

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	Протокол клинической апробации технологии физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах при мужском факторе бесплодия для повышения результативности программ экстракорпорального оплодотворения
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	384

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 18 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 2 л.
3. ~~Согласие~~ на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

« _____ » _____ 2020 г.
М.П.



Г.Т. Сухих

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата «__» февраля 2020 г.

I. Паспортная часть

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

Протокол клинической апробации технологии физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах при мужском факторе бесплодия для повышения результативности программ экстракорпорального оплодотворения.

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

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

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

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

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

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Мужское бесплодие является актуальной проблемой во всех странах мира, в том числе и в России. Согласно современным мировым данным, репродуктивный потенциал мужского населения критически снижается, а число бесплодных пар имеет тенденцию к увеличению. Приблизительно 15% сексуально активных пар не достигают беременности в течение 1 года и обращаются за помощью по этому поводу. В конечном счете, 5% пар остаются бездетными, несмотря на попытки лечения. У половины (50%) бездетных пар бесплодие связано с мужским фактором, проявляющимся отклонениями в параметрах эякулята — уменьшение концентрации

сперматозоидов, снижение подвижности половых клеток и резкое ухудшение их морфологических параметров (Vu et al., 2019).

В последние десятилетия интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов (ИКСИ) стала наиболее востребованным методом вспомогательных репродуктивных технологий для преодоления мужского бесплодия в программах экстракорпорального оплодотворения. Однако эта технология обходит барьеры естественного отбора, поскольку селективные процессы в женском репродуктивном тракте заменяются выбором эмбриолога (Oseguera-López et al, 2019), основанным на морфологических критериях. Именно поэтому технология ИКСИ является процессом «выбора», а не процессом «селекции». Следовательно, можно выбрать низкокачественную мужскую гамету с нарушенной ядерной и цитоплазматической компетенцией, что может привести к неудачному оплодотворению, нарушению развития эмбрионов, снижению частоты имплантации или беременности и увеличению частоты выкидышей (Vu et al., 2019).

Готовый к оплодотворению ооцит после овуляции входит в состав сложного ооцит-кумулюсного комплекса (ОКК), который представлен у человека непосредственно женской половой клеткой на стадии МII, кумулюсных клеток и их внеклеточного матрикса. Во время естественного оплодотворения только сперматозоиды, которые пересекают ОКК, получают шанс проникнуть в зону пеллюцида и оплодотворить яйцеклетку. Если в процессе овуляции яйцеклетка полностью лишена клеток кумулюса, она остается неоплодотворенной. Внутриклеточный матрикс — это сложная структура, основным компонентом которой является гиалуроновая кислота, синтезируемая клетками кумулюса после выброса лютеинизирующего гормона и играющая ключевую роль в отборе здоровых сперматозоидов. Однако присутствием только гиалуроновой кислоты ОКК не ограничивается.

Предлагаемый метод селекции сперматозоидов с помощью ооцит-кумулюсных комплексов основан на исследованиях зарубежных авторов, которые показали, что сперматозоиды, которые проходят через ОКК, имеют лучшую морфологию (сформированная акросома, неутолщенная шейка, длинный жгутик, отсутствие цитоплазматических капель на поверхности мембраны клетки), вступают в большее число акросомальных реакций, имеют лучшие потенции к капацитации. Кроме того, отобранные таким образом мужские половые клетки имеют более высокую зона-связывающую способность и более высокую целостность хроматина (Naknam et al., 2019).

С помощью метода селекции сперматозоидов на ОКК можно добиться улучшения эмбриологических показателей программы экстракорпорального оплодотворения, что в конечном счете, приведет к снижению частоты неразвивающихся беременностей и даст дополнительный критерий отбора сперматозоидов, основанный не только на морфологических признаках, но и на физиологии («поведении») мужских половых клеток.

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

Актуальность лечения фактора мужского бесплодия в настоящее время на территории Российской Федерации не вызывает сомнения. Согласно последним эпидемиологическим данным, мужское бесплодие составляет 50% всех супружеских пар, обращающихся в лечебные учреждения за вспомогательными репродуктивными технологиями. За последние десятилетия резко выросло число супружеских пар, которые вынуждены использовать донорские гаметы по причине полного отсутствия даже незрелых половых клеток как в эякуляте, так и в ткани яичка. Причины мужского бесплодия врачи называют самые разные (от инфекций до механических травм), однако в большинстве случаев супружеская пара достигает беременности и рождения здорового ребенка, пройдя процедуру экстракорпорального оплодотворения. Именно поэтому клинические эмбриологи разрабатывают методы селекции сперматозоидов, которые были бы максимально приближены к естественным условиям зачатия. К числу таких физиологичных методов можно отнести и предлагаемую технологию отбора сперматозоидов с помощью ооцит-кумулюсных комплексов.

Предлагаемый для клинической апробации метод не предполагает рисков для пациентов, включенных в исследование. Объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи по сравнению со стоимостью всей программы лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий изменяется незначительно.

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 новой эмбриологической методики проводят в рамках утвержденных документов:

- Ст. 32, 37, 55 Федеральный Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- Приказ Минздрава России №107н от 30 августа 2012 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Приказ Минздрава №556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ».

В рамках лечения бесплодия методами ВРТ будет апробирована новая процедура селекции сперматозоидов с помощью ооцит-кумулюсных комплексов, которая, как предполагается, позволит увеличить частоту наступления клинических беременностей у пациентов с выраженным фактором мужского бесплодия, что в конечном итоге может способствовать

снижению общих затрат на рождение здорового ребенка при использовании программ экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона в полость матки.

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

По данным современных исследований, эффективный подход, основанный на отборе сперматозоидов с помощью ооцит-кумулюсных комплексов, обеспечивает безопасную селекцию сперматозоидов в чашке ИКСИ (Naknam et al., 2019). Авторами было проанализировано 857 сиблинговых ооцитов на стадии МП, которые произвольно и поровну были поделены для оплодотворения с использованием ОКК-ИКСИ ($n = 429$) и обычным ИКСИ ($n = 428$). У яйцеклеток, оплодотворенных сперматозоидами, отобранными с помощью ОКК, коэффициент оплодотворения был выше, чем в группе обычного ИКСИ (85,31% против 74,77%; $P < 0,05$). Статистически достоверных различий в коэффициенте дробления (98,09% против 98,13%; $P > 0,05$) и частоте получения эмбрионов без фрагментаций на 3-й день (63,23% против 58,92%; $P > 0,05$) между ОКК-ИКСИ и обычное ИКСИ не выявлено. Однако при рассмотрении дальнейшего развития по сравнению с группой обычного ИКСИ группа ОКК-ИКСИ показала большую частоту формирования бластоцист на 5-й день (46,52% против 38,85%; $P < 0,05$) и бластоцист отличного качества пригодных для переноса в полость матки и криоконсервации (38,72% против 24,20%; $P < 0,05$). Кумулятивный показатель имплантации эмбрионов при ОКК-ИКСИ и при обычном ИКСИ составили 64,29% и 53,85%, соответственно.

Метод отбора сперматозоидов с помощью ооцит-кумулюсных комплексов может улучшить существующую технику ИКСИ, добавив естественный процесс селекции сперматозоидов, в большей степени не зависящий от решения клинического эмбриолога, основанного только на морфологических параметрах и подвижности гамет. Предлагаемая технология потребует только высокого профессионализма клинического эмбриолога. За счет предлагаемого метода процедура оплодотворения ИКСИ, вероятно, станет еще более совершенной техникой, включающей отбор, захват и введение мужской гаметы в полноценную женскую половую клетку.

Селекция мужских половых клеток на основе ОКК не повышает частоту потенциальных рисков для пациентов и не увеличивает частоту прогнозируемых осложнений.

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)

- Oseguera-López I, Ruiz-Díaz S, Ramos-Ibeas P, Pérez-Cerezales S. Novel Techniques of Sperm Selection for Improving IVF and ICSI Outcomes // Front Cell Dev Biol. 2019 Nov 29;7:298 (IF=3,50)
- Bu Z, Hu L, Su Y et al. Factors related to early spontaneous miscarriage during IVF/ICSI treatment: an analysis of 21,485 clinical pregnancies // Reprod Biomed Online. 2019 Nov 14. pii: S1472-6483(19)30800-4 (IF=3,249)
- Naknam W, Salang L, Sothornwit J et al. Effect of sperm selection method by cumulus oophorus complexes and conventional sperm preparation method on sperm quality and DNA fragmentation for assisted reproduction technology // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2019 Dec;243:46-50 (IF=1,809)
- Wang C, Feng G, Shu J et al. Cumulus oophorus complexes favor physiologic selection of spermatozoa for intracytoplasmic sperm injection // Fertil Steril. 2018 May;109(5):823-831 (IF=2,57).

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)», 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 — улучшение исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с выраженным фактором мужского бесплодия с помощью технологии физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах при выполнении процедуры ИКСИ.

Задачи исследования:

- Провести эмбриологический этап программы ЭКО с использованием технологии физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах у мужчин с выраженными нарушениями сперматогенеза.
- Оценить частоту оплодотворения и частоту бластуляции при использовании технологии физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах.
- Проанализировать частоту имплантации и частоту наступления клинической беременности у пациенток при переносе эмбриона в полость матки.
- Оценить долю пациентов с отменой переноса эмбриона в полость матки по причине неудовлетворительного качества культивируемых эмбрионов.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Согласно современным литературным данным, применение технологии физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах позволяет увеличить эффективность программ лечения бесплодия методами ВРТ, особенно у пациентов с выраженным фактором мужского бесплодия. Улучшаются качественные характеристики эмбрионов, повышается частота имплантации.

Проведение селекции сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах происходит при выполнении процедуры ИКСИ, требует от клинического эмбриолога специфических дополнительных навыков, при этом не усложняет проведение программы ВРТ. Внедрение технологии селекции не нарушает процесс организации работы спермлаборатории и всей процедуры лечения бесплодия методами ЭКО.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные оцениваемые параметры клинической апробации:

- Частота оплодотворения ооцитов.
- Частота бластуляции эмбрионов человека
- Частота имплантации и частота наступления клинической беременности.

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации:

- Частота биохимических беременностей.
- Частота внематочных беременностей.

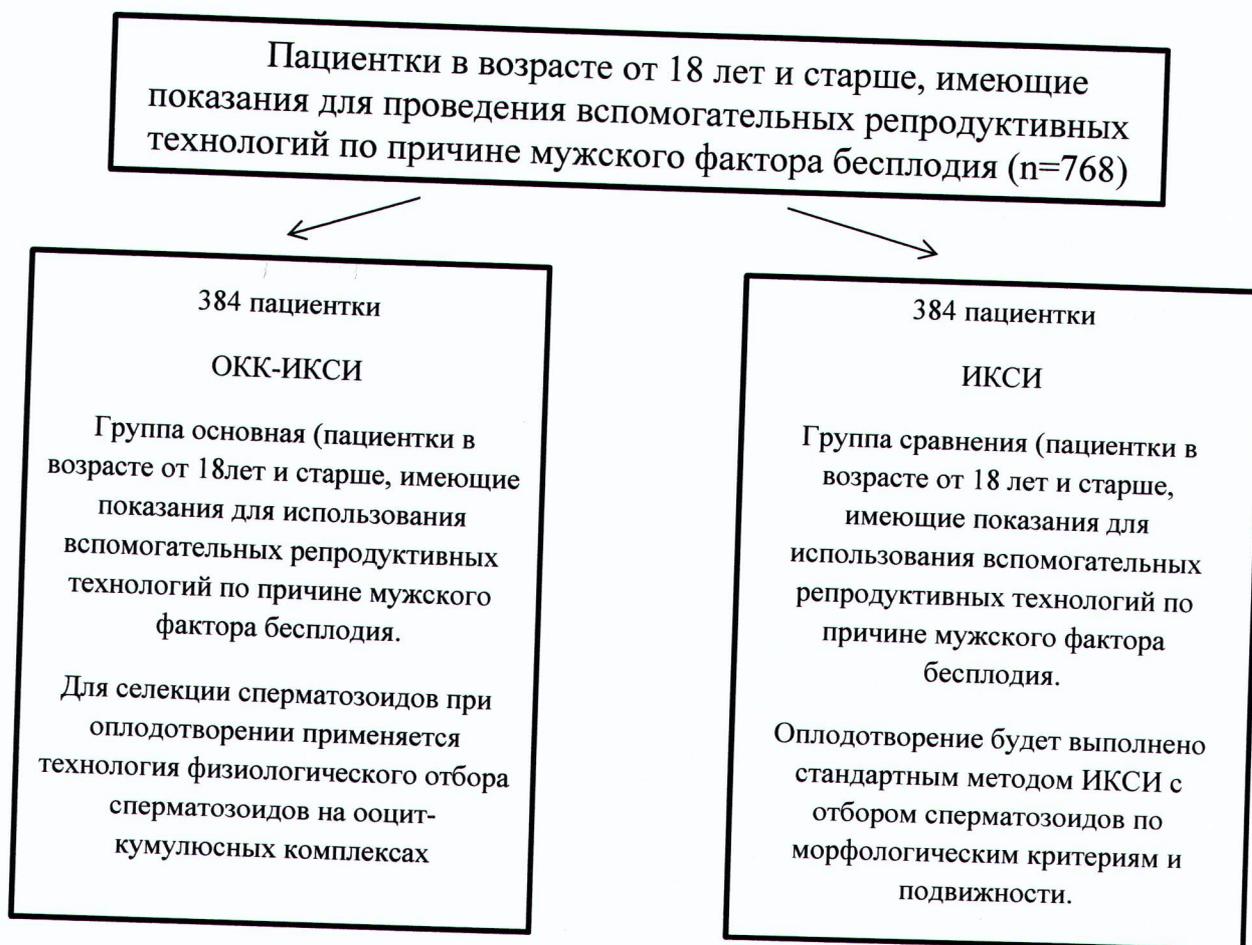
- Доля случаев отмены переноса по причине неудовлетворительного качества эмбрионов (остановка дробления, отсутствие бластуляции).

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

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Группа 1 (основная группа, ОКК-ИКСИ) – пациентки в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий по причине мужского фактора бесплодия. Для селекции сперматозоидов при оплодотворении применяется технология физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулясных комплексах.

Группа 2 (группа сравнения, ИКСИ) – пациентки в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий по причине мужского фактора бесплодия. Оплодотворение проводится методом ИКСИ с отбором сперматозоидов по морфологическим критериям и подвижности. Группа набирается из рутинных процедур ЭКО/ИКСИ, финансируемых по ОМС.



Визит 1	Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу
Визит 2	Оплодотворение полученных при трансвагинальной пункции фолликулов ооцитов будет осуществляться методом интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ с селекцией на ОКК)
Визит 3	Селекция 1-2 эмбриона и перенос в полость матки
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 исследования	Анализ результатов

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Клиническая апробация будет проводиться согласно *следующей схеме*.

Этап 1: Отборочный этап и включение в исследование. Отбор пациентов будет осуществляться на этапе вступления супружеских пар в программу ЭКО. Пациенты, включенные в программу ЭКО, обследуются согласно приказу Минздрава России №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 интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Для селекции сперматозоидов при оплодотворении будет использована технология физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах.

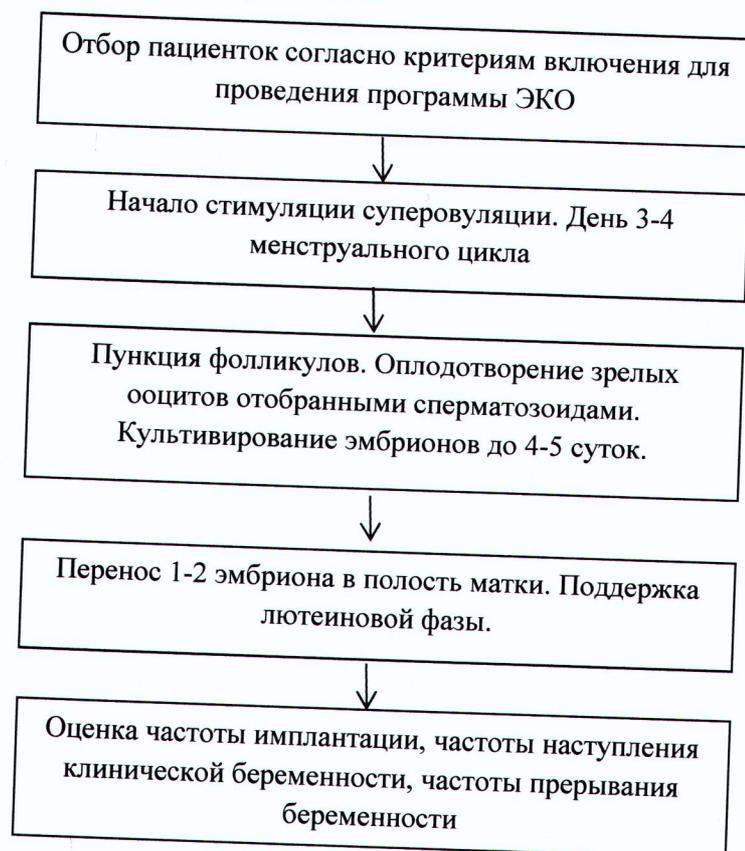
Этап 3: На 4–5-й день культивирования будет осуществлен выбор по морфологическим критериям 1-2 эмбриона и перенос в полость матки.

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

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

Этап 5: Через 21 день после переноса эмбриона будет произведено ультразвуковое исследование органов малого таза с целью визуализации плодного яйца в полости матки.

Схема клинической апробации



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

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

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

- Количественные характеристики эякулята в день трансвагинальной пункции.
- Число зрелых ооцитов (МП).
- Число зигот на день 1 после оплодотворения.
- Морфология полученных на 5-й день культивирования бластоцист.
- Качество перенесенного в полость матки эмбриона.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов

- Пациентки в возрасте от 18 лет и старше;
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Уровень антимюллера гормона (АМГ) в крови женщины больше или равно 1 нг/мл на 2-3 день менструального цикла.
- Присутствие живых сперматозоидов в эякуляте у партнера не менее 50%.
- Прогрессивная подвижность сперматозоидов в нативном эякуляте PR не менее 12%
- Концентрация сперматозоидов не менее 1 млн/мл.

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 №433н):
 - 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».
- 100% астенозооспермия, подтвержденная не менее чем в двух исследованиях эякулята.
- Отсутствие живых сперматозоидов в эякуляте партнера.
- Биопсия ткани яичек.

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

Пациенты исключаются из клинической апробации в случае:

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

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

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

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств)

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

Наименование	Усредненный показатель кратности применения (диапазон частоты применения)
V01.001.002 Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	6
A04.20.001.001 УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	6
A11.20.025 Стимуляция суперовуляции	1
V01.003.001 Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
V01.003.004.009 Тотальная внутривенная анестезия	1
A11.20.019 Пункция заднего свода влагалища	1
A11.20.019 Получение яйцеклетки	1
A11.20.026 Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1
A11.21.001 Сбор образца спермы для исследования	1
A09.21.001 Микроскопическое исследование спермы	1
A11.20.027 Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1
A11.30.012 Введение сперматозоида в ооцит	1
A11.20.028 Культивирование эмбрионов	1 [0-1]
A04.20.001.001 УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	
A11.20.029 Вспомогательный хетчинг (рассечение блестящей оболочки) эмбриона	1 [0-1]
A11.20.030 Внутриматочное введение эмбриона	1 [0-1]

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	кол-во
1	Перчатки диагностические нитриловые (100 шт/уп)	пар	8
2	Спиртовая салфетка	шт	4

3	Маска медицинская лицевая для защиты дыхательных путей	шт	4
4	Буферный раствор для работы с гаметами	мл	10
5	Среда культуральная для поддержания жизнедеятельности клеток человека	мл	15
6	Масло минеральное для клеточных культур	мл	10
7	Чашка Петри 92 мм	шт	10
8	4-х луночный планшет для культивирования клеток и эмбрионов человека	шт	2
9	Чашка Петри культуральные 35 мм	шт	12
10	Чашка Петри с центральной лункой	шт	1
11	Пипетки серологические 5 мл стерильные в индивидуальной упаковке	шт	13
12	Пробирки пункционные 14 мл, крышка без резьбы	шт	5
13	Набор для забора ооцитов (игла пункционная)	шт	1
14	Наконечники 1000 мкл. стерильные с фильтром	шт	15
15	Наконечники типа стриппер для переноса эмбрионов	шт	5
16	Стерильные наконечники к микродозатору одноканальному 20-200 мкл	шт	10
17	Стерильные наконечники для автоматической пипетки (1000 мкл)	шт	10
18	Пробирка центрифужная, полистирол, 15 мл коническая	шт	2
19	Контейнер универсальный стерильный 60 мл	шт	1
20	Стекло предметное с Поли-L-лизинным покрытием	шт	1
21	Стекло покровное для исследований	шт	1
22	Среда для удаления клеток кумулюса и подготовки ооцитов к оплодотворению	мл	2
23	Среда для иммобилизации сперматозоидов и оплодотворения методом ИКСИ	мл	0,01
24	Катетер для переноса эмбрионов	шт	1
25	Микропипетка для удержания ооцита при оплодотворении	шт	2
26	Микропипетка инъекционная для оплодотворения	шт	2

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

Наименование лекарственного препарата (ЛП)	Код ЛП и МНН из справочника (на основе утвержденного Перечня ЖНВЛП)	Ед. изм	Усредненная частота предоставления	Средняя курсовая доза
Фоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,2	2100
Фоллитропин бета	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,6	2100

Менотропины	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,3	2100
Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,2	2100
Корифоллитропин альфа	G03GA Гонадотропины	мкг	0,1	150
Цетрореликс	H01CC Антигонадотропин- рилизинг гормоны	мг	0,8	0,125
Трипторелин	L02AE Аналоги гонадотропин-рилизинг гормона	мг	0,5	3,75
Гонадотропин хорионический	G03GA Гонадотропины	МЕ	0,8	10 000
Хориогонадотропин альфа	G03GA Гонадотропины	мг	0,2	0,25
Транексамовая кислота	BO2AA Транексамовая кислота	мг	0,05	
Пропофол	N01AX Пропопол	мг	1	300
Фентанил	N02AB Фентанил	мг	1	0,05
Кетамин	N01AX Кетамин	мг	1	50
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	мг	0,5	12000
Прогестерон	G03DA04 Прогестерон	мг	0,5	2520

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
Гель для ультразвукового исследования	мл	10 мл

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

- Частота бластуляции (по качеству бластоцист не ниже ВВ).
- Частота наступления клинической беременности.
- Частота имплантации

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Частота оплодотворения.
- Доля случаев отмены переноса по причине неудовлетворительного качества эмбрионов.
- Частота внематочных беременностей.

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

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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Частота оплодотворения ооцитов	Расчет показателя согласно формуле $2PN/2PB/МП$	Не менее 70%	День 1 после трансвагинальной пункции фолликулов
Частота бластуляции эмбрионов человека	Расчет показателя согласно формуле (число бластоцист)/ $2PN/2PB$	Не менее 45%	День 5-6 после трансвагинальной пункции
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	Не менее 35%	День 14-й после переноса эмбриона в полость матки

	формуле (число ВХГЧ+)/ЕТ		
Частота внематочных беременностей	Расчет показателя согласно формуле (число внематочных беременностей)/УЗИ+	Не более 5%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки
Доля случаев отмены переноса по причине неудовлетворительного качества эмбрионов (остановка дробления, отсутствие бластуляции)	Расчет показателя согласно формуле (число случаев отмены ЕТ)/ЕТ	Не более 20%	День 5-6 после трансвагинальной пункции

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 (если необходимо). 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%.

По предварительным результатам статистической обработки данных за 2019-2020 гг, если не будет достигнут требуемый уровень статистической мощности (90%), объем выборки в группах будет уточнен при помощи математической формулы и установленных в эксперименте значений дисперсии признака. В этом случае, для окончательного расчета объема выборки в группах будет использована расчетная формула, приведенная в статье [Койчубеков Б.К. и соавт. Определение размера выборки при планировании научного исследования. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, №4, 2014, с.71-74].

Согласно принципам доказательной медицины, проведен расчет числа пациентов, необходимых для получения достоверно значимого результата. Число супружеских пар составило 384. На 2020 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 84 супружеских пар, 2021 г. — 150 супружеских пар; 2022 г. — 150 супружеских пар.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015г. №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 в рамках клинической апробации

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 218,6 тыс. руб. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения статистически значимой разницы) — 384. Общая стоимость апробации составит 83 945,47 тыс. руб.

В том числе в 2020 году — 84 супружеских пар на сумму 18 363,07 тыс. руб., в 2021 году — 150 супружеских пар на сумму 32 791,2 тыс. руб., в 2022 году — 150 супружеских пар на сумму 32 791,2 тыс. руб.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
Стандарт лечения бесплодия методами ВРТ		
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	87,39
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	96,51
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	0,0
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	23,14
4.1	в том числе расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	11,568
ИТОГО		218,6

Директор



Г.Т. Сухих

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Протокол клинической апробации технологии физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах при мужском факторе бесплодия для повышения результативности программ экстракорпорального оплодотворения

Дата включения пациентов в КА	
ФИО женщины	
Дата рождения женщины	
ФИО мужчины	
Дата рождения мужчины	
Фактор(ы) бесплодия (МКБ-10)	

Показатели спермограммы в день трансвагинальной пункции:

Показатель	Значения
Концентрация сперматозоидов, млн в 1 мл	
% сперматозоидов с прогрессивным движением PR%	
Морфология: нормальных форм, %	

Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

Число фолликулов более 17 мм 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 (2PN2PB)	
День 5. Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-и сутки культивирования	
Число бластоцист класса AA	

Число бластоцист класса АВ, ВА	
Число бластоцист класса ВВ	
Число эмбрионов, остановившихся в развитии на ранних этапах эмбриогенеза (в том числе бластоцист СС, ВС, СВ)	

ПЕРЕНОС ЭМБРИОНОВ В ПОЛОСТЬ МАТКИ

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

Причина отмены переноса

- 1 - Аномальное оплодотворение
- 2 - Высокий риск развития СГЯ
- 3 - Патология эндометрия
- 4 - Неудовлетворительное качество ооцитов
- 5 - Неудовлетворительное качество эмбрионов
- 6 - Ооциты не получены
- 7 - Соматические заболевания
- 8 – Овуляция фолликулов, отмена ТВП

Результат участия пациентов в клинической апробации

- Проведена селекция сперматозоидов с помощью ооцит-кумулюсных комплексов и перенос эмбрионов в полость матки
 - Клиническая беременность достигнута
 - Беременность отсутствует
- Пациенты исключены из клинической апробации по следующим причинам:
 - Отсутствие зрелых/пригодных для оплодотворения ооцитов в день трансвагинальной пункции.
 - Отсутствие зигот 2PN2PB на 1 день культивирования.
 - Отсутствие эмбрионов удовлетворительного качества на 5 сутки культивирования.
 - Риск развития синдрома гиперстимуляции яичников.
 - Патология эндометрия, выявленная в день переноса эмбрионов (5 день культивирования).
 - Соматическое заболевание со стороны женщины, препятствующее переносу эмбриона в полость матки.
 - Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациента.
 - Желание пациентки добровольно прекратить участие в клинической апробации.
 - Нарушения пациенткой требований, сформулированных в протоколе клинической апробации, предъявляемых со стороны организаторов.

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

ФГБУ «НМИЦАГиП им.В.И.Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Протокол клинической апробации технологии физиологического отбора сперматозоидов на ооцит-кумулюсных комплексах при мужском факторе бесплодия для повышения результативности программ экстракорпорального оплодотворения» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«__» _____ 2020 г.