference in the number of children born with and without TD	21	1548	21	1548	33	1449
Разница в количестве сохраненных лет жизни (с учетом ожидаемой продолжительности жизни 73 года) / Difference in the number of years of life saved (taking into account a life expectancy of 73 years)	923	68 915	923	68 915	1 448	64 496

Примечание. V – показатель скорости роста сгустка, измеряемого с помощью теста тромбодинамики; ТД – тест тромбодинамики; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПРЭ – перенос размороженных эмбрионов.

Note. V – indicator of the clot growth rate measured using a thrombodynamics test; TD – thrombodynamics test; IVF – in vitro fertilization; FET – frozen-thawed embryo transfer.

(с учетом минимального срока эксплуатации данного оборудования 5 лет в соответствии с руководством по эксплуатации диагностической лабораторной системы) ежегодный размер затрат при применении теста будет меньше на 1 240 000 руб. в расчете на 1000 циклов ВРТ.

Наименьшие значения инкрементальных показателей «затраты–эффективность», выраженных в размере дополнительных затрат на одного рожденного ребенка и на один сохраненный год жизни, отмечены в сценарии 2 (отбор пациенток с нормокоагуляцией для проведения ЭКО/ИКСИ) и составили 112 120 руб. и 2519 руб. соответственно.

Наибольшие дополнительные затраты на единицу эффективности получены в сценарии 1 (коррекция статуса гиперкоагуляции путем назначения НМГ до начала цикла ЭКО/ИКСИ). Показатели «затраты–эффективность» для данного сценария составили 275 576 руб. на одного рожденного ребенка и 6191 руб. на один сохраненный год жизни. Результаты анализа «затраты–эффективность» представлены в **таблице 4**.

Таким образом, подбор пациенток для проведения ЭКО/ИКСИ на основе результатов теста тромбодинамики является наиболее экономически эффективной стратегией. Следует отметить, что использование теста во всех трех сценариях является экономически высокоэффективным, в особенности если результаты анализа оценивать в дополнительных затратах на один сохраненный год жизни.

В мировой практике обрел широкое применение метод расче-

та порога готовности платить (ПГП), предложенный Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Он основан на размере валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения страны и базируется на том, что данный показатель – «справедливая доля» национального богатства гражданина страны. В то же время ВОЗ рекомендует странам самостоятельно определять уровень ПГП, выраженный в ВВП на душу населения. Размер ПГП в России, определенный как 1 ВВП на душу населения, составляет 745 067 руб., при 3 ВВП на душу населения – 2 235 201 руб. [13].

Согласно данным научной литературы, в России ПГП за медицинские технологии также может быть определен методом оценки теневой цены бюджета. Размер ПГП при использовании данной методики составляет 313 878,21 руб. за один сохраненный год жизни с поправкой на инвалидность (англ. disability-adjusted life year, DALY) и 365 060,31 руб. за один сохраненный качественный год жизни (англ. quality-adjusted life year, QALY) [14].

В связи с отсутствием в России официально установленного ПГП за один сохраненный год жизни, полученные в данном КЭИ значения инкрементального показателя «затраты–эффективность» сравнивали с 1 и 3 ВВП на душу населения, а также с ПГП, определенным методом оценки теневой цены бюджета за 1 DALY (QALY). В результате сравнения определено, что по показателю дополнительных затрат на один сохраненный год жизни стоимость диагностической технологии теста тромбодинамики ниже порогового значения, рассчитанного по любой методике, более чем в 50 раз.

Таблица 3. Состав и размер затрат каждой ветви дерева решений, а также размер общих затрат на 1000 пациентов в год
 Table 3. Composition and amount of costs for each branch of the decision tree, and the amount of total costs per 1000 patients per year

Сценарий / Scenario	Исходный статус коагуляции крови / Initial blood coagulation status	Тест ТД / TD test	Метод ВРТ / ART method	Число пациентов / Number of patients	Исход ВРТ / ART outcome	Состав затрат / Cost composition	Средние затраты на 1 пациентку, руб. / Average cost per patient, rub.	Размер затрат каждой ветви дерева решений, руб. / Cost of each branch of the decision tree, rub.	Общие затраты с учетом ТД и без ТД, руб. / Total costs including TD and without TD, rub.
1	Норма / Norm	-	ЭКО / IVF	872	n/a	Только ВРТ / ART only	125 421	109 367 366	125 421 291
	Гипер / Hyper	-	ЭКО / IVF	128	n/a	Только ВРТ / ART only	125 421	16 053 925	
	Норма / Norm	+	ЭКО / IVF	872	n/a	ВРТ + 1 ТД / ART + 1 TD	127 481	111 163 687	
	Гипер / Hyper	+	ЭКО / IVF	26	П / Р	ВРТ + 12 ТД + 336 сут терапии НМГ / ART + 12 TD + 336 days of LMWH therapy	212 079	5 514 053	131 132 591
Гипер / Hyper	+	ЭКО / IVF	102	О / N	ВРТ + 3 ТД + 56 дней терапии НМГ / ART + 3 TD + 56 days of LMWH therapy	141 714	14 454 852		
2	Норма / Norm	-	ЭКО / IVF	872	n/a	Только ВРТ / ART only	125 421	109 367 366	125 421 291
	Гипер / Hyper	-	ЭКО / IVF	128	n/a	Только ВРТ / ART only	125 421	16 053 925	
	Норма / Norm	+	ЭКО / IVF	1000	n/a	ВРТ + 1 ТД / ART + 1 TD	127 481	127 481 291	
	Гипер / Hyper	+	ЭКО / IVF	128	n/a	1 ТД / 1 TD	2 060	263 680	127 744 971
Норма / Norm	-	ПРЭ / FET	872	n/a	Только ВРТ / ART only	140 377	122 408 550		
3	Гипер / Hyper	-	ПРЭ / FET	128	n/a	Только ВРТ / ART only	140 377	17 968 227	140 376 777
	Норма / Norm	+	ПРЭ / FET	872	n/a	ВРТ + 1 ТД / ART + 1 TD	142 437	124 204 870	
	Гипер / Hyper	+	ПРЭ / FET	40	П / Р	ВРТ + 12 ТД + 336 дней терапии НМГ / ART + 12 TD + 336 days of LMWH therapy	227 034	9 081 378	147 073 184
	Гипер / Hyper	+	ПРЭ / FET	88	О / N	ВРТ + 3 ТД + 56 дней терапии НМГ / ART + 3 TD + 56 days of LMWH therapy	156 670	13 786 936	

Примечание. ТД – тест тромбодинамики; ВРТ – вспомогательная репродуктивная технология; Гипер – норма – нормокоагуляция; ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение; ПРЭ – перенос размороженных эмбрионов; НМГ – низкомолекулярный гепарин; П – положительный; О – отрицательный; n/a – неприменимо, поскольку в случае и положительного, и отрицательного исходов ВРТ размер затрат будет одинаковым.
 Note. TD – thrombodynamics test; ART – assisted reproductive technology; Norm – normocoagulation; Hyper – hypercoagulation; IVF – in vitro fertilization; FET – frozen-thawed embryo transfer; LMWH – low molecular weight heparin; P – positive; O – negative; n/a – not applicable, because in the case of both positive and negative outcomes of ART the costs will be the same.

Таблица 4. Результаты анализа «затраты–эффективность» для трех сценариев исследования при горизонте моделирования 1 год, руб.
Table 4. Results of cost-effectiveness analysis for three research scenarios with a modeling horizon of 1 year, rub.

Инкрементальный показатель «затраты–эффективность» / Incremental cost-effectiveness indicator	Сценарий 1 / Scenario 1	Сценарий 2 / Scenario 2	Сценарий 3 / Scenario 3
На одного рожденного ребенка / Per 1 child born	275 576	112 120	205 904
На один сохраненный год жизни, с дисконтированием / Per 1 life year saved, discounted	6191	2519	4626

Анализ влияния на бюджет / Budget impact analysis

Анализ влияния на бюджет выполняли исходя из размера средних затрат на одну пациентку в каждой ветви древа решений и количества циклов ВРТ в год. Число циклов ЭКО (или ЭКО/ИКСИ), реализуемых в России в рамках обязательного медицинского страхования, составило 74 700 случаев в год, а число циклов ПРЭ, реализуемых лечебными учреждениями преимущественно за счет средств пациентов, – 44 550 случаев в год.

Помимо абсолютного увеличения размера затрат при использовании теста тромбодинамики в каждом из сценариев, в данном разделе также определяли абсолютное изменение эффективных и неэффективных затрат при применении теста. Под эффективными затратами подразумевали все затраты, связанные с оказанием медицинских услуг пациентке, в результате которых наступал положительный исход лечения, а именно рождение ребенка.

Анализ влияния на бюджет выполняли с учетом временного горизонта 1 год и 5 лет. Оценка затрат за 5-летний временной период проведена с учетом дисконтирования и отличается от кли-

нико-экономической оценки за первый год отсутствием затрат на закупку медицинского диагностического оборудования в последующие годы (со второго по пятый). Результаты анализа влияния на бюджет представлены в **таблице 5**.

Проведенные расчеты показали, что применение теста тромбодинамики у женщин с бесплодием и проведением ВРТ в России потребует увеличения прямых медицинских затрат в абсолютных значениях от 174 до 425 млн руб. в зависимости от выбранного сценария при временном горизонте 1 год. При горизонте моделирования 5 лет расходы повысятся в пределах 419–1605 млн руб. в зависимости от сценария. Затраты в меньшей степени увеличатся при реализации сценария 2 (отбор пациенток с нормокоагуляцией) – на 174 млн руб. в течение 1 года и на 419 млн руб. в течение 5 лет. В относительных значениях расходы повысятся на 1–5% от исходного уровня в зависимости от сценария и временного горизонта.

Изменение размера эффективных и неэффективных затрат при внедрении диагностического теста тромбодинамики в лабораторную практику представлено в **таблице 6**.

Таблица 5. Результаты анализа влияния на бюджет
Table 5. Results of the budget impact analysis

Инкрементальный показатель «затраты–эффективность» / Incremental cost-effectiveness indicator	Сценарий 1 / Scenario 1	Сценарий 2 / Scenario 2	Сценарий 3 / Scenario 3
<i>Временной горизонт 1 год / Time horizon of 1 year</i>			
Затраты на ВРТ без ТД, млн руб. / Costs of ART without TD, mln rub.	9 369	9 369	6 254
Затраты на ВРТ с ТД, млн руб. / Costs of ART with TD, mln rub.	9 794	9 543	6 553
Разница в затратах на ВРТ с ТД и без него, млн руб. / Difference in costs of ART with and without TD, mln rub.	425	174	299
Увеличение затрат, % / Increase in costs, %	5	2	5
<i>Временной горизонт 5 лет / Time horizon of 5 years</i>			
Затраты на ВРТ без ТД, млн руб. / Costs of ART without TD, mln rub.	42 590	42 590	28 429
Затраты на ВРТ с ТД, млн руб. / Costs of ART with TD, mln rub.	44 195	43 009	29 595
Разница в затратах на ВРТ с ТД и без него, млн руб. / Difference in costs of ART with and without TD, mln rub.	1 605	419	1 166
Увеличение затрат, % / Increase in costs, %	4	1	4

Примечание. ВРТ – вспомогательная репродуктивная технология; ТД – тест тромбодинамики.

Note. ART – assisted reproductive technology; TD – thrombodynamics test.

Таблица 6. Изменение размера эффективных и неэффективных затрат в зависимости от применения теста тромбодинамики при временном горизонте исследования 1 год, млн руб.

Table 6. Change in the amount of effective and ineffective costs depending on the use of the thrombodynamics test with a study time horizon of 1 year, mln rub.

Инкрементальный показатель «затраты–эффективность» / Incremental cost-effectiveness indicator	Сценарий 1 / Scenario 1	Сценарий 2 / Scenario 2	Сценарий 3 / Scenario 3
Эффективно использованные средства без ТД / Effectively used funds without TD	1689	1689	1770
Эффективно использованные средства с ТД / Effectively used funds with TD	2077	1918	2137
Неэффективно использованные средства без ТД / Ineffectively used funds without TD	7680	7680	4484
Неэффективно использованные средства с ТД / Ineffectively used funds with TD	7717	7624	4417
Разница в размере эффективно использованных средств / The difference in the amount of funds used effectively	388	229	367
Разница в размере неэффективно использованных средств / The difference in the amount of funds used ineffectively	37	–56	–68

Примечание. ТД – тест тромбодинамики.

Note. TD – thrombodynamics test.

Таким образом, анализ влияния на бюджет показал, что применение теста тромбодинамики потребует увеличения прямых медицинских затрат. Оно произойдет в большей степени за счет роста эффективных затрат, приводящих в итоге к рождению ребенка. Размер неэффективных затрат в сценариях 2 и 3 снижался относительно исходного уровня и лишь в сценарии 1 увеличивался наряду с ростом эффективных затрат. Полученные результаты еще раз подчеркивают наибольшую экономическую эффективность сценариев 2 и 3.

Анализ чувствительности / Sensitivity analysis

Однофакторный анализ чувствительности проводили по отношению к инкрементальному показателю «затраты–эффективность» на одного рожденного ребенка (анализ «затраты–эффективность») и размеру дополнительных годовых прямых медицинских затрат (анализ влияния на бюджет) для всех основных исходных параметров модели.

Анализ чувствительности показал, что в сценариях 1 и 3 по показателю «затраты–эффективность» на одного рожденного ребенка модель наиболее чувствительна к изменению доли пациенток с гиперкоагуляцией, показателю вероятности рождения ребенка при нормокоагуляции (исходной или полученной в результате коррекции гиперкоагуляции), а также средней стоимости терапии НМГ. В сценарии 2 модель была более чувствительна к параметрам стоимости (цены) диагностической лабораторной системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» и стоимости выполнения одного теста (цены единицы расходного материала).

Наиболее чувствительным параметром по отношению к размеру дополнительных годовых затрат (результатирующему показателю анализа влияния на бюджет) в сценариях 1 и 3 оказалась стоимость терапии НМГ. Во всех трех сценариях модель чувствительна к изменению значений таких параметров, как стоимость (цена) диагностической лабораторной системы «Регистратор тромбодинамики Т-2» и стоимость одного теста (цена единицы расходного материала).

При оценке чувствительности был также выполнен анализ сценариев отдельно по коэффициенту дисконтирования исходов

лечения (дисконтирование количества сохраненных лет жизни), равному 3% в год, и по параметру вероятности рождения ребенка при нормокоагуляции (полученной в результате коррекции исходной гиперкоагуляции) у женщин с ЭКО/ИКСИ или ПРЭ при снижении значения данного параметра до 50% от исходного уровня. Применение ставки дисконтирования исходов лечения, равной 3% в год, практически не влияет на итоговые результаты клинико-экономического анализа. В этом случае инкрементальный показатель «затраты–эффективность» увеличивается до 9312, 3789 и 6958 руб. за один сохраненный год жизни для сценариев 1, 2 и 3 соответственно. Снижение вероятности рождения ребенка у женщин с нормокоагуляцией, полученной в результате коррекции исходного статуса гиперкоагуляции, до 50% от исходного уровня повысит показатель «затраты–эффективность» в расчете на одного дополнительно рожденного ребенка до значений 726 811 и 543 057 руб. в сценариях 1 и 3 соответственно. Даже в этом случае значения показателя «затраты–эффективность» можно считать приемлемыми, поскольку все они не превышают 1 ВВП на душу населения.

ОБСУЖДЕНИЕ / DISCUSSION

В наблюдательном клиническом исследовании A.N. Balandina et al. (2019 г.) [7] участвовали 125 пациенток с бесплодием и показанием к проведению ЭКО. Тем не менее этот относительно небольшой размер выборки позволил определить статистически достоверное увеличение относительного риска отрицательного исхода ЭКО у женщин с гиперкоагуляцией крови, определенной по показателю скорости роста сгустка.

В указанном исследовании и научной литературе в целом отсутствует информация о влиянии применения НМГ до и во время цикла ВРТ на исходы лечения у женщин с бесплодием, показанием к проведению ВРТ и гиперкоагуляцией крови, выявленной до начала цикла ВРТ. Таким образом, в КЭИ использовали допущение о том, что коррекция исходной гиперкоагуляции крови до начала цикла ВРТ позволит повысить вероятность наступления клиниче-

ской беременности и рождения ребенка до значений, отмеченных у женщин с исходно нормальной свертываемостью крови, определенной по показателю скорости роста сгустка.

В настоящее время наличие гиперкоагуляции крови, в том числе определенной с использованием теста тромбодинамики, у пациентки до начала лечения с применением ВРТ не является основанием для отказа в применении ВРТ. В сценарии 2 настоящего КЭИ предполагали возможность отказа женщине с гиперкоагуляцией крови в проведении ВРТ. При этом в данном КЭИ не рассматривали этические аспекты отказа в проведении ВРТ.

Мы также предполагали, что медицинское оборудование «Регистратор тромбодинамики Т-2» позволяет оказывать диагностическую услугу 1000 пациенткам в год. Кроме того, было принято допущение об использовании ставки дисконтирования, равной 1,5% в год, с учетом оценки сохраненных лет жизни более чем на 30-летний период.

По результатам ранней клинико-экономической оценки есть основания предположить высокую экономическую эффективность

внедрения теста тромбодинамики в стандартную лабораторную практику диагностики нарушений свертываемости крови у женщин с бесплодием до начала применения ВРТ, однако для более точной экономической оценки требуются дальнейшие клинические исследования. Так, для получения более точных результатов клинико-экономической оценки по сценариям 1 и 3 необходимо спланировать и провести клиническое исследование по оценке влияния НМГ на исходы лечения с применением ВРТ у женщин с гиперкоагуляцией, а по сценарию 2 желательнее повторить исследование А.Н. Balandina et al. [7], включив в него большее число пациенток и медицинских организаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Проведенное исследование показало, что тест тромбодинамики позволяет улучшить исходы лечения при незначительном увеличении прямых медицинских затрат (в пределах 5% для основных сценариев клинико-экономического анализа).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Филиппов О.С. Причины и факторы развития бесплодия среди населения Сибири. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2002; 3: 47.
2. Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.Я. Бесплодие в Кемеровской области. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2010; 1: 37–9.
3. Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И. и др. Распространенность и характеристика бесплодия у женщин молодого фертильного возраста, проживающих в Забайкальском крае. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014; 4: 54–8.
4. Даржаев З.Ю., Аталян А.В., Ринчиндоржиева М.П., Сутурина Л.В. Частота бесплодия в браке среди городского и сельского населения Республики Бурятия: результаты популяционного исследования. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2017; 2 (4): 14–21.
5. Регистр ВРТ. Отчет за 2018 год. URL: https://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf (дата обращения 19.03.2021).
6. Мурашко А.В., Мурашко А.А. Антикоагулянтная терапия при использовании вспомогательных репродуктивных технологий. *Доктор.Ру*. 2015; 11: 12–6.
7. Balandina A.N., Koltsova E.M., Teterina T.A., et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS ONE*. 2019; 14 (5): e0216724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216724>.

REFERENCES:

1. Filippov O.S. Causes and factors of infertility among the population of Siberia. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2002; 3: 47 (in Russ.).
2. Ustinova T.A., Artimuk N.V., Vlasova V.V., Pyshov A.Y. Infertility in couples of Kemerovo Region. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2010; 1: 37–9 (in Russ.).
3. Frolova N.I., Belokrinitskaya T.E., Anokhova L.I., et al. Prevalence and characteristics of infertility in young women of reproductive age living in Zabaykalsky District. *Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center*. 2014; 4: 54–8 (in Russ.).
4. Darzhaev Z.Y., Atalyan A.V., Rinchindorzhiev M.P., Suturina L.V. Prevalence of female infertility among urban and rural population in Buryat Republic. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2017; 2 (4): 14–21 (in Russ.).
5. Russian Association of Reproduction Register. Report for 2018.

8. Пантелеев М.А., Васильев С.А., Синауридзе Е.И. и др. Практическая коагулология. М.: Практическая медицина; 2012.
9. Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400065890/> (дата обращения 19.03.2021).
10. Федеральная служба государственной статистики. Демография. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (дата обращения 19.03.2021).
11. Прайс-лист клиник «Мать и дитя» в городе Санкт-Петербург. URL: <https://sankt-peterburg.mamadeti.ru/price-list/> (дата обращения 19.03.2021).
12. Единая информационная система в сфере закупок. URL: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (дата обращения 19.03.2021).
13. Bertram M.Y., Lauer J.A., De Joncheere K., Edejer T., et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*. 2016; 94 (12): 925–30. <https://doi.org/10.2471/blt.15.164418>.
14. Тепцова Т.С., Мусина Н.З., Омеляновский В.В. Оценка референтного значения инкрементального показателя «затраты–эффективность» для российской системы здравоохранения. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 367–76. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.071>.

Available at: https://rahr.ru/d_registr_otchet/RegistrART2018.pdf (accessed 19.03.2021) (in Russ.).

6. Murashko A.V., Murashko A.A. Use of anticoagulation therapy in assisted-reproductive technologies. *Doctor.Ru*. 2015; 11: 12–6 (in Russ.).
7. Balandina A.N., Koltsova E.M., Teterina T.A., et al. An enhanced clot growth rate before in vitro fertilization decreases the probability of pregnancy. *PLoS ONE*. 2019; 14 (5): e0216724. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216724>.
8. Panteleev M.A., Vasil'ev S.A., Sinauridze E.I., et al. Practical coagulology. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2012 (in Russ.).
9. The program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2021 and for the planning period of 2022 and 2023. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/400065890/> (accessed 19.03.2021) (in Russ.).

10. Federal State Statistics Service. Demographics. Available at: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (accessed 19.03.2021) (in Russ.).
11. Price list of Mother and Child clinics in Saint Petersburg. Available at: <https://sankt-peterburg.mamadeti.ru/price-list/> (accessed 19.03.2021) (in Russ.).
12. Unified information system in the field of procurement. Available at: <https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html> (accessed 19.03.2021) (in Russ.).
13. Bertram M.Y., Lauer J.A., De Joncheere K., Edejer T., et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ.* 2016; 94 (12): 925–30. <https://doi.org/10.2471/blt.15.164418>.
14. Teptsova T.S., Musina N.Z., Omelyanovsky V.V. Evaluation of the reference value of the incremental parameter “cost-effectiveness” for Russian healthcare system. *FARMAKOЭКОНОМИКА. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (4): 367–76 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.071>.

Сведения об авторах

Щуров Дмитрий Георгиевич – к.м.н., заместитель начальника отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6703-4788>; РИНЦ SPIN-код: 8874-7585. E-mail: shurov@rosmedex.ru.

Домбровский Владислав Сергеевич – главный специалист отдела развития и внешних коммуникаций ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-9928>; РИНЦ SPIN-код: 3756-2613.

About the authors

Dmitriy G. Shchurov – MD, PhD, Deputy Head of the Development and External Communications Department, Center for Expertise and Quality Control of Medical Care (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6703-4788>; RSCI SPIN-code: 8874-7585. E-mail: shurov@rosmedex.ru.

Vladislav S. Dombrovskiy – Chief Specialist of the Development and External Communications Department, Center for Expertise and Quality Control of Medical Care (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-9928>; RSCI SPIN-code: 3756-2613.