

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	117997 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 лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида с последующей активацией ооцита у пациентов с отсутствием оплодотворения в предыдущих программах вспомогательных репродуктивных технологий по сравнению со стандартным ИКСИ
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	715

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 31 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

«__» февраля 2023 г.



Г.Т. Сухих

М.П.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____
Дата «28» февраля 2023 г.

I. Паспортная часть

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

Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида с последующей активацией ооцита у пациентов с отсутствием оплодотворения в предыдущих программах вспомогательных репродуктивных технологий по сравнению со стандартным ИКСИ.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон :+7(495) 531-4444.

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

Калинина Елена Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая Отделением вспомогательных технологий в лечении бесплодия имени профессора Б.В. Леонова.

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

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Цель внедрения метода — практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода улучшения репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с бесплодием, обусловленным нарушениями сперматогенеза (N97.4), путем применения интрацитоплазматической инъекции сперматозоида с последующей активацией ооцита для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода: супружеские пары репродуктивного возраста с бесплодием, обусловленным нарушением сперматогенеза.

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в ооцит (ИКСИ) была изобретена в 1992 году, чтобы помочь супружеским парам с мужским бесплодием или парам с неудачным оплодотворением после ЭКО преодолеть неудачное оплодотворение. Однако, несмотря на постоянное совершенствование методов ИКСИ, показатели оплодотворения достигают 65–80%, а тотальное отсутствие оплодотворения регистрируют в 5% циклов ВРТ. Цитологический анализ не оплодотворившихся ооцитов после ИКСИ показал, что недостаточность активации ооцитов в основном является причиной неудачи оплодотворения именно у человека; неудачи могут быть вызваны факторами, связанными со спермой, ооцитами или обоими факторами [1]. В качестве решения данной проблемы в мире в практику зарубежных клиник предложена искусственная активация ооцитов, которая позволит преодолеть барьер оплодотворения и запустить процесс формирования пронуклеусов, сингамии и последующего эмбрионального развития. Данная методика активно используется для преодоления бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза, особенно при оплодотворении сперматозоидами, выделенными из ткани яичка, и при тотальной тератозооспермии (например, глобулозооспермия, или синдром круглых головок).

При естественном оплодотворении проникая в ооцит, сперматозоид приносит с собой не только генетический материал, но и некий фактор активации ооцитов SOAF (Sperm-oocyte-activating factor). Основным кандидатом на роль SOAF является PLC ζ (фосфолипаза). PLC ζ работает с PIP $_2$ (фосфатидилинозитол 4,5 бифосфат), обеспечивая его гидролиз и распад на 2 молекулы: 1) IP $_3$ (инозитол 1,4,5 трифосфат) и 2) DAG (диацилглицерол). IP $_3$ связывается с IP $_3$ R на эндоплазматическом ретикулуме, Ca $^{2+}$ выходит в цитоплазму. Работает механизм обратной регуляции. При повышении уровня Ca $^{2+}$ в цитоплазме каналы закрываются, Ca $^{2+}$ начинает всасываться обратно в эндоплазматический ретикулум. При выраженном факторе мужского бесплодия сперматозоиды в большом числе лишены данного фактора, именно поэтому **стандартное ИКСИ не позволяет добиться** получения зиготы, и программа ВРТ прекращается в виде отсутствия оплодотворения.

Преимуществом использования активации ооцитов после процедуры ИКСИ является повышение частоты оплодотворения и развития эмбрионов до стадии бластоцисты. Современные исследования показали несомненные **преимущества** активации ооцитов после ИКСИ: увеличение шансов оплодотворения, рост бластоцист хорошего и отличного качества, рождение здоровых детей после ВРТ у супружеских пар, мужчина в которых страдает нарушениями сперматогенеза [1,2,3].

Научно-практическое обоснование апробируемого метода.

Появление вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) решило проблемы бесплодия и генетических заболеваний, а также повысило эффективность лечения бесплодных пар во всем мире. Применение интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ) позволяет большему количеству супружеских пар, которые бесплодны из-за выраженного фактора мужского бесплодия (обструктивная азооспермия, тяжелая олигоспермия, неудачи оплодотворения в предыдущем цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)), достичь беременности [2]. Техника ИКСИ, в которой используется микроманипулятор для введения одного сперматозоида непосредственно в цитоплазму ооцита для оплодотворения, эффективно повышает частоту оплодотворения, тем самым добиваясь оптимальной частоты оплодотворения в рутинных программах ЭКО — 70%. Тем не менее повторная неудача оплодотворения по-прежнему имеет место примерно в 1–5% клинических циклов ИКСИ, что может быть вызвано преждевременной конденсацией хроматина сперматозоидов, нарушением активации ооцитов, неспособностью деконденсировать ядро сперматозоидов ооцитами, пронуклеусами. нарушением формирования и др. [3]. Среди них нарушение активации ооцитов является одной из основных причин неудачного оплодотворения после ИКСИ. В целом процесс активации ооцитов на самом деле является переходным процессом от возобновления второго мейоза к началу митоза. Во время нормального процесса оплодотворения активация запускается после того, как головка сперматозоида сливается с мембраной ооцита, повышая уровень инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) в цитоплазме ооцита. Затем IP3 связывается со своим рецептором на эндоплазматическом ретикулуме, что приводит к высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума. Затем Ca^{2+} в цитоплазме реабсорбируется обратно в эндоплазматический ретикулум. Уровень Ca^{2+} в цитоплазме ооцитов временно увеличивается после повторяющегося процесса, что вызывает Ca^{2+} -осцилляции снижают активность фактора, стимулирующего метафазу (MPF) и цитостатического фактора (CSF), после чего ооцит восстанавливает мейотическую способность. Непрерывное повышение уровня Ca^{2+} в цитоплазме ооцитов до образования пронуклеусов является самым важным событием для нормального оплодотворения и эмбрионального развития [4].

В настоящее время доступно несколько методов активации ооцитов человека с помощью физической и химической стимуляции, включая электромеханическую стимуляцию, активацию кальцием (кальциевый ионофор (A23187) или иономицин), активацию хлоридом стронция, фосфолипазой C zeta (PLC ζ) и др. Использование ионофора кальция (A23187) является одним из наиболее эффективных методов активации ооцитов, широко используемых в клинической практике в зарубежных клиниках ЭКО. В России метод не получил должного распространения в силу недостаточной

доказательной базы на популяции российских супружеских пар с бесплодием.

Современные клинические данные указывают на явные преимущества процедуры активации ооцитов при выраженном факторе мужского бесплодия [5]. Согласно полученным данным, увеличивается частота оплодотворения, развития бластоцист, растет число криоконсервированных эмбрионов и эффективность процедуры лечения бесплодия методами ВРТ. В исследовании, проведенном в 2022 году китайскими авторами у 506 супружеских пар, сравнительный анализ выявил достоверные различия в частоте формирования бластоцист без активации ооцитов и после активации, частота анеуплоидии эмбрионов в двух группах была не различима. Кроме того, наблюдали существенные различия между группами с точки зрения частоты живорождения (43,75% против 26,32%). Рожденные дети были здоровы, что позволило авторам сделать вывод о безопасности процедуры активации ооцитов [5].

Необходимо отметить, что апробируемый метод становится все более актуальным в виду неуклонного роста числа мужчин с нарушениями сперматогенеза в России. По оценкам экспертов, в современном мире проживает 48,5 миллионов бесплодных пар, и со временем ситуация только усугубляется. Распространенность бесплодия продолжает расти, особенно в развитых странах. Российская статистика повторяет общемировую. В первую очередь это происходит из-за того, что многие люди стали откладывать рождение детей на более поздний возраст. В структуре бесплодного брака мужской фактор бесплодия сегодня достигает 50%.

В условиях клиники процедуру активации ооцитов возможно проводить любым доступным методом: от механической стимуляции до использования коммерческих растворов, разрешенных к применению в практике экстракорпорального оплодотворения [11].

Предлагаемый для апробации метод позволяет увеличить частоту оплодотворения, развития бластоцист и эффективность процедуры лечения бесплодия. С помощью апробируемого метода можно добиться улучшения эмбриологических показателей программы экстракорпорального оплодотворения, в частности, получить большее число генетически нормальных эмбрионов что, в конечном счете, приведет к снижению частоты неразвивающихся беременностей.

В рамках финансирования ОМС программ лечения бесплодия методами ВРТ активация ооцитов и последующая селекция эмбрионов на стадии бластоцисты по молекулярно-генетическому портрету — невозможны (базовая программа ЭКО).

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи, остается неизменным (МКБ-10 N97.4). Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар.

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

По всему миру актуальность лечения фактора мужского бесплодия в настоящее время не вызывает сомнения. Журнал The Lancet в 2021 году опубликовал эпидемиологические данные о распространении именно мужского бесплодия, назвав их угрожающими [6]. Исследование глобального бремени болезней показало, что в период с 1990 по 2017 год стандартизованная по возрасту распространенность бесплодия ежегодно увеличивалась на 0,370% у женщин и на 0,291% у мужчин. Согласно современным публикациям, мужское бесплодие составляет 50% всех супружеских пар, обращающихся в лечебные учреждения за вспомогательными репродуктивными технологиями [6].

На территории Российской Федерации, согласно последним эпидемиологическим данным, мужское бесплодие, в частности нарушения сперматогенеза, составляет 50% всех супружеских пар, обращающихся в лечебные учреждения за вспомогательными репродуктивными технологиями [7].

За период 2000-2018 гг. в Российской Федерации по данным официальной статистики отмечено увеличение общего количества зарегистрированных мужчин с бесплодием с 22 348 до 47 886, прирост в 2,1 раза. Первичная заболеваемость увеличилась с 8 993 в 2000 году до 16 357 — в 2018 году, прирост в 1,8 раза [8].

Снижение фертильности мужчин репродуктивного возраста связано как с гормональными изменениями, происходящими в организме и влияющими на сперматогенный эпителий, так и со снижениями репаративных возможностей клеток, что приводит к росту числа сперматозоидов, несущих патологический геном [9,10]. Также вызывает настороженность генетический статус эмбрионов, полученных в программе ЭКО, при лечении бесплодия у мужчин с нарушениями сперматогенеза. Снижение концентрации сперматозоидов, их подвижности и морфологии, выявленные при анализе эякулята, требуют возможного пересмотра показаний в клинических рекомендациях к проведению преимплантационного генетического тестирования [11–13].

Множественные неудачные протоколы ЭКО у супружеских пар с выраженным фактором мужского бесплодия (МКБ-10 N97.4) без должной селекции эмбрионов и внедрения инновационных методов оплодотворения (так называемое «базовое ЭКО» в рамках ОМС) часто приводят к излишней гормональной нагрузке на организм женщины, увеличению возраста будущих родителей, разочарованию в возможностях современной

российской медицины, неэффективному финансированию программ ЭКО. Именно поэтому важно на первичном этапе супружеским парам в программе ЭКО при нарушениях сперматогенеза (МКБ-10 N97.4) использовать самые современные методы оплодотворения и селекции эмбрионов.

Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациентов, включенных в исследование. Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи по сравнению со стоимостью всей программы лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий изменяется, однако государственное кумулятивное финансирование рождения одного здорового ребенка в программе ЭКО, значительно снижается.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи, остается неизменным (МКБ-10 N97.4). Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

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

Лечение мужского и женского бесплодия с применением новой эмбриологической методики проводят в рамках утвержденных документов:

- Ст. 32, 37, 55 Федеральный Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- Приказ Минздрава России №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.).
- Клинические рекомендации (протокол лечения) «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» пересмотра 2021 года.

В рамках лечения бесплодия методами ВРТ будет апробирована процедура активации женских гамет для последующего развития зигот и переносом зуплоидного эмбриона в полость матки у супружеских пар с выраженным фактором мужского бесплодия (МКБ-10 N97.4).

Новизна метода заключается в процедуре активации ооцитов после оплодотворения методом ИКСИ у супружеских пар с выраженным фактором мужского бесплодия или неудачным оплодотворением в предыдущих попытках ЭКО и одновременной селекцией зуплоидных эмбрионов для переноса в полость матки. По сравнению с базовой программой ЭКО такой подход позволит повысить частоту оплодотворения, увеличить число эмбрионов, пригодных для биопсии и витрификации, что скажется на

увеличении частоты наступления беременности. В дальнейшем, большее число криоконсервированных эмбрионов позволит снизить финансовую государственную нагрузку на протоколы лечения бесплодия методами ВРТ за счет выделения средств на перенос размороженных эмбрионов, а не на полный цикл ЭКО со стимуляцией суперовуляции, оплодотворением и культивированием эмбрионов (цена протоколов различается в 4 раза согласно тарифам ФОМС).

Широкое применение активации ооцитов в программах лечения бесплодия методами ВРТ может эффективно улучшить исходы у пациентов с аномалиями мужских половых клеток, частоту оплодотворения, частоту имплантации и частоту наступления беременности.

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

По данным современных исследований, активация ооцитов после процедуры ИКСИ является безопасной методикой, которая позволяет существенно улучшить эмбриологический этап программы лечения бесплодия методами ВРТ и снизить суммарные затраты на рождения одного ребенка после ЭКО [1–3].

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 эндометриоидной 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. Jia L, Chen P, Su W, He S, Guo Y, Zheng L, Fang C, Liang X. Artificial oocyte activation with ionomycin compared with A23187 among patients at risk of failed or impaired fertilization. *Reprod Biomed Online*. 2023 Jan;46(1):35-45. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.08.105. Epub 2022 Aug 25. PMID: 36379856. **IF=3,828**
2. Wu CY, Huang TJ, Hwu YM, Kuo-Kuang Lee R, Lin MH. Comparison of clinical outcomes between conventional in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection in poor responders with only single oocyte retrieved. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2023 Jan;62(1):55-58. doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.052. PMID: 36720551. **IF=1.705**
3. Ferrer-Buitrago M, Bonte D, Dhaenens L, Vermorgen S, Lu Y, De Sutter P, Heindryckx B. Assessment of the calcium releasing machinery in oocytes that failed to fertilize after conventional ICSI and assisted oocyte activation. *Reprod Biomed Online*. 2019 Apr;38(4):497-507. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.12.035. Epub 2018 Dec 23. PMID: 30745236. **IF=3,828**
4. Balakier H, Dziak E, Sojecki A, Librach C, Michalak M, Opas M. CalciumBinding Proteins and Calcium-Release Channels in Human Maturing Oocytes, Pronuclear Zygotes and Early Preimplantation Embryos. *Hum Reprod* (2002) 17(11):2938-47. doi: 10.1093/humrep/17.11.2938. **IF=6,918**
5. Zhang J, Yao G, Zhang T, Hu J, Yang G, He J, He Q, Fan H, Bai Y, Sun Y. Effect of calcium ionophore (A23187) on embryo development and its safety in PGT cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 4;13:979248. doi: 10.3389/fendo.2022.979248. PMID: 36686427; PMCID: PMC9846205. **IF=5,555**
6. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N. et al. Male infertility // *The LANCET* v.397, issue 10271, P319-333, JANUARY 23, 2021. **IF=60,3**
7. Сулима А.Н., Литвинов В.В., Клименко П.М., Старовойтов Э.Л., Колесникова И.О. Особенности мужской infertility как единственного фактора бесплодия супружеской пары в клинике ВРТ. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):68-73 **IF=0,723**
8. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивкова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2019;(4):4-12 **IF=0,723**
9. Литвинова Н.А., Лесников А.И., Толочко Т.А., Шмелев А.А. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на мужскую фертильность. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(2):124-135. **IF=0,545**
10. Макарова Н.П., Лобанова Н.Н., Е.В. Кулакова [и др.] Влияние преимплантационного генетического тестирования на результаты программ вспомогательных репродуктивных технологий у супружеских пар с мужским фактором бесплодия // *Акушерство и гинекология*. – 2021. – № 11. – с. 154–164. **IF=0,4**

11. Kashir J, Ganesh D, Jones C, Coward K. Oocyte activation deficiency and assisted oocyte activation: mechanisms, obstacles and prospects for clinical application. Hum Reprod Open. 2022 Feb 7;2022(2):hoac003. doi: 10.1093/hropen/hoac003. PMID: 35261925; PMCID: PMC8894871. **IF=6,918**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», приказом Министерства здравоохранения РФ от 02.02.2022г. №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 МЗ РФ от 20.10.20 №1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология», GCP и утвержденными нормативными требованиями по применению вспомогательных репродуктивных технологий для лечения мужского и женского бесплодия.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации — практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода переноса размороженного генетически нормального эмбриона, полученного в программе ЭКО с активацией ооцитов после оплодотворения методом ИКСИ, у супружеских пар репродуктивного возраста с выявленными нарушениями сперматогенеза для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Задачи исследования:

1. Оценить безопасность метода переноса размороженного генетически нормального эмбриона, полученного после активации ооцита, по сравнению с переносом генетически нормального эмбриона в программах ВРТ с ПГТ-А.
2. Сравнить клиническую эффективность метода переноса размороженного генетически нормального эмбриона, полученного в программе ЭКО с активацией ооцита, у супружеских пар репродуктивного возраста с выявленными нарушениями сперматогенеза у мужчин и классического переноса генетически нормального эмбриона без активации ооцитов.
3. Провести клинико-экономический расчет целесообразности использования метода переноса размороженного генетически

нормального эмбриона, полученного в программе ЭКО активацией ооцитов у супружеских пар репродуктивного возраста с выявленными нарушениями сперматогенеза у мужчин и классического переноса генетически нормального эмбриона без активации ооцитов после процедуры ИКСИ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Полученные данные пилотного исследования обладают средней степенью достоверности (уровень доказательности 3С вследствие наблюдательного дизайна исследования, небольшого объема выборки для диагностики анеуплоидии эмбрионов и отсутствия рандомизации) [2,3,11]. Эффективность и безопасность переноса размороженного генетически нормального эмбриона, полученного в программе ЭКО с активацией ооцитов после оплодотворения методом ИКСИ, у супружеских пар репродуктивного возраста с выявленными нарушениями сперматогенеза имеют научную обоснованность и достоверность, полученную на стадии разработки метода [??].

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные оцениваемые параметры клинической апробации:

- Частота оплодотворения после процедуры ИКСИ у супружеских пар в программах лечения бесплодия методами ВРТ.
- Частота наступления клинической беременности у супружеских пар в программе лечения бесплодия методами ВРТ.
- Число эмбрионов, пригодных для биопсии и криоконсервации, у супружеских пар в программе лечения бесплодия методами ВРТ.

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации:

- Уровень анеуплоидии в бластоцистах на 5 и 6 день культивирования.
- Доля случаев отмены переноса по причине неудовлетворительного качества эмбрионов (остановка дробления, отсутствие бластуляции, тотальная анеуплоидия эмбрионов).

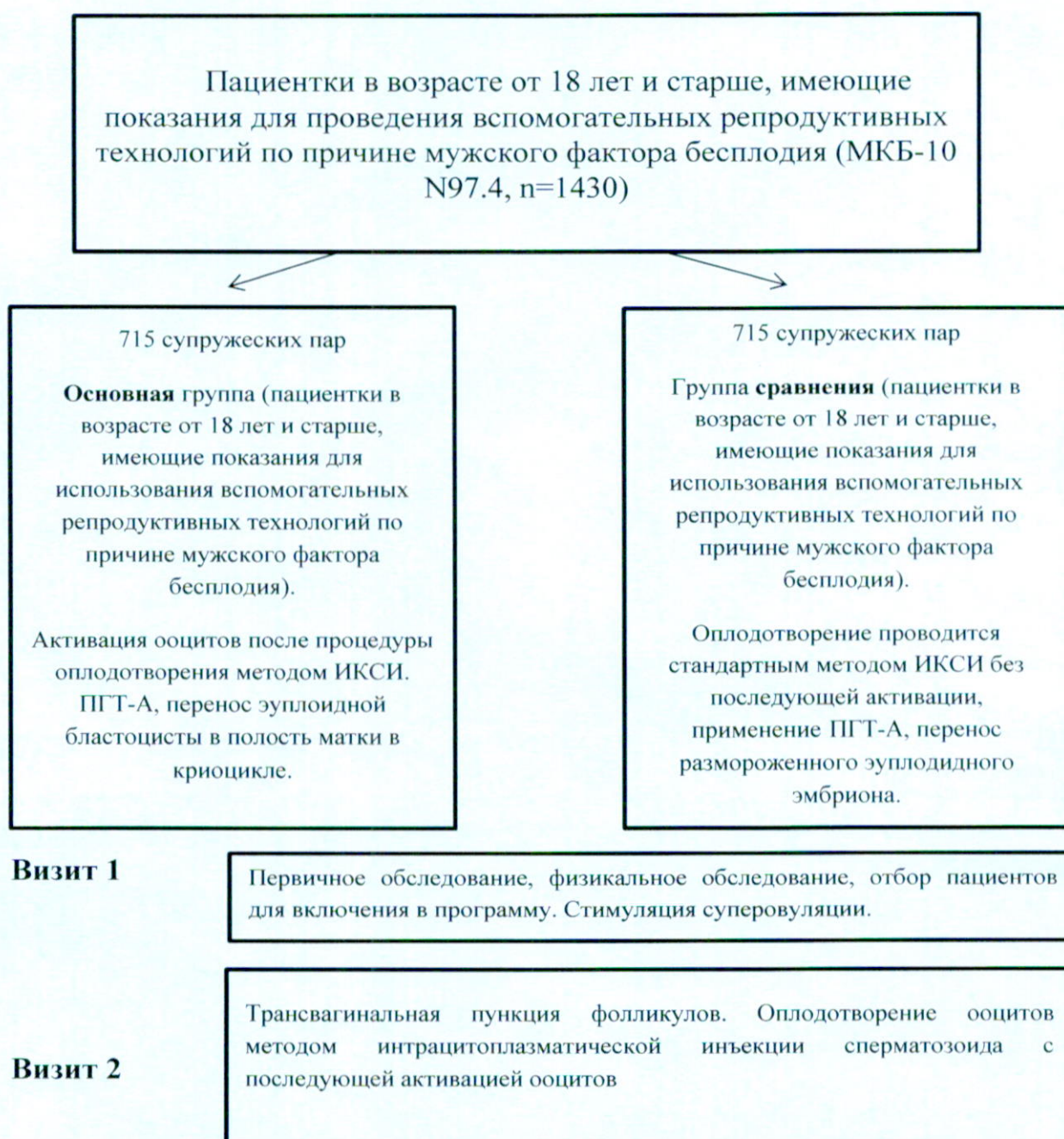
12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);

Дизайн: проспективное исследование.

Группа 1 (основная группа) – пациентки в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных

технологий по причине мужского фактора бесплодия. После оплодотворения методом ИКСИ применяется искусственная активация ооцитов, эмбрионы на стадии бластоцисты подвергаются биопсии, ПГТ-А, перенос размороженной зуплоидной бластоцисты в полость матки.

Группа 2 (группа сравнения) – пациентки в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий по причине мужского фактора бесплодия. Оплодотворение проводится методом ИКСИ, проведение ПГТ-А, перенос размороженного эмбриона. Группа набирается из рутинных процедур ЭКО/ИКСИ, финансируемых по ОМС и за счет личных средств граждан.



Визит 3	Биопсия клеток трофэктодермы у всех полученных бластоцист хорошего и отличного качества с последующей витрификацией. Передача клеток трофэктодермы на генетическое тестирование ПГТ-А
Визит 4	Перенос эуплоидных эмбрионов 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 пациентов будет осуществляться на этапе вступления супружеских пар в программу ЭКО. Пациенты, 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». С момента проведения отбора пациента финансирование программы вспомогательных репродуктивных технологий осуществляется в рамках клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации. В зависимости от данных пациентки назначается стимуляция суперовуляции, проводится пункция фолликулов и получение ооцитов.

Этап 2: Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов будет осуществляться методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ) с последующей активацией женских половых клеток.

Этап 3: На 5-е и 6-е сутки культивирования будет осуществлена биопсия трофэктодермы у всех полученных бластоцист хорошего и отличного качества с последующей витрификацией. Клетки трофэктодермы будут переданы на генетическое тестирование ПГТ-А.

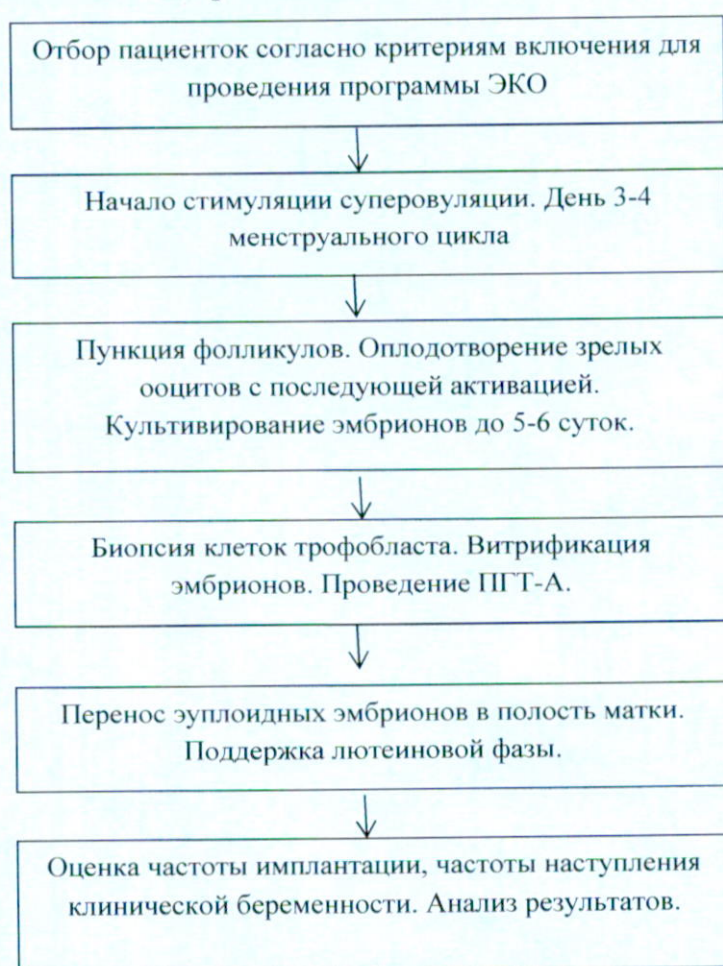
Этап 4: Перенос эуплоидных эмбрионов в полость матки будет осуществлен через 2-3 менструальных цикла после проведения программы ЭКО (в

криоцикле). Поддержка посттрансферного периода будет произведена по стандартному протоколу с использованием прогестерона.

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

Этап 6: Через 21 день после переноса эмбрионов будет произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки у пациенток с положительным тестом на β -ХГ.

Схема клинической апробации



12.4 Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

Каждая супружеская пара будет участвовать в клинической апробации с момента включения в протокол ЭКО/ИКСИ до момента подтверждения беременности или отмены переноса по причине отсутствия эмбрионов, пригодных для переноса в полость матки. У пациенток, забеременевших в ходе исследования, будет собрана информация по течению наступившей беременности путем телефонного опроса. Срок набора пациентов составит 3 года.

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

- Число зрелых ооцитов (МП).
- Число зигот на день 1 после оплодотворения.
- Морфология полученных на 5–6-й день культивирования бластоцист.
- Число эуплоидных бластоцист.
- Число анеуплоидных бластоцист.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов

- Женщины в возрасте от 18 лет и старше с сохраненным овариальным резервом;
- Мужчины в возрасте от 18 лет и старше;
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Бесплодие, обусловленное нарушением сперматогенеза у партнера (МКБ-10 N97.4).

14. Критерии невключения пациентов

- Категории граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 02.02.2022 № 46н):
 - а) детей, женщин в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;

- б) военнослужащих, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в случае, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;
- в) лиц, страдающих психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;
- г) лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
- Противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно Приказу Минздрава России №803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

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

Пациенты исключаются из клинической апробации в случае:

- отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента.
- желания пациентки добровольно прекратить участие в клинической апробации.
- отсутствие полового партнера/эякулята для проведения программы экстракорпорального оплодотворения.
- нарушения пациентами требований, сформулированных в протоколе клинической апробации.

Все пациентки вправе прекратить участие в настоящей клинической апробации в любое время, по любой причине, определенной или неопределенной, и без санкций или потери пользы, которую пациентка могла бы иначе получить. Исследователь имеет право прекратить участие пациентки в клинической апробации в любое время, если он посчитает, что это необходимо в ее интересах.

Форма завершения клинической апробации должна быть заполнена для всех пациенток, включенных в апробацию. Причина и обстоятельства преждевременного прекращения участия должна быть зафиксирована в индивидуальной регистрационной карте.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств)

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»:

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование				
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				
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

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
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-кумулюсных комплексов в гиалуронидазе и выделение зрелых ооцитов для оплодотворения
2.9	A11.30.012	Введение сперматозоида в ооцит	1	Оплодотворение методом ИКСИ с активацией ооцитов
2.10	A11.20.028	Культивирование эмбрионов	1	Продленное культивирование эмбрионов до 5-6 суток в инкубаторах
Этап 3: Биопсия трофобласта и витрификация эмбрионов. Проведение ПГТ-А				
3.1	A11.20.031.1	Криоконсервация эмбрионов на индивидуальных носителях	8	Замораживание эмбрионов методом витрификации
3.2	A11.30.010.1	Биопсия эмбрионов	8	Забор клеток трофобласта для ПГТ-А
3.3	A11.30.019.1	Подготовка трофобласта эмбриона	8	Отмывка клеток трофобласта для ПГТ-А
3.4	A10.20.001	Преимплантационная генетическая диагностика эмбриона	8	Проведение ПГТ-А методом высокопроизводительного секвенирования
3.5	A11.20.032.7	Хранение криоконсервированного биоматериала, 3 мес	1	Хранение эмбрионов в условиях жидкого азота в сосудах Дьюара
Этап 4. Перенос размороженных зуплоидных эмбрионов в полость матки				
4.1	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	2	Оценка статуса готовности пациентки к переносу эмбриона.

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
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 5: 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 6: 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. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке (частота введения препаратов одной группы согласно усредненной частоты предоставления)

№	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		п/к, в/м	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.2	Менотропины		в/м, п/к	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.3	Фоллитропин альфа+Лутропин альфа		п/к	225	1	10	2250	МЕ	Индукция супер-овуляции

№	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
1.4	Корифоллитропин альфа		п/к	150	1	1	150	мкг	Индукция суперовуляции
1.5	Ганиреликс		п/к	0,25	1	4	0,125	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.6	Цетрореликс		п/к	0,25	1	4	1	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.7	Трипторелин		п/к	0,1	1	35	3,5	мг	Стимуляция суперовуляции
1.8	Гонадотропин хорионический		в/м	10000	1	1	10 000	МЕ	Индукция суперовуляции
1.9	Хориогонадотропин альфа		п/к	0,25	1	1	0,25	мг	Индукция суперовуляции
1.10	Пропофол		в/в	300	1	1	300	мг	Проведение анестезии
1.11	Фентанил		в/в, в/м	0,05	1	1	0,05	мг	Проведение анестезии
1.12	Кетамин		в/в	50	1	1	50	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
Этап 4. Перенос размороженных зуплоидных эмбрионов в полость матки									
4.1	Прогестерон		Интравагинально, перорально	200	3		12000	мг	Поддержка лютеиновой фазы
4.2	Дидрогестерон		Внутрь	10	3	20	600	мг	Поддержка лютеиновой фазы

*Лекарственные препараты, используемые в настоящей клинической апробации, будут использованы строго согласно инструкции производителя (в том числе способ введения), применение ЛС должно быть обосновано клинической ситуацией в истории болезни лечащим врачом. Лекарственные препараты группы G03GA Гонадотропины будут использованы в программах стимуляции суперовуляции в зависимости от клинической ситуации со стороны женщины на усмотрение лечащего врача. Общая доза гонадотропинов в рамках настоящей клинической апробации не должна превышать 3000 МЕ. Триггер овуляции выбирается также лечащим врачом на основании клинической ситуации.

Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке

№	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			
2.1	245180 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	10 шт	Инструментарий для сбора фолликулярной

	технологий		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. Биопсия трофэктодермы и витрификация эмбрионов. Проведение ПГТ-А			
3.1	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	16 шт	Чашки Петри для индивидуальной биопсии эмбрионов и последующей пробоподготовки клеток трофобласта
3.2	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	4 шт	Удержание бластоцисты по время биопсии клеток трофобласта, биопсийные иглы
3.3	275350 Набор для витрификации для	2 наб	Среды для криоконсервации эмбрионов человека

	вспомогательных репродуктивных технологий		методом витрификации
3.4	275370 Носитель для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	8 шт	Крионосители для замораживания эмбрионов методом витрификации для последующего хранения в условиях жидкого азота
3.5	339880 Набор реагентов для выявления хромосомных аномалий в единичных клетках	0,02 наб	Выявление хромосомных аномалий в клетках трофобласта эмбрионов человека
Этап 4. Перенос размороженных эуплоидных эмбрионов в полость матки			
4.1	217420 Среда для ЭКО	1 наб	Набор для размораживания эмбрионов с принадлежностями; культивирование эмбрионов до переноса в полость матки
4.2	124540 Микропипетка механическая	2 шт	Манипуляции с эмбрионами человека при размораживании и переносе в полость матки
4.3	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Чашка Петри для размораживания и культивирования эмбрионов перед переносом в полость матки
4.4	275360 Катетер/набор для вспомогательных репродуктивных технологий	1 шт	Катетер для переноса эмбриона в полость матки

Иное

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
1	Жидкий азот	15 л	Хранение эмбрионов человека, замороженных методом витрификации

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

- Наступление клинической беременности у супружеских пар в программе лечения бесплодия методами ВРТ на 21-й день после переноса эмбриона в полость матки по результатам УЗ-диагностики.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Оплодотворения после применения метода активации ооцитов.
- Криоконсервированных бластоцист на 5-6 сутки культивирования.

- Уровень анеуплоидии в бластоцистах у супружеских пар.
- Доля случаев отмены переноса по причине неудовлетворительного качества эмбрионов (остановка дробления, отсутствие бластуляции, тотальная анеуплоидия эмбрионов).

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

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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Частота наступления клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (число беременностей УЗИ)/ЕТ	Не менее 30%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки.
Частота оплодотворения	Расчёт показателя согласно формуле (число зигот 2PN2PB)/число ооцитов на стадии МП	Не менее 50%	Через 17-20 часов после проведения оплодотворения методом ИКСИ с активацией ооцитов
Уровень анеуплоидии в бластоцистах	Расчет показателя согласно формуле (число анеупл.эмбр/число эмбрионов после ПГТ-А	Не более 70%	Через 60 дней после биопсии эмбрионов.
Доля случаев отмены переноса по причине неудовлетворительного качества эмбрионов (остановка дробления, отсутствие бластуляции, абсолютная анеуплоидия)	Расчет показателя согласно формуле (число случаев отмены ЕТ)/ЕТ	Не более 30%	Через 60 дней после биопсии эмбрионов.

VIII. Статистика

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

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение (SD), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом равенства/неравенства дисперсий), при необходимости - непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, для сравнения связанных групп - тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера и критерия МакНемара. В случае необходимости будет проведен анализ в подгруппах, результаты которого могут свидетельствовать о различной величине эффекта от лечения в зависимости от различных независимых переменных. При достаточной частоте наблюдаемых исходов может быть проведен многомерный (логистический регрессионный) анализ влияния независимых признаков на возникновение первичных и вторичных исходов. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05. В случае необходимости будет применяться поправка Бонферрони. Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 90% доверительные интервалы.

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

Расчет выборки был произведен на основании данных о частоте наступления клинических беременностей и уровне анеуплоидии в бластоцистах у супружеских пар с мужским фактором бесплодия [10].

Δ приняли равной 5%. Допустимый уровень ошибки 1 рода (альфа-ошибки) 0,05, ошибки 2 рода (бета-ошибки) 0,2. Уровень статистической мощности, связанной с ошибкой 2 рода — 0,8. Ожидаемый размер эффекта между исследуемой группой и группой сравнения сравнения не менее 5%. Поправочный коэффициент на число получаемых эуплоидных бластоцист (частота анеуплоидии эмбрионов человека) у супружеских пар с выраженным фактором мужского бесплодия в возрасте 25–40 лет — 4,35 [10]. Итого: $n=713,8 \rightarrow 715$ супружеских пар (с учетом риска убыли 1% пациентов, которые выйдут из клинической апробации по независящим от исследователей причинам). Данные о пациентках в группе сравнения будут выделены из архивного материала отделения ВРТ.

Данные о пациентках с мужским фактором бесплодия в анамнезе в группе сравнения будут выделены из архивного материала отделения ВРТ.

На 2023 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 250 супружеских пар, 2024 г. — 250 супружеских пар; 2025 г. — 215 супружеских пар.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015 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						
1.1	В01.001.002 Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	4	1	14 000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.2	А04.20.001.001 УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	3	1	6 000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.3	А11.20.025 Стимуляция суперовуляции	11500	1	1	11 500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение						
2.1	В01.003.001 Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.2	В01.003.004.009 Тотальная внутривенная анестезия	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.3	А11.20.019 Трансвагинальная пункция фолликулов яичников	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.4	А11.20.026 Идентификация и оценка зрелости ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.5	А09.21.001 Микроскопическое исследование спермы	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.6	А11.20.027	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов					"НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.7	A11.21.010 Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.8	A11.30.012 Введение сперматозоида в ооцит	40000	1	1	40000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.9	A11.20.028 Культивирование эмбрионов	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 3: Биопсия трофобласта и витрификация эмбрионов. Проведение ПГТ-А						
3.1	A11.20.031 Криоконсервация эмбрионов на индивидуальных носителях	9000	4	1	36000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.2	A11.30.010.1 Биопсия эмбрионов	30000	1	1	30000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.3	A11.20.030.001 Подготовка трофобласта эмбриона для ПГТ-А	20000	1	1	20000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.4	A10.20.001 Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии	25000	4	1	100000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.5	A11.20.032.6.1 Хранение криоконсервированных	6000	1	1	6000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак.

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
	ого биоматериала, 3 мес					В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 4. Перенос размороженных зуплоидных эмбрионов в полость матки						
4.1	В01.001.002 Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
4.2	А04.20.001.001 УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
4.3	А11.20.030.001 Внутриматочное введение криоконсервированного эмбриона	15000	1	1	15000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
4.4	А11.20.031 Размораживание эмбриона	15000	1	1	15000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 5: Оценка наступления биохимической беременности						
5.1	А09.30.008 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 6: Оценка наступления клинической беременности						
6.1	А04.20.001.001 УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	2000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
ИТОГО					394 200 рублей	

- 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, сохранный 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 контрактов
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

№	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
							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
ИТОГО						89 744,55 рублей	

- **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. 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
1	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2430	2	1	4860,00	Сведения из реестра контрактов
2	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	3673,56	4	1	14694,24	Сведения из реестра контрактов
3	217420 Среда для ЭКО	1102,5	25 мл	1	11025	Сведения из реестра контрактов
ИТОГО						30 579,2 рублей

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 486 700,0 рублей. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 715 супружеских пар. Общая стоимость апробации составит 347 990,5 тыс. рублей.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	204,1
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	237,4
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.)	45,2
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		486,7

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	250	121 675,0
2024	250	121 675,0
2025	215	104 640,5
Итого:		347 990,5

Директор



Г.Т. Сухих

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида с последующей активацией ооцита у пациентов с отсутствием оплодотворения в предыдущих программах вспомогательных репродуктивных технологий по сравнению со стандартным ИКСИ

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, %	
Образец TESA	Да Нет

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)	
Число бластоцист с проведенной биопсией	
Число эуплоидных бластоцист	

Число анеуплоидных бластоцист

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
 - 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 лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), с помощью интрацитоплазматической инъекции сперматозоида с последующей активацией ооцита у пациентов с отсутствием оплодотворения в предыдущих программах вспомогательных репродуктивных технологий по сравнению со стандартным ИКСИ» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«___» февраля 2023 г