

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 "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(4932)336263, ivniimid@inbox.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с синдромом поликистозных яичников на основании преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) методом сравнительной геномной гибридизации
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	180

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 20 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 8 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

директор, д.м.н., проф. А.И. Малышкина

(должность, ф.и.о., подпись)




21 февраля 2020 г.

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

Идентификационный номер № _____

Дата « ____ » _____ 2020 г.

I. Паспортная часть

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

Повышение эффективности программ экстракорпорального оплодотворения у женщин с синдромом поликистозных яичников на основании преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии (ПГТ-А) 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., профессор.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Преодоление бесплодия у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) является актуальной проблемой акушерства и гинекологии, что обусловлено высокой частотой заболевания, мультифакториальной природой нарушения репродуктивной функции при данной патологии, поздним и, часто, неэффективным использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1, 3, 8, 10].

Термин СПКЯ является собирательным; основным его проявлением служит овариальная гиперандрогения, которая сопровождается хронической

ановуляцией в сочетании со структурными морфологическими изменениями яичников [19]; в ряде случаев сочетается с метаболическим синдромом, который усугубляет состояние женщины и требует отдельного подхода к восстановлению фертильности [4, 8, 18].

Нейроэндокринные нарушения, сопровождающие СПКЯ, являются провоцирующим фактором процессов, идущих на внутриклеточном уровне [10], неадекватного ответа яичников и низкого качества получаемых ооцитов [5, 12, 16].

Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) позволяет осуществить отбор эмбрионов без численных и структурных хромосомных аномалий и повысить эффективность программ ЭКО у пациенток с СПКЯ.

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

Частота СПКЯ у женщин развитых стран достигает 20%, а среди пациенток с ановуляторным бесплодием гиперандрогения является его основной причиной в 75% случаев [5, 6, 20].

В настоящее время в клинической практике для формулировки диагноза СПКЯ используют критерии диагностики, утвержденные на Европейской конференции по СПКЯ (Роттердам, 2003), а затем подтвержденные на Всемирном симпозиуме по СПКЯ (Анталия, 2003). Вместе с тем до последнего времени существовали три классификации синдрома, отличительной особенностью которых являлось наличие так называемых стертых форм синдрома, когда имелись все признаки СПКЯ, за исключением гиперандрогении [9]. В 2012 году группой экспертов Национального института здоровья США (НИИ) были пересмотрены диагностические критерии от 1990 г. и принято решение об универсальном использовании диагностических критериев ESHRE/ASRM, предложенных в Роттердаме в 2003 г., но с выделением четырех клинических фенотипов СПКЯ:

А. Гиперандрогения и хроническая ановуляция и поликистозная морфология яичников;

В. Гиперандрогения и овуляторная дисфункция;

С. Гиперандрогения и поликистозная морфология яичников;

Д. Олиго/ановуляция и поликистозная морфология яичников
[<http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf>].

В 2015 г. в России были изданы клинические рекомендации с протоколом лечения СПКЯ в репродуктивном возрасте [7]. Авторами указывалось, что частота СПКЯ у женщин с ановуляторным бесплодием и гиперандрогенией достигает 91% [7].

Одним из главных условий успешного применения методов вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с СПКЯ является качество ооцитов, получаемых от пациенток в программе ЭКО [2, 9, 13, 15].

В литературе есть данные, свидетельствующие о том, что к факторам, негативно влияющим на качество женских гамет, относится не только возраст пациентки, но и нейроэндокринные нарушения и избыточная масса тела, что является отражением единого патологического процесса. Было показано, что в неоплодотворившихся ооцитах женщин с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 35.0 \text{ кг/м}^2$) значительно чаще, чем у женщин с нормальным весом, обнаруживаются два веретена деления, а среди ооцитов с одним веретеном преобладают клетки с дезорганизованным веретеном и неправильным расположением хромосом [21].

Предполагают, что именно эти нарушения структуры веретена деления в ооцитах женщин с ожирением и ассоциированные с этим дефекты хромосом приводят к высокому уровню анеуплоидий, спонтанным выкидышам и высокой частоте образования аномальных эмбрионов [11, 14, 17].

Сегрегация хромосом в метафазе является высоко энергозависимым процессом, то есть ооциту для нормальной работы веретена деления и предотвращения развития анеуплоидий необходим достаточный уровень АТФ, а факторы, нарушающие энергетические процессы в клетке, снижают качество ооцитов [4,8].

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.

Преимплантационное генетическое тестирование на анеуплоидии (ПГТ-А) является методом отбора эмбрионов *in vitro* с целью профилактики рождения детей с численными и структурными аномалиями хромосом. ПГТ-А позволяет снизить частоту селективного прерывания 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 blastomeres эмбриона 3-х суток культивирования, или клетки трофобластической оболочки эмбриона на стадии blastocyst. По сравнению с биопсией blastomeres биопсия трофобластической оболочки снижает вероятность отбора для анализа мозаичных клеток, что повышает чувствительность и специфичность ПГТ-А. 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) на чипах и секвенирование следующего поколения (Next Generation Sequencing – NGS).

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

Применение ПГТ-А методом aCGH 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 ПГТ-А методом aCGH 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 ПГТ-А в программе ЭКО у женщин с синдромом поликистозных яичников позволит повысить эффективность программ ВРТ, увеличить кумулятивную частоту живорождения в данной группе пациентов и снизить риск рождения детей с хромосомными аномалиями. Применение ПГС методом aCGH 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 трофоэктодермы 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 ПГТ-А 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 ПГТ-А 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 ПГТ-А методом aCGH 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. Беглова А.Ю., Елгина С.И. Репродуктивный потенциал России: версии и контраргументы / Тезисы XI Общероссийского научно-практического семинара. 2018, Издательство: Общество с ограниченной ответственностью «Медиабюро Статус презенс».

2. Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Девятова Е.А., Михайлюкова А.С., Левин В.А., Петухова Н.Л., Маркин А.В., Степцова Е.М. Резервы улучшения качества ооцитов при синдроме поликистозных яичников. Проблемы репродукции. 2017; 23(3): 50-54.
3. Гинекология: национальное руководство / под редакцией Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 214 с.
4. Горшинова, В.К. Персонализация программы экстракорпорального оплодотворения у женщин с избыточной массой тела и ожирением на основании оценки функциональной активности митохондриального аппарата: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.К. Горшинова. – М., 2016. – 24 с.
5. Дедов, И.И. Эндокринология: учебник / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, В.Ф. Фадеев. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 328 с.
6. Информационный бюллетень ВОЗ № 311, январь 2015 г. // www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/
7. Клинические рекомендации (протокол лечения) Министерства здравоохранения Российской Федерации «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)». Письмо Министерства здравоохранения РФ от 10 июня 2015 г. № 15-4/10/2-2814. – М., 2015.
8. Прибыткова, Е.И. Особенности подготовки к ЭКО женщин с бесплодием на фоне синдрома поликистозных яичников: автореф. Дис. ... канд. мед. наук / Е.И. Прибыткова. – Самара, 2018. – 23 с.
9. Руководство по репродуктивной медицине: пер. с англ. / Под ред. Б. Карра, Р. Блэкуэлла, Р. Азиза. – М.: Практика, 2015. – 832 с.
10. Найдуква, А.А. Генетические аспекты формирования синдрома поликистозных яичников / А.А. Найдуква, Е.К. Каприна, А.Е. Донников, Г.Е. Чернуха // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 3. – С. 16-22.
11. Bielanska, M. Chromosomal mosaicism throughout human preimplantation development in vitro: incidence, type, and relevance to embryo outcome / M. Bielanska, S.L. Tan // Hum. Reprod. – 2002. – №17. – P. 413-419.
12. Diet-induced obesity model: abnormal oocytes and persistent growth abnormalities in the offspring / E.S. Jungheim [et al.] // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151, №8. – P. 4039-4046.
13. Dumesic DA, Padmanabhan V, Abbott DH. Polycystic ovary syndrome and oocytedevelopmental competence. Obstet Gynecol Surv 2007; 63: 39–48.
14. Grindler, N.M. Maternal obesity, infertility and mitochondrial dysfunction: potential mechanisms emerging from mouse model systems / N.M. Grindler, K.H. Moley // Mol Hum Reprod. – 2013. – Vol. 19, №8. – P. 486-494.

15. High fat diet induced developmental defects in the mouse: oocyte meiotic aneuploidy and fetal growth retardation/brain defects / K.M. Luzzo [et al.] // PLoS One. – 2012. – №7. – P. e49217.
16. Jungheim, E.S. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility / E.S. Jungheim, J.T. Travieso, M.M. Hopeman // Nutr. Rev. – 2013. – N 71. – P. 3-8.
17. Jones, K.T. Chromosomal, metabolic, environmental, and hormonal origins of aneuploidy in mammalian oocytes / K.T. Jones, S.I. Lane // Exp Cell Res. – 2012. – Vol. 318, №12. – P. 1394-1409.
18. Michalakis, K. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review / K. Michalakis, G. Mintziori, A. Kaprara // Metabolism. – 2013. – T. 62. – N 4. – P. 457-478.
19. Motta, A.B. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome / A.B. Motta // Curr. Pharm. Des. – 2012. – T. 18. – N 17. – P. 2482-2491.
20. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Feb. 2013. (Clinical guideline; no. 156).
21. The association between severe obesity and characteristics of failed fertilized oocytes / R. Machtinger [et al.] // Hum Reprod. – 2012. – Vol. 27, №11. – P. 198-207.

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 синдромом поликистозных яичников на основании применения преимплантационного генетического тестирования на анеуплоидии 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 синдромом поликистозных яичников.
2. Оценить долю эмбрионов с анеуплоидиями, полученных при оплодотворении ооцитов у пациенток с синдромом поликистозных яичников в программе ЭКО.
3. Повысить частоту наступления клинической беременности у пациенток с синдромом поликистозных яичников путем применения ПГТ-А 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 обсервационного дизайна исследования, небольшого объема выборки для диагностики анеуплоидии эмбрионов). Применение ПГТ-А 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 синдромом поликистозных яичников после применения ПГТ-А методом сравнительной геномной гибридизации.

Вторичные конечные точки:

- Уровень анеуплоидии в клетках трофобластической оболочки бластоцист пациенток с синдромом поликистозных яичников;

- Частота ранних репродуктивных потерь у пациенток с синдромом поликистозных яичников после применения ПГТ-А методом сравнительной геномной гибридизации.

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

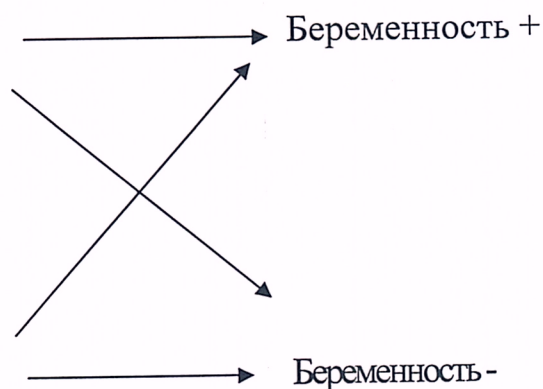
Дизайн – проспективное когортное исследование.

Группа 1 – пациентки с синдромом поликистозных яичников, которым в программе ЭКО проведен ПГТ-А методом сравнительной геномной гибридизации;

Группа 2 (исторический контроль) – пациентки с синдромом поликистозных яичников, которым не был проведен ПГТ-А методом сравнительной геномной гибридизации.

Пациентки с синдромом поликистозных яичников и ПГТ-А методом aCGH

Пациентки с синдромом поликистозных яичников без ПГТ-А методом aCGH



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 классического ЭКО и (или) интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ).

Этап 3:

На 5-е – 6-ые сутки культивирования будет осуществлена биопсия клеток трофобласта у эмбрионов, достигших стадии бластоцист и их последующая витрификация. Полученные образцы трофобласта будут исследованы на численные и структурные хромосомные аномалии методом сравнительной геномной гибридизации.

Этап 4:

Перенос зуплоидных эмбрионов (ПЭ) в полость матки будет осуществлен в течение 2 - 4 менструальных циклов после проведения программы ЭКО (в криоцикле).

Этап 5:

Через 14 дней после ПЭ будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение хорионического гонадотропина человека β ХГЧ и диагностирована или не диагностирована 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 β 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 на чипах.

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 или 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 2020 году планируется набор 20 супружеских пар, в 2021 г. – 80 супружеских пар, в 2022 г. – 80 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 анеупloidии 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 38 лет и менее.
 - ИМТ не более 30
 - диагноз СПКЯ - (Роттердамские критерии - 2 из 3-х.)
1. Гиперандрогения (клиническая/биохимическая)
 2. Олиго/ановуляция (в т ч прогестерон в II фазе цикла)
 3. Поликистозные яичники (по данным УЗИ – КАФ равное или более 15).
- Отсутствие противопоказаний к ВРТ у женщин, в соответствии с приказом от 30.08.2012 №107н., в том числе отсутствие миомы матки больших размеров, хронического эндометрита, опухолевых и опухолевидных образований яичников, пороков развития внутренних половых органов.
 - Отсутствие или неэффективные циклы 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 исключения пациентов:

- исключение заболеваний, имеющих сходную клиническую картину с СПКЯ:.

* Неклассическая форма ВДКН - маркер: 17ОНР.

* Андрогенпродуцирующие опухоли - должностораживать появление симптомов гиперандрогении в возрасте > 25 лет, маркеры: DHEAs (при опухоли надпочечников), тестостерон (опухоль яичника); помощь в диагностике - визуализирующие методы.

* HAIRAN-синдром - выраженная инсулинорезистентность, гиперандрогения, acantosis nigricans.

* Ятрогенная гиперандрогения - анамнез.

* Гиперкортицизм - кортизол

* Гиперпролактинемия - пролактин.

* Заболевания щитовидной железы - ТТГ.

* Гипогонадотропный гипогонадизм - ФСГ, эстрадиол.

- Наличие тяжелой формы патозооспермии у мужчины (концентрация сперматозоидов менее 3,0 млн/мл, менее 1% морфологически нормальных сперматозоидов по строгим критериям Крюгера, азооспермия).

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	1
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
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	6
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)(1)	1
Стимуляция суперовуляции	1
Забор ооцитов с использованием эндовидеотехники	1

Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1
Сбор образца спермы для исследования	1
Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1
Введение сперматозоида в ооцит	0,3
Культивирование эмбрионов	1
Биопсия клеток трофэктодермы бластоцисты	2 - 5
Преимплантационное генетическое тестирование биоптатов трофэктодермы методом сравнительной геномной гибридизации на чипах (aCGH)	2 - 5
Витрификация эмбрионов	2 - 5
Размораживание зуплоидного эмбриона	1
Внутриматочное введение зуплоидного эмбриона	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 (на 1 пациентку)

Пробирка круглодонная стерильная	шт	10
Пробирка коническая стерильная	шт	4
Чашка Петри стерильная 35x10 мм	шт	6
Чашка Петри стерильная 60 мм	шт	5
Чашка ИКСИ стерильная	шт	4
Пипетки серологические стерильные	шт	10
Миропипетка для удержания яйцеклетки	шт	2
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	0,3
Игла для удержания ооцита	шт	0,3
Игла для биопсии трофэктодермы	шт	4
Игла для удержания бластоцисты во время проведения биопсии	шт	1
Планшет для витрификации бластоцист после биопсии	шт	2
Планшет культуральный 4-х луночный для культивирования эмбрионов	шт	6
Носитель для витрификации эмбрионов человека	шт	5

Наконечники стерильные для автоматической пипетки (1000 мкл)	шт	10
Катетер для переноса эмбрионов в полость матки	шт	1
Набор для забора ооцитов (игла пункционная)	шт	1
Маркет для маркировки культуральных планшетов	шт	1
Перчатки нитриловые стерильные без талька	пар	20
Селфетки для дезинфекции поверхности микроскопа	шт	15
Бумага канцелярская	пачка	2

		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 x 4
5.	Пробирка Eppendorf, 0,2 стерильная	1 x 4
6.	Пробирка Eppendorf, 1,5 мл стерильная	1 x 4
7.	Наконечники 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	5 x 4
8.	Пробирка Eppendorf, 0,2 стерильная	5 x 4
9.	Пробирка Eppendorf, 1,5 мл стерильная	10 x 4
10.	Наконечники с фильтром	10 x 4
11.	Наконечники без фильтра	1 пара x 4
12.	Перчатки	

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке (на 1 пациентку)

Наименование лекарственного препарата	Единицы измерения	Средняя суточная	Средняя курсовая доза
---------------------------------------	-------------------	------------------	-----------------------

Фоллитропин альфа	МЕ	150	1500
Менотропины	МЕ	150	1500
Гонадотропин хорионический	МЕ	10000	10000
Ганиреликс	МГ	0,25	2
Цетрореликс	МГ	0,25	2
Трипторелин	МГ	0,1	0,2
Пропофол	МГ	300	300
Фентанил	МГ	0,05	0,05

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	30 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 синдромом поликистозных яичников.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

– Снижение суммарного числа попыток программ экстракорпорального оплодотворения у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

– Анализ частоты неразвивающихся беременностей и самопроизвольных выкидышей на сроке до 12 недель гестации в анамнезе у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

– Разработка методических рекомендаций по проведению ПГТ-А в циклах ЭКО у пациенток с синдромом поликистозных яичников.

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.

При мощности исследования 90% и двустороннем уровне значимости 0,05 согласно номограмме Алтмана достаточно 180 единиц наблюдения.

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 314,9 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 180.

Общая стоимость апробации составит 56682,0 тыс. руб.

В том числе:

в 2020 году – 20 супружеских пар на сумму 6298 тыс. руб.,

в 2021 году – 80 супружеских пар на сумму 25192 тыс. руб.,

в 2022 году – 80 супружеских пар на сумму 25192 тыс. руб.

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

№ n/n	Наименование расходов	тыс. руб.
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	100,0
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, канцтовары, других медицинских изделий), и особо ценного движимого имущества потребляемых (используемых) в рамках реализации протокола клинической апробации	175,4
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	-
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.),	39,5
4а	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	18,0
Итого:		314,9

Директор



А.И. Малышкина



**Индивидуальная регистрационная карта пациента клинической
апробации**

**Повышение эффективности программ экстракорпорального
оплодотворения у женщин с СПКЯ на основании
преимплантационного генетического скрининга методом
сравнительной геномной гибридизации**

Код исследования:

Версия: 01

Индивидуальный идентификационный код пациента (ИИКП):

Скрининговый № пациента

Группа

Подпись

Дата:

Ответственный исследователь

Подпись

Дата:

Исследователь

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.

конфиденциально

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:

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

Перенесенные гинекологические операции:

	Отметить (V)	Отметить (V)
Сальпингоовариолизис	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Тубэктомия	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Резекция яичников (дриллинг)	<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 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 (подробно – год, протокол, количество ооцитов, и т.)

Лабораторное обследование пациентки

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

Обследование пациента

Возраст _____

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

Данные об изучаемом протоколе ЭКО _____

Тип протокола стимуляции суперовуляции:

1 – протокол с антагонистами гонадотропин рилизинг-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-кумулюсных комплексов	
Число полученных зрелых ооцитов (стадия МП)	
Число полученных незрелых ооцитов (GV+MI)	
Число полученных дегенеративных ооцитов	

Характеристика эмбриогенеза

оплодотворение	ЭКО (ИКСИ)
Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения	
Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-и сутки культивирования	
Количество бластоцист	
Число бластоцист класса АА	
Число бластоцист класса АВ/ВА	
Число бластоцист класса ВВ	
Число эмбрионов, не пригодных биопсии трофэктодермы	
Число эмбрионов, подвергнутых биопсии трофэктодермы	
Число витрифицированных эмбрионов	

Результаты ПГТ –А методом aCGH

Дата предоставления материала: _____

№	Образец	Результат	Примечание
1.			
2.			
3.			
4			

Заключение: для переноса рекомендованы эмбрионы
№№ _____

Перенос эмбриона

Перенос эуплоидного криоконсервированного эмбриона в полость матки на основании результатов ПГТ-А

Протокол подготовки пациентки

1. Естественный цикл
2. Заместительная гормональная терапия

Дата переноса размороженного эмбриона _____

День цикла _____

№ эмбриона _____

Качество размороженного эмбриона _____

Исход программы

ЭКО

Результат ХГЧ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки _____

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

	Отметить (V)	Отметить (V)
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

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 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
Антенатальная гибель плода	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет
Своевременные роды (оперативные или самопроизвольные)	<input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет

Тип осложнений беременности

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

Рост ребенка (см)

Вес ребенка (грамм)

Исполнитель _____

