

## Заявление

### О рассмотрении протокола клинической апробации

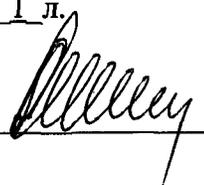
|    |  |  |
|----|--|--|
| 1. | Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации | Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации<br><br>(Клиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)   |
| 2. | Адрес места нахождения организации   | 350063 Краснодарский край, г. Краснодар, ул. Седина, 4<br>(350010 г. Краснодар, ул. Зиповская, 4/1)  |
| 3. | Контактные телефоны и адреса электронной почты   | Афоница Вера Владимировна<br><br>+79531009342<br><br>ermilovavera@mail.ru  |
| 4. | Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации  | «Метод селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у мужчин до 35 лет с мужским бесплодием (код МКБ – N96) и неудачными попытками при проведении ЭКО у пациенток до 35 лет в анамнезе, по сравнению с селекцией сперматозоидов градиентным центрифугированием, в целях повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий» |
| 5. | Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации  | 127  |

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 34 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 5 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.



Подпись руководителя организации: Ректор



Алексеев С.Н.

\_\_\_\_\_ 2024г

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

**«Метод селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у мужчин до 35 лет с мужским бесплодием (код МКБ – N96) и неудачными попытками при проведении ЭКО у пациенток до 35 лет в анамнезе, по сравнению с селекцией сперматозоидов градиентным центрифугированием, в целях повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий»**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).

**«Метод селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у мужчин до 35 лет с мужским бесплодием (код МКБ – N96) и неудачными попытками при проведении ЭКО у пациенток до 35 лет в анамнезе»**

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, 350063 ул. Митрофана Седина, 4 (структурное подразделение – Клиника ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, г. Краснодар 350010, ул. Зиповская, 4/1, тел/факс(861)257-05-09, e-mail: [klinika@bagk-med.ru](mailto:klinika@bagk-med.ru)).

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

*Чабанец Елена Алексеевна* – главный врач Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

*Баклакова Алиса Антиноевна* – врач акушер-гинеколог, заведующая дневным стационаром вспомогательных репродуктивных технологий Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

*Трунян Давид Гегамович* – эмбриолог дневного стационара вспомогательных репродуктивных технологий Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

*Малько Анна Владимировна* – эмбриолог дневного стационара вспомогательных репродуктивных технологий Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

*Афонина Вера Владимировна* – эмбриолог дневного стационара вспомогательных репродуктивных технологий Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России;

## II. Обоснование клинической апробации метода

### 4. Аннотация метода.

| Параметр  | Значение/описание   |
|---|---|
| Цель внедрения метода   | Практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у мужчин до 35 лет с мужским бесплодием (код МКБ – N96) и неудачными попытками при проведении ЭКО у пациенток до 35 лет в анамнезе, улучшение исходов программ вспомогательных репродуктивных технологий  |
| Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/ диагностику/ лечение/ реабилитацию которого направлен метод | Мужское бесплодие (код МКБ – N96)   |
| Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода  | Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 35 лет  |
| Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения  | <p>В лечении тяжелых форм мужского бесплодия, метод ИКСИ продемонстрировал не плохие показатели частоты беременности и имплантации, однако частота оплодотворения при ИКСИ составляет только 40-70% на один ооцит [1].</p> <p>Одним из новых разработок в технологии преодоления мужского бесплодия является микрофлюидика, которая имитирует естественную биофизическую и биохимическую среду и обеспечивает более физиологичный отбор сперматозоидов у пациентов, по сравнению с рутинным методом обработки спермы при ИКСИ.</p> <p>Методика апробации подразумевает использование микрофлюидных чипов для отбора сперматозоидов методом оплодотворения ИКСИ у пациенток с низким процентом оплодотворения методом ИКСИ в предыдущих попытках ЭКО.</p> <p>Данный метод увеличивает процент правильно оплодотворенных ооцитов и частоту наступления беременности при малом проценте оплодотворения в предыдущих попытках ЭКО. Поэтому, апробируемый метод имеет преимущества перед стандартным методом</p> |

| Параметр  | Значение/описание  |
|---|--|
|   | <p>оплодотворения ИКСИ у пациенток с малым процентом оплодотворения в предыдущих попытках ЭКО.<br/>         Это процедура с высокой клинической применимостью и повторяемостью. Метод не требует применения дополнительного оборудования. Так же не требуется наличие специальных навыков у эмбриологов.</p>   |
| <p>Форма оказания медицинской помощи с применением метода</p>   | <p>Плановая медицинская помощь</p>   |
| <p>Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода</p>   | <p>Специализированная медицинская помощь</p>   |
| <p>Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода</p>  | <p>Дневной стационар, амбулаторно</p>  |
| <p>Название метода, предложенного для сравнительного анализа</p>  | <p>Метод селекции сперматозоидов градиентным центрифугированием при проведении оплодотворения методом ИКСИ.</p>  |
| <p>Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа</p>   | <p>Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 35 лет</p>  |
| <p>Краткое описание метода, предложенного для сравнительного анализа (фактические данные по частоте применения, вид, форма, условия оказания медицинской помощи, источники финансирования, ссылки на действительные клинические рекомендации, в которых рекомендуется метод сравнения, преимущества и недостатки по сравнению с методом КА)</p> | <p>Метод стандартной селекции сперматозоидов подразумевает обработку эякулята методом центрифугирования в прерывистых градиентах плотности [2]. Отбор сперматозоидов для оплодотворения методом ИКСИ производится визуально, по морфологическим признакам под стандартными увеличениями микроскопа. Это является рутинным методом селекции сперматозоидов и применяется при проведении оплодотворения методом ИКСИ.</p> <p>Недостатки стандартного метода центрифугирования эякулята в градиентах плотности заключаются в том, что обычное определение качества спермы не отражает патологических изменений сперматозоидов – у некоторых пациентов он приводит к повреждению ДНК [2]. А также он более длительный по времени.</p> <p>Метод утвержден Клиническими рекомендациями «Мужское бесплодие», направленными письмом Минздрава РФ от 21 мая 2021 года.</p> <p>Метод является безопасным, частота осложнений не увеличивается.</p> |

| Параметр | Значение/описание  |
|----------|--|
|          | Вид – специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации.<br>Форма – плановая медицинская помощь.<br>Условия – амбулаторно, дневной стационар. |

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

| Параметр  | Значение/описание  | Номер источника информации в списке литературы (при необходимости) |
|---|--|--|
| Распространенность в РФ заболевания (состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения | Актуальность лечения мужского фактора бесплодия в настоящее время не вызывает сомнения. Эпидемиологические данные о распространении мужского бесплодия угрожающие. По данным с 1990 по 2017 распространенность мужского бесплодия ежегодно увеличивалось на 0,291% [3].<br>На сегодняшний день, на территории Российской Федерации мужское бесплодие составляет 50% всех супружеских пар, которые обратились в центры ВРТ [4].<br>За 18 лет с 2000 по 2018 годы в РФ отмечено увеличение в 2,1 раза общего количества зарегистрированных мужчин с бесплодием с 22348 до 47886 [5]. | [3 – 6]  |
| Заболеваемость в РФ (по заболеванию(состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения  | Уровень распространения бесплодия в настоящее время составляет 17,2 – 24% среди супружеских пар.   | [7]  |
| Смертность в РФ от заболевания(состояния) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения       | нет  |  |
| Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию (состоянию), на 10 тыс. населения  | нет  |  |

| Параметр   | Значение/описание   | Номер источника информации в списке литературы (при необходимости) |
|--|---|--|
| Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии  | нет   |  |
| Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящие в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание) | Метод ИКСИ введение сперматозоида в ооцит (A11.30.012) – один из способов оплодотворения, при котором визуально отбирается сперматозоид и с помощью микроинструментов вводится в ооцит. Затем без дополнительных манипуляций помещается в чашку с культуральной средой.   | [5]  |
| Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации            | По данным Регистра ВРТ РАРЧ в 2020 году в российских центрах доля ИКСИ составила 30,6% от всех циклов. В соответствии с Рекомендациями РАРЧ достаточный уровень получения бластоцист составляет не менее 40%, а процент бластоцист хорошего качества не менее 30%.<br>Стремление увеличить эти показатели требует постоянного поиска новых способов увеличения процента оплодотворенных ооцитов, который влияет, в том числе, и на увеличения частоты наступления беременности. Ожидается, что предлагаемый метод улучшит эти показатели.   | [6;7]  |
| Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации Метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты   | Организационные аспекты: Апробируемый метод может быть введен в клинические рекомендации по лечению бесплодия.<br>Клинические аспекты: предполагается, что метод, предлагаемый для апробации, способствует улучшению исходов программ лечения бесплодия методами ВРТ. Установлено, что с помощью данного метода увеличивается количество бластоцист отличного качества до 48,3%[8].<br>Экономические аспекты: при проведении лечения апробируемым методом увеличивается количество применяемых расходных материалов, однако данный метод предполагает уменьшение затрат на проведение | [8]  |

| Параметр | Значение/описание   | Номер источника информации в списке литературы (при необходимости) |
|----------|---|--|
|          | циклов ЭКО на одну пациентку, так как предполагается уменьшение количества попыток ЭКО для наступления беременности из-за увеличения процента наступления беременности.<br>Недостатки метода: метод незначительно увеличивает финансовые затраты. |  |

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

| Параметр  | Значение/описание   | Номер источника информации в списке литературы (при необходимости) |
|---|---|--|
| Название предлагаемого метода   | Метод селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у мужчин до 35 лет с мужским бесплодием (код МКБ – N96) и неудачными попытками при проведении ЭКО у пациенток до 35 лет в анамнезе  |  |
| Страна-разработчик метода   | Метод обработки спермы в микрофлюидных чипах разрабатывался исследователями из разных стран. Это международное направление исследований, которое получило вклад от ученых и лабораторий в разных странах. (США, Великобритания, Швейцария, Германия).   |  |
| История создания метода (коротко), с указанием ссылок на научные публикации | История создания метода применения обработки сперматозоидов в микрофлюидных чипах началась в 1990-г годы: первоначально основной фокус был на разработке методов для сортировки сперматозоидов и анализа их параметров [9 – 17].<br>В 2000-е годы микрофлюидные чипы стали широко использоваться в исследованиях и клинической практике для обработки спермы и выбора сперматозоидов [18]. Были разработаны различные методы сортировки, включая гравитационные [19], электрофоретические [20] и гидродинамические методы [21].<br>В последние годы методы микрофлюидных чипов для обработки спермы стали более точными и | [9 – 23]   |

| Параметр  | Значение/описание   | Номер источника информации в списке литературы (при необходимости) |
|---|---|--|
|   | <p>эффективными. Были разработаны новые технологии для анализа и выбора сперматозоидов, такие как методы на основе оптической сортировки и методы на основе микромагнитных частиц [22; 23].</p> <p>На сегодняшний день метод микрофлюидных чипов становится все более распространенным и применяется в клинической практике для различных целей, включая искусственное оплодотворение, <i>in vitro</i>-оплодотворение и исследования в области репродуктивной медицины.</p> <p>С помощью микрофлюидных чипов улучшаются точность, эффективность и скорость обработки спермы, что имеет важное значение для пар, сталкивающихся с проблемами бесплодия и нуждающихся в помощи репродуктивной медицины.</p> |  |
| <p>Широта использования метода на сегодняшний день, включая использование в других странах (фактические данные по внедрению метода в клиническую практику).</p> | <p>Метод микрофлюидных чипов для обработки спермы на сегодняшний день находится в активной стадии исследований и разработок, и его применение в клинической практике ограничено.</p> <p>По данным базы данных ClinicalTrials.gov, на 20 августа 2023 года было проведено 11 клинических исследований: В США и Турции по три, Бельгии и Китае по два, а также одно в Канаде [27].</p>  | <p>[27]</p>  |
| <p>Основные преимущества метода КА по сравнению с текущей практикой в РФ</p>  | <p>Использование метода микрофлюидных чипов для обработки спермы имеет несколько преимуществ по сравнению с текущей практикой в РФ.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Автоматизация и контроль: Микрофлюидные чипы позволяют автоматизировать процесс обработки спермы, что обеспечивает более точный и повторяемый контроль над процедурой. Это позволяет снизить влияние человеческого фактора и обеспечить более надежные результаты.</li> <li>2. Минимальный расход реагентов: Микрофлюидные чипы обычно требуют меньшее количество</li> </ol>  |  |

| Параметр  | Значение/описание  | Номер источника информации в списке литературы (при необходимости) |
|---|--|--|
|   | <p>реагентов по сравнению с методом градиентов, который чаще всего используется в стандартной практике. Это позволяет снизить затраты на реагенты и уменьшить объемы образцов, что особенно важно при работе с ограниченным количеством спермы.</p> <p>3. Высокая разделительная способность: микрофлюидные чипы обеспечивают высокую разделительную способность и эффективность обработки спермы. Они могут эффективно разделять сперматозоиды на основе их физических свойств, таких как размер, форма, подвижность и концентрация. Это позволяет более точно отбирать и выбирать сперматозоиды с нужными характеристиками.</p> <p>4. Минимальные повреждения сперматозоидов: микрофлюидные чипы обеспечивают более мягкую и контролируемую обработку спермы, что снижает риск повреждения сперматозоидов.</p> |  |
| Возможные недостатки метода КА по сравнению с текущей практикой | Метод незначительно увеличивает финансовые затраты на приобретение расходных материалов – микрофлюидных чипов.   |  |

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

Сам метод потенциального риска для пациента не несет, все известные и потенциальные риски применения метода для пациентов и прогнозируемые осложнения связаны с осуществлением программы ЭКО. В процессе сбора анамнеза и проведения процедуры указанные риски будут сведены к минимуму.

| Наименование прогнозируемого осложнения    | Возможная степень тяжести осложнения | Описание осложнения  | Частота встречаемости осложнения  | Сроки оценки осложнения                          | Метод контроля осложнения  |
|--|--------------------------------------|--|---|--|--|
| 1. Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ). | Легкой, средней, тяжелой степени.    | СГЯ – системное заболевание, развивающееся в результате активации продукции вазоактивных медиаторов яичниками на | Частота встречаемости умеренных и тяжелых форм составляет от 1 до 5% всех программ ВРТ. | Овариальная стимуляция, пост-трансферный период. | Ультразвуковое исследование, гормональный мониторинг, динамический контроль за |

| Наименование прогнозируемого осложнения                   | Возможная степень тяжести осложнения  | Описание осложнения   | Частота встречаемости осложнения            | Сроки оценки осложнения                | Метод контроля осложнения  |
|---|---|---|---|--|--|
|   |   | фоне их стимуляции  |   |  | состоянием пациентки.  |
| 2.Кровотечения, связанные с пункцией фолликулов яичников. | Степень тяжести: наружное кровотечение из стенки влагалища, внутрибрюшное кровотечение в результате травмы сосудов яичника или ранения крупных сосудов. | Кровотечения – выход крови за пределы сосудистого русла в окружающую среду, полость тела или просвет полого органа.                 | Частота встречаемости – 0,14%.              | Во время ТВП и через 2 часа после ТВП. | Ультразвуковое исследование, динамический контроль показателей крови (коагулограмма и общий анализ крови). |
| 3.Аллергические реакции на применяемые препараты          | Местные реакции (покраснения, отек, зуд в области инъекции), генерализованные формы (анафилактический шок, отек Квинке).                                | Это типовой иммунопатологический процесс, выраженный в сверхчувствительности иммунной системы организма при воздействии аллергенов. | Частота встречаемости – относительно редко. | Все этапы протокола ЭКО.               | Динамическое наблюдение за состоянием пациента.  |
| 4.Инфекционные осложнения.                                | Обострение хронического воспаления придатков матки, пельвиоперитонит.   | Инфекционные осложнения в программах ВРТ чаще всего ассоциируются с пункцией фолликулов яичника.                                    | Частота встречаемости – 0,02 – 1,5%.        | Период после проведения ТВП.           | Динамическое наблюдение за состоянием пациента, общеклинический анализ крови.                              |

| Наименование прогнозируемого осложнения        | Возможная степень тяжести осложнения | Описание осложнения   | Частота встречаемости осложнения  | Сроки оценки осложнения   | Метод контроля осложнения                       |
|--|--------------------------------------|---|---|---|---|
| 5.Перекрут яичника.                            |                                      | При перекруте яичника в следствии нарушения кровоснабжения возникают кровоизлияния в яичник, его отек, и, как результат этого, еще большее увеличение его размеров, некроз тканей.  | Частота встречаемости – 0,08 – 0,13%.   | Перекрут яичника может произойти как через 2-3 недели после проведения стимуляции яичников, так и в течении I и в начале II триместра беременности, наступившей после применения ВРТ. | Динамическое наблюдение за состоянием пациента. |
| 6.Внематочная и гетеротопическая беременность. |                                      | Случаи имплантации и развития плодного яйца вне полости матки: в маточной трубе, яичнике, брюшной полости, шейке матки. Возможно сочетание разных локализаций плодного яйца, например, в полости матки и маточной трубе –гетеротопическая беременность. | Частота встречаемости – 2,5%.   | Посттрансферный период  | Ультразвуковая диагностика.                     |
| 7.Многоплодная беременность.                   |                                      | Беременность несколькими плодами.   | Частота встречаемости – 19,7% от всех родов (стимулированные циклы ЭКО) и 15,2% от всех родов (после преноса криоконсервированных эмбрионов). | Через 21 день после переноса эмбрионов.   | Ультразвуковая диагностика.                     |

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. ESHRE Special Interest Group of Embryology and Alpha Scientists in Reproductive Medicine. Electronic address: coticchio.biogenesi@grupposandonato.it. The Vienna consensus: report of an expert meeting on the development of ART laboratory performance indicators. *Reprod Biomed Online*. 2017 Nov;35(5):494-510. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.06.015. Epub 2017 Aug 4. PMID: 28784335, **IF=59,102**

2. Лабораторное руководство ВОЗ по исследованию и обработке эякулята человека, шестое издание [WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, sixth edition]. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2023 г.

3. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arafa M, Panner Selvam MK, Shah R. Male infertility. *Lancet*. 2021 Jan 23;397(10271):319-333. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33308486, **IF=60,3**

4. 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**

5. 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 DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-4-4-12, **IF=0,519**

6. Клинические рекомендации «Женское бесплодие» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, 2021г.

7. Регистр ВРТ РАРЧ за 2020 год.

8. Yetkinel S, Kilicdag EB, Aytac PC, Haydardedeoglu B, Simsek E, Cok T. Effects of the microfluidic chip technique in sperm selection for intracytoplasmic sperm injection for unexplained infertility: a prospective, randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Mar;36(3):403-409. doi: 10.1007/s10815-018-1375-2. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30542782; PMCID: PMC6439003. **IF=2,82**

9. «История развития вспомогательных репродуктивных технологий при мужском бесплодии» Громенко Д.Д., Гимазиева А.И., Бердигулова Э.Ф., Даутбаев Д.Г. В сборнике: *Инновационный дискурс развития современной науки и технологий. сборник статей IV Международной научно-практической конференции*. Петрозаводск, 2022. С. 15-22.

10. C. T. Culbertson, M. T. McLean, and J. Wang, "A microfabricated device for the study of the chemotactic response of human spermatozoa," *Fertil Steril*, 1996, 66, 4, 632-636. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58692-5, **IF=6,7**

11. H. G. Craighead, "Microstructures for particle manipulation and separation," *J Vac Sci Technol A*, 1998, 16, 5, 2740-2746. DOI: 10.1116/1.581059, **IF= 1.675**

12. S. W. Pang, T. A. Rademaker, and L. P. Lee, "A microfluidic device for practical label-free CD4+ T cell counting of HIV-infected subjects," *Lab Chip*, 2007, 7, 11, 1368-1373. DOI: 10.1039/B708319D, **IF=6,766**

13. J. Berthier, C. Silberzan, and E. D. Sackmann, "From tissue differentiation to tissue engineering in microfabricated hydrogels," *Tissue Eng*, 2005, 11, 7-8, 101-109. DOI: 10.1089/ten.2005.11.1011. C. T. Culbertson, M. T. McLean, and J. Wang, "A microfabricated device for the study of the chemotactic response of human spermatozoa," *Fertil Steril*, 1996, 66, 4, 632-636. DOI: 10.1016/S0015-0282(16)58692-5, **IF=6,7**

14. H. G. Craighead, "Microstructures for particle manipulation and separation," *J Vac Sci Technol A*, 1998, 16, 5, 2740-2746. DOI: 10.1116/1.581059, **IF= 1.675**

15. S. W. Pang, T. A. Rademaker, and L. P. Lee, "A microfluidic device for practical label-free CD4+ T cell counting of HIV-infected subjects," *Lab Chip*, 2007, 7, 11, 1368-1373. DOI: 10.1039/B708319D, **IF=6,766**

16. J. Berthier, C. Silberzan, and E. D. Sackmann, "From tissue differentiation to tissue engineering in microfabricated hydrogels," *Tissue Eng*, 2005, 11, 7-8, 101-109. DOI: 10.1089/ten.2005.11.101, **IF=3,41**
17. B. J. Kirby, "Micro- and Nanoscale Fluid Mechanics: Transport in Microfluidic Devices," *Anal. Chem.* 1999, 71, 17, 455A–462A. DOI: 10.1021/ac990815e, **IF=4,51**
18. J. Wang, C. T. Culbertson, and M. T. McLean, "A microfluidic device for continuous sperm sorting based on motility," *Lab Chip*, 1999, 4, 4, 337-341. DOI: 10.1039/A900807E, **IF=6,766**
19. J. Han, D. H. Craighead, and H. G. Craighead, "Separation of long DNA molecules in a microfabricated entropic trap array," *Science*, 1999, 288, 5463, 1026-1029. DOI: 10.1126/science.288.5463.1026, **IF= 9,355**
20. P. Yager, T. Edwards, E. Fu, K. Helton, K. Nelson, M. Tam, S. Weigl, and R. R. Zoval, "Microfluidic diagnostic technologies for global public health," *Nature*, 1999, 442, 7101, 412-418. DOI: 10.1038/nature05064, **IF= 9,290**
21. Whitesides, G. M. (2006). The origins and the future of microfluidics. *Nature*, 442(7101), 368-373. DOI: 10.1038/nature05058, **IF=10,915**
22. T. A. Desai, R. Hansford, M. Ferrari, and M. G. H. Lee, "Microfabricated immunisolating biocapsules," *Biomed Microdevices*, 2000, 2, 1, 11-21. DOI: 10.1023/A:1009926621098, **IF=2.346**
23. J. Wang, C. T. Culbertson, and M. T. McLean, "A microfluidic device for continuous sperm sorting based on motility," *Lab Chip*, 1999, 4, 4, 337-341. DOI: 10.1039/A900807E, **IF=6,766**
24. H. G. Craighead, "Microstructures for particle manipulation and separation," *J Vac Sci Technol A*, 1998, 16, 5, 2740-2746. DOI: 10.1116/1.581059, **IF= 1.675**
25. X. Li, X. Zhang, X. Xu, and Y. Li, "Microfluidic devices for sperm manipulation and sorting: A review," *Micromachines*, 2017, 8, 9, 257. DOI: 10.3390/mi8090257, **IF=2,222**
26. N. F. Nowroozi, M. H. Shirazi, and S. M. Ghoreishi, "Sperm sorting: A review of the existing methods and recent advances," *Bioimpacts*, 2016, 6, 4, 225-236. DOI: 10.15171/bi.2016.29, **IF=13,33**
27. URL: <https://clinicaltrials.gov/> (Дата обращения: 25.08.2023)
28. Agarwal, A.; Baskaran, S.; Parekh, N.; Cho, C.-L.; Henkel, R.; Vij, S.; Arafa, M.; Panner Selvam, M.K.; Shah, R. Male infertility. *Lancet* 2021, 397, 319–333, **IF= 202,731**
29. Cardona Barberán, A.; Boel, A.; Vanden Meerschaut, F.; Stoop, D.; Heindryckx, B. Diagnosis and Treatment of Male Infertility-Related Fertilization Failure. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3899, **IF=3,929**
30. Simopoulou, M.; Gkoles, L.; Bakas, P.; Giannelou, P.; Kalampokas, T.; Pantos, K.; Koutsilieris, M. Improving ICSI: A review from the spermatozoon perspective. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2016, 62, 359–371, **IF=1,308**
31. Vander Borcht, M.; Wyns, C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin. Biochem.* 2018, 62, 2–10, **IF=2,430**
32. Levine, H.; Jorgensen, N.; Martino-Andrade, A.; Mendiola, J.; Weksler-Derri, D.; Mindlis, I.; Pinotti, R.; Swan, S.H. Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis. *Hum. Reprod. Update* 2017, 23, 646–659, **IF=4,818**
33. Nilsson, E.E.; Sadler-Riggleman, I.; Skinner, M.K. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of disease. *Environ. Epigenet.* 2018, 4, dvy016, **IF=3,23**
34. Tasoglu S., Safaee H., Zhang X., Kingsley J.L., Catalano P.N., Gurkan U.A., Nureddin A., Kayaalp E., Anchan R.M., Maas R.L., et al. Exhaustion of racing sperm in nature-mimicking microfluidic channels during sorting. *Small.* 2013;9:3374–3384, **IF=7,514**
35. Quinn M.M., Jalalian L., Ribeiro S., Ona K., Demirci U., Cedars M.I., Rosen M.P. Microfluidic sorting selects sperm for clinical use with reduced DNA damage compared to density gradient centrifugation with swim-up in split semen samples. *Hum. Reprod.* 2018;33:1388–1393, **IF=5,506**
36. Asghar W., Velasco V., Kingsley J.L., Shoukat M.S., Shafiee H., Anchan R.M., Mutter G.L., Tüzel E., Demirci U. Selection of functional human sperm with higher DNA integrity and fewer reactive oxygen species. *Adv. Healthc. Mater.* 2014;3:1671–1679, **IF=5,894**

37. Pujol A., García-Peiró A., Ribas-Maynou J., Lafuente R., Mataró D., Vassena R. A microfluidic sperm-sorting device reduces the proportion of sperm with double-stranded DNA fragmentation. *Zygote FirstView*. 2021;27, *IF=1,818*  
Anbari F., Khalili M.A., Sultan Ahamed A.M., Mangoli E., Nabi A., Dehghanpour F., Sabour M. Microfluidic sperm selection yields higher sperm quality compared to conventional method in ICSI program: A pilot study. *Syst. Biol. Reprod. Med*. 2021;67, *IF=2,794*.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии:

- протоколом клинической апробации;
- приказом Минздрава России от 01.04.2016 №200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики»;
- приказом Минздрава России от 19.05.2023г. №245н «Об утверждении Положения об организации 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 20.10.2020 №1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология";
- приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

### III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:

**Цель клинической апробации** – практическое применение разработанного и ранее не применявшегося метода селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у мужчин до 35 лет с мужским бесплодием (код МКБ – N96) и неудачными попытками при проведении ЭКО у пациенток до 35 лет в анамнезе.

#### **Задачи клинической апробации:**

- сравнить безопасность метода селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у пациенток из супружеской пары с партнером, имеющим мужское бесплодие, и метода сравнения – проведения программы вспомогательных репродуктивных технологий с методом стандартного оплодотворения способом ИКСИ с обработкой эякулята в градиентах плотности у пациенток с аналогичным видом бесплодия;
- сравнить клиническую эффективность метода селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у пациенток из супружеской пары с партнером, имеющим мужское бесплодие, и метода сравнения – проведения программы вспомогательных репродуктивных технологий с методом стандартного оплодотворения способом ИКСИ с обработкой эякулята в градиентах плотности у пациенток с аналогичным видом бесплодия;
- сравнить клинико-экономическую эффективность метода селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у у пациенток из супружеской пары с партнером, имеющим мужское бесплодие, и метода сравнения – проведения программы вспомогательных репродуктивных технологий с методом стандартного оплодотворения способом ИКСИ с обработкой эякулята в градиентах плотности у пациенток с аналогичным видом бесплодия.

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Проблема бесплодия становится всё более актуальной: только на мужские факторы приходится 20 – 30 % случаев бесплодия, еще 20% обусловлены, как мужскими, так и женскими факторами [28]. С момента своего появления в начале 1990-х годов интерцитоплазматическая инъекция сперматозоида стала прорывом в лечении мужского бесплодия и позволила значительно увеличить эффективность проведения оплодотворения до 70%. Но при этом полное или практически полное отсутствие оплодотворения происходит в 1-3% циклов ЭКО с оплодотворением методом ИКСИ [29].

Успешный цикл требует высочайшего класса сперматозоидов [30]. Было доказано, что дефекты спермы отрицательно влияют на качество и развитие [31; 32; 33], подчеркивая решающую важность отбора сперматозоидов.

Для эффективной изоляции высокоподвижных и здоровых сперматозоидов было разработано множество микрофлюидных устройств с различными подходами – от пассивной до проточной или химической сортировки. Эти технологии направлены на разработку надежной и точной системы, позволяющей проводить высокопроизводительную функциональную сортировку сперматозоидов, аналогичную естественному процессу отбора сперматозоидов [34]. Было показано, что микрофлюидная техника связана с уменьшением повреждения ДНК и снижением количества реактивных форм кислорода, что улучшает отбор сперматозоидов для использования в ИКСИ [35; 36].

В статье Pujol A. et al. «A microfluidic sperm-sorting device reduces the proportion of sperm with double-stranded DNA fragmentation» сообщалось о значительно меньшей доле сперматозоидов с фрагментацией двухцепочечной ДНК [36].

В исследовании Anbari F. et. al «Microfluidic sperm selection yields higher sperm quality compared to conventional method in ICSI program: A pilot study» анализировались 2 группы: метод микрофлюидной сортировки спермы (MSS) и метод градиентов (контроль), на параметры качества спермы, фрагментацию сперматозоидов. А также сравнивалось развитие эмбрионов и клинические результаты между группами. В группе MSS прогрессивная подвижность и доля сперматозоидов 1 класса морфологии была значительно выше по сравнению с группой контроля (<0,01 и <0,001 соответственно). Также в группе MSS были достигнуты более высокие показатели формирования качественного эмбриона, имплантации и наступления беременности [37].

Из приведенных исследований можно сделать вывод, что метод с применением обработки сперматозоидов в микрофлюидных чипах имеет высокую эффективность, безопасно для будущих детей, позволяет уменьшить суммарное количество попыток ЭКО для получения клинической беременности и может быть внедрен в работу увеличения эффективности программ ВРТ.

12. Описание дизайна клинической апробации, которое должно включать в себя:

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

| № | Параметр                                     |
|---|--|
| 1 | Процент наступления клинической беременности |
|   | Дополнительные:                              |
| 1 | Процент правильно оплодотворенных эмбрионов  |
| 2 | Процент образования бластоцист               |

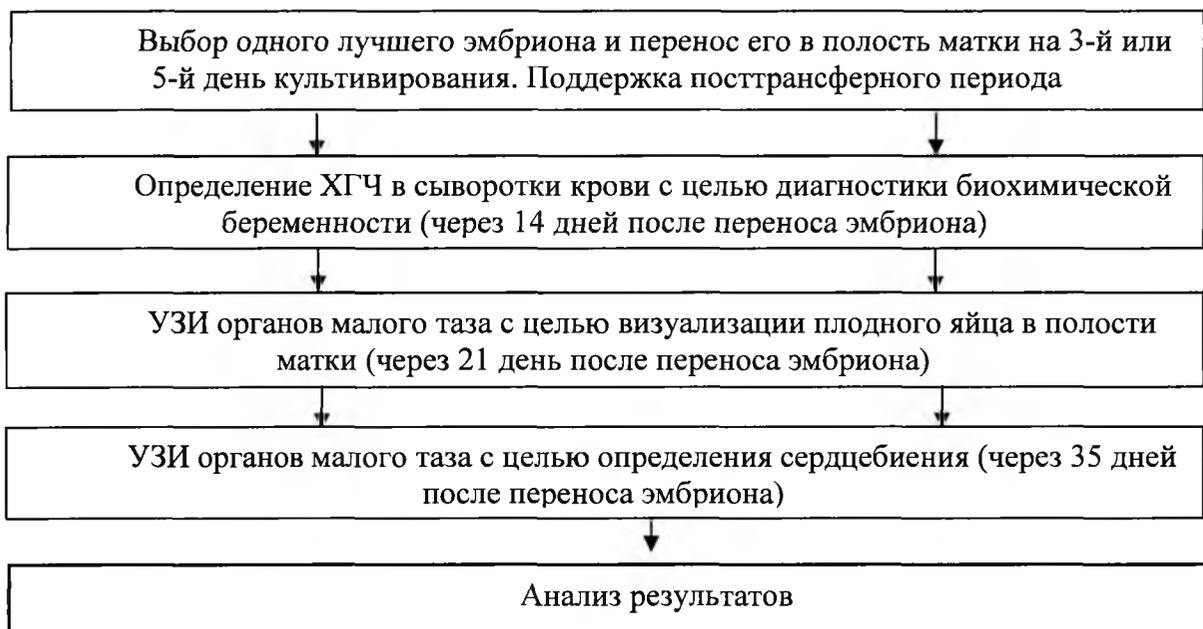
|   |   |
|---|---|
| 3 | Процент эмбрионов хорошего качества, пригодных для переноса в полость матки и криоконсервации |
|---|---|

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

Группа 1 (основная группа) – Пациентки в возрасте от 18 до 35 лет, супруги которых имеют мужское бесплодие и показания для использования вспомогательных репродуктивных технологий. Обработка спермы будет производиться в микрофлюидных чипах, которая будет использована при оплодотворении методом ИКСИ (апробируемый метод).

Группа 2 (контрольная группа) – Пациентки из группы 1 в предыдущих попытках ЭКО. Обработка спермы проводилась методом градиентов, которая была использована при оплодотворении методом ИКСИ (метод сравнения).





### 12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме:

**Этап 1.** Первичное обследование, физикальное обследование, отбор пациентов для включения в программу ЭКО.

**Этап 2.** Стимуляция суперовуляции, трансвагинальная пункция фолликулов.

**Этап 3.** Обработка спермы в микрофлюидных чипах.

**Этап 4.** Оплодотворение методом ИКСИ

**Этап 5.** Выбор одного лучшего эмбриона и перенос его в полость матки на 3-й или 5-й день культивирования. Поддержка посттрансферного периода

**Этап 6.** Диагностика биохимической беременности. Определение ХГЧ в крови пациентки через 14 дней после переноса эмбриона.

**Этап 7.** Диагностика клинической беременности. Визуализация плодного яйца при УЗИ органов малого таза через 21 день после переноса эмбриона.

**Этап 8.** Регистрация сердцебиения по результату УЗИ органов малого таза через 35 дней после переноса эмбриона

**Этап 9.** Сравнение методов и анализ эмбриологических характеристик полученных эмбрионов.

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

Каждая пациентка будет участвовать в клинической апробации с момента включения в протокол ЭКО до момента подтверждения беременности или ее отсутствия. Период наблюдения за одной пациенткой в среднем составляет 40 дней. Минимальный срок наблюдения – 30 дней, максимальный – 60 дней. Срок набора пациентов составляет 3 года.

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

1. Дата подписания информированного согласия на участие в протоколе клинической апробации способа
2. Идентифицирующая информация о пациентке, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания, данные, относящиеся к изучаемой патологии
3. Согласие на участие в клинической апробации

4. Процент правильного (2PN 2PB) оплодотворения ооцитов
5. Количество полученных эмбрионов и их качество на 3й день культивирования
6. Количество полученных эмбрионов и их качество на 5й день культивирования
7. Результат УЗИ органов малого таза через 21 день после переноса эмбрионов
8. Результат УЗИ органов малого таза через 35 день после переноса эмбрионов

**V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации**

13. Критерии включения пациентов.

| Параметр  | Критерий включения пациентов   |
|---|--|
| Наименование заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10 | Мужское бесплодие  |
| Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10          | N96  |
|   | Отсутствие осложнений основного и сопутствующих заболеваний  |
| Пол пациентов   | Мужчины и женщины  |
| Возраст пациентов   | От 18 до 35 лет  |
| Другие дополнительные сведения  | Попытки ЭКО в анамнезе с процентом оплодотворения методом ИКСИ в менее 50%   |
|   | - Присутствие живых сперматозоидов в эякуляте у партнера<br>- Ожидаемое получение при трансвагинальной пункции 2-х и более ооцитов |
|   | Наличие подписанного информированного добровольного согласия на участие в КА   |
|   | Способность участвовать в процедурах Протокола КА  |

14. Критерии невключения пациентов.

| № | Критерий невключения пациентов   |
|---|--|
| 1 | Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания <sup>1</sup> .   |
| 2 | Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту <sup>2</sup> .   |
| 3 | Лица, страдающих психическими расстройствами <sup>3</sup> .  |
| 4 | Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.                                  |
|   | Другие дополнительные сведения<br>- Противопоказания к лечению бесплодия методами ВРТ согласно приложению №2 Приказа Минздрава России №803н от 31.07.2020 «О порядке использования |

|   |
|---|
| <p>вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказания и ограничения к их применению»</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Отсутствие попыток ЭКО в анамнезе с процентом оплодотворения методом ИКСИ менее 50%</li> <li>- Ожидаемое получение при трансвагинальной пункции менее 2-х ооцитов</li> <li>- Отсутствие живых сперматозоидов в эякуляте партнера.</li> </ul> |
|---|

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

| № | Критерий исключения пациентов   | Периодичность оценки критерия |
|---|---|-------------------------------|
| 1 | Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данной апробации со стороны пациентки.             | 1                             |
| 2 | Желание пациентки добровольно прекратить участие в клинической апробации.   | 1                             |
| 3 | Нарушения пациенткой требований, сформулированных согласно протоколу клинической апробации, предъявляемых со стороны организаторов. | 1                             |
| 4 | Возникновение синдрома гиперстимуляции яичников во время протокола стимуляции до проведения трансвагинальной пункции                | 5                             |

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

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма – плановая медицинская помощь

Условия – дневной стационар, амбулаторно

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 13 октября 2017 года № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», Приказа Минздрава России от 30 октября 2012 года №556н «Об утверждении стандарта медицинской помощи при бесплодии с использованием ВРТ», а также Приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 803н "О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению".

| №                        | Код МУ      | Наименование медицинской услуги                                 | Кратность | Цель назначения        |
|--------------------------|-------------|---|-----------|------------------------|
| <b>Амбулаторный этап</b> |             |   |           |                        |
| 1.1                      | В01.047.001 | Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный          | 1         | Обследование пациента. |
| 1.2                      | В01.001.001 | Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный | 3         | Обследование пациента. |
| 1.3                      | В01.053.001 | Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный            | 1         | Обследование пациента. |

| №    | Код МУ                           | Наименование медицинской услуги   | Кратность | Цель назначения        |
|------|----------------------------------|---|-----------|------------------------|
| 1.4  | A09.05.132                       | Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови   | 1         | Обследование пациента. |
| 1.5  | A09.05.225                       | Определение уровня антимюллера гормона в крови  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.6  | A12.20.001                       | Микроскопическое исследование влагалищных мазков  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.7  | A12.05.005                       | Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус фактора  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.8  | A26.06.040                       | Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.9  | A26.06.041                       | Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C Virus) в крови  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.10 | A26.06.049.001                   | Исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.11 | A 26.06.082                      | Определение антител к бледной трепонеме (Treponema pallidum) в крови  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.12 | B03.005.006                      | Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.13 | B03.016.002                      | Общий (клинический) анализ крови  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.14 | B03.016.004                      | Анализ крови биохимический общетерапевтический  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.15 | B03.016.006                      | Общий (клинический) анализ мочи   | 1         | Обследование пациента. |
| 1.16 | A12.21.001                       | Микроскопическое исследование спермы  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.17 | A04.20.001.001                   | Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное  | 3         | Обследование пациента. |
| 1.18 | A05.10.006                       | Регистрация электрокардиограммы   | 1         | Обследование пациента. |
| 1.19 | A04.20.002<br>A06.20.004         | Ультразвуковое исследование молочных желез/ Маммография (женщинам 40 лет и старше)  | 1         | Обследование пациента. |
| 1.20 | A26.06.071.001<br>A26.06.071.002 | Определение иммуноглобулинов класса М и G к вирусу краснухи (Rubella) в крови   | 1         | Обследование пациента. |
| 1.21 | A26.19.031                       | Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium) | 2         | Обследование пациента. |

| №                               | Код МУ          | Наименование медицинской услуги                                      | Кратность | Цель назначения        |
|---------------------------------|-----------------|--|-----------|------------------------|
| 1.22                            | A08.20.017      | Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки               | 1         | Обследование пациента. |
| 1.23                            | A08.20.017.001  | Цитологическое исследование микропрепарата цервикального канала      | 1         | Обследование пациента. |
| 1.24                            | A09.05.090      | Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови             | 1         | Обследование пациента. |
| <b>Этап дневного стационара</b> |                 |  |           |                        |
| 2.1                             | B01.001.001     | Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный      | 8         | Обследование пациента. |
| 2.2                             | B01.003.001     | Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный | 1         |                        |
| 2.3                             | B01.003.004.009 | Тотальная внутривенная анестезия                                     | 1         |                        |
| 2.4                             | A.11.20.055     | Стимуляция суперовуляции   | 1         |                        |
| 2.5                             | A11.20.028      | Культивирование эмбриона   | 1         |                        |
| 2.6                             | A11.20.019      | Получение яйцеклетки   | 1         |                        |
| 2.7                             | A11.30.012      | Введение сперматозоида в ооцит                                       | 1         |                        |
| 2.8                             | A11.20.030      | Внутриматочное введение эмбриона                                     | 1         |                        |
| 2.9                             | A11.20.029      | Вспомогательный хетчинг (рассечение блестящей оболочки) эмбриона     | 0,5       |                        |
| 2.10                            | A04.20.001.001  | Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное       | 7         |                        |

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

| №                               | Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование | Способ введения | Средняя разовая доза | Частота приема в день | Продолжительность приема | Средняя курсовая доза | Единицы измерения дозы | Обоснование назначения                            |
|---------------------------------|---|-----------------|----------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------------|------------------------|---|
| <b>Этап дневного стационара</b> |   |                 |                      |                       |                          |                       |                        |   |
| 1                               | Фоллитропин альфа   | п/к             | 150                  | 1                     | 14 дней                  | 2100                  | МЕ                     | Индукция суперовуляции                            |
| 2                               | Фоллитропин бета  | п/к             | 150                  | 1                     | 14 дней                  | 2100                  | МЕ                     | Индукция суперовуляции                            |
| 3                               | Менотропины   | п/к             | 150                  | 1                     | 14 дней                  | 2100                  | МЕ                     | Индукция суперовуляции                            |
| 4                               | Фоллитропин альфа + Лутропин альфа  | п/к             | 300+<br>150          | 1                     | 14 дней                  | 4200+<br>2100         | МЕ                     | Индукция суперовуляции                            |
| 5                               | Корифоллитропин альфа   | п/к             | 150                  | 1                     | однократно               | 150                   | мкг                    | Индукция суперовуляции                            |
| 6                               | Ганиреликс  | п/к             | 0,25                 | 1                     | 5 дней                   | 1,25                  | мг                     | Ингибирование Преждевременного пикового повышения |

| №                               | Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование | Способ введения | Средняя разовая доза | Частота приема в день | Продолжительность приема         | Средняя курсовая доза | Единицы измерения дозы | Обоснование назначения  |
|---------------------------------|---|-----------------|----------------------|-----------------------|----------------------------------|-----------------------|------------------------|---|
| <b>Этап дневного стационара</b> |   |                 |                      |                       |                                  |                       |                        |   |
|                                 |   |                 |                      |                       |                                  |                       |                        | секреции ЛГ   |
| 7                               | Цетрореликс   | п/к             | 0,25                 | 1                     | 5 дней                           | 1,25                  | мг                     | Ингибирование Преждевременного пикового повышения секреции ЛГ |
| 8                               | Хориогонадотропин альфа   | п/к             | 0,25                 | 1                     | однократно                       | 0,25                  | мг                     | Индукция суперовуляции  |
| 9                               | Пропофол  | в/в             | 200                  | 1                     | двукратно                        | 400                   | мг                     | Проведение анестезии  |
| 10                              | Фентанил  | в/в, в/м        | 0,05                 | 1                     | однократно                       | 0,05                  | мг                     | Проведение анестезии  |
| 11                              | Прогестерон   | Интравагинально | 200                  | 3                     | 14 дней – 12 недель беременности | 8400                  | мг                     | Поддержка лютеиновой фазы                                     |
| 12                              | Натрия хлорид   | Наружное        | 50                   | 1                     | однократно                       |                       | мл                     | Для наружной обработки  |

| №                               | Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам | Количество использованных медицинских изделий | Количество пациентов, получивших назначение |
|---------------------------------|--|---|---|
| <b>Амбулаторный этап</b>        |  |   |   |
| 1.1                             | Перчатки смотровые/процедурные нитриловые, неопудренные, нестерильные, антибактериальные | 15±2  | 1   |
| 1.2                             | Салфетка нетканая, нестерильная  | 10±2  | 1   |
| 1.3                             | Зонд-тампон абсорбирующий, нестерильный  | 3±1   | 1   |
| 1.4                             | Зонд-тампон абсорбирующий, стерильный  | 1   | 1   |
| 1.5                             | Зонд маточный, одноразового использования  | 2   | 1   |
| 1.6                             | Игла для забора крови нестационарная   | 3±1   | 1   |
| 1.7                             | Салфетка антисептическая   | 10  | 1   |
| 1.8                             | Лейкопластырь для кожных покровов, антибактериальный                                     | 1   | 1   |
| <b>Этап дневного стационара</b> |  |   |   |
| 2.1                             | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий, 90x17 мм               | 2   | 1   |
| 2.2                             | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий, 60x15 мм               | 5   | 1   |
| 2.3                             | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий (с центральной лункой)  | 4   | 1   |
| 2.4                             | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий (планшет 4-х луночный)  | 1   | 1   |

|      |   |       |     |
|------|---|-------|-----|
| 2.5  | Пробирка культуральная (круглодонная 14 мл)   | 15    | 1   |
| 2.6  | Пробирка центрифужная для вспомогательных репродуктивных технологий                                       | 3     | 1   |
| 2.7  | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, 140 мкм                                    | 1     | 1   |
| 2.8  | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, 170 мкм                                    | 1     | 1   |
| 2.9  | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, 300 мкм                                    | 1     | 1   |
| 2.10 | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, холдинг                                    | 1     | 1,5 |
| 2.11 | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, ИКСИ                                       | 1     | 1   |
| 2.12 | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, хэтчинг                                    | 1     | 0,5 |
| 2.13 | Пипетка с ручным заполнением  | 7     | 1   |
| 2.14 | Наконечник пипетки, 2 – 10 мкл  | 5     | 1   |
| 2.15 | Наконечник пипетки, 20-100 мкл  | 3     | 1   |
| 2.16 | Шприц общего назначения/в комплекте с иглой, 20 мл  | 4     | 1   |
| 2.17 | Игла для аспирации ооцитов для ЭКО, одноразового использования  | 1     | 1   |
| 2.18 | Катетер/комплект для вспомогательных репродуктивных технологий(Катетер для переноса эмбрионов)            | 4     | 1   |
| 2.19 | Катетер/комплект для вспомогательных репродуктивных технологий (Вакуум-фиксатор для переноса эмбрионов)   | 1     | 1   |
| 2.20 | Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевей, неопудренные, стерильные, не антибактериальные           | 40    | 1   |
| 2.21 | Салфетка марлевая тканая, стерильная  | 5     | 1   |
| 2.22 | Среда для ЭКО, (Масло минеральное для культивирования эмбрионов, мл)                                      | 38    | 1   |
| 2.23 | Среда для ЭКО (Среда с буфером для промывки фолликулов, мл)   | 20    | 1   |
| 2.24 | Среда для ЭКО (Среда с буфером для манипуляций с ооцитами, сперматозоидами и эмбрионами с альбумином, мл) | 16    | 1   |
| 2.25 | Среда для ЭКО (Культуральная среда для оплодотворения ооцитов, мл)  | 5     | 1   |
| 2.26 | Среда для ЭКО (Культуральная среда для культивирования с 1 по 3 сутки, мл)                                | 1     | 1   |
| 2.27 | Среда для ЭКО (Культуральная среда для культивирования с 3 по 5 сутки, мл)                                | 3     | 1   |
| 2.28 | Среда для ЭКО (Среда с поливинилпирролидоном для замедления сперматозоидов, мл)                           | 0,002 | 1   |

|      |  |      |   |
|------|--|------|---|
| 2.29 | Среда для ЭКО (Среда для очистки ооцитов от клеток кумулюса) | 0,05 | 1 |
| 2.30 | Микрожидкостный чип для сортировки сперматозоидов            | 1    | 1 |

## VII. Оценка эффективности метода

### 19. Перечень показателей эффективности.

| Наименование первичного критерия эффективности  |
|---|
| Процент наступления клинической беременности на 21-й день после переноса эмбриона в полость матки |

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

| №  | Наименование вторичного критерия эффективности  |
|----|---|
| 1. | Процент правильно оплодотворенных ооцитов   |
| 2  | Процент образования бластоцист  |
| 3  | Процент эмбрионов хорошего качества, пригодных для переноса в полость матки и криоконсервации |

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

| №  | Показатель эффективности  | Методы оценки  | Сроки оценки                                    |
|----|---|--|---|
| 1. | Процент наступления клинической беременности  | Расчет показателя согласно формуле (число беременностей по УЗИ/ЕТ)   | День 21 после переноса эмбриона в полость матки |
| 2. | Процент правильно оплодотворенных ооцитов (2PN 2PB)   | Расчет показателя согласно формуле (число правильно оплодотворенных ооцитов 2PN2PB/общее число ооцитов оплодотворенных методом ИКСИ x 100) | День 1 после трансвагинальной пункции           |
| 3. | Процент образования бластоцист  | Расчет показателя согласно формуле (число бластоцист/число оплодотворенных ооцитов x 100)  | День 5 после трансвагинальной пункции           |
| 4  | Процент эмбрионов хорошего качества, пригодных для переноса в полость матки и криоконсервации | Расчет показателя согласно формуле (число эмбрионов хорошего качества/число оплодотворенных ооцитов x 100)                                 | День 3 или 5 после трансвагинальной пункции     |

## **VIII. Статистика**

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

Для статистического анализа полученных в рамках клинической апробации данных будет сформирована база данных в виде таблицы в формате Microsoft Excel. Статистическая обработка данных будет осуществляться при помощи пакета прикладных программ Statistica 10 (Tibco, США). Стандартной сводной статистикой для количественных и порядковых переменных будет применено число наблюдений (n), среднее стандартное отклонение (SD), медиана, минимум (min) и максимум (max) для пациенток с наличием данных. Описательная статистика качественных признаков будет представлена абсолютными и относительными частотами этих признаков. Уровень значимости, применяемый при проверке статистических гипотез, – 0,05. Для оценки степени и статистической значимости взаимосвязи будут применяться непараметрические методы (Хи-квадрат Пирсона, коэффициенты корреляции Фи, Крамера, Спирмена). Для основных результатов исследования будут рассчитаны показатели эффективности и безопасности и их 95% доверительные интервалы.

---

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

Статистическая гипотеза: ожидаемое увеличение вероятности успеха программы ВРТ с 40% для метода сравнения до 60% для апробируемого метода. Допустимый уровень ошибки первого рода (альфа-ошибки) – 5%, заданный уровень статистической мощности (бета-ошибки) – 90%.

Необходимое количество пациентов – 127 (расчет выполнен при помощи стандартизированного калькулятора Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome superiority trial. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/> [Accessed Thu Jul 7 2023]).

В течение 2024 года планируется отбор 27 пациенток. На 2025 год запланирован набор 50 пациенток, на 2026 год – 50 пациенток.

## **IX. Объем финансовых затрат**

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках КА

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 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 1 пациенту, который включает:

Расчет стоимости медицинских услуг (наименования и кратность применения);

| №                 | Наименование медицинской услуги (МУ)   | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости             |
|-------------------|--|--------------|----------------------|---|---------------------|---|
| Амбулаторный этап |  |              |                      |   |                     |   |
| 1.1               | Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный   | 1 200,0      | 1                    | 1   | 1 200,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.2               | Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный  | 1 500,0      | 3                    | 1   | 4 500,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.3               | Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный   | 1 300,0      | 1                    | 1   | 1 300,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.4               | Исследование уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови  | 550,0        | 1                    | 1   | 550,0               | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.5               | Определение уровня антимюллерова гормона в крови   | 2 300,0      | 1                    | 1   | 2 300,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.6               | Микроскопическое исследование влагалищных мазков   | 750,0        | 1                    | 1   | 750,0               | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.7               | Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус фактора   | 560,0        | 1                    | 1   | 560,0               | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.8               | Определение антител к поверхностному антигену (HBsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови или определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови | 720,0        | 1                    | 1   | 720,0               | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.9               | Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С   | 1 000,0      | 1                    | 1   | 1 000,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО              |

| №    | Наименование медицинской услуги (МУ)   | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости             |
|------|--|--------------|----------------------|---|---------------------|---|
|      | (Hepatitis C Virus) в крови  |              |                      |   |                     | КубГМУ МЗ РФ                              |
| 1.10 | Исследование уровня антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека-1/2 и антигена р24 (Human immunodeficiency virus HIV 1/2 + Agp24) в крови | 1 250,0      | 1                    | 1   | 1 250,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.11 | Определение антител к бледной трепонеме (Трепонема pallidum) в крови   | 600,0        | 1                    | 1   | 600,0               | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.12 | Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)   | 2 500,0      | 1                    | 1   | 2 500,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.13 | Общий (клинический) анализ крови   | 600,0        | 1                    | 1   | 600,0               | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.14 | Анализ крови биохимический общетерапевтический   | 2 305,0      | 1                    | 1   | 2 305,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.15 | Общий (клинический) анализ мочи  | 300,0        | 1                    | 1   | 300,0               | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.16 | Микроскопическое исследование спермы   | 1 100,0      | 1                    | 1   | 1 100,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.17 | Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное   | 1 200,0      | 3                    | 1   | 3 600,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.18 | Регистрация электрокардиограммы  | 560,0        |                      |   | 560,0               | Прейскурант Клиники                       |

| №                        | Наименование медицинской услуги (МУ)  | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частоты предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости             |
|--------------------------|---|--------------|----------------------|---|---------------------|---|
|                          |   |              | 1                    | 1   |                     | ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ                     |
| 1.19                     | Ультразвуковое исследование молочных желез/ Маммография (женщинам 40 лет и старше)  | 2 550,0      | 1                    | 1   | 2 550,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.20                     | Определение иммуноглобулинов класса М и G к вирусу краснухи (Rubella) в крови   | 1 385,0      | 1                    | 1   | 1 385,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.21                     | Молекулярно-биологическое исследование отделяемого слизистых оболочек женских половых органов на возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (Neisseria gonorrhoeae, Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium) | 1 540,0      | 2                    | 1   | 3 080,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.22                     | Цитологическое исследование микропрепарата шейки матки (мазка с поверхности шейки матки и цервикального канала)   | 1 080,0      | 1                    | 1   | 1 080,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 1.23                     | Исследование уровня хорионического гонадотропина в крови  | 750,0        | 1                    | 1   | 750,0               | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| Этап дневного стационара |   |              |                      |   |                     |   |
| 2.1                      | Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный   | 1 500,0      | 8                    | 1   | 12 000,0            | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 2.2                      | Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный  | 1 000,0      | 1                    | 1   | 1 000,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |

| №    | Наименование медицинской услуги (МУ)                             | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частоты предоставления | Затраты на МУ, руб. | Источник сведений о стоимости             |
|------|--|--------------|----------------------|---|---------------------|---|
| 2.3  | Тотальная внутривенная анестезия                                 | 2 450,0      | 1                    | 1   | 2 450,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 2.4  | Стимуляция суперовуляции   | 87 850,0     | 1                    | 1   | 87 850,0            | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 2.5  | Культирование эмбриона   | 9 800,0      | 1                    | 1   | 9 800,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 2.6  | Получение яйцеклетки   | 20 850,0     | 1                    | 1   | 20 850,0            | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 2.7  | Введение сперматозоида в ооцит                                   | 35 600,0     | 1                    | 1   | 35 600,0            | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 2.8  | Внутриматочное введение эмбриона                                 | 9 750,0      | 1                    | 1   | 9 750,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 2.9  | Вспомогательный хетчинг (рассечение блестящей оболочки) эмбриона | 8 950,0      | 0,5                  | 1   | 4 475,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
| 2.10 | Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное   | 1 200,0      | 7                    | 1   | 8 400,0             | Прейскурант Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ МЗ РФ |
|      | <b>Итого</b>   |              |                      |   | <b>228 255,0</b>    |   |

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

| №                        | Международное непатентованное наименование | Стоимость 1 дозы, руб. | Среднее количество доз на 1 пациента, руб. | Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб. | Усредненный показатель частоты применения | Заграты на лекарственный препарат, руб. | Источник сведений о стоимости       |
|--------------------------|--|------------------------|--|--|---|---|-------------------------------------|
| Этап дневного стационара |  |                        |  |  |   |   |                                     |
| 1                        | Фоллитропин альфа                          | 2 635,94               | 14   | 36 903,16                                  | 0,2                                       | 7 380,63                                | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 2                        | Фоллитропин бета                           | 2 530,5                | 14   | 35 427,0                                   | 0,2                                       | 7 085,40                                | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 3                        | Менотропины                                | 2 912,78               | 14   | 40 778,92                                  | 0,3                                       | 12 233,68                               | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 4                        | Фоллитропин альфа + Лутропин альфа         | 3 521,25               | 14   | 49 297,50                                  | 0,2                                       | 9 859,50                                | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 5                        | Корифоллитропин альфа                      | 21 128,0               | 1  | 21 128,0                                   | 0,1                                       | 2 112,80                                | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 6                        | Ганиреликс                                 | 1 193,95               | 5  | 5 969,75                                   | 0,5                                       | 2 894,87                                | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 7                        | Цетрореликс                                | 1 354,36               | 5  | 6 771,8                                    | 0,5                                       | 3 385,9                                 | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 8                        | Хориогонадотропин альфа                    | 2 200,0                | 1  | 2 200,0                                    | 1   | 2 200,0                                 | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 9                        | Пропофол                                   | 176,0                  | 1  | 176,0                                      | 1   | 176,0                                   | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 10                       | Фентанил                                   | 20,30                  | 1  | 20,30                                      | 1   | 20,30                                   | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 11                       | Прогестерон                                | 30,71                  | 42   | 1 290,0                                    | 1   | 1 290,0                                 | Гос.реестр предельных отпускных цен |
| 12                       | Натрия хлорид                              | 3,50                   | 1  | 3,50                                       | 1   | 3,50                                    | Гос.реестр предельных               |

| № | Международное непатентованное наименование | Стоимость в 1 дозы, руб. | Среднее количество доз на 1 пациента, руб. | Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб. | Усредненный показатель частоты применения | Затраты на лекарственный препарат, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|--|--------------------------|--|--|---|---|-------------------------------|
|   |  |                          |  |  |   |   | отпускных цен                 |
|   | <b>Итого</b>                               |                          |  |  |   | <b>48 642,28</b>                        |                               |

Расчет стоимости 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    | Стоимость 1 единицы | Кол-во | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на медицинское изделие, руб. | Источник сведений о стоимости   |
|---------------------------------|---|---------------------|--------|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| <b>Амбулаторный этап</b>        |   |                     |        |   |                                      |                                 |
| 1.1                             | Перчатки смотровые/процедурные нитриловые, неопудренные, нестерильные, не антибактериальные | 18,80               | 15     | 1   | 282,00                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 1.2                             | Салфетка нетканая, нестерильная   | 3,62                | 12     | 1   | 43,44                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 1.3                             | Зонд-тампон абсорбирующий, нестерильный   | 12,42               | 4      | 1   | 49,68                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 1.4                             | Зонд-тампон абсорбирующий, стерильный   | 14,22               | 1      | 1   | 14,22                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 1.5                             | Зонд маточный, одноразового использования   | 14,22               | 2      | 1   | 28,44                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 1.6                             | Салфетка антисептическая  | 3,33                | 10     | 1   | 33,30                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 1.7                             | Лейкопластырь для кожных покровов, антибактериальный  | 15,20               | 1      | 1   | 15,20                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 1.8                             | Игла для забора крови нестационарная  | 13,40               | 4      | 1   | 53,60                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| <b>Этап дневного стационара</b> |   |                     |        |   |                                      |                                 |

| №    | Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам | Стоимость 1 единицы | Кол-во | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на медицинское изделие, руб. | Источник сведений о стоимости   |
|------|--|---------------------|--------|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| 2.1  | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий, 60x15 мм               | 20,75               | 4      | 1   | 83,00                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.1  | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий, 90x17 мм               | 18,61               | 2      | 1   | 37,22                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.2  | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий, 60x15 мм               | 17,60               | 5      | 1   | 88,00                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.3  | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий (с центральной лункой)  | 233,14              | 4      | 1   | 932,56                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.4  | Чашка лабораторная для вспомогательных репродуктивных технологий (планшет 4-х луночный)  | 219,95              | 1      | 1   | 219,95                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.5  | Пробирка культуральная (круглодонная 14 мл)  | 23,19               | 15     | 1   | 347,85                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.6  | Пробирка центрифужная для вспомогательных репродуктивных технологий                      | 21,25               | 3      | 1   | 63,75                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.7  | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, 140 мкм                   | 635,38              | 1      | 1   | 635,38                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.8  | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, 170 мкм                   | 639,00              | 1      | 1   | 639,00                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.9  | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, 300 мкм                   | 827,85              | 1      | 1   | 827,85                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.10 | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, холдинг                   | 2 857,70            | 1,5    | 1   | 4286,55                              | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.11 | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, ИКСИ                      | 2 384,77            | 1      | 0,5   | 2384,77                              | Реестр контрактов сайта закупок |

| №    | Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам                | Стоимость 1 единицы | Кол-во | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на медицинское изделие, руб. | Источник сведений о стоимости   |
|------|---|---------------------|--------|---|--------------------------------------|---------------------------------|
| 2.12 | Микроинструмент для вспомогательных репродуктивных технологий, хэтчинг                                  | 1 394,05            | 1      | 1   | 697,02                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.13 | Пипетка с ручным заполнением  | 9,39                | 7      | 1   | 65,73                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.14 | Наконечник пипетки, 2 – 10 мкл  | 25,85               | 5      | 1   | 129,25                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.15 | Наконечник пипетки, 20-100 мкл  | 26,95               | 3      | 1   | 80,85                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.16 | Шприц общего назначения/в комплекте с иглой, 20 мл  | 5,72                | 4      | 1   | 22,88                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.17 | Игла для аспирации ооцитов для ЭКО, одноразового использования  | 3 077,26            | 1      | 1   | 3077,26                              | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.18 | Катетер/комплект для вспомогательных репродуктивных технологий(Катетер для переноса эмбрионов)          | 3 450,0             | 1      | 1   | 3450,00                              | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.19 | Катетер/комплект для вспомогательных репродуктивных технологий (Вакуум-фиксатор для переноса эмбрионов) | 138,24              | 1      | 1   | 138,24                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.20 | Перчатки смотровые/процедурные из латекса гевеи, неопудренные, стерильные не антибактериальные          | 33,20               | 40     | 1   | 1328,00                              | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.21 | Салфетка марлевая тканая, стерильная  | 3,27                | 5      | 1   | 16,35                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.22 | Среда для ЭКО, (Масло минеральное для культивирования эмбрионов, мл)                                    | 104,83              | 38     | 1   | 3983,54                              | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.23 | Среда для ЭКО (Среда с буфером для промывки фолликулов, мл)   | 72,25               | 20     | 1   | 1445,0                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.24 | Среда для ЭКО (Среда с буфером для манипуляций с  | 142,51              | 16     | 1   | 2280,16                              | Реестр контрактов сайта закупок |

| №    | Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам | Стоимость 1 единицы | Кол-во | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на медицинское изделие, руб. | Источник сведений о стоимости   |
|------|--|---------------------|--------|---|--------------------------------------|---------------------------------|
|      | ооцитами, сперматозоидами и эмбрионами с альбумином, мл)                                 |                     |        |   |                                      |                                 |
| 2.25 | Среда для ЭКО (Культуральная среда для оплодотворения ооцитов, мл)                       | 465,67              | 5      | 1   | 2328,35                              | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.26 | Среда для ЭКО (Культуральная среда для культивирования с 1 по 3 сутки, мл)               | 497,23              | 1      | 1   | 497,23                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.27 | Среда для ЭКО (Культуральная среда для культивирования с 3 по 5 сутки, мл)               | 504,34              | 3      | 1   | 1513,02                              | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.28 | Среда для ЭКО (Среда с поливинилпирролидоном для замедления сперматозоидов, мл)          | 25 983,68           |        | 1   | 51,97                                | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.29 | Среда для ЭКО (Среда для очистки ооцитов от клеток кумулюса)                             | 14 318,34           | 0,05   | 1   | 715,92                               | Реестр контрактов сайта закупок |
| 2.30 | Микрожидкостный чип для сортировки сперматозоидов  | 7 500,0             | 1      | 1   | 7500,00                              | Реестр контрактов сайта закупок |
|      | <b>Итого</b>   |                     |        |   | <b>39866,65</b>                      |                                 |

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

| Наименование затрат |  | Сумма (тыс. руб.) |
|---------------------|--|-------------------|
| 1.                  | Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации  | 129,4             |
| 2.                  | Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и | 140,1             |

|        |   |       |
|--------|---|-------|
|        | особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации  |       |
| 3.     | Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации   | 0     |
| 4.     | Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации) | 47,3  |
| 4.1.   | из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации  | 40,6  |
| Итого: |   | 316,8 |

| Год реализации Протокола КА | Количество пациентов | Сумма (тыс. руб.)  |
|-----------------------------|----------------------|--------------------|
| 2024                        | 27                   | 8 553,6 тыс. руб.  |
| 2025                        | 50                   | 15 840,0 тыс. руб. |
| 2026                        | 50                   | 15 840,0 тыс. руб. |
| Итого:                      | 127                  | 40 233,6 тыс. руб. |

Ректор



Алексеев С. Н.



2024 г.

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА  
КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

«Метод селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у мужчин до 35 лет с мужским бесплодием (код МКБ – N96) и неудачными попытками при проведении ЭКО у пациенток до 35 лет в анамнезе, по сравнению с селекцией сперматозоидов градиентным центрифугированием, в целях повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий»

Код пациента: \_\_\_\_\_

№ цикла: \_\_\_\_\_

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Подпись исследователя \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

Подпись исследователя \_\_\_\_\_ Дата \_\_\_\_\_

**ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

Рост пациентки (см) \_\_\_\_\_

Вес пациентки (кг) \_\_\_\_\_

Возраст пациентки (полных лет) \_\_\_\_\_

Дата подписания информированного согласия \_\_\_\_\_

**СОЦИАЛЬНО—ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ**

|                              | Отметить |     |
|------------------------------|----------|-----|
| Семейное положение (в браке) | Да       | Нет |
| Высшее образование           | Да       | Нет |
| Курение                      | Да       | Нет |

**АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Возраст менархе (лет) \_\_\_\_\_

Продолжительность менструального цикла (дней) \_\_\_\_\_

Длительность менструального кровотечения (дней) \_\_\_\_\_

Нарушения менструального цикла в анамнезе \_\_\_\_\_  
(0 – не было, 1 – были)

Вид нарушений менструального цикла \_\_\_\_\_  
(1 – олигоменорея, 2 – аменорея)

Начало половой жизни (лет) \_\_\_\_\_

Прием КОК в анамнезе (0 – нет, 1 – да) \_\_\_\_\_

## РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

### Беременности

| Год | Исход | Осложнения |
|-----|-------|------------|
|     |       |            |
|     |       |            |
|     |       |            |
|     |       |            |

Число беременностей, полученных естественным путем, в анамнезе \_\_\_\_\_

Из них после ЭКО \_\_\_\_\_

Количество своевременных родов в анамнезе \_\_\_\_\_  
(оперативных и самопроизвольных)

Количество преждевременных родов в анамнезе \_\_\_\_\_

Количество искусственных абортов в анамнезе \_\_\_\_\_

Количество самопроизвольных прерываний беременностей \_\_\_\_\_  
до 12 недель гестации в анамнезе

Количество самопроизвольных прерываний беременностей \_\_\_\_\_  
после 12 недель гестации в анамнезе

Количество эктопических беременностей в анамнезе \_\_\_\_\_

### Перенесенные гинекологические заболевания

|  | Отметить |     |
|--|----------|-----|
|  | Да       | Нет |
| Хламидийная инфекция                   | Да       | Нет |
| Другие ИППП                            | Да       | Нет |
| Хронический эндометрит                 | Да       | Нет |
| Дисплазия шейки матки                  | Да       | Нет |
| Наружный генитальный эндометриоз       | Да       | Нет |
| Аденомиоз                              | Да       | Нет |
| Полип эндометрия                       | Да       | Нет |
| Гиперплазия эндометрия                 | Да       | Нет |
| Миома матки                            | Да       | Нет |
| Синдром поликистозных яичников         | Да       | Нет |
| Доброкачественные образования яичников | Да       | Нет |

### Перенесенные гинекологические оперативные вмешательства

|                                | Отметить |     |
|--------------------------------|----------|-----|
| Гистероскопия                  | Да       | Нет |
| РДВМ                           | Да       | Нет |
| Коагуляция очагов эндометриоза | Да       | Нет |
| Консервативная миомэктомия     | Да       | Нет |
| Тубэктомия                     | Да       | Нет |
| Резекция яичников              | Да       | Нет |

### Перенесенные соматические заболевания

|   | Отметить |     |
|---|----------|-----|
| Гемотрансфузии в анамнезе                     | Да       | Нет |
| Заболевания молочных желез                    | Да       | Нет |
| Заболевания легких                            | Да       | Нет |
| Заболевания сердечно-сосудистой системы       | Да       | Нет |
| Заболевания органов мочевыделительной системы | Да       | Нет |
| Заболевания желудочно-кишечного тракта        | Да       | Нет |
| Эндокринные заболевания                       | Да       | Нет |
| Заболевания нервной системы                   | Да       | Нет |
| Психические расстройства                      | Да       | Нет |
| Заболевания органов зрения                    | Да       | Нет |
| Аллергические реакции                         | Да       | Нет |

### Анамнез бесплодия

Бесплодие (1 – первичное, 2 - вторичное) \_\_\_\_\_

Продолжительность бесплодия (лет) \_\_\_\_\_

Попытки ЭКО в анамнезе (0 – нет, 1 – да) \_\_\_\_\_

Число попыток ЭКО в анамнезе \_\_\_\_\_, из них криопереносов \_\_\_\_\_

### Лабораторное обследование пациентки

| Сывороточная концентрация гормонов | Результаты |
|------------------------------------|------------|
| ФСГ (МЕ/л)                         |            |
| ЛГ (МЕ/л)                          |            |
| E2 (пмоль/л)                       |            |
| Пролактин (ММЕ/л)                  |            |
| Тестостерон (нмоль/л)              |            |
| ТТГ (мМЕ/л)                        |            |
| АТ-ТПО (МЕ/мл)                     |            |
| Т4 св. (нмоль/л)                   |            |
| АМГ (нг/мл)                        |            |

## ДАННЫЕ ОБ ИЗУЧАЕМОМ ПРОТОКОЛЕ ЭКО

Тип протокола стимуляции суперовуляции \_\_\_\_\_  
(1-Протокол с антагонистами гонадотропин рилизинг-гормона,  
2-«длинный» протокол с агонистами гонадотропин рилизинг-гормона)

Продолжительность стимуляции суперовуляции (дней) \_\_\_\_\_

Препарат для стимуляции суперовуляции (1-Гонал Ф, 2- Менопур, 3-Перговерис, 4-Пурегон)

Суммарная доза гонадотропинов стимуляции суперовуляции МЕ

Триггер овуляции: \_\_\_\_\_

- (1- Хорионический гонадотропин человека)
- (2- агонист гонадотропин рилизинг-гормона)

## ДАННЫЕ ЭМБРИОЛОГИЧЕСКОГО ЭТАПА ПРОГРАММЫ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Возраст партнера (лет) \_\_\_\_\_

Данные по качеству эякулята в день трансвагинальной пункции

| Показатель   | Значения |
|--|----------|
| Концентрация сперматозоидов, млн в 1 мл                    |          |
| % сперматозоидов с прогрессивным движением                 |          |
| Морфология: нормальных форм, % (по последней спермограмме) |          |

Характеристика фолликулогенеза и оогенеза

|  |  |
|--|--|
| Число фолликулов в день назначения триггера овуляции |  |
| Число полученных ооцит-кумулюсных комплексов         |  |
| Число полученных зрелых ооцитов (MII)                |  |
| Число полученных незрелых ооцитов (GV+MI)            |  |
| Число полученных дегенеративных ооцитов              |  |

| Показатель  | Значения |
|---|----------|
| Число зигот через 18-20 часов после проведения оплодотворения |          |

Характеристика эмбриогенеза (группа апробируемого метода культивирования)

| Показатель   | Значения |
|--|----------|
| Число зигот, взятых для культивирования апробируемым методом |          |

| <b>Морфологическая оценка качества эмбрионов на 3-е сутки культивирования</b> |  |
|---|--|
| Число эмбрионов класса А  |  |
| Число эмбрионов класса В  |  |
| Число эмбрионов класса С  |  |
| Число эмбрионов класса D  |  |
| Число эмбрионов, остановившихся в развитии                                    |  |
| <b>Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-е сутки культивирования</b> |  |
| Количество бластоцист   |  |
| Число бластоцист категории AA   |  |
| Число бластоцист категории АВ, ВА   |  |
| Число бластоцист категории ВВ   |  |
| Число бластоцист категории ВС, СВ, СС   |  |
| Число эмбрионов на стадии компактизации и морулы                              |  |
| Число эмбрионов, остановившихся в развитии после 3го дня развития             |  |

**Характеристика эмбриогенеза (группа стандартного культивирования)**

| <b>Показатель</b>   | <b>Значения</b> |
|---|-----------------|
| Число зигот, взятых для культивирования стандартным методом                   |                 |
| <b>Морфологическая оценка качества эмбрионов на 3-е сутки культивирования</b> |                 |
| Число эмбрионов класса А  |                 |
| Число эмбрионов класса В  |                 |
| Число эмбрионов класса С  |                 |
| Число эмбрионов класса D  |                 |
| Число эмбрионов, остановившихся в развитии                                    |                 |
| <b>Морфологическая оценка качества эмбрионов на 5-е сутки культивирования</b> |                 |
| Количество бластоцист   |                 |
| Число бластоцист категории AA   |                 |
| Число бластоцист категории АВ, ВА   |                 |
| Число бластоцист категории ВВ   |                 |
| Число бластоцист категории ВС, СВ, СС   |                 |
| Число эмбрионов на стадии компактизации и морулы                              |                 |
| Число эмбрионов, остановившихся в развитии после 3го дня развития             |                 |

День переноса: 3-й \_\_\_\_\_ 5-й \_\_\_\_\_

**ИСХОД ПРОГРАММЫ ЭКО**

Результат ХГЧ через 14 дней после переноса эмбрионов в полость матки \_\_\_\_\_  
(0 - < 20Ед/л, 1 - ≥ 20 Ед/л)

Плодное яйцо в полости матки через 21 день после переноса эмбрионов в полость матки \_\_\_\_\_  
(0 – не визуализируется, 1 – визуализируется)

Согласие на опубликование протокола клинической апробации

Я, Афонина Вера Владимировна, разработчик протокола клинической апробации «Метод селекции сперматозоидов с помощью микрофлюидики у мужчин до 35 лет с мужским бесплодием (код МКБ – N96) и неудачными попытками при проведении ЭКО у пациенток до 35 лет в анамнезе, по сравнению с селекцией сперматозоидов градиентным центрифугированием, в целях повышения эффективности программ вспомогательных репродуктивных технологий» даю согласие на опубликование протокола клинической апробации на 34 листах на официальном сайте Министерства здравоохранения РФ в сети «Интернет».



/Афонина В.В./

«  » \_\_\_\_\_ 2024г.