

## Заявление

### о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ИКСИ)
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	385

**Приложение:**

1. Протокол клинической апробации на 27 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**

«\_\_» февраля 2022 г.

**Г.Т. Сухих**

М.П.



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

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата «28» февраля 2022 г.

## **I. Паспортная часть**

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

Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ИКСИ).

### **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**

**Цель внедрения метода** — улучшение репродуктивных исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ у супружеских пар с бесплодием, обусловленным нарушениями сперматогенеза (N97.4).

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

Интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (ИКСИ) в ооцит широко применяется во всем мире при лечении мужского фактора бесплодия. Прямая инъекция сперматозоида в ооплазму позволяет эмбриологам преодолевать такие обстоятельства, как низкая подвижность сперматозоидов, плохое связывание сперматозоидов с блестящей оболочкой ооцита (*zona pellucida*), нарушение акросомальной реакции, а также различные дисморфизмы женских половых клеток. **Недостаток стандартного метода** заключается в том, что до 10% ооцитов травмируется по причине особенностей оолеммы (хрупкость), деформации ооцита при микроинъекции, снижении тургора и чрезмерной плотности оболочек. При этом нецелесообразно производить инъекцию без разрушения оолеммы, поскольку одним из ключевых элементов успешного ИКСИ является разрыв мембраны ооцита для обеспечения расположения сперматозоида внутри ооплазмы после прохождения зоны пеллюцида.

В настоящее время при стимуляции суперовуляции в программах лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) используют небольшие дозы препаратов для снижения риска синдрома гиперстимуляции яичников. Именно поэтому число получаемых ооцитов не превышает 7-8, что при 10% дегенерации снижает число получаемых зигот и бластоцист, пригодных для переноса в полость матки. Это особенно актуально у пациенток с предполагаемым низким качеством ооцитов. Поэтому необходимо разрабатывать новые методы микроинъекций для такой группы пациенток, чтобы избежать или минимизировать дегенерацию и увеличить частоту успешного лечения бесплодия.

Так как дегенерация ооцитов связана чаще всего со сложностью прохождения зоны пеллюцида микроиглой для ИКСИ, для минимизации риска дегенерации, связанного с микроинъекцией, необходимо оптимизировать процедуру микроинъекции с помощью ПЬЕЗО-импульсов. **Преимуществом апробируемого метода** является снижение риска разрушения женской половой клетки путем создания микроотверстия в зоне пеллюцида ооцита, разрыва цитоплазматической мембраны с помощью пьезо-импульсов и последующее атравматичное введение сперматозоида в ооцит.

Пьезо-ИКСИ ранее не использовалось в клинической практике из-за используемых рабочих жидкостей, таких как ртуть, однако в последние годы для данного метода применяется операционная жидкость (перфтор-н-октан), которая применяется в офтальмологии человека и полностью безопасна. Использование пьезо-ИКСИ приводит к увеличению частоты оплодотворения за счет снижения процента дегенерации ооцитов и аномального оплодотворения, тем самым увеличивая количество бластоцист на 5-й день.

С помощью апробируемого метода можно добиться улучшения эмбриологических показателей программы экстракорпорального

оплодотворения, в частности, получить большее число эмбрионов, пригодных для криоконсервации и переноса в полость матки.

В рамках финансирования ОМС программ лечения бесплодия методами ВРТ применение пьезо-ИКСИ невозможно по причине отсутствия финансирования данного метода лечения (базовая программа ЭКО).

Количество дней (койко-дней), затраченных на оказание медицинской помощи, остается неизменным (МКБ-10 N97.4). Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар.

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

По всему миру актуальность лечения фактора мужского бесплодия в настоящее время не вызывает сомнения. Журнал The Lancet в 2021 году опубликовал эпидемиологические данные о распространении именно мужского бесплодия, назвав их угрожающими [1]. Исследование глобального бремени болезней показало, что в период с 1990 по 2017 год стандартизованная по возрасту распространенность бесплодия ежегодно увеличивалась на 0,370% у женщин и на 0,291% у мужчин. Согласно современным публикациям, мужское бесплодие составляет 50% всех супружеских пар, обращающихся в лечебные учреждения за вспомогательными репродуктивными технологиями [1].

На территории Российской Федерации, согласно последним эпидемиологическим данным, мужское бесплодие, в частности нарушения сперматогенеза, составляет 50% всех супружеских пар, обращающихся в лечебные учреждения за вспомогательными репродуктивными технологиями [2].

За период 2000-2018 гг. в Российской Федерации по данным официальной статистики отмечено увеличение общего количества зарегистрированных мужчин с бесплодием с 22 348 до 47 886, прирост в 2,1 раза. Первичная заболеваемость увеличилась с 8 993 в 2000 году до 16 357 — в 2018 году, прирост в 1,8 раза [3].

Снижение фертильности мужчин репродуктивного возраста связано как с гормональными изменениями, происходящими в организме и влияющими на сперматогенный эпителий, так и со снижениями репаративных возможностей клеток, что приводит к росту числа сперматозоидов, несущих патологический геном [4]. В рамках лечения бесплодия методами ВРТ (ОМС) оплодотворение методом ИКСИ происходит классическим способом, то есть инъекцией сперматозоида в ооцит. К недостаткам данной процедуры можно отнести инвазивность процедуры. Предлагаемый метод является неинъекционным, слияние мембран происходит за счет

пьезоимпульса, что снижает травмирующее влияние на женскую половую клетку и увеличивает частоту оплодотворения [5]

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, остается неизменным (МКБ-10 N97.4). Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.

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

Лечение мужского и женского бесплодия с применением новой эмбриологической методики проводят в рамках утвержденных документов:

- Ст. 32, 37, 55 Федеральный Закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
- Приказ Минздрава России №803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».
- Приказ Минздрава №556н от 30.10.2012 г. «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ» с изменениями и дополнениями (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №525н от 17 августа 2017 г., № 42н 01 февраля 2018 г.).
- Клинические рекомендации (протокол лечения) «Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению)» пересмотра 2021 года.

В рамках лечения бесплодия методами ВРТ будет апробирована процедура оплодотворения с помощью пьеzo-элементов во время ИКСИ у супружеских пар с выраженным фактором мужского бесплодия (МКБ-10 N97.4).

**Новизна метода** заключается в принципиально новом подходе к процедуре оплодотворения методом ИКСИ. Слияние половых клеток при оплодотворении с помощью пьеzo-инъекции приведет к снижению травматизации и деформации ооцита при микроинъекции. По сравнению со стандартной методикой ИКСИ такой подход снизит процент дегенерации и аномального оплодотворения яйцеклеток, увеличит число эмбрионов, пригодных для переноса и витрификации, что может увеличить кумулятивную частоту наступления беременности.

Технология пьеzo-ИКСИ была впервые использована в программах лечения бесплодия методами ВРТ в 1996 году, когда было показано, что скорость оплодотворения и развития эмбриона была сопоставима со

стандартными результатами ИКСИ, о которых сообщалось в литературе того времени. Однако использование потенциально токсичных тяжелых рабочих жидкостей, таких как ртуть, ограничивало широкое применение данного метода в ВРТ. В исследовании Deirdre Zander-Fox с соавт. использовалась операционная жидкость (перфтор-н-октан), которая в настоящее время используется в офтальмологии человека. Авторы показали, что пьезо-ИКСИ увеличивает частоту оплодотворения и снижает дегенерацию ооцитов. Таким образом, стало возможным показать, что использование биосовместимого перфтор-н-октана в качестве рабочей жидкости для пьезо-ИКСИ безопасно как с точки зрения эмбриологического этапа, так и с точки зрения исходов беременности, что позволяет широко использовать его в клинической практике [5]. Хотя фактор риска дегенерации ооцитов после микроинъекции неизвестен, у некоторых пациенток наблюдается более высокая восприимчивость к повреждению после микроинъекции и низкая резистентность при проникновении в блестящую оболочку и оолемму.

**Недостатки метода.** Из-за точно контролируемого импульса, используемого для пьезо-ИКСИ, а также загрузки рабочей жидкости в каждую пипетку, пьезо-ИКСИ занимает больше времени, чем стандартная ИКСИ (примерно 50% дополнительного времени на одного пациента). Для применения данной технологии необходимо также обучить эмбриологов с целью освоения точной настройки оборудования, а также оптимизации проникновения в блестящую оболочку и оолему. Однако, это целесообразно, учитывая снижение процента дегенерации ооцитов, увеличение процента оплодотворения и увеличения количества эмбрионов на 5-й день.

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

Согласно опубликованным данным, предлагаемая оптимизация метода оплодотворения ИКСИ с помощью пьезо-импульсов безопасна и эффективна [5]. Не было обнаружено повреждающего эффекта данной методики на женские половые клетки и эмбрионы человека.

Высокая точность пьезо-импульсов, используемых для проникновения в ооцит, позволяет создавать очень узкое отверстие в зоне пеллюцида, достаточное для прохождения микропипетки и введения сперматозоида.

Процесс ИКСИ включает механическое проникновение в блестящую оболочку с помощью пипетки со скошенной кромкой и шипом, при этом цитоплазма ооцита аспирируется в микропипетку, чтобы разрушить мембрану, после чего аспирированная цитоплазма вводится обратно в ооцит. Эта инвазивная процедура делает ооцит более восприимчивым к повреждению после инъекции (клеточный лизис/дегенерация). Проведение ИКСИ на более чувствительных ооцитах может вызвать еще более сильную травму или сублетальное повреждение, затрагивающее цитоскелет или другие структуры ооцитов, которые можно избежать при помощи пьезо-

ИКСИ. В исследовании Deirdre Zander-Fox с соавт. продемонстрировали, что пьезо-ИКСИ увеличивает частоту оплодотворения и выживаемости, снижая процент дегенерации ооцитов по сравнению со стандартной ИКСИ. Использование пьезо-импульсов в сочетании с отсутствием аспирации цитоплазмы и деформации зоны пеллюцида, наблюдаемой при стандартной ИКСИ способствует очень низкой частоте дегенерации ооцитов. Кроме того, снижение частоты аномального оплодотворения после данного метода, авторы связывают с лучшим разрушением мембран сперматозоидов при иммобилизации пьезо-импульсом и улучшенной активацией ооцитов после пьезо-импульса ооцитом. Это исследование также показало, что пьезо-ИКСИ улучшает показатели оплодотворения и увеличивает количество эмбрионов на 5-й день у женщин старшего репродуктивного возраста [6]. Большое количество доступных эмбрионов обеспечивает возможность улучшения селекции эмбрионов для переноса, что может привести к достаточно хорошим показателям имплантации и наступлению клинической беременности. Важно, что количество наблюдаемых клинических беременностей указывает на то, что новый метод пьезо-ИКСИ не ухудшает имплантацию эмбрионов в программах ЭКО. Была показана не только увеличенная частота оплодотворения, но и модификация инъекции сперматозоидов в ооцит во время пьезо-ИКСИ [7].

Предлагаемый в настоящей клинической апробации высокотехнологичный метод оплодотворения потребует только высокого профессионализма персонала, задействованного в оказании медицинских услуг. Метод не повышает частоту потенциальных рисков для пациентов и не увеличивает частоту прогнозируемых осложнений.

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

- Кровотечения из рядом расположенных кровеносных сосудов, в том числе из ветвей яичниковой артерии (0,05%).
- Образование гематом в подслизистом пространстве стенки влагалища и в малом тазу (0,02 %).
- Инфекционные осложнения (0,01%).
- Перекрут яичника, разрыв эндометриодной кисты (0,02%).
- Осложнения, связанные с анестезиологическим пособием (в литературе описаны единичные случаи).

**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. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N. et al. Male infertility // The LANCET v.397, issue 10271, P319-333, JANUARY 23, 2021. **IF=60,3**
2. Сулима А.Н., Литвинов В.В., Клименко П.М., Старовойтов Э.Л., Колесникова И.О. Особенности мужской infertility как единственного фактора бесплодия супружеской пары в клинике ВРТ. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):68-73 **IF=0,723**
3. Лебедев Г.С., Голубев Н.А., Шадеркин И.А., Шадеркина В.А., Аполихин О.И., Сивков А.В., Комарова В.А. Мужское бесплодие в Российской Федерации: статистические данные за 2000-2018 годы. Экспериментальная и клиническая урология 2019;(4):4-12 **IF=0,723**
4. Литвинова Н.А., Лесников А.И., Толочко Т.А., Шмелев А.А. Эндогенные и экзогенные факторы, влияющие на мужскую фертильность. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021;6(2):124-135. **IF=0,545**
5. Zander-Fox D, Lam K, Pacella-Ince L, Tully C, Hamilton H, Hiraoka K, McPherson NO, Tremellen K. PIEZO-ICSI increases fertilization rates compared with standard ICSI: a prospective cohort study. *Reprod Biomed Online*. 2021 Sep;43(3):404-412. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.05.020. Epub 2021 May 31. PMID: 34326006. **IF=2,84**
6. Furuhashi K, Saeki Y, Enatsu N, Iwasaki T, Ito K, Mizusawa Y, Matsumoto Y, Koheguchi S, Shiotani M. Piezo-assisted ICSI improves fertilization and blastocyst development rates compared with conventional ICSI in women aged more than 35 years. *Reprod Med Biol*. 2019 Aug 24;18(4):357-361. doi: 10.1002/rmb2.12290. PMID: 31607795; PMCID: PMC6780025. **IF=3,239**
7. Hiraoka K, Kitamura S, Otsuka Y, Kawai K, Harada T, Ishikawa T. Effects of sperm direction in Piezo-ICSI on oocyte survival, fertilization, embryo development and implantation ability in humans: A preliminary study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Oct;44(10):1963-1969. doi: 10.1111/jog.13727. Epub 2018 Jul 11. PMID: 29992667. **IF=1,52**

#### **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 МЗ РФ от 20.10.20 №1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология», 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** — сравнить клинико-экономическую эффективность метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ).

#### **Задачи исследования:**

1. Оценить безопасность метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ).
2. Сравнить клиническую эффективность метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ)..
3. Провести клинико-экономический расчет целесообразности использования метода оплодотворения пьезо-ИКСИ по сравнению с классическим оплодотворением ИКСИ.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

Полученные данные пилотного исследования обладают средней степенью достоверности (уровень доказательности 3С вследствие наблюдационного дизайна исследования, небольшого объема выборки для диагностики анеуплоидии эмбрионов и отсутствия рандомизации) [5,6,7].

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

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

*Основные* оцениваемые параметры клинической апробации:

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

*Дополнительные* оцениваемые параметры клинической апробации:

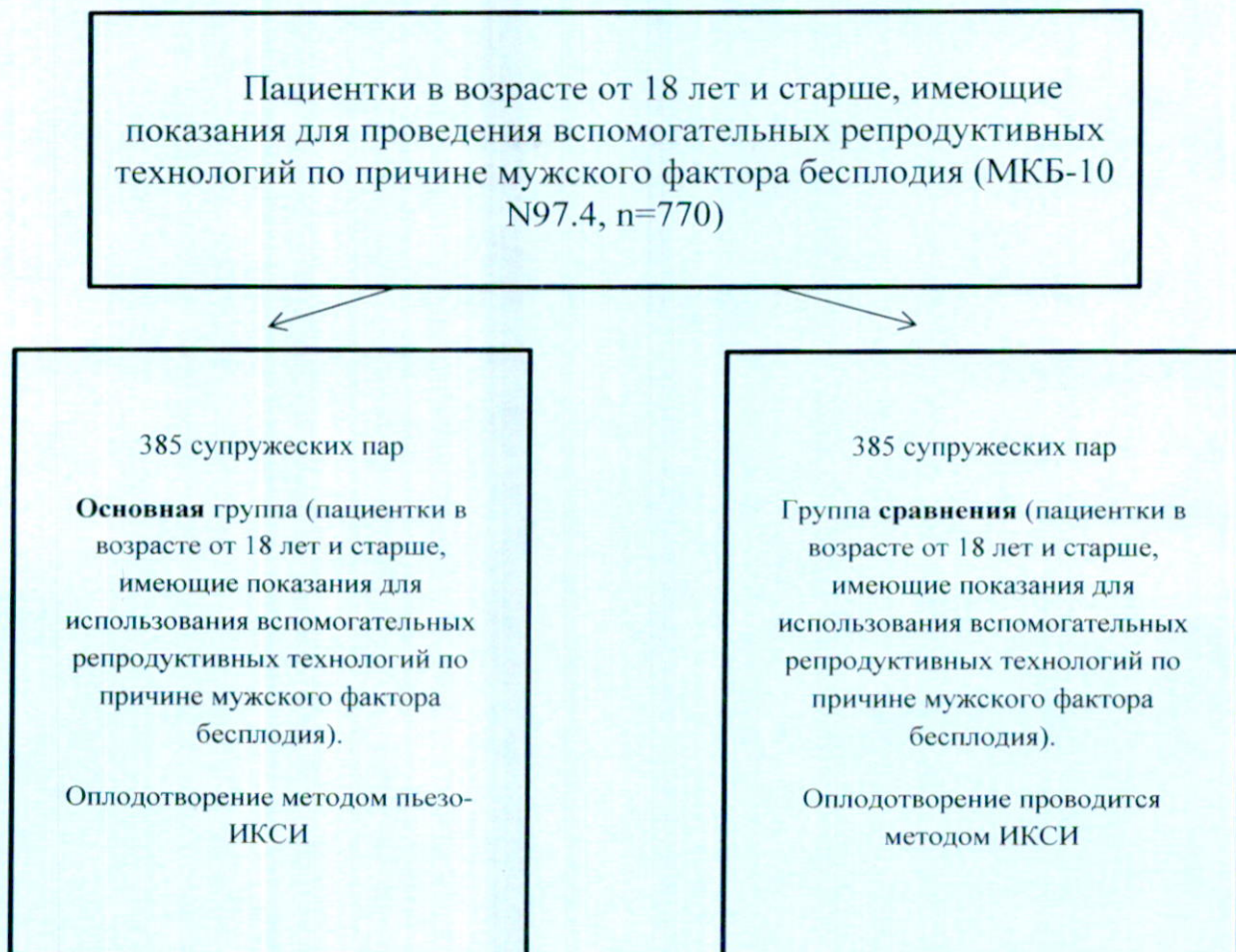
- Число зигот на 1-е сутки культивирования.
- Доля случаев дегенерации женских половых клеток после оплодотворения.

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

*Дизайн:* проспективное исследование.

Группа 1 (основная группа) – пациентки в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий по причине мужского фактора бесплодия. В качестве метода оплодотворения используется пьезо-ИКСИ.

Группа 2 (группа сравнения) – пациентки в возрасте от 18 лет и старше, имеющие показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий по причине мужского фактора бесплодия. Оплодотворение проводится стандартным методом ИКСИ.



<b>Визит 1</b>	Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу. Стимуляция суперовуляции.
<b>Визит 2</b>	Трансвагинальная пункция фолликулов. Оплодотворение ооцитов методом пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида. Культивирование эмбрионов
<b>Визит 3</b>	Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов
<b>Визит 4</b>	Трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки через 21 день после переноса эмбриона у пациенток с положительным тестом на $\beta$ -ХГ.
<b>Завершение исследования</b>	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 №803н от 31 июля 2020 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 пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Культивирование эмбрионов.

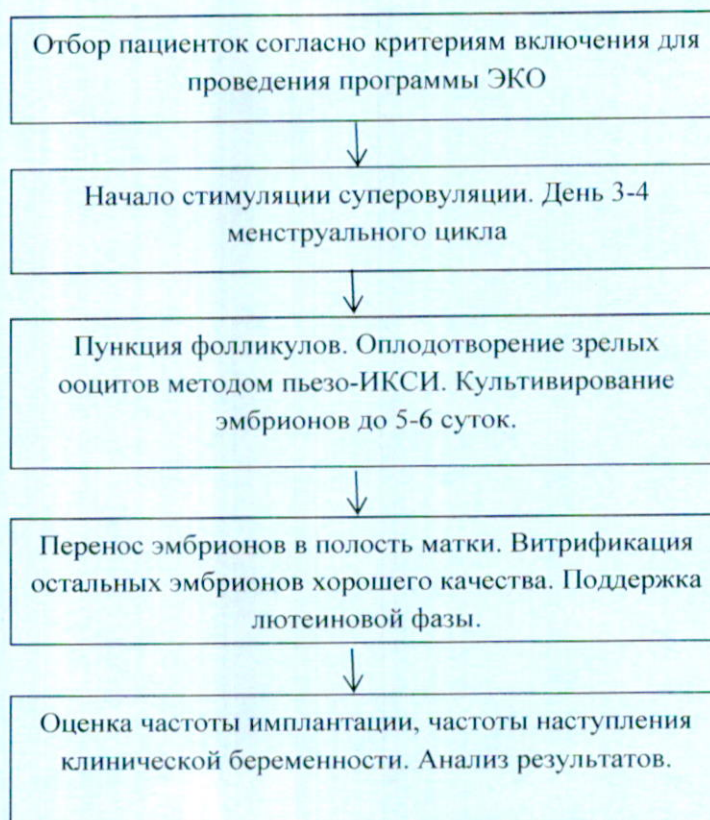
**Этап 3:** Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода будет произведена по стандартному протоколу с использованием микронизированного прогестерона.

**Этап 4:** Через 14 дней после переноса эмбрионов будет осуществлен забор периферической крови пациенток на определение хорионического

гонадотропина человека ( $\beta$ -ХГ) и диагностирована или не диагностирована биохимическая беременность.

**Этап 5:** Через 21 день после переноса эмбрионов будет произведено трансвагинальное ультразвуковое исследование с целью визуализации плодного яйца в полости матки у пациенток с положительным тестом на  $\beta$ -ХГ.

### 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.**

- Число зрелых ооцитов (МII).
- Число зигот на день I после оплодотворения.
- Морфология полученных на 5–6-й день культивирования бластоцист.
- Число дегенеративных ооцитов.

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

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

- Женщины в возрасте от 18 лет и старше с сохраненным овариальным резервом;
- Мужчины в возрасте от 18 лет и старше;
- Подписанное информированное согласие на участие в исследовании.
- Бесплодие, обусловленное нарушением сперматогенеза у партнера (МКБ-10 N97.4).

#### **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 Приказу Минздрава России №803н от 31 июля 2020 г. «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

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

Пациенты исключаются из клинической апробации в случае:

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

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

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

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

### **16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи**

Вид: медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма: плановая медицинская помощь

Условия: дневной стационар.

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

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

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
<b>Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование</b>				
1.1.	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	4	Отбор пациентов, сбор анамнеза для определения статуса фертильности супружеской пары и возможности проведения программы ВРТ
1.2.	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	3	Оценка овариального резерва и мониторинг фолликулогенеза
1.3.	A11.20.025	Стимуляция суперовуляции	1	Назначение препаратов для стимуляции суперовуляции
<b>Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение</b>				
2.1	B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1	Осмотр врача перед внутривенной анестезией
2.2	B01.003.004.009	Тотальная внутривенная анестезия	1	Анестезия внутривенная
2.3	A11.20.019	Пункция заднего свода влагалища	1	Пункция влагалища для получения доступа к яичникам
2.4	A11.20.019	Получение яйцеклетки	1	Пункция фолликулов для получения ооцит-кумулясных комплексов
2.5	A11.20.026	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	1	Оценка степени зрелости ооцитов
2.6	A11.21.001	Сбор образца спермы для исследования	1	Получение эякулята для оплодотворения
2.7	A09.21.001	Микроскопическое исследование спермы	1	Оценка концентрации, подвижности и морфологии сперматозоидов

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
2.8	A11.20.027	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	1	Очищение ооцит-кумулюсных комплексов в гиалуронидазе и выделение зрелых ооцитов для оплодотворения
2.9	A11.30.012	Введение сперматозоида в ооцит	1	Оплодотворение методом ИКСИ отобранными сперматозоидами
2.10	A11.20.028	Культивирование эмбрионов	1	Продленное культивирование эмбрионов до 5-6 суток в инкубаторах
<b>Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода</b>				
3.1	A11.20.031.1	Криоконсервация эмбрионов на индивидуальных носителях	8	Замораживание эмбрионов методом витрификации
3.2	B01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	1	Оценка статуса готовности пациентки к переносу эмбриона.
3.3	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка статуса эндометрия
3.4	A11.20.030	Внутриматочное введение эмбриона	1	Перенос эмбриона в полость матки
<b>Этап 4: Оценка наступления биохимической беременности</b>				
4.1	A09.05.090	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	1	Регистрация беременности либо ее отсутствие
<b>Этап 5: Оценка наступления клинической беременности</b>				
5.1	A04.20.001.001	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	1	Оценка наличия плодного яйца в полости матки

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

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



(частота введения препаратов одной группы согласно усредненной частоты предоставления)

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
<b>Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование</b>									
1.1	Фоллитропин альфа		п/к, в/м	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.2	Менотропины		в/м, п/к	210	1	10	2100	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.3	Фоллитропин альфа + Лутропин альфа		п/к	225	1	10	2250	МЕ	Индукция супер-овуляции
1.4	Корифоллитропин альфа		п/к	150	1	1	150	мкг	Индукция супер-овуляции
1.5	Ганиреликс		п/к	0,25	1	4	0,125	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.6	Цетрореликс		п/к	0,25	1	4	1	мг	Ингибирование преждевременного пикового повышения секреции ЛГ
1.7	Трипторелин		п/к	0,1	1	35	3,5	мг	Стимуляция супер-овуляции
1.8	Гонадотропин хорионический		в/м	10000	1	1	10 000	МЕ	Индукция супер-

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
	й								овуляции
1.9	Хориогонадотропин альфа		п/к	0,25	1	1	0,25	мг	Индукция супер-овуляции
1.10	Пропофол		в/в	300	1	1	300	мг	Проведение анестезии
1.11	Фентанил		в/в, в/м	0,05	1	1	0,05	мг	Проведение анестезии
1.12	Кетамин		в/в	50	1	1	50	мг	Проведение анестезии
<b>Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода</b>									
4.1	Прогестерон		Интравагинально, перорально	200	3		12000	мг	Поддержка лютеиновой фазы
4.2	Дидрогестерон		Интравагинально, перорально	10	3	20	600	мг	Поддержка лютеиновой фазы

\*Лекарственные препараты, используемые в настоящей клинической апробации, будут использованы строго согласно инструкции производителя (в том числе способ введения), применение ЛС должно быть обосновано клинической ситуацией в истории болезни лечащим врачом. Лекарственные препараты группы G03GA Гонадотропины будут 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.

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
<b>Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование</b>			
1.1	180490 Набор для гинекологического исследования	4 шт	Инструментарий для гинекологического осмотра
<b>Этап 2. Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение</b>			
2.1	245180 Игла для аспирации ооцитов для ЭКО, одноразового использования	1 шт	Инструментарий для забора ооцит-кумулюсных комплексов для оплодотворения при трансвагинальной пункции фолликулов под общим наркозом
2.2	275260 Пробирка центрифужная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Инструментарий для сбора фолликулярной жидкости и эякулята для оценки параметров сперматогенеза
2.3	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	10 шт	Сбор и оценка ооцит-кумулюсных комплексов. Предварительное инкубирование ооцит-кумулюсных комплексов перед оплодотворением, удаление клеток кумулюса для оценки степени зрелости ооцита и проведения ИКСИ. Чашка Петри для проведения оплодотворения методом ИКСИ, чашка Петри для культивирования зигот и эмбрионов, разрешенная для ЭКО.
2.4	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Инструментарий для микроманипуляций с половыми клетками: иглы, удерживающие ооцит, иглы для манипуляций со сперматозоидом во время оплодотворения ИКСИ
2.5	217420 Среда для ЭКО	30 мл	Среды культуральные для подготовки половых клеток к оплодотворению,

			для процедуры оплодотворения и последующего культивирования эмбрионов человека
2.6	124540 Микropипетка механическая	5 шт	Инструментарий для манипуляций с эмбрионами человека при оплодотворении и культивировании
<b>Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода</b>			
3.1	217420 Среда для ЭКО	1 наб	Набор для культивирования эмбрионов до переноса в полость матки
3.2	124540 Микropипетка механическая	1 шт	Манипуляции с эмбрионами человека при переносе в полость матки
3.3	275350 Набор для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	2 наб	Среды для криоконсервации эмбрионов человека методом витрификации
3.4	275370 Носитель для витрификации для вспомогательных репродуктивных технологий	8 шт	Крионосители для замораживания эмбрионов методом витрификации для последующего хранения в условиях жидкого азота
3.5	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2 шт	Чашка Петри для культивирования эмбрионов перед переносом в полость матки
3.6	275360 Катетер/набор для вспомогательных репродуктивных технологий	1 шт	Катетер для переноса эмбриона в полость матки

### Иное

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество использованных медицинских изделий	Цель применения
1	Жидкий азот	5 л	Витрификация эмбрионов человека

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности

- Частота наступления клинической беременности у супружеских пар в программе лечения бесплодия методами ВРТ на 21-й день после переноса эмбриона в полость матки по результатам УЗ-диагностики.

## 20. Перечень критериев дополнительной ценности

- Число зигот на 1-е сутки культивирования.
- Частота дегенерации ооцитов человека.

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

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

Показатели эффективности	Методы оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Частота наступления клинической беременности	Расчет показателя согласно формуле (число беременностей УЗИ)/ЕТ	Не менее 30%	День 35-й после переноса эмбриона в полость матки.
Доля случаев дегенерации ооцитов	Расчет показателя согласно формуле: (число случаев дегенерации)/число зрелых ооцитов МП	Не более 10%	На следующий день после оплодотворения, день 1

## VIII. Статистика

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

База данных будет сделана в формате Excel и импортирована в статистическую программу для дальнейшей обработки данных. Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных явится число наблюдений (n), среднее, стандартное отклонение (SD), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. При анализе соответствия распределений количественных признаков нормальному закону будет применяться критерий Шапиро-Уилка. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами значений этих признаков. Для

сравнения несвязанных выборок по количественным и порядковым признакам будет применяться тест Манна-Уитни или t-тест (в случае нормальных распределений в каждой из сравниваемых групп и с учетом равенства/неравенства дисперсий), при необходимости - непараметрический дисперсионный анализ по Краскел-Уоллису, для сравнения связанных групп - тест Вилкоксона и дисперсионный анализ по Фридмену. Сравнение групп по качественным признакам будет проводиться с использованием теста Хи-квадрат, точного критерия Фишера и критерия МакНемара. В случае необходимости будет проведен анализ в подгруппах, результаты которого могут свидетельствовать о различной величине эффекта от лечения в зависимости от различных независимых переменных. При достаточной частоте наблюдаемых исходов может быть проведен многомерный (логистический регрессионный) анализ влияния независимых признаков на возникновение первичных и вторичных исходов. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, устанавливается на уровне 0,05. В случае необходимости будет применяться поправка Бонферрони. Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 90% доверительные интервалы.

**23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медпомощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.**

Расчет выборки был произведен на основании данных о частоте наступления клинических беременностей у супружеских пар с мужским фактором бесплодия с использованием рекомендованного онлайн-калькулятора.

$\Delta$  приняли равной 5%. Допустимый уровень ошибки 1 рода (альфа-ошибки) 0,05, ошибки 2 рода (бета-ошибки) 0,2. Уровень статистической мощности, связанной с ошибкой 2 рода – 0,8. Ожидаемый размер эффекта между группой КА и группой сравнения не менее 5%. Итого:  $n=384,16 \rightarrow 385$  человек. Данные о пациентках с мужским фактором бесплодия в анамнезе в группе сравнения будут выделены из архивного материала отделения ВРТ.

На 2022 год планируется проведение программ лечения бесплодия в рамках клинической апробации у 150 супружеских пар, 2023 г. — 150 супружеских пар; 2024 г. — 85 супружеские пары.

## **IX. Нормативы финансовых затрат**

## 24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13.08.2015 г. №556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

## 25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации на 1 случай, который включает:

- перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источники сведений о стоимости
<b>Этап 1. Отбор пациентов и включение в исследование</b>						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	4	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.2	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	3	1	6000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
1.3	Стимуляция суперовуляции	11500	1	1	11500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
<b>Этап 2: Трансвагинальная пункция, получение ооцитов, оплодотворение</b>						
2.1	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
2.2	Тотальная внутривенная анестезия	625	1	1	625	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.3	Трансвагинальная пункция фолликулов яичников	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.4	Идентификация и оценка зрелости ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.5	Микроскопическое исследование спермы	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.6	Экстракорпоральное оплодотворение ооцитов	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.7	Обработка спермы для проведения процедуры экстракорпорального оплодотворения	12000	1	1	12000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.8	Введение сперматозоида в ооцит	40000	1	1	40000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
2.9	Культивирование эмбрионов	25000	1	1	25000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
<b>Этап 3: Перенос эмбрионов в полость матки. Витрификация оставшихся эмбрионов. Поддержка посттрансферного периода</b>						
3.1	Криоконсервация	7000	8	1	56000	Прейскурант цен ФГБУ



№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источники сведений о стоимости
	эмбрионов на индивидуальных носителях					"НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.2	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	3500	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.3	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	3500	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
3.4	Внутриматочное введение эмбриона	15000	1	1	15000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
<b>Этап 4: Оценка наступления биохимической беременности</b>						
5.1	Исследование уровня хорионического гонадотропина (свободная бета-субъединица) в сыворотке крови	950	1	1	950	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
<b>Этап 5: Оценка наступления клинической беременности</b>						
6.1	УЗ исследование матки и придатков трансвагинальное	2000	1	1	2000	Прейскурант цен ФГБУ "НМИЦ АГП им. ак. В.И. Кулакова" МЗ РФ
<b>ИТОГО</b>					<b>232 700 руб</b>	

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

Расчет выполнен по модели пациентки «Женщина, 35 лет, сохраненный овариальный резерв, первичное бесплодие, обусловленное мужским фактором, связанным с нарушениями сперматогенеза»

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Фоллитропин альфа + Лутропин альфа	2610,00	10	26100	1	26100	Сведения из реестра контрактов
2	Цетрореликс	9304,75	4	37219	1	37219	Сведения из реестра контрактов
3	Трипторелин	411,71	35	14409,85	1	14409,85	Сведения из реестра контрактов
4	Гонадотропин хорионический	2805,00	2	5610	1	5610	Сведения из реестра контрактов
5	Хориогонадотропин альфа	3 240,00	1	3 240,00	1	3 240,00	Сведения из реестра контрактов
6	Пропофол	519,70	1	519,70	1	519,70	Сведения из реестра контрактов
7	Фентанил	220,00	1	220,00	1	220,00	Сведения из реестра контрактов
8	Кетамин	184,80	1	184,80	1	184,80	Сведения из реестра контрактов
9	Прогестерон	28,6	60	1716,00	1	1716,00	Сведения из реестра контрактов

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
							ов
10	Дидрогестерон	26,26	20	525,2	1	525,2	Сведения из реестра контрактов
<b>ИТОГО</b>							<b>89 744,55</b>

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

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

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Стоимость 1 единицы	Количество	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на медицинское изделие, руб.	Источник сведений о стоимости
1	275400 Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий	2430	2	1	4860,00	Сведения из реестра контрактов
2	275310 Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий	3673,56	2	1	7347,12	Сведения из реестра контрактов
3	217420 Среда для ЭКО	1102,5	25 мл	1	11025	Сведения из реестра контрактов
<b>ИТОГО</b>						<b>23 232,12</b>

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 345,6 тыс. рублей. Планируемое количество случаев апробации (для обеспечения

статистически значимой разницы) — 385 супружеских пар. Общая стоимость апробации составит 133 056,0 тыс. рублей.

№ п/п	Наименование расходов	Стоимость, тыс. руб.
<b>Стандарт лечения бесплодия методами ВРТ</b>		
1	Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда	133,8
2	Расходы на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий), используемых в рамках реализации протокола клинической апробации	186,5
3	Расходы на оплату услуг, предоставляемых на договорной основе, связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации на одного пациента	0,0
4	Расходы на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт и т.д.)	25,3
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	17,9
<b>ИТОГО</b>		<b>345,6</b>

Год реализации Протокола КА	Количество пациентов	Сумма (тыс. руб.)
2022	150	51 840,0
2023	150	51 840,0
2024	85	29 376,0
<b>Итого:</b>		<b>133 056,0</b>

Директор

Г.Т. Сухих



## Заявление

### о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д.4.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+ 7-495-4384977, +7-495-4388507 va_klimov@oparina4.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезо-интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ИКСИ)
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	385

#### Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 27 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

Г.Т. Сухих

«\_\_» февраля 2022 г.

М.П.

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА  
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

*«Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезоинтрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ИКСИ)»*

Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезоинтрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ИКСИ).

Дата трансвагинальной пункции	
Дата рождения женщины	
Дата рождения мужчины	

**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 полученных зрелых ооцитов (стадия МII)	
--	--

**Характеристика эмбриогенеза**

Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения (2PN2PB)	
<b>День 5. Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-6 сутки культивирования (суммарно)</b>	
Число бластоцист класса AA	
Число бластоцист класса AB, BA	
Число бластоцист класса BB	
Число эмбрионов, остановившихся в развитии на ранних этапах эмбриогенеза (в том числе бластоцист CC, BC, CB)	

**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
- 9 - Абсолютная анеуплоидия эмбрионов

### Результат участия пациентов в клинической апробации

- Проведен 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 «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России дает согласие на опубликование данных протокола клинической апробации «Протокол клинической апробации метода лечения бесплодия, вызванного нарушениями сперматогенеза (N97.4), в программах вспомогательных репродуктивных технологий с помощью пьезоинтрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (пьезо-ИКСИ) по сравнению со стандартной интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида в ооцит (ИКСИ)» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор



Г.Т. Сухих

«\_\_\_» февраля 2022 г