

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

Идентификационный номер № \_\_\_\_\_

Дата « \_\_\_\_\_ » января 2018 г.

### **I. Паспортная часть**

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод): **Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с наружным генитальным эндометриозом на основании преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной геномной гибридизации.**
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 «Научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 153045, г. Иваново, ул. Победы, д.20.**
3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации: **Малышкина А.И. – директор ФГБУ Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова МЗ РФ, д.м.н., доцент.**

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

#### **4. Аннотация метода**

Преодоление бесплодия у больных наружным генитальным эндометриозом является одной из наиболее актуальных проблем акушерства и гинекологии. Это обусловлено высокой частотой заболевания, мультифакториальной природой нарушения репродуктивной функции при данной патологии, поздним и, часто, неэффективным использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (Д.А. Геркулов, 2016).

Считается, что бесплодие при НГЭ обусловлено нарушением транспортной функции маточных труб, повреждением ткани яичника и снижением количества антральных фолликулов (S. Pfeifer, 2012), снижением

количества и качества ооцитов и последующими нарушениями раннего эмбриогенеза (N. Garrido et al., 2000; И.В. Кузнецова, 2016; Д.А. Геркулов, 2016).

Преимплантационный генетический скрининг (ПГС) позволяет осуществить отбор эмбрионов без численных и структурных хромосомных аномалий и повысить эффективность программ ЭКО у пациенток с НГЭ.

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

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, в том числе проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20–55%. Среди обращающихся в центры вспомогательных репродуктивных технологий для проведения ЭКО, более 30% пациенток имеет НГЭ. Снижение фертильности при эндометриозе носит мультифакторный характер, механизмы которого в полном объеме не установлены. Считается, что бесплодие при НГЭ обусловлено нарушением транспортной функции маточных труб, повреждением ткани яичника и снижением количества антральных фолликулов (S. Pfeifer, 2012), снижением количества и качества ооцитов и последующими нарушениями раннего эмбриогенеза (N. Garrido et al., 2000; И.В. Кузнецова, 2016; Д.А. Геркулов, 2016).

В настоящий момент имеются работы, свидетельствующие о снижении качества ооцитов у женщин с НГЭ. Так по данным Goud P.T. с соавторами (2014) повышение азотирования белков, апоптоза зернистых клеток яичника, сопротивляемости «созревания в пробирке» и старение ооцитов являются маркерами оксидативной дисрегуляции оксида азота в патофизиологии измененного фолликулярного микроокружения и плохого качества ооцитов у женщин с эндометриозом (Goud P.T. et. al., 2014).

Xu В. С соавторами (2015) сообщают, что ооциты женщин с НГЭ содержат меньшее суммарное количество митохондрий и больший процент аномальных митохондрий, что негативно сказывается на качестве половых клеток и эмбрионов (Xu В. et. al., 2015).

По мнению Gianaroli L.C. соавторами (2010) наличие эндометриоза способствует нарушению расхождения хромосом в первом мейотическом делении, что определяет формирования анеуплоидных гамет (Gianaroli L.C. et. al., 2010). Обзор литературы, проведенный Sanchez A.M. с соавторами



(2017), позволяет авторам придерживаться мнения, что при эндометриозе качество ооцитов значительно ухудшается (Sanchez A.M. et. al., 2017).

Численные и структурные аномалии хромосом являются самыми распространенными вариантами генетической неполноценности эмбриона, что служит основной причиной потерь беременности и рождения детей с наследственными дефектами, как при естественном зачатии, так и при применении ВРТ.

Преимплантационный генетический скрининг является методом отбора как ооцитов, так и эмбрионов *in vitro* с целью профилактики рождения детей с врожденными и наследственными заболеваниями. ПГС служит альтернативой пренатальной диагностике и селективному прерыванию беременности на ранних сроках у женщин с высоким риском рождения детей с хромосомными аномалиями.

В качестве материала для генетического исследования эмбрионов могут быть использованы один или два бластомера эмбриона 3-х суток культивирования, или клетки трофобластической оболочки эмбриона на стадии бластоцисты. По сравнению с биопсией бластомера биопсия трофобластической оболочки снижает вероятность отбора для анализа мозаичных клеток, что повышает чувствительность и специфичность ПГС. В качестве метода исследования в настоящее время используют следующие технологии: флуоресцентную гибридизацию *in situ* (FISH), сравнительную геномную гибридизацию (СГГ, от англ. Comparative genomic hybridization – CGH) и секвенирование следующего поколения (Next Generation Sequencing – NGS).

Ограничением метода FISH является небольшое число исследуемых хромосом (максимум 12). Методы СГГ и NGS в отличие от метода FISH позволяют проанализировать весь геном эмбриона.

Применение ПГС методом СГГ позволяет снизить количество циклов ЭКО, необходимых для достижения рождения здорового ребенка. Таким образом, уменьшаются финансовые затраты в расчете на рождение одного ребенка без хромосомных аномалий.

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

Лечение мужского и женского бесплодия с применением ПГС методом СГГ проводят в рамках утвержденных документов:

1. Ст. 32, 37, 55 Федеральный Закон Российской Федерации от 21

ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

2. Приказ Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
3. Приказ Минздрава России №556н от 30.10.12 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ».

Применение ПГС в программе ЭКО у женщин с наружным генитальным эндометриозом позволит повысить эффективность программ ВРТ, увеличить кумулятивную частоту живорождения в данной группе пациентов и снизить риск рождения детей с хромосомными аномалиями. Применение ПГС методом CGH позволяет проанализировать весь хромосомный набор эмбриона и исключить численные и структурные аномалии хромосом. По сравнению с биопсией полярных телец ооцита или отдельных бластомеров эмбриона 3-х суток культивирования анализу будут подвергаться клетки трофобластической оболочки бластоцисты, что значительно снижает вероятность отбора мозаичных клеток, повышая чувствительность и специфичность метода.

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

По данным мультицентрового рандомизированного когортного исследования, применение ПГС методом FISH статистически значимо увеличивает частоту наступления клинической беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста (32,3% в экспериментальной группе и 15,5% в контрольной группе, отношение шансов 2.585, 95% ДИ: 1.262-5.295). Однако применение ПГС методом FISH статистически значимо не влияет на частоту наступления клинической беременности у пациенток младше 40 лет, имеющих в анамнезе 3 и более неэффективных циклов ЭКО, не связанных с известными причинами (47,9% в экспериментальной группе и 27,9% в контрольной группе).

Что касается применения методики сравнительной геномной гибридизации, по данным пилотного исследования, проведенного коллективом итальянских и испанских авторов в 2014 году, применение ПГС



методом CGH увеличивает частоту имплантации (68,3%) в экспериментальной группе и 22,0% в контрольной группе,  $p < 0,0001$ ) при селективном переносе бластоцисты в группе пациентов, имеющих 3 и более неэффективных циклов ЭКО в анамнезе.

**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. Кузнецова И.В. Сохранение овариального резерва у больных эндометриозом. Проблемы репродукции, 2016.-N 4.-С.37-42.
2. Геркулов Д.А. Оптимизация подготовки к протоколу ЭКО у больных после оперативного лечения эндометриом яичников. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Санкт-Петербург, 2016, 24 стр.
3. Endometriosis and infertility: a committee opinion / S. Pfeifer, M. Fritz, J. Goldberg [et al.]// Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98., N 3. – P. 591 - 598.
4. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis / N. Garrido [et al.] // Hum. Reprod. Update. - 2000. -Vol. 6, N 1. - P. 67–74.
5. Dynamics of nitric oxide, altered follicular microenvironment, and oocyte quality in women with endometriosis / Goud P.T., Goud A.P., Joshi N., Puscheck E., Diamond M.P., Abu-Soud H.M. //FertilSteril. 2014 Jul;102(1):151-159.
6. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis / Xu B<sup>1</sup>, Guo N<sup>1</sup>, Zhang XM<sup>1</sup>, Shi W<sup>1</sup>, Tong XH<sup>1</sup>, Iqbal F<sup>2</sup>, Liu YS<sup>1</sup> // Sci Rep. 2015 May 29;5:10779. doi: 10.1038/srep10779.
7. Predicting aneuploidy in human oocytes: key factors which affect the meiotic process / Gianaroli L., Magli M.C., Cavallini G., Crippa A., Capoti A., Resta S., Robles F., Ferraretti A.P. // Hum Reprod., 2010 Sep;25(9):2374-86. doi: 10.1093/humrep/deq123. Epub 2010 Jul 8.
8. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / Sanchez A.M., Vanni V.S., Bartiromo L., Papaleo E., Zilberberg E., Candiani M, Orvieto R., Viganò P. // J Ovarian Res. 2017 Jul 12;10(1):43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4.
9. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature / Sanchez A.M., Vanni V.S., Bartiromo L., Papaleo E., Zilberberg E., Candiani M., Orvieto R., Viganò P. // J Ovarian Res. 2017 Jul 12;10(1):43. doi: 10.1186/s13048-017-0341-4.
10. Endometriosis and infertility: a committee opinion / S. Pfeifer, M. Fritz, J. Goldberg [et al.]// Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 98., N 3. – P. 591 - 598.

11. Preimplantation genetic screening using fluorescence in situ hybridization in patients with repetitive implantation failure and advanced maternal age: two randomized trials. Rubio C, Bellver J, Rodrigo L, Bosch E, Mercader A, Vidal C, De los Santos MJ, Giles J, Labarta E, Domingo J, Crespo J, Remohi J, Pellicer A, Simon CFertilSteril. 2013 Apr; 99(5):1400-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.041 (IF=4,6).
12. Comparative genomic hybridization selection of blastocysts for repeated implantation failure treatment: a pilot study. Ermanno Greco, Sara Bono, Alessandra Ruberti, Anna Maria Lobascio, Pierfrancesco Greco, Anil Biricik, Letizia Spizzichino, Alessia Greco, Jan Tesarik, Maria Giulia
13. Minasi, Francesco Fiorentino. Biomed Res Int. 2014;2014:457913. doi: 10.1155/2014/457913 (IF=1,6).
14. Chromosomal characteristics at cleavage and blastocyst stages from the same embryos. Huang J, Zhao N, Wang X, Qiao J, Liu P. J Assist Reprod Genet. 2015 May;32 (5):781-7. doi: 10.1007/s10815-015-0450-1 (IF=1,7).
15. Impact of blastocyst biopsy and comprehensive chromosome screening
16. technology on preimplantation genetic screening: a systematic review of randomized controlled trials. Dahdouh EM, Balayla J, Garcia-Velasco JA. Reprod Biomed Online. 2015 Mar;30(3):281-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.11.015 (IF= 3,01).
17. Technical Update: Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chong K, Gagnon A, Johnson JA, MacDonald W, Okun N, Pastuck M, Vallee-Pouliot K. J ObstetGynaecol Can. 2015 May;37(5):451-63(IF=1,1).
18. Preimplantation genetic screening for abnormal number of chromosomes (aneuploidies) in in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. Twisk M, Mastenbroek S, van Wely M, Heineman MJ, Van der Veen F, Repping S. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jan 25;(1):CD005291.

**9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.** Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, 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** – снизить репродуктивные потери и повысить вероятность рождения детей без численных и структурных аномалий хромосом у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием на основании применения преимплантационного генетического скрининга эмбрионов 5-6 дня развития методом сравнительной геномной гибридизации в программе ВРТ. Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Проанализировать частоту наступления биохимической и клинической беременности в программе ЭКО у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.
2. Оценить долю эмбрионов с анеуплоидиями, полученных при оплодотворении ооцитов у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в программе ЭКО.
3. Повысить частоту наступления клинической беременности у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием путем применения ПГС методом aCGH в программе ЭКО.

## **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 ЗС вследствие наблюдационного дизайна исследования, небольшого объема выборки для диагностики анеуплоидии эмбрионов). Применение ПГС не предполагает возникновения дополнительных рисков для пациенток.

**12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:**

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

**Первичная конечная точка:**

Частота наступления клинической беременности в программе ЭКО у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после применения ПГС методом сравнительной геномной гибридизации.

**Вторичные конечные точки:**

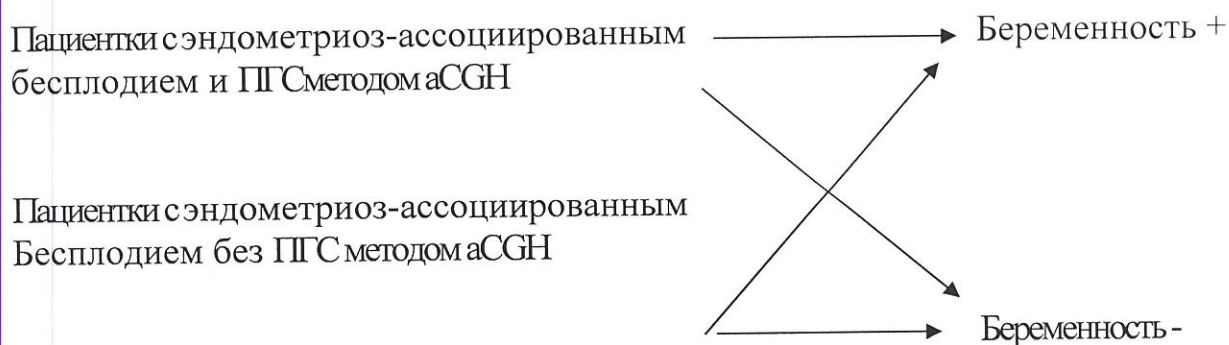
- Уровень анеуплоидии в бластоцистах пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием;
- Частота ранних репродуктивных потерь у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием после применения ПГС методом сравнительной геномной гибридизации.

**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 – пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, которым в программе ЭКО проведен ПГС методом сравнительной геномной гибридизации;

Группа 2 (исторический контроль) – пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием, которым не был проведен ПГС методом сравнительной геномной гибридизации.





## **12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:**

Исследование будет проходить по следующей схеме:

### **Этап 1:**

Отборочный этап и включение в исследование. Отбор пациенток будет осуществляться на этапе вступления пациентки в программу ЭКО. Пациентки, включенные в программу ЭКО, обследуются согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012 г. "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению". В зависимости от данных пациентки назначается стимуляция суперовуляции, проводится пункция фолликулов и получение ооцитов.

### **Этап 2:**

Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов будет осуществляться методом итрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

### **Этап 3:**

На 5-е – 6-ые сутки культивирования будет осуществлена биопсия трофобластической оболочки у всех полученных бластоцист и витрификация бластоцист. Методом сравнительной геномной гибридизации будет проведена селекция эмбрионов. Все эмбрионы, подвергающиеся генетической диагностике методом аCGH, будут криоконсервированы.

### **Этап 4:**

Перенос зуплоидных эмбрионов (ПЭ) в полость матки будет осуществлен через 2-3 менструальных цикла после проведения программы ЭКО (в криоцикле).

### **Этап 5:**

Через 14 дней после ПЭ будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение хорионического гонадотропина человека  $\beta$ ХГЧ и диагностирована или недиагностирована биохимическая беременность.

### **Этап 6:**

Через 21 день после ПЭ будет произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки у пациенток с положительным тестом на  $\beta$ ХГЧ.

### **Этап 7:**

Через 40 недель после ПЭ будет произведен телефонный опрос на предмет выяснения исхода беременности у пациенток, прошедших этап 6.

**Описание метода:** Биопсия клеток трофобластической оболочки с последующим проведением преимплантационного генетического тестирования методом сравнительной геномной гибридизации.

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

Каждая пациентка будет участвовать в исследовании с момента включения в протокол ЭКО до момента подтверждения беременности или ее отсутствия. Протокол клинической апробации предусматривает 6 амбулаторных посещений и госпитализацию в дневной стационар в течение 16-18 дней.

У пациенток, забеременевших в ходе исследования, будет собрана информация по исходу наступившей беременности путем телефонного опроса однократно через 40 недель после наступившей беременности. Планируется включение 150 пациенток в исследование. Срок набора пациентов составит 3 года. В 2018 году планируется набор 10 супружеских пар, в 2019 г. – 70 супружеских пар, в 2020 г. – 70 супружеских пар.

**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.**

- Соглашение и подпись информированного согласия, в котором указано данное исследование.
- Идентифицирующая информация о пациентке, антропометрические данные, медицинский анамнез.
- Дата и время визитов.
- Данные инструментальных и лабораторных исследований.
- Данные об ооцитах (число, степень зрелости, частота оплодотворения).



- Данные об эмбрионах (число, качество).
- Наличие и вид анеуплоидии в полученных эмбрионах.
- Данные о наступлении беременности и исходе беременности.

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

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

- Нормальный кариотип супругов.
- Возраст пациентки 37 лет и менее.
- Наличие у пациентки наружного генитального эндометриоза I – III степени.
- Отсутствие противопоказаний к ВРТ у женщин, в соответствии с приказом от 30.08.2013 №107н., в том числе отсутствие миомы матки больших размеров, хронического эндометрита, опухолевых и опухолевидных образований яичников, пороков развития внутренних половых органов.
- Базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) менее 12 мМЕ/мл.
- АМГ не менее 0,6нг/мл
- Отсутствие или 1 неэффективный цикл ЭКО в анамнезе (цикл ЭКО с переносом как минимум одного эмбриона хорошего качества без достижения клинической беременности по результатам ультразвукового исследования через 21 день после переноса эмбрионов).

### **14. Критерии невключения пациентов:**

- Наличие тяжелой формы патозооспермии у мужчины (концентрация сперматозоидов менее  $3 \times 10^6$ /мл, наличие не менее 3% морфологически нормальных сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, а также наличие азооспермии).

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

Пациенты исключаются из исследования в случае отсутствия возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в протоколе КА.

## 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 – амбулаторно / дневной стационар

### 17. Перечень медицинских услуг (вмешательств).

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

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	1
Исследование уровня свободного тироксина (Т4) сыворотки крови	1
Исследование тиреотропина сыворотки крови	1
Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови	1
Исследование уровня прогестерона в крови	1
Определение уровня антимюллера гормона в крови	1
Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1
Определение основных групп крови (А, В, 0)	
Определение резус-принадлежности	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В ( <i>HheAgHepatitisB virus</i> ) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С ( <i>HepatitisC virus</i> ) в крови	1



Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 ( <i>HumanimmunodeficiencyvirusHIV1</i> ) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 ( <i>HumanimmunodeficiencyvirusHIV 2</i> ) в крови	1
Определение антител к бледной трепонеме ( <i>Treponemapallidum</i> ) в крови	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический	1
Анализ мочи общий	1
Микроскопическое исследование спермы	2
Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови	1
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	6
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)(1)	1
Стимуляция суперовуляции	1
Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1
Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1
Культивирование эмбриона	1
Забор ооцитов с использованием эндовидеотехники	1
Сбор образца спермы для исследования	1
Получение яйцеклетки	1
Введение сперматозоида в ооцит	1
Внутриматочное введение эмбриона	1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	6
Биопсия клеток трофэктодермы	1
Преимплантационный генетический скрининг методом сравнительной геномной гибридизации на чипах (aCGH)	4
Витрификация эмбрионов	4

Хранение верифицированных эмбрионов в течение 3-х месяцев	1
Размораживание эмбрионов	1
Определение сывороточного уровня [3-ХГЧ]	1

**18. Изделия медицинского назначения, лекарственные препараты для медицинского применения**

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

Пробирка круглодонная стерильная	шт	10
Пробирка коническая стерильная	шт	4
Чашка Петри стерильная 35x10 мм	шт	6
Чашка Петри стерильная 60 мм	шт	5
Микрокапилляры для стриппера 275 мкм	шт	5
Микрокапилляры для стриппера 175мкл	шт	5
Газовая смесь для инкубаторов CO2	л	1,2
Игла для ИКСИ	шт	1
Игла для удержания ооцита	шт	1
Игла для биопсии трофэктодермы	шт	4
Игла для удержания бластоцисты во время проведения биопсии	шт	2
Планшет для витрификации бластоцист после биопсии	шт	2
Планшет культуральный 4-х луночный для культивирования эмбрионов	шт	6
Носитель для витрификации эмбрионов человека	шт	4
Наконечники стерильные для автоматической пипетки (1000 мкл)	шт	30
Катетер для переноса эмбрионов в полость матки	шт	1

		На четыре образца
1.	Набор для амплификации	70,0 x 4
2.	Фосфатно-солевой буфер (1xPBS)	2,5 мкл x 4
3.	Гель агарозный	1 x 4
4.	Бромистый этидий	5 мкл x4



5.	Пробирка Eppendorf, 0,2 стерильная	1 x 4
6.	Пробирка Eppendorf, 1,5 мл стерильная	1 x 4
7.	Носики с фильтром	10 x 4
8.	Перчатки	1 пара

		На четыре образца
1.	Набор для мечения	x 4
2.	Набор для блокировки повторов в геноме человека	x 4
3.	Комплект олигонуклеотидов для гибридизации	x 4
4.	Набор буферов для постгибридизационной отмывки	x 4
5.	Набор прокладок для микрочипов	x 4
6.	Комплект ДНК маркировки	x 4
7.	Маркировка компонентов RT Kit	x 4
8.	Пробирка Eppendorf, 0,2 стерильная	5 x 4
9.	Пробирка Eppendorf, 1,5 мл стерильная	5 x 4
10.	Носики с фильтром	10 x 4
11.	Носики без фильтра	10 x 4
12.	Перчатки	1 пара x 4

**Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке**

Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	Средняя суточная	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	МЕ	150	3000
Корифоллитропин альфа	МЕ	150	150
Менотропины	МЕ	150	2400
Прогестерон	МГ	600	12000
Гонадотропин хорионический	МЕ	10000	10000
Хориогонадотропин альфа	МГ	0,25	0,25
Эстрадиола валерат	МГ	6	120
Дидрогестерон	МГ	60	1200
Ганиреликс	МГ	0,25	1
Цетрореликс	МГ	0,25	1
Трипторелин	МГ	0,1	2,1
Пропофол	МГ	300	300
Фентанил	МГ	0,05	0,05
Кетамин	МГ	50	50

Иное

Наименование	Единицы измерения	Кол-во
Культуральная среда для выделения сперматозоидов для экстракорпорального оплодотворения	мл	2 мл
Культуральная среда для манипуляций со сперматозоидами для экстракорпорального оплодотворения	мл	5 мл
Культуральная среда для манипуляций с ооцитами для экстракорпорального оплодотворения	мл	5 мл
Культуральная среда для культивирования эмбрионов до стадии бластоцисты, сертифицированная для экстракорпорального оплодотворения	мл	5 мл
Культуральная среда для оплодотворения ооцитов, сертифицированная для экстракорпорального оплодотворения	мл	6 мл
Культуральная среда дробления эмбрионов человека, сертифицированная	мл	3 мл
Масло минеральное для культивирования эмбрионов человека, сертифицированное для экстракорпорального оплодотворения	мл	15 мл
Среда для витрификации бластоцист человека, сертифицированная для использования в ЭКО	мл	0,5 мл
Среда для оттаивания эмбрионов после криоконсервации, сертифицированная для ЭКО	мл	0,5 мл

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности.

Увеличение кумулятивной частоты наступления клинической беременности, снижение репродуктивных потерь и повышение частоты живорождения детей без численных структурных хромосомных аномалий у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.



– Снижение суммарного числа попыток программ экстракорпорального оплодотворения пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

– Анализ частоты неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей на сроке до 12 недель гестации у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием в анамнезе.

– Разработка методических рекомендаций по проведению ПГД в циклах ЭКО у пациенток с эндометриоз-ассоциированным бесплодием.

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

Показатели эффективности будут регистрироваться на каждом этапе клинической апробации.

### **VIII. Статистика**

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

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

#### **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.**

Планируется включение 150 пациенток в исследование. Срок набора пациентов составит 3 года. В 2018 году планируется набор 10 супружеских пар, в 2019 г. – 70 супружеских пар, в 2020 г. – 70 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.

#### **25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации**

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 275,2 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 150.

Общая стоимость апробации составит 41 280 тыс. руб.

В том числе:

2018 год – 10 случаев на сумму 2 752 тыс. руб.

2019 год – 70 случаев на сумму 19 264 тыс. руб.

2020 год – 70 случаев на сумму 19 264 тыс. руб.



**Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	60,3
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	175,4
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	39,5
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	18,0
<b>Итого:</b>	<b>275,2</b>

Директор института, д.м.н.,  
доцент



А.И. Малышкина

## Индивидуальная регистрационная карта пациента клинической апробации

Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у  
женщин с наружным генитальным эндометриозом на основании  
преимплантационного генетического скрининга методом сравнительной  
геномной гибридизации

Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):

### 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 -	<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, 3– альгодисменорея)

Начало половой жизни (лет)

Прием КОК в анамнезе (0 – нет, 1– да)

**Репродуктивная функция:**

Беременности

Год	Исход	Осложнения

Число беременностей, полученных естественным путем, в анамнезе

Количество беременностей после ЭКО в анамнезе

Количество своевременных родов в анамнезе (оперативных и самопроизвольных)

Количество преждевременных родов в анамнезе

Количество искусственных абортов в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей после 12 недель гестации в анамнезе

Количество эктопических беременностей в анамнезе

**Перенесенные гинекологические заболевания:**

Г	Отметить (V)	Отметить (V)
Хламидийная инфекция	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Гонорея	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Другие И1ШП	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Хронический	<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
Полипэндометрия	<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:**

	Отметить (V)	Отметить (V)
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:**

	Отметить (V)	Отметить (V)
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	<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

( год, протокол, количество ооцитов, исход)

### **Лабораторное обследование пациентки**

Сывороточная концентрация гормонов	Результат
ФСГ (МЕ/л)	
ЛГ(МЕ/л)	
Е2 (пмоль/л)	
Пролактин (мМЕ/л)	
Кортизол (нмоль/л)	
Тестостерон (нмоль/л)	
ТТГ (мМЕ/л)	
АМГ	

### **Обследование пациента**

Возраст

Спермограмма (нормо-, астено-, олиго-, терато-)

Данные об изучаемом протоколе ЭКО

Тип протокола стимуляции суперовуляции:

1 – протокол с антагонистами гонадотропин релизинг-гормона,

2 – «длинный» протокол с агонистами гонадотропин релизинг-гормона

Продолжительность стимуляции суперовуляции  
(дней)



Препарат для стимуляции суперовуляции

(1-Гонал Ф, 2-Менопур)

Триггер овуляции:

1 – хорионический гонадотропин человека,

2 – агонист гонадотропин релизинг-гормон

### Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

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

### Характеристика эмбриогенеза

	Группа классического ИКСИ	Лазерная модификация ИКСИ
Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения		
<b>Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-и сутки культивирования</b>		
Количество бластоцист		
Число бластоцист класса АА		
Число бластоцист класса АВ		
Число бластоцист класса ВВ		
Число эмбрионов, не пригодных для переноса в		

### Результаты PGD:

№№ (1 – 4)	Результат

Бластоциста, переносимая в полость матки

(1 – классическое ИКСИ, 2 – лазерное ИКСИ)

### Исход программы ЭКО

Результат ХГЧ через 14 дней после

переноса эмбрионов в полость матки

(0 – <20Ед/л, 1 – >20Ед/л) |

Плохое 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	Отметить (V)	Отметить (V)
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

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

Наличие осложнений гестации, связанных с монохориальным типом многоплодной беременности

Тип осложнений беременности

---

---

---

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

Рост ребенка (см)

Вес ребенка (грамм)

В случае рождения 2-х детей (\*):

Пол рожденного ребенка \* (1 – мужской, 2 – женский)

Рост ребенка\* (см)