

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 профилактики рождения детей с хромосомной патологией у женщин 35 лет и старше с сопутствующим нарушением сперматогенеза у партнера путем селективного переноса одного эуплоидного эмбриона при лечении бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	1000

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 31 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 11 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 « ___ » _____ 2023 г.

I. Паспортная часть

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

Протокол клинической апробации метода профилактики рождения детей с хромосомной патологией у женщин 35 лет и старше с сопутствующим нарушением сперматогенеза у партнера путем селективного переноса одного зуплоидного эмбриона при лечении бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8).

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.

Гависова Алла Анатольевна – к.м.н., в.н.с., ИО руководителя 1-го гинекологического отделения

Мартазанова Белла Арсамаковна – к.м.н., старший научный сотрудник 1-го гинекологического отделения

Королькова Анна Игоревна – к.м.н., научный сотрудник 1-го гинекологического отделения

Камалетдинов Наиль Садекович – эмбриолог 1-го гинекологического отделения

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Цель внедрения метода - улучшение репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с бесплодием при сочетании позднего репродуктивного возраста (35 лет и старше) у женщины и нарушения сперматогенеза у мужчины (МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8).

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

Хорошо известно, что способность женщины реализовать свою репродуктивную функцию зависит от ее возраста. Пик рождаемости приходится на период от 20 до 30 лет, уменьшаясь в последующих десятилетиях. При этом отмечается резкое снижение фертильности после 35 лет, а после 40 лет скорость атрезии фолликулов увеличивается вдвое [1,2].

Однако в последние годы отмечается резкое увеличение числа женщин позднего репродуктивного возраста, желающих реализовать свою репродуктивную функцию. Так, по данным Dyer et al., Centers for Disease Control and Prevention (National Summary Report, США) около 20% циклов вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) выполнялись среди женщин в возрасте 35-37, 19%- среди женщин в возрасте 38-40 лет, 11% - в возрасте 41-42 года, 5% среди женщин в возрасте 43-44 лет и 1% среди женщин старше 44 лет [3,4]. По данным отечественных авторов общая доля пациенток позднего репродуктивного возраста (старше 35 лет) составляет около 40%, с тенденцией к увеличению данной группы женщин, обращающихся в клиники ВРТ для лечения бесплодия [5]. По результатам статистических данных Европейского общества репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) процент пациенток клиник ВРТ в возрасте 35-39 лет составляет приблизительно 36%, в возрасте 40 лет и старше- 17% [6]

Доля пациенток позднего репродуктивного возраста имеет тенденцию к увеличению в связи с отложенным деторождением, учитывая инверсию социального положения женщин в 21 веке, а также в связи с последствиями демографического спада в 1990г в России [7].

Однако реализация репродуктивной функции с возрастом имеет ряд сложностей. Частота наступления беременности в программах ЭКО/ИКСИ в

возрасте 35-39 от 20-25% до 30%, старше 40 лет-от 5% до 11% [6,8]. При этом одной из основных причин снижения эффективности программ ВРТ в данной группе пациенток является высокая частота хромосомной патологии у полученных эмбрионов [9,10]. По данным зарубежных авторов уровень хромосомных аномалий среди диагностированных самопроизвольных выкидышей при естественном зачатии у женщин моложе 35 лет составляет около 50%, в то время как у женщин старше 35 лет- 75% [11].

Учитывая высокую частоту анеуплоидий эмбрионов данной группы пациенток, можно сделать вывод, что ключевую роль для успешного исхода планируемой беременности в группе женщин позднего репродуктивного возраста играет выбор эмбриона для имплантации. Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-а) позволяет осуществить селекцию эуплоидных эмбрионов, что, в свою очередь, повышает эффективность программ ЭКО в различных группах пациенток, в том числе и в группе пациенток позднего репродуктивного возраста [9,11,12-14].

Также следует помнить, что в жизнеспособность и здоровье эмбриона весомый вклад вносит не только качество ооцитов женщины, но и качество сперматозоидов, использованных для оплодотворения [15]. Так, согласно последним мировым данным нарушение сперматогенеза у мужчин коррелирует с частотой хромосомных перестроек у эмбрионов, в частности увеличивая шанс получения мозаичного эмбриона [16]. Согласно данным полученным на анализе 1219 циклов ЭКО с проведением ПГТ-а было показано, что мужской фактор бесплодия существенно снижает процент оплодотворения по сравнению с нормозооспермией, а наличие тяжелой патозооспермии снижает вероятность получения эуплоидного эмбриона при расчете на трансвагинальную пункцию яичников [17].

Более того, согласно последним рекомендациям европейской ассоциации репродукции человека за 2020г. в список показаний для проведения преимплантационного генетического скрининга на анеуплоидии является как поздний репродуктивный возраст, так и нарушения сперматогенеза [18]

В связи с вышеизложенным, краеугольным аспектом профилактики рождения детей с хромосомной патологией у данной категории пар, является проведение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии эмбрионов 5-го 6-го дня развития (на стадии бластоцисты) для дальнейшей селекции эуплоидного эмбриона с наибольшим

имплантационным потенциалом и уменьшением вероятности рождения детей с грубой генетической патологией.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи, остается неизменным (МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8). 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.

Учитывая демографический спад в 1990г в России, а также тенденцию к отложенному деторождению, увеличивается доля пациенток 35 лет и старше, обращающихся для лечения бесплодия путем программ ВРТ. Более того, увеличивается доля мужского бесплодия во всем мире, таким образом, профилактика рождения детей с хромосомной патологией является важной составляющей оказания качественной медицинской помощи у данной категории супружеских пар.

Применение преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии методом ПГТ-А с использованием высокопроизводительного секвенирования NGS (next-generation sequencing) позволит не только увеличить шанс рождения здорового ребенка, но и снизить число циклов ЭКО, необходимое для достижения беременности и живорождения. Таким образом, уменьшаются финансовые затраты в расчёте на рождение одного ребенка без хромосомных аномалий в данной категории пар, страдающих бесплодием.

Учитывая, что проведение биопсии трофэктодермы бластоцисты и последующего молекулярно-генетического исследования входят в рутинную практику проведения программы ЭКО, предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациенток, включенных в исследование.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи, остается неизменным (МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8). 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.).

Применение ПГТ-а в программе ЭКО у женщин 35 лет и старше с сопутствующим нарушением сперматогенеза у партнера позволит повысить эффективность программ ВРТ, увеличить кумулятивную частоту живорождения, а также снизить риск рождения детей с хромосомной патологией. Применение ПГТ методом NGS позволит проанализировать весь хромосомный набор эмбриона и исключить численные и структурные аномалии хромосом (МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8).

Новизна метода заключается в инновационном подходе к лечению супружеских пар с бесплодием, обусловленным сочетанным бесплодием, включающим в себя старший репродуктивный возраст у женщины и нарушение сперматогенеза у мужчины, когда в рамках цикла ЭКО проводится селекция эмбрионов для последующего переноса в криопротоколе. По сравнению с базовой программой, такой подход позволит выбрать и произвести селективный перенос 1 зуплоидного эмбриона на основании результатов ПГТ-а. Таким образом, увеличивая шанс рождения здорового ребенка в перерасчете на проведенный цикл ЭКО, и снижая риск осложнений программ ВРТ у данной категории пациентов.

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

В 2020 году Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE, 2017) опубликован протокол, позволяющий обеспечить эффективность и безопасность проведения биопсии трофэктодермы бластоцисты и последующего ПГТ [18].

Проведение биопсии трофэктодермы бластоцисты и последующего молекулярно-генетического исследования входят в рутинную практику проведения программы ЭКО, предлагаемый для клинической апробации

метод не предполагает рисков для пациенток, включенных в исследование [19,20].

Тем не менее, общая диагностическая точность этого метода ограничена таким явлением, как мозаицизм, который заключается в наличии двух или более клеточных линий с разным хромосомным набором внутри одного эмбриона и встречается в 2-13% [21].

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

- Синдром гиперстимуляции яичников (0,23%)
- Кровотечение во время и после трансвагинальной пункции (0,14%)
- Инфекционные осложнения (0,09%)

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. Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment. / B. Meczekalski [et al.] // J Endocrinol Invest. – 2016. – Vol. 39(11). – P.1259–1265. **IF 5.467**

2. External validation and calibration of IVFpredict: a national prospective cohort study of 130,960 in vitro fertilisation cycles/ Smith A, Tilling K, Lawlor DA, Nelson SM. // PLoS One 2015;10:e0121357. 10.1371/journal.pone.0121357. **IF 3.24**

3. US Centers for Disease Control and Prevention and Its Partners' Contributions to Global Health Security / J. W. Tappero [et al.]. // Global Health Security Science Group. – 2017. - Vol. 23 (13) **IF 1**

4. Centers for Disease Control and Prevention, American Society for Reproductive Medicine, National Summary Report. - 2016.

5. Бесплодие у женщин старшего репродуктивного возраста: причины, тактика ведения, перспективы использования преимплантационного генетического скрининга (обзор литературы)/ Сыркашева А.Г., Ильина Е.О., Долгушина Н.В. // Гинекология. – 2016. - № 3. – С. 40–43. **IF 0.8**

6. European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE, 2017.

7. Демографическая энциклопедия, 2013г., Москва, издательство «Энциклопедия», под редакцией А.А. Ткаченко.

8. Российская Ассоциация Репродукции Человека, Регистр ВРТ, отчет за 2015г
9. Next generation sequencing for preimplantation genetic testing of blastocysts aneuploidies in women of different ages / K. Lukaszuk [et al.]// *AnnAgric Environ Med.* - 2016. - Vol. 23(1). – P.163 - 166. **IF 1.57**
10. A pilot proof-of-principle study to compare fresh and vitrified cycle preimplantation genetic screening by chromosome microarray and next generation sequencing/Gwo-Chin Ma, Hsin-Fu Chen, Yu-Shih Yang, Wen-Hsiang Lin, Feng-Po Tsai, Chi-Fang Lin, Chi Chiu, and Ming Chen// *Mol Cytogenet.* 2016; 9: 25. **IF 1.89**
11. Age-Related Decrease of Meiotic Cohesins in Human Oocytes / M. Tsutsumi [et al.] // *PLOS* - 2014. – Vol. 9(5). **IF 1.89**
12. Preimplantation genetic testing for aneuploidy: what technology should you use and what are the differences? / P. Brezina [et al.] // *J. Assist. Reprod. Genet.* – 2016. – Vol. 33 (7). – P. 823-832. **IF 2.98**
13. A pilot proof-of-principle study to compare fresh and vitrified cycle preimplantation genetic screening by chromosome microarray and next generation sequencing / G. Ma [et al.] // *MolCytogenet.* – 2016. – Vol. 9 (25). **IF 1.89**
14. Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening: a pilot study / Z. Yang [et al.] // *BMC Med Genomics.* – 2015. – Vol. 8 (30). **IF 2.57**
15. Paternal factors contributing to embryo quality/Stacy Colaco, Denny Sakkas//*J Assist Reprod Genet.* 2018 Nov;35(11):1953-1968. doi: 10.1007/s10815-018-1304-4. Epub 2018 Sep 11. **IF 2.98**
16. Male factor infertility impacts the rate of mosaic blastocysts in cycles of preimplantation genetic testing for aneuploidy/ Nicoletta Tarozzi¹ & Marco Nadalini¹ & Cristina Lagalla¹ & Giovanni Coticchio¹ & Carlotta Zacà¹ & Andrea Borini// *J Assist Reprod Genet* 2019 Oct;36(10):2047-2055. Epub 2019 Oct 19. **IF 2.98**
17. Effect of the male factor on the clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation aneuploidy testing: observational longitudinal cohort study of 1,219 consecutive cycles/Rossella Mazzilli, Danilo Cimadomo, Alberto Vaiarelli, Antonio Capalbo, Lisa Dovere, Erminia Alviggi⁶, Ludovica Dusi, Carlo Foresta, Francesco Lombardo, Andrea Lenzi⁹, Herman Tournaye, Carlo Alviggi, Laura Rienzi, Filippo Maria Ubaldi//*Fertil Steril.* 2017 Dec;108(6):961-972. Epub 2017 Oct 3. **IF 3.89**

18. ESHRE PGT Consortium good practice recommendations for the organisation of PGT/Filipa Carvalho, Edith Coonen, Veerle Goossens, Georgia Kokkali, Carmen Rubio, Madelon Meijer-Hoogeveen, Céline Moutou, Nathalie Vermeulen, Martine De Rycke // Hum Reprod Open . 2020 May 29;2020(3). **IF 7.13**

19. Routine use of next-generation sequencing for preimplantation genetic diagnosis of blastomeres obtained from embryos on day 3 in fresh in vitro fertilization cycles / K. Łukaszuk [et al.] // Fertil. Steril. – 2015. – Vol. 103 (4). – P. 1031-1036. **IF 3.89**

20. Совершенствование тактики лечения бесплодия с использованием вспомогательных репродуктивных технологий с преимплантационным генетическим тестированием эмбрионов. Диссертационная работа на соискание степени доктора медицинских наук. Кулакова Е. В.

21. Chromosomal mosaicism in human blastocysts: the ultimate diagnostic dilemma/Mina Popovic, Lien Dhaenens, Annekatrien Boel, Björn Menten, Björn Heindryckx// Hum Reprod Update. 2020 Apr 15;26(3):313-334 **IF17.17**

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», 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 настоящего протокола: практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода селективного переноса одного зуплоидного эмбриона по результатам ПГТ-а у пар с бесплодием сочетанного генеза для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

1. Сравнительная оценка клинической эффективности селективного переноса одного зуплоидного эмбриона по результатам ПГТ-а у пар с бесплодием сочетанного генеза с пациентками в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет проведена программа ЭКО/ИКСИ без ПГТ-а.
2. Сравнительная оценка безопасности селективного переноса одного зуплоидного эмбриона по результатам ПГТ-а у пар с бесплодием сочетанного генеза с пациентками в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет проведена программа ЭКО/ИКСИ без ПГТ-а.
3. Сравнительная оценка клинико-экономической обоснованности селективного переноса одного зуплоидного эмбриона по результатам ПГТ-а у пар с бесплодием сочетанного генеза с пациентками в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет проведена программа ЭКО/ИКСИ без ПГТ-а.

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 обсервационного дизайна исследования, небольшого объема выборки для диагностики анеуплоидии эмбрионов и отсутствия рандомизации). Согласно описанным в зарубежных статьях данным, эффективность и безопасность метода селективного переноса одного зуплоидного эмбриона по результатам ПГТ-а у пар с бесплодием сочетанного генеза имеют научную обоснованность и достоверность [19,21].

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 наступления клинической беременности у супружеских пар в программе лечения бесплодия методами ВРТ.

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации:

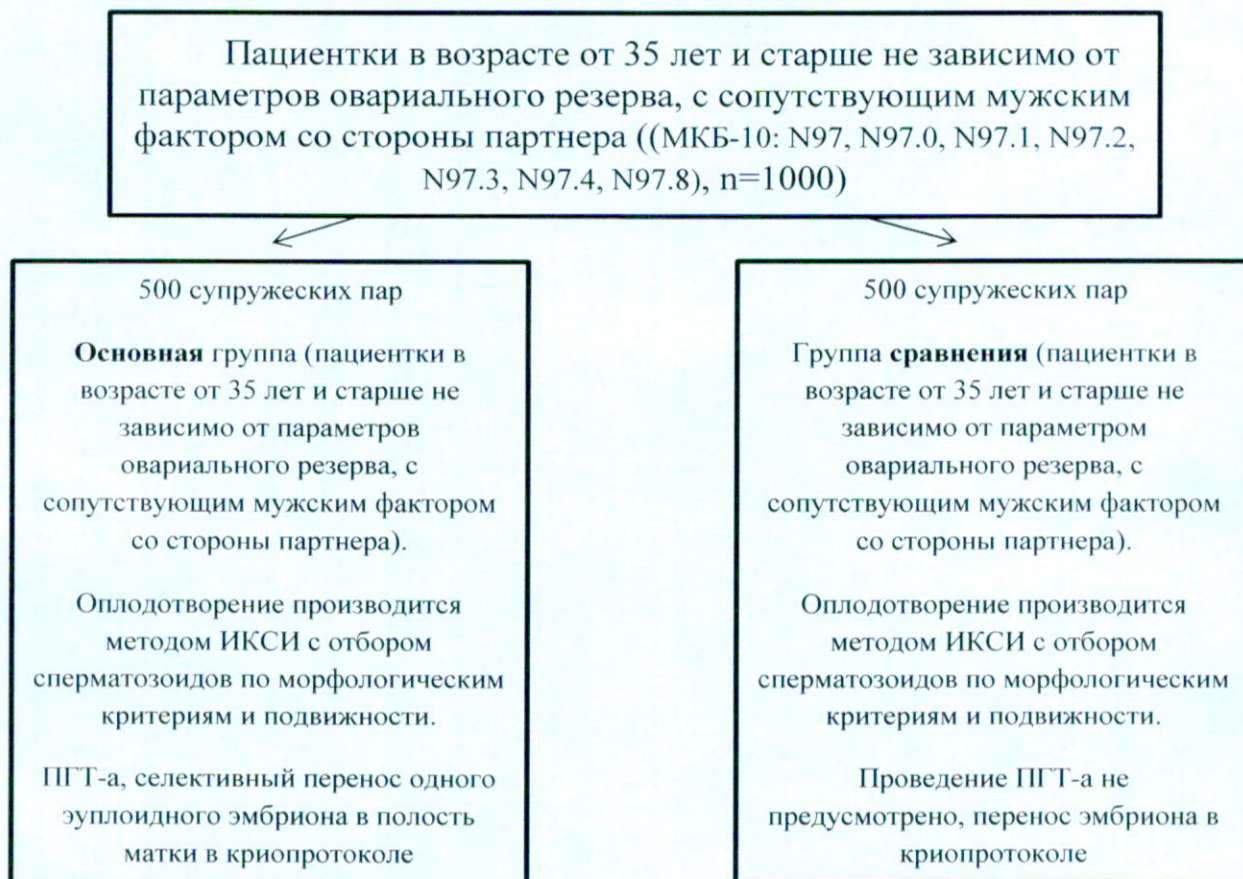
- Доля супружеских пар с отменой переноса с связи с отсутствием эмбрионов, пригодных для переноса по результатам ПГТ-а, или в связи с остановкой развития эмбрионов в процессе культивирования.

12.2 Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное). *Дизайн:* проспективное когортное исследование.

•Группа 1 (основная группа, n = 500) - пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет проведена программа ЭКО/ИКСИ с последующим проведением ПГТ-а всех полученных эмбрионов, селективный перенос одного эуплоидного эмбриона будет осуществлен в криопротоколе.

•Группа 2 (группа сравнения, n = 500) - пациентки в программах вспомогательных репродуктивных технологий, которым будет проведена программа ЭКО/ИКСИ без ПГТ-а, перенос одного эмбриона будет осуществлен в криопротоколе.

Схема исследования



Визит 1	Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу. Стимуляция суперовуляции.
Визит 2	Трансвагинальная пункция фолликулов. Оплодотворение ооцитов методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Культивирование эмбрионов.
Визит 3	Проведение биопсии трофэктодермы у всех полученных бластоцист хорошего и отличного качества с последующей витрификацией. Передача клеток трофэктодермы для проведения молекулярно-генетического тестирования на анеуплоидии.
Визит 4	Перенос эуплоидного эмбриона в полость матки в криопротоколе.
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	Анализ результатов

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению;

Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме:

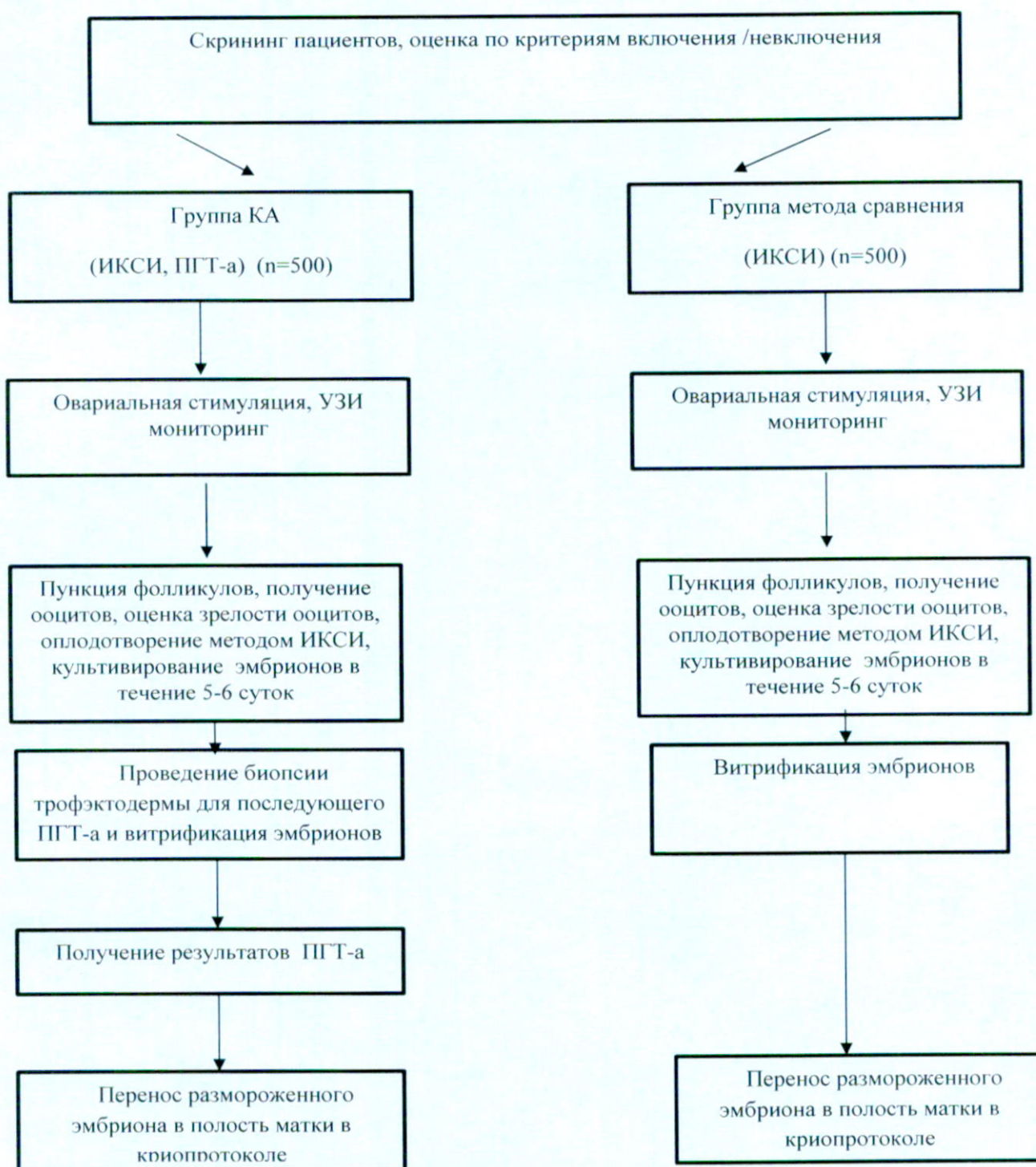
Этап 1: Скрининг пациентов, оценка по критериям включения /невключения. Включение в исследование. Проведение овариальной стимуляции под УЗ мониторингом. Длительность этапа: 8-11 дней, 4 визита пациента.

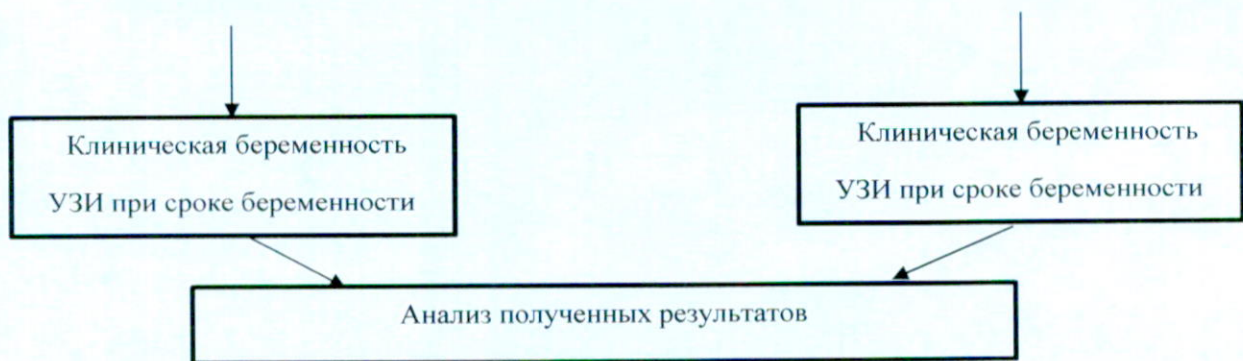
Этап 2: Трансвагинальная пункция яичников под УЗ- контролем и в/венной анестезией. Получение ооцитов, их числа и качества, подготовка спермы партнера, оплодотворение методом ИКСИ, культивирование эмбрионов до стадии бластоцисты (5-6 сутки культивирования). 1 визит пациента.

Этап 3: Проведение биопсии трофэктодермы у всех полученных бластоцист хорошего и отличного качества с последующей витрификацией. Передача клеток трофэктодермы для проведения молекулярно-генетического тестирования на анеуплоидии. 1 визит пациента.

Этап 4: Проведение подготовки эндометрия к переносу размороженного эмбриона. Перенос эуплоидного эмбриона в полость матки в криопротоколе. 3 визита пациента.

Этап 4: 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.





Описание метода.

Биопсия трофэктодермы эмбрионов 5-6-х суток развития будет осуществляться с помощью микрохирургических инструментов. Для рассечения zona pellucida будет использоваться лазер. Для аспирации клеток трофэктодермы - микропипетки. Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии будет проводится методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на приборе MiSeq компании Illumina и наборе VeriSeq PGS Kit согласно протоколу Illumina. К основным этапам процесса NGS относят: 1) выделение ДНК-фрагментов определенной длины; 2) прикрепление адаптеров по краям фрагментов; 3) амплификация каждого фрагмента ДНК; 4) определение нуклеотидной последовательности фрагментов ДНК; 5) биоинформатический анализ данных. Данные будут обрабатываться с помощью программного обеспечения BlueFluse Multi.

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

Период проведения клинической апробации предполагается с момента включения пациентки в протокол ЭКО/ICSI до момента подтверждения беременности или ее отсутствия. В случае наступления беременности у пациенток будет собрана информация по исходу наступившей в ходе исследования беременности путем телефонного опроса однократно через 40 недель. Срок набора пациентов составит 3 года.

12.5 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых

в качестве параметров, указанных в пункте 12.1. настоящего протокола клинической апробации.

- количество полученных ооцитов;
- количество зрелых ооцитов (МШ);
- частота оплодотворения;
- общее число полученных бластоцист;
- число зуплоидных бластоцист;

V. Отбор и исключение пациентов, в клинической апробации участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

- Женщины с бесплодием в возрасте от 35 лет и старше независимо от параметров овариальным резервом (МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8);
- Мужчины с нарушением сперматогенеза
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

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).
- 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».
- пациенты, принимающие длительное время цитотоксические лекарственные препараты.
- пациенты с азооспермией.

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. Стимуляция суперовуляции				
1.1.	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	4	Отбор пациентов, сбор анамнеза для определения статуса фертильности супружеской пары и возможности проведения программы ВРТ
1.2.	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	3	Оценка овариального резерва и мониторинг фолликулогенеза

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
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-кумулюсных комплексов
2.5	A11.20.026	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1	Оценка степени зрелости ооцитов
2.6	A11.21.001	Сбор образца спермы для исследования	1	Получение эякулята для оплодотворения
2.7	A09.21.001	Микроскопическое исследование спермы	1	Оценка концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов
2.8	A11.20.027	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1	Очищение ооцит-кумулюсных комплексов в гиалуронидазе и выделение зрелых ооцитов для оплодотворения
2.9	A11.30.012	Введение сперматозоида в ооцит	1	Оплодотворение методом ИКСИ отобранными сперматозоидами
2.10	A11.20.028	Культивирование эмбрионов	1	Продленное культивирование эмбрионов до 5-6 суток в инкубаторах
Этап 3: Проведение биопсии трофэктодермы бластоцисты, проведение ПГТ-а.				

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
3.1		Витрификация эмбрионов на отдельных носителях	1 (до 5 эмбрионов включительно)	Витрификация эмбрионов
3.2		Биопсия трофэктодермы бластоцисты	1 (до 5 эмбрионов включительно)	Биопсия трофэктодермы бластоцисты для проведения ПГТ-а
3.3		Подготовка трофобласта эмбриона	1 (до 5 эмбрионов включительно)	Биопсия трофэктодермы бластоцисты для проведения ПГТ-а
3.4		Преимплантационная генетическая диагностика на анеуплоидии	1 (до 5 эмбрионов включительно)	Преимплантационная генетическая диагностика на анеуплоидии
3.5		Хранение криоконсервированного материала	3 месяца	Хранение криоконсервированного материала
Этап 4: Перенос эмбриона в полость матки. Поддержка посттрансферного периода				
4.1	B01.001.002	Подготовка эндометрия к переносу размороженного эмбриона	1	Выбор схемы подготовки эндометрия в криопротоколе, оценка статуса готовности пациентки к переносу эмбриона
4.2		Размораживание эмбриона	1	Размораживание эмбриона
4.3	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка статуса эндометрия
4.4	A11.20.030	Внутриматочное введение эмбриона	1	Перенос эмбриона в полость матки
Этап 5: Оценка наступления биохимической беременности и клинической беременности				
5.1	A09.05.090	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная	1	Регистрация беременности либо ее отсутствие

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
		бета-субъединица) в сыворотке крови		
5.2	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
1.4	Корифоллитропин альфа		п/к	150	1	1	150	мкг	Индукция супер-овуляции
1.5	Ганиреликс		п/к	0,25	1	4	0,125	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения

№	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
									ия 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
Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода									
4.1	Прогестерон		Интравагинально, перорально	200	3		12000	мг	Поддержка лютеиновой фазы
4.2	Дидрогестерон		Интравагинально	10	3	20	600	мг	Поддержка

№	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
			ально, перорально						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 использоваться 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	Игла для аспирации ооцитов для ЭКО, одноразового использования	1 шт	Инструментарий для забора ооцит-кумулюсных комплексов для оплодотворения при трансвагинальной пункции фолликулов под общим наркозом
2.2	275260 Пробирка центрифужная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Инструментарий для сбора фолликулярной жидкости и эякулята для оценки параметров сперматогенеза
2.3	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Сбор и оценка ооцит-кумулюсных комплексов. Предварительное инкубирование ооцит-кумулюсных комплексов перед оплодотворением, удаление клеток кумулюса для оценки степени зрелости ооцита и проведения ИКСИ.

			Чашка Петри для проведения оплодотворения методом ИКСИ, чашка Петри для культивирования зигот и эмбрионов, разрешенная для ЭКО.
2.4	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Инструментарий для микроманипуляций с половыми клетками: иглы, удерживающие ооцит, иглы для манипуляций со сперматозоидом во время оплодотворения ИКСИ
2.5	217420 Среда для ЭКО	30 мл	Среды культуральные для подготовки половых клеток к оплодотворению, для процедуры оплодотворения и последующего культивирования эмбрионов человека
Этап 3: Проведение биопсии трофобласта, проведение ПГТ-а.			
3.1	124540 Микропипетка механическая	5 шт	Инструментарий для манипуляций с эмбрионами человека при оплодотворении и культивировании
3.2	Наконечник типа флексипет для манипулирования с эмбрионами человека, внутр. Диаметр 170,250 мкм	10+5 шт	Инструментарий для манипуляций с эмбрионами человека
3.3	275350 Набор для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	5 шт	Среды для криоконсервации эмбрионов человека методом витрификации
3.4	275370 Носитель для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	5 шт	Крионосители для замораживания эмбрионов методом витрификации для последующего хранения в условиях жидкого азота
3.5	Жидкий азот для Дьюара	10 л	Замораживание, хранение, размораживание
Этап 4: Перенос эмбриона в полость матки. Поддержка посттрансферного периода			
4.1	217420 Среда для ЭКО	5 мл	Набор для культивирования эмбрионов до переноса в полость матки
4.2	124540 Микропипетка механическая	1 шт	Манипуляции с эмбрионами человека при переносе в полость матки

4.3	Набор для размораживания эмбрионов человека	1 наб	Среды для размораживания эмбрионов
4.4	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Чашка Петри для культивирования эмбрионов перед переносом в полость матки
4.5	275360 Катетер/набор для вспомогательных репродуктивных технологий	1 шт	Катетер для переноса эмбриона в полость матки

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

- частота формирования многоплодной беременности.

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.

№	Показатель эффективности	Методы оценки	Сроки оценки
1.	Частота наступления клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (наличие сердцебиения плода(СБ+)/перенос Цель - Не менее 35%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки
2.	Частота формирования многоплодной беременности	Расчет показателя согласно формуле (наличие сердцебиения плода или плодов(СБ+)/перенос Цель - Не менее 35%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагаются использовать на промежуточных этапах анализа клинической

апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

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.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения

клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), будет использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа будет использоваться статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По предварительным результатам статистической обработки данных за 2024-2026 гг, если не будет достигнут требуемый уровень статистической мощности (90%), объем выборки в группах будет уточнен при помощи математической формулы и установленных в эксперименте значений дисперсии признака. В этом случае, для окончательного расчета объема выборки в группах будет использована расчетная формула, приведенная в статье [Койчубеков Б.К. и соавт. Определение размера выборки при планировании научного исследования. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, №4, 2014, с.-71-74].

На 2023 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 200 супружеских пар, 2024 г. — 200 супружеских пар; 2025 г. — 100 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.	Источник сведений о стоимости
Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	4	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.2	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	3	1	6000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.3	Стимуляция суперовуляции	11500	1	1	11500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение						
2.1	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.2	Тотальная внутривенная анестезия	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.3	Трансвагинальная пункция фолликулов яичников	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.4	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.5	Микроскопическое исследование спермы	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова"

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
						МЗ РФ
2.6	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.7	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	Введение сперматозоида в ооцит	40000	1	1	40000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.9	Культирование эмбрионов	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 3: Проведение биопсии трофобласта бластоцисты, проведение ПГТ-а.						
3.1	Проведение биопсии трофобласта бластоцисты		5 шт			Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.2	Подготовка трофобласта эмбриона		5 шт			Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.3	Преимплантационная генетическая диагностика на анеуплоидии		5 шт			Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.4	Витрификация эмбрионов на отдельных носителях		5 шт			Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источники сведений о стоимости
3.5	Хранение витрифицированных эмбрионов		3 мес			Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 4: Перенос эмбриона в полость матки. Поддержка посттрансферного периода						
4.1	Вспомогательный хетчинг эмбриона	5000	1	1	5000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
4.2	УЗ-мониторинг в рамках подготовки эндометрия к переносу размороженных эмбрионов		1	1		Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
4.3	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
4.4	Разморозка эмбриона					
4.5	Внутриматочное введение эмбриона	15000	1	1	15000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
Этап 5: Оценка наступления биохимической и клинической беременности						
5.1	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	950	1	1	950	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
5.2	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	2000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
ИТОГО						181 700 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 и старше, 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

№	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
							ов
8	Кетамин	184,80	1	184,80	1	184,80	Сведения из реестра контрактов
9	Прогестерон	28,6	60	1716,00	1	1716,00	Сведения из реестра контрактов
10	Дидрогестерон	26,26	20	525,2	1	525,2	Сведения из реестра контрактов
ИТОГО							89 744,55

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

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
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	2	1	7347,12	Сведения из реестра контрактов

№	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
3	217420 Среда для ЭКО	1102,5	25 мл	1	11025	Сведения из реестра контрактов
ИТОГО						23 232,12

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 306 600,0 рублей. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 500 супружеских пар. Общая стоимость апробации составит 153 300,0 тысяч рублей.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
Стандарт лечения бесплодия методами ВРТ		
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	85,4
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	186,5
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.)	34,7
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	7,9
ИТОГО		306,6

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2023	200	61 320,0
2024	200	61 320,0
2025	100	30 660,0
Итого:		153 300,0

Директор



Г.Т. Сухих

Демографические данные

Рост пациентки (см)

--	--	--

Вес пациентки (кг)

--	--

Возраст пациентки (полных лет)

--	--

Индекс массы тела

	,	
--	---	--

Дата подписания

информированного согласия

--	--	--	--	--	--

Социально-экономические факторы

	Отметить (V)	Отметить (V)
Высшее образование	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Курение	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Семейное положение - замужем	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Акушерско-гинекологический анамнез

Возраст менархе (лет)

--	--

Продолжительность менструального цикла (дней)

--	--

Длительность менструального кровотечения (дней)

--	--

Нарушения менструального цикла в анамнезе

(0 – не было, 1 – были)

Вид нарушений менструального цикла

(1-олигоменорея, 2-аменорея)

Начало половой жизни (лет)

Прием КОК в анамнезе

(0-нет, 1-да)

Прием заместительной гормональной
терапии перед программой ЭКО

(0-нет, 1-да)

Репродуктивная функция:

Беременности

Год	Исход	Осложнения

Число беременностей, полученных естественным путем, в анамнезе

Количество беременностей после ЭКО в анамнезе

Количество своевременных родов в анамнезе (оперативных и самопроизвольных)

Количество преждевременных родов в анамнезе

Количество искусственных аборт в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей после 12 недель гестации в анамнезе

Количество эктопических беременностей в анамнезе

Перенесенные гинекологические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Хламидийная инфекция	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Гонорея	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Другие ИППП	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический вульвовагинит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический цервицит	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Дисплазия шейки матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Наружный генитальный эндометриоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аденомиоз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Полип эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Гиперплазия эндометрия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Миома матки	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Синдром поликистозных яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Доброкачественные образования яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Перенесенные гинекологические операции

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Сальпингоовариолизис	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Консервативная миомэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Тубэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Резекция яичников	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Перенесенные соматические заболевания

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Переливание крови в анамнезе	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания молочных желез	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания легких	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания сердца и сосудов	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания желудочно-кишечного тракта	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Заболевания почек	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Эндокринные заболевания	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Заболевания глаз	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аллергии	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Анамнез бесплодия

Бесплодие
(1-первичное, 2-вторичное)

Продолжительность бесплодия (лет)

Попытки ЭКО в анамнезе
(0-нет, 1-да)

Число попыток ЭКО в анамнезе

Лабораторное обследование пациентки

Сывороточная концентрация гормонов	Результат
ФСГ (МЕ/л)	
ЛГ (МЕ/л)	
E2 (пмоль/л)	
Пролактин (мМЕ/л)	
Тестостерон (нмоль/л)	
ТТГ (мМЕ/л)	
Т4 св. (нмоль/л)	
АМГ	

Обследование пациента

Возраст

--	--

Данные спермограммы:

Показатель	Значения
Объем эякулята, мл	
Общее количество сперматозоидов, млн	
Концентрация сперматозоидов, млн в 1 мл	
Общая подвижность сперматозоидов, %	
Сперматозоидов с прогрессивным движением, %	
Морфология: нормальных форм, %	

Данные об изучаемом протоколе ЭКО

Тип протокола стимуляции суперовуляции

--

(1-протокол с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона,
2-«длинный» протокол с агонистами гонадотропин релизинг-гормона,
3- протокол с прогестинами)

Продолжительность стимуляции суперовуляции
(дней)

--	--

Препарат для стимуляции суперовуляции

--

(1-Гонал Ф, 2-Менопур, 3-Перговерис, 4 – Пурегон,
5-Примапур,6-Мериоферт)

Триггер овуляции

- (1-хорионический гонадотропин человека,
2-агонист гонадотропин релизинг-гормона,
3-двойной триггер овуляции
(агонист гонадотропин релизинг-гормона+
хорионический гонадотропин человека))

Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

Число фолликулов в день назначения триггера овуляции	
Число полученных ооцит-кумулюсных комплексов	
Число полученных зрелых ооцитов (стадия МII)	
Число полученных незрелых ооцитов (GV+MI)	
Число полученных дегенеративных ооцитов	

Характеристика эмбриогенеза

Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения методом ИКСИ	
Число эмбрионов, остановившихся в развитии на ранних этапах эмбриогенеза	
Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-6е сутки культивирования	
Количество бластоцист	
Число бластоцист класса АА	
Число бластоцист класса АВ	
Число бластоцист класса ВВ	
Число бластоцист класса ВС, СВ	
Число бластоцист, пригодных для биопсии трофэктодермы и витрификации	

Число зуплодных эмбрионов	
Число анеуплоидных эмбрионов	
Число мозаичных эмбрионов	

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

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

Причина отмены переноса

- 1 - Аномальное оплодотворение
- 2 - Неудовлетворительное качество ооцитов
- 3 - Неудовлетворительное качество эмбрионов
- 4 - Ооциты не получены
- 5- Абсолютная анеуплоидия эмбрионов

Вспомогательный хетчинг
(1-проведен, 2-не проведен)

Исход программы ЭКО

Результат ХГЧ через 14 дней после
переноса эмбрионов в полость матки
(0 - < 20 Ед/л, 1 - ≥ 20 Ед/л)

Плодное яйцо в полости матки через 21 день после переноса
эмбрионов в полость матки
(0-не визуализируется, 1- визуализируется)

Сердцебиение эмбриона через 35 дней после переноса
эмбрионов в полость матки
(0 - нет, 1 –есть)

Обследование пациентки во время беременности

Результаты ультразвукового исследования в 11-12 недель гестации		
Одноплодная беременность	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Монохориальная двойня	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Тип монохориальной двойни

(1-моноамниотическая,

2-диамниотическая)

Исход беременности

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Самопроизвольное прерывание беременности до 12 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Самопроизвольное прерывание беременности в сроке от 12 до 22 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Искусственное прерывание беременности в сроке от 12 до 22 недель гестации	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Преждевременные роды	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Аntenатальная гибель плода	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Своевременные роды	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

(оперативные или самопроизвольные)		
------------------------------------	--	--

Наличие осложнений гестации, связанных с монохориальным типом многоплодной беременности

Тип осложнений гестации _____

Пол рожденного ребенка (1-мужской, 2-женский)

Рост ребенка (см)

--	--

Вес ребенка (грамм)

--	--	--	--

Пол рожденного ребенка* (1-мужской, 2-женский)

Рост ребенка (см)*

--	--

Вес ребенка (грамм)*

--	--	--	--

*Заполняется в случае рождения двоих детей

**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 профилактики рождения детей с хромосомной патологией у женщин 35 лет и старше с сопутствующим нарушением сперматогенеза у партнера путем селективного переноса одного эуплоидного эмбриона при лечении бесплодия в программах вспомогательных репродуктивных технологий (МКБ-10: N97, N97.0, N97.1, N97.2, N97.3, N97.4, N97.8)» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«___» февраля 2023 г