

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 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru secretariat@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оптимизация программы ЭКО/ICSI у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины на основании использования методики физиологической селекции сперматозоидов (PICSI).
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 17 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 10 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

«_____» _____ 2019 г.
М.П.



Г.Т. Сухих

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата «__» февраль 2019 г.

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод): Оптимизация программы ЭКО/ICSI у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины на основании использования методики физиологической селекции сперматозоидов (PICSИ).

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, 117997 Москва, ул. Ак. Опарина, д.4.

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

Назаренко Татьяна Алексеевна – Директор института репродуктивной медицины ФГБУ НМИЦ АГП им В.И. Кулакова, д.м.н. профессор

Абубакиров Айдар Назимович – к.м.н., заведующий 1-м гинекологическим отделением.

Перминова Светлана Григорьевна – д.м.н., в.н.с. 1-го гинекологического отделения

Митюрин Елена Викторовна – к.м.н., научный сотрудник 1-го гинекологического отделения

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода. Методы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с успехом применяются для лечения мужского и женского бесплодия (код по МКБ10 N97). Оплодотворение методом интрацитоплазматической инъекции (ICSI, ИКСИ) используется при мужском факторе бесплодия и предполагает визуальный выбор морфологически нормального сперматозоида (без видимых дефектов) и не всегда позволяет отобрать полностью зрелый и готовый к оплодотворению сперматозоид. Для выбора наиболее зрелых и жизнеспособных сперматозоидов был предложен метод PICSИ (физиологическая селекция сперматозоидов с последующей ICSI (ПИКСИ) (Parmegiani L et al., 2010). Метод основан на способности зрелых сперматозоидов связываться с

гиалуроновой кислотой (Parmegiani L., 2010, Nasr-Esfahani M, 2008). Использование гиалуроновой кислоты позволяет выбрать сперматозоиды без повреждений ДНК и нарушений в хромосомном наборе, тем самым увеличивая шансы на успешное оплодотворение. Показано улучшение качества эмбрионов, увеличение частоты имплантации и уменьшение ранних репродуктивных потерь при использовании данного метода селекции сперматозоидов (Parmegiani et al, 2010, Nasr-Eshafani et al, 2008).

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

Число ВИЧ-инфицированных в России на 01 июля 2017 года составило 1 167 581 человек. Около 2,8% российских мужчин в возрасте 35-39 лет живут с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции. Разработка и внедрение в клиническую практику препаратов антиретровирусной терапии (АРВТ) привели к пересмотру прежних взглядов, и в настоящее время ВИЧ-инфекцию следует рассматривать не как фатальную патологию, а как терапевтически контролируемое хроническое заболевание. Использование АРВТ наряду с увеличением продолжительности и улучшением качества жизни позволяет пациентам с ВИЧ-инфекцией реализовать репродуктивную функцию (Marques, 2015, Yang C., 2008). Более того, при сохраненной фертильности у обоих супругов существует возможность самостоятельного зачатия (Vujan, 2016). Однако результаты большинства исследований свидетельствуют о снижении фертильности у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины. В ряде исследований показано, что в данной группе больных ухудшались такие параметры, как объем, концентрация и общая подвижность сперматозоидов по сравнению с ВИЧ – негативными мужчинами (Kehl, 2011, Vujan, 2007, Nicropoulos, 2011), а прием препаратов АРВТ способствует нарушению целостности ДНК сперматозоидов (Savasi, 2013, Oneta, 2011).

ВРТ являются одной из возможностей реализации репродуктивной функции у ВИЧ-серопозитивных пациентов, а также мерой профилактики инфицирования здорового партнера в дискордантных по ВИЧ парах. Однако анализ исходов программы ЭКО в серодискордантных парах с ВИЧ-инфицированным мужчиной показывает противоречивые результаты. По разным данным частота наступления беременности варьирует от 22 % до 53,6 % (Semprini, 2002, Savasi, 2006), а в исследованиях Marques C. (2015) - сопоставима с серонегативным по ВИЧ контролем.

ВИЧ содержится в сперме инфицированного мужчины в виде: 1) свободных вирусных частиц; 2) в лимфоцитах и макрофагах, которые являются основным резервуаром вируса. Первоначально считалось, что ДНК ВИЧ может присутствовать в сперматозоидах и сперматогониальных стволовых клетках, однако, последующие исследования не выявили на поверхности сперматозоидов рецепторов, необходимых для проникновения ВИЧ в клетку. Оплодотворение целесообразно проводить методом ИКСИ, что снижает вероятность контаминации сперматозоидов вирусом и

уменьшает вероятность инфицирования, поскольку в контакт с ооцитом входит единственный сперматозоид (Zafer M. et al. 2016, S. Jindal, 2016). Использование метода PCSI является перспективным для улучшения исходов программы ЭКО у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины.

Предлагаемый для клинической апробации метод селекции сперматозоидов не предполагает рисков для пациенток, включенных в исследование.

Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи увеличивается незначительно по сравнению со стоимостью всей программы лечения бесплодия методами ВРТ.

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи пациентке, остается неизменным. Согласно опубликованным данным, 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 метода ПИКСИ 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».

Новизна метода заключается в использовании метода PCSI у мужчин с ВИЧ-инфекцией, что позволит увеличить частоту наступления беременности в данной группе больных. По сравнению со стандартным методом ICSI, для оплодотворения будут использованы наиболее зрелые и жизнеспособные сперматозоиды, полученные в результате применения метода PCSI.

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

Согласно данным Кохрановского обзора (McDowell et al., 2014), применение методов селекции с использованием гиалуроновой кислотой является безопасным и может быть рекомендован в качестве методов селекции перед проведением оплодотворения.

Осложнения метода включают в себя осложнения, возможные после проведения стандартной процедуры ЭКО для женщины (осложнения в виде кровотечения после трансвагинальной пункции и возможность развития синдрома гиперстимуляции яичников при стимуляции суперовуляции), в

связи с тем, что хирургическое получение сперматозоидов исключено, осложнения проведения метода PICSИ для мужчин не предвидятся.

Использование лекарственных препаратов, применяемых в рамках программы ЭКО имеет побочные действия согласно заявленным к препаратам инструкциям.

Для проведения PICSИ используют специальную чашку PICSИ™ с гиалуроновой кислотой, которая представляет собой культуральную чашку из полистирола с нанесенными на верхнюю часть чашки тремя микрокаплями гиалуроновой кислоты. Проведение методики PICSИ начинается с гидратирования микрокапли. Для этого эмбриолог наносит по 10 мкл среды, подходящей для инкубации сперматозоидов, на участок рядом с окончанием маркировочных линий так, чтобы микрокапли гиалуроновой кислоты оказались покрыты средой. Гидратирование микрокапель перед добавлением сперматозоидов дает гиалуроновой кислоте время для разбухания. Набухание гиалуроната и связывание сперматозоидов начинаются в среднем через 5 мин после добавления суспензии сперматозоидов. Оптимальной для связывания сперматозоидов с гидрогелем гиалуроновой кислоты является температура ниже 30°C. Далее эмбриолог вносит в предварительно гидратированную микрокаплю каплю суспензии сперматозоидов равного или большего объема, чем тот, который использовали для гидратирования микрокапли (приблизительно 10 мкл). Кончиком микропипетки, содержащим сперму, эмбриолог прикасается к краю гидратированной капли под маслом на дне чашки и выпускает суспензию сперматозоидов. Связавшиеся с гиалуроновой кислотой сперматозоиды легко различимы: они активно бьют хвостом, но при этом лишены прогрессивной подвижности. Для точного отбора сперматозоидов, способных к связыванию с гиалуроновой кислотой, отбор следует проводить в середине микрокапли. Суспензию сперматозоидов после оптимизации концентрации наносят на следующую микрокаплю (на каждой чашке PICSИ их имеется по три). Для отбора связавшегося сперматозоид, кончик микропипетки для ICSI следует располагать рядом с ним и втягивать в пипетку жидкость так, чтобы сперматозоид вошел в пипетку. Селектированные сперматозоиды выпускают в каплю PVP для начала и подготовки к ICSI (выполняется инактивация хвоста, повторная оценка подвижности и морфологии). Далее следует действовать согласно стандартному протоколу ICSI, загружая в пипетку отобранные сперматозоиды для их инъекции в ооциты. Инкубацию оплодотворенных методом ICSI яйцеклеток проводим от трех до пяти суток.

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. Parmegiani L, Cognigni GE, Bernardi S, Troilo E, Ciampaglia W, Filicori M. "Physiologic ICSI": Hyaluronic acid (HA) favors selection of spermatozoa without DNA fragmentation and with normal nucleus, resulting in improvement of embryo quality. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(2):598–604. (IF-4,6)

2. Nasr-Esfahani MH, Razavi S, Vahdati AA, Fathi F, Tavalae M. Evaluation of sperm selection procedure based on hyaluronic acid binding ability on ICSI outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25:197–203. doi: 10.1007/s10815-008-9223-4.(IF-1,7)

3. Parmegiani L, Cognigni GE, Ciampaglia W, Pocognoli P, Marchi F, Filicori M. Efficiency of hyaluronic acid (HA) sperm selection. *J Assist Reprod Genet*. 2010;27:13–16. (IF-1,7)

4. Worrilow KC, Huynh T, Bower JB, Anderson AR, Schillings W, Crain JL. PCSI VS ICSI: statistically significant improvement in clinical outcomes in 240 in vitro fertilization (IVF) patients. *Fertil Steril* 2007; 88 Supp 1: s37. (IF-4,6).

5. McDowell S, Kroon B, Ford E, Hook Y, Glujovsky D, Yazdani A. Advanced sperm selection techniques for assisted reproduction (Cochrane Review). 2014 *IF*=5.94.

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 Минздрава России от 10.07.2019г. №433н «Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации», приказом Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» и утвержденными нормативными требованиями по применению вспомогательных репродуктивных технологий для лечения мужского и женского бесплодия.

III. Цели и задачи клинической апробации

Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации – практическое применение разработанной и ранее не применявшейся у ВИЧ-инфицированных мужчин методики физиологической селекции сперматозоидов (PCSI) для подтверждения доказательств ее эффективности в данной группе больных.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. Сравнить морфологические характеристики эмбрионов у пациенток из супружеской пары с ВИЧ-инфицированным партнером после оплодотворения с использованием методики PCSI и ICSI.
2. Сравнить клиническую эффективность методики PCSI и ICSI у пациенток из супружеской пары с ВИЧ-инфицированным партнером
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода PCSI и ICSI у пациенток из супружеской пары с ВИЧ-инфицированным партнером

IV. Дизайн клинической апробации

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

Согласно данным Кохрановского обзора (McDowell et al., 2014), использование гиалуроновой кислоты в качестве физиологической селекции сперматозоидов является безопасным методом, который увеличивает частоту наступления беременности и живорождений (McDowell et al., 2014). Использование методики PCSI 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 при использовании методики PCSI у супружеских пар с ВИЧ – инфекцией у мужчины.

Вторичные конечные точка: частота ранних репродуктивных потерь при использовании методики PCSI у супружеских пар с ВИЧ – инфекцией у мужчины.

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

Дизайн:

Группа 1 — пациентка из супружеской пары с ВИЧ-инфицированным партнером, которым проведена методика физиологической селекции сперматозоидов с последующей интрацитоплазматической инъекцией (PCSI)

Группа 2 — пациентка из супружеской пары с ВИЧ-инфицированным партнером, которым выполнялся визуальный выбор морфологически нормального сперматозоида с последующей интрацитоплазматической инъекцией (ICSI).

Пациентки в возрасте 18 – 42 лет, имеющие показания для проведения вспомогательных репродуктивных технологий (n=150)

100 пациенток
Группа метода (супружеские пары с ВИЧ – инфекцией у мужчины, которым проведена методика физиологической селекции сперматозоидов с последующей интрацитоплазматической инъекцией (PICSI))

50 пациенток
Группа сравнения (супружеские пары с ВИЧ – инфекцией у мужчины, которым выполнялся визуальный выбор морфологически нормального сперматозоида с последующей интрацитоплазматической инъекцией (ICSI))

Визит 1

Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу (оценка вирусной нагрузки в семенной жидкости согласно Приказа 107н)

Визит 2

Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов после селекции сперматозоидов методом ПИКСИ или ИКСИ

Визит 3

Перенос эмбрионов на 3 – 5 –е сутки культивирования

Визит 4

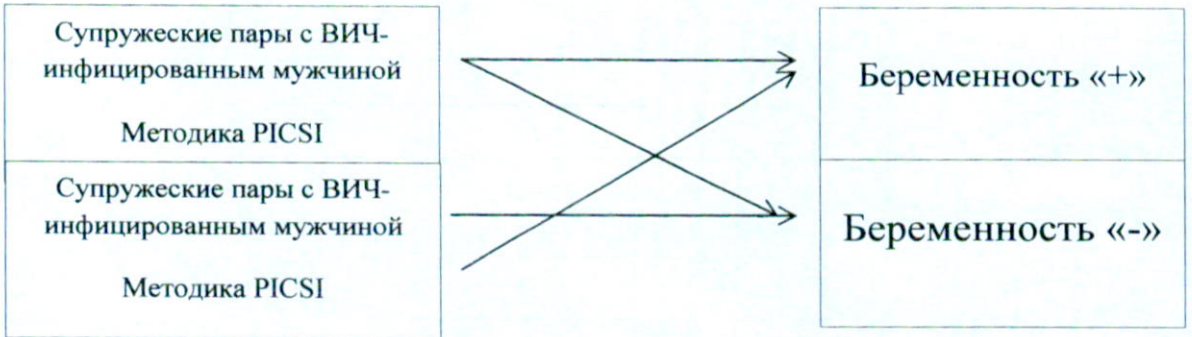
Определение хорионического гонадотропина в сыворотке крови с целью диагностики биохимической беременности

Визит 5

Ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки

Завершение

Анализ результатов исследования



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 в условиях внутривенной анестезии.

Этап 2: Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов будет осуществляться после селекции сперматозоидов методом PICSI или ICSI

Этап 3: В зависимости от клинической ситуации перенос 1 или 2-х эмбрионов будет выполнен на 3 или 5-е сутки культивирования.

Этап 4: Через 14 дней после ПЭ будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение хорионического гонадотропина человека (β -ХГ) и диагностирована или не диагностирована биохимическая беременность.

Этап 5: Через 21 день после ПЭ будет произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки у пациенток с положительным тестом на β -ХГ.

Этап 6: Через 40 недель после ПЭ будет произведен телефонный опрос на предмет выяснения исхода беременности у пациенток, прошедших этап 5.

Описание метода: Для проведения PICSI используют специальную чашку PICSItm с гиалуроновой кислотой, которая представляет собой культуральную чашку из полистирола с нанесенными на верхнюю часть чашки тремя микрокаплями гиалуроновой кислоты. Проведение методики PICSI начинается с гидратирования микрокапли. Для этого эмбриолог наносит по 10 мкл среды, подходящей для инкубации сперматозоидов, на участок рядом с окончанием маркировочных линий так, чтобы микрокапли гиалуроновой кислоты оказались покрыты средой. Гидратирование микрокапель перед добавлением сперматозоидов дает гиалуроновой кислоте время для разбухания. Набухание гиалуроната и связывание сперматозоидов начинаются в среднем через 5 мин после добавления суспензии сперматозоидов. Оптимальной для связывания сперматозоидов с гидрогелем гиалуроновой кислоты является температура ниже 30°C. Далее эмбриолог вносит в предварительно гидратированную микрокаплю каплю суспензии сперматозоидов равного или большего объема, чем тот, который использовали для гидратирования микрокапли (приблизительно 10 мкл). Кончиком микропипетки, содержащим сперму, эмбриолог прикасается к краю гидратированной капли под маслом на дне чашки и выпускает суспензию сперматозоидов. Связавшиеся с гиалуроновой кислотой

сперматозоиды легко различимы: они активно бьют хвостом, но при этом лишены прогрессивной подвижности. Для точного отбора сперматозоидов, способных к связыванию с гиалуроновой кислотой, отбор следует проводить в середине микрокапли. Суспензию сперматозоидов после оптимизации концентрации наносят на следующую микрокаплю (на каждой чашке PICSItm их имеется по три). Для отбора связавшегося сперматозоида, кончик микропипетки для ICSI следует располагать рядом с ним и втягивать в пипетку жидкость так, чтобы сперматозоид вошел в пипетку. Селектированные сперматозоиды выпускают в каплю PVP для начала и подготовки к ICSI (выполняется инактивация хвоста, повторная оценка подвижности и морфологии). Далее следует действовать согласно стандартному протоколу ICSI, загружая в пипетку отобранные сперматозоиды для их инъекции в ооциты. Инкубацию оплодотворенных методом ICSI яйцеклеток проводим от трех до пяти суток

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. Планируется включение 100 супружеских пар в исследование. Период наблюдения за одной пациенткой в среднем составляет 40 дней. Минимальный срок наблюдения — 30 дней, максимальный — 90 дней. Срок набора пациентов составит 3 года. В 2019 году планируется набор 20 супружеских пар, в 2020 г. – 30 супружеских пар, в 2021 г. – 50 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:

- возраст пациентки 18-42 года.
- отсутствие противопоказаний к ВРТ у женщин, в соответствии с порядком оказания от 30.08.2013 №107н. в том числе отсутствие генитального эндометриоза III-IV степени, 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 1,0 нг/мл
- Прием антиретровирусной терапии мужчиной в течение не менее 6 мес.
- Неопределяемая вирусная нагрузка в крови мужчины дважды с интервалом 3 мес.
- Заключение врача-инфекциониста о возможности проведения вспомогательных репродуктивных технологий.

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 №433 н):
 - а) детей, женщин в период беременности, родов, женщин в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
 - б) военнослужащих, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в случае, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов;
 - в) лиц, страдающих психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;
 - г) лиц задержанных, заключенных под стражу, отбывающих наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.

- Противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно приложению №2 Приказа Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- ВИЧ-инфекция у женщины.
- Наличие тяжелой формы патозооспермии у мужчины (концентрация сперматозоидов менее 1×10^6 /мл; общая подвижность сперматозоидов менее 20%, криптозооспермия, азооспермия, выраженная форма астенозооспермии).
- Получение менее 2 зрелых ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников (истощение овариального резерва).
- Пациенты, принимающие длительное время цитотоксические лекарственные препараты.

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: 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»:

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	2
Определение уровня антимюллера гормона в крови	1

Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель кратности применения
Микроскопическое исследование влагалищных мазков	1
Определение основных групп крови (А, В, 0)	1
Определение резус-принадлежности	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (<i>HbeAgHepatitis B virus</i>) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (<i>HbeAgHepatitis B virus</i>) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Humanimmunodeficiencyvirus HIV 1</i>) в крови	1
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (<i>Humanimmunodeficiencyvirus HIV 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	7
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
Сбор образца спермы для исследования	1
Получение яйцеклетки	1
Введение сперматозоида в ооцит	1
Внутриматочное введение эмбриона	1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	10
Определение сывороточного уровня β -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

Наименование медицинского изделия, инструмента (МИ)	Ед. измерения	Кол-во
Чашка Петри стерильная 35x10 мм	шт	10
Микрокапилляры для стриппера 275 мкм	шт	5
Чашка ПИКСИ, зарегистрированная в установленном порядке	шт	2
Микрокапилляры для стриппера 130 мкл	шт	5
Перчатки диагностические без талька стерильные, нитриловые	пар	26
Стерильные наконечники к микродозатору одноканальному 20-200мкл	шт	4
Газовая смесь для инкубаторов CO2	л	1,2
Шапочка медицинская	шт	4
Бахилы из нетканного материала	пар	4
Катетер для переноса эмбрионов	шт	80
Пробирки стерильные 15 мл	шт	15
Зеркало «Куско» №1, круглое, одноразовое	шт	1
Термобумага для УЗИ-принтера	см	20
Пеленка 50x70	шт	1
Микроинструменты для выполнения ИКСИ	шт	2

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

Наименование лекарственного препарата (ЛП)	Код ЛП и МНН из справочника (на основе утвержденного Перечня ЖНВЛП)	Цель назначения	Ед. изм.	Способ введения лекарственных препаратов	Усредненная частота предоставления	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	п/к, в/м	0,2	2100
Фоллитропин бета	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	в/в, п/к	0,6	2100
Менотропины	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	в/м, п/к	0,3	2100
Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	МЕ	п/к	0,2	2100
Корифоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция супер-овуляции	мкг	п/к	0,1	150
Ганиреликс	H01CC Антигонадотропин-рилизинг гормоны	Ингибирование преждевременного пикового повышения	мг	п/к	0,1	0,125

		секреции ЛГ				
Цетрореликс	H01CC Антигонадотропин-рилизинг гормоны	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ	мг	п/к	0,8	0,125
Трипторелин	L02AE Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	Стимуляция суперовуляции	мг	п/к	0,5	3,5
Гонадотропин хорионический	G03GA Гонадотропины	Индукция суперовуляции	МЕ	в/м	0,8	10 000
Хориогонадотропин альфа	G03GA Гонадотропины	Индукция суперовуляции	мг	п/к	0,2	0,25
Пропофол*	N01AX Пропопол	Проведение анестезии	мг	в/в	1	300
Фентанил*	N02AB Фентанил	Проведение анестезии	мг	в/в, в/м	1	0,05
Кетамин*	N01AX Кетамин	Проведение анестезии	мг	в/в	1	50
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	Поддержка лютеиновой фазы	мг	Интравагинально, перорально	0,5	12000
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	Поддержка лютеиновой фазы	мг	Интравагинально, перорально	0,5	2520

*Препараты фентанил, пропофол и кетамин будут назначены врачом-анестезиологом для проведения трансвагинальной пункции фолликулов, а также для ведения периода после пункции на основании клинической ситуации.

Лекарственные препараты, используемые в настоящей клинической апробации, будут использованы строго согласно инструкции производителя (в том числе способ введения), применение ЛС должно быть обосновано клинической ситуацией в истории болезни лечащим врачом. Лекарственные препараты группы G03GA Гонадотропины будут использованы в программах стимуляции суперовуляции в зависимости от клинической ситуации со стороны женщины на усмотрение лечащего врача. Общая доза

гонадотропинов в рамках настоящей клинической апробации не должна превышать 3000 МЕ. Триггер овуляции выбирается также лечащим врачом на основании клинической ситуации.

Иное

Наименование	Единицы измерения	Кол-во
Культуральная среда для манипуляций с эмбрионами человека, сертифицированная	мл	15 мл
Масло минеральное для культивирования эмбрионов человека, сертифицированное для экстракорпорального оплодотворения	мл	15 мл
Гель для ультразвукового исследования	мл	2 мл

19. Перечень показателей эффективности.

- Увеличение числа эмбрионов, пригодных для переноса в полость матки (улучшение эмбриологических показателей, в том числе увеличение частоты бластуляции).
- Увеличение частоты имплантации и частоты наступления клинической беременности.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Анализ частоты неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей на сроке до 12 нед гестации.

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

Показатели эффективности будут регистрироваться на каждом этапе клинической апробации.

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Частота имплантации и частота наступления клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (число беременностей УЗИ)/ЕТ	Не менее 30%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки
Частота биохимических беременностей	Расчет показателя согласно формуле (число ВХГЧ+)/ЕТ	Не менее 35%	День 14-й после переноса эмбриона в полость матки
Частота неразвивающейся беременности в сроке до 12 недель гестации	Расчет показателя согласно формуле (число неразвивающихся беременностей до 12 нед)/УЗИ+	Не более 20%	12 недель гестации после переноса эмбриона в полость матки
Частота самопроизвольных выкидышей в сроке до 12 недель гестации	Расчет показателя согласно формуле (число самопроизвольных	Не более 20%	12 недель гестации 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.

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.

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), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

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

Необходимо включение 100 пациенток в группу. В 2019 году планируется набор 20 пациенток, в 2020 г. – 30 пациенток, в 2021 г. – 50 пациенток.

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 13.08.2015г. №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 одному пациенту в рамках клинической апробации

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 219,8 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации – 100. Общая стоимость апробации составит 21 980,0 тыс. руб.

В том числе в 2019 году – 20 пациентов на сумму 4 396,0 тыс. руб., в 2020 году – 30 пациентов на сумму 6 594,0 тыс. руб., в 2021 году – 50 пациентов на сумму 10 990,0 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	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	104,39
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	92,27
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
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)	23,14
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	11,568
	ИТОГО	219,8

Директор



Г.Т. Сухих

**Индивидуальная регистрационная карта пациента клинического
исследования
«Оптимизация программы ЭКО/ICSI у супружеских пар с ВИЧ-
инфекцией у мужчины на основании использования методики
физиологической селекции сперматозоидов (PICSI)»**

Код исследования:

Версия: 01

Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):

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

Скрининговый № пациента

--	--	--

Группа

--

Подпись _____ **Дата:** _____

Ответственный исследователь

Подпись _____ **Дата:** _____

Исследователь

**Клинический центр: федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

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)

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

	<u>Отметить (V)</u>	<u>Отметить (V)</u>
Хламидийная инфекция	<input type="checkbox"/> Да	<input checked="" 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 checked="" 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)

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

Попытки ЭКО в анамнезе

(0-нет, 1-да)

Число попыток ЭКО в анамнезе

<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------

Лабораторное обследование пациентки

Сывороточная концентрация гормонов	Результат
ФСГ (МЕ/л)	
ЛГ (МЕ/л)	
E2 (пмоль/л)	
Пролактин (мМЕ/л)	
Кортизол (нмоль/л)	
Тестостерон (нмоль/л)	
ТТГ (мМЕ/л)	
T4 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 рилизинг-гормона,
2-«длинный» протокол с агонистами гонадотропин рилизинг-гормона)

Продолжительность стимуляции суперовуляции
(дней)

--	--

Препарат для стимуляции суперовуляции

--

(1-Гонал Ф, 2-Менопур, 3-Перговерис, 4 – Пурегон)

Триггер овуляции

(1-хорионический гонадотропин человека,
2-агонист гонадотропин рилизинг-гормона)

--

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 ПИКСИ	
Морфологическая оценка качества эмбрионов на 3-и сутки культивирования	
Число эмбрионов класса А	
Число эмбрионов класса В	
Число эмбрионов класса С	
Число эмбрионов класса D	
Число эмбрионов, остановившихся в развитии на ранних этапах эмбриогенеза	
Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-е сутки культивирования	
Количество бластоцист	
Число бластоцист, пригодных для биопсии	
Число бластоцист класса AA	
Число бластоцист класса АВ	
Число бластоцист класса ВВ	

Исход программы ЭКО

Результат ХГЧ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки (< 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)

Иход 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 (оперативные или самопроизвольные)	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

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

--

Рост ребенка (см)

--	--

Вес ребенка (грамм)

--	--	--	--

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

ФГБУ «НМИЦАГиП им.В.И.Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Оптимизация программы ЭКО/ICSI у супружеских пар с ВИЧ-инфекцией у мужчины на основании использования методики физиологической селекции сперматозоидов (PICSI)» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«___» _____ 2019 г.