

## Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

|   |                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Наименование Федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации | Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации                                                           |
| 2 | Адрес места нахождения организации                                                                                                                                                                       | 117997 г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4                                                                                                                                                                                                                                         |
| 3 | Контактные телефоны и адреса электронной почты                                                                                                                                                           | +7-495-4384977,<br>+7-495-4388507<br>va_klimov@oparina4.ru                                                                                                                                                                                                                            |
| 4 | Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации                                                                                                | «Проведение инвазивной пренатальной диагностики методом полноэкзомного секвенирования наследственных заболеваний при внутриутробно выявленных аномалиях развития плода у беременных (О35.1, О35.2) по сравнению с кариотипированием с целью определения тактики ведения беременности» |
| 5 | Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации                                                                                                                                        | 403                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

### Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 24 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 4 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор

« \_\_\_\_ » февраля 2025 г.


Г.Т. Сухих

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

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

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

«Проведение инвазивной пренатальной диагностики методом полноэкзомного секвенирования наследственных заболеваний при внутриутробно выявленных аномалиях развития плода у беременных (О35.1, О35.2) по сравнению с кариотипированием с целью определения тактики ведения беременности»

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

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

Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7(495) 531-4444.

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

Трофимов Дмитрий Юрьевич – директор Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН

Сим Елена Львовна – заместитель директора Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Зарецкая Надежда Васильевна – заведующий отделением клинической генетики Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, к.м.н.

Шанцева Татьяна Ивановна – врач-генетик отделения клинической генетики Института репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

**II. Обоснование клинической апробации метода**

**4. Аннотация метода.**

| Параметр                                                                                                | Значение/описание                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цель внедрения метода                                                                                   | Повышение эффективности пренатальной генетической диагностики беременных женщин с аномалиями плода для определения прогноза для жизни и развития ребенка и тактики ведения беременности |
| Заболевание/состояние (в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, | О35.1 Хромосомные аномалии у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери                                                                                 |



|                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| связанных со здоровьем (МКБ-10)) на профилактику/диагностику/лечение/реабилитацию которого направлен метод                                          | O35.2 Наследственные болезни у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода                                              | Беременные женщины 18-50 лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <p>Краткое описание предлагаемого метода, преимущества и недостатки по сравнению с применяемыми сегодня методами, в том числе методом сравнения</p> | <p>Предлагается алгоритм диагностики наследственной патологии плода с использованием полноэкзомного секвенирования в формате трио, что позволит диагностировать более широкий спектр генетической патологии по сравнению с методами диагностики, внедренными в широкую практику, включая кариотипирование, а также оптимизировать сроки диагностики и персонализировать подход к ведению беременности с учетом прогноза для развития ребенка, возможностей терапии заболевания.</p> <p>Секвенирование полного экзона – метод, позволяющий проанализировать кодирующие последовательности генома человека (порядка 22 тысяч генов), что дает возможность выявить широкий спектр вариантов в генах (мутаций), приводящих к развитию моногенных заболеваний, при использовании дополнительных алгоритмов анализа данных метод позволяет выявлять анеуплоидии по хромосомам и значимые вариации числа копий, по сути заменяя собой два анализа – секвенирование экзона и хромосомный микроматричный анализ. Преимуществом метода является возможность выявления моногенных заболеваний, которые могут быть причиной наблюдаемых у плода аномалий, сопоставимые сроки исследования по сравнению с методом сравнения.</p> <p>В формате трио (плод и его биологические родители) достигается максимальная информативность исследования благодаря возможности выявления мутаций de novo, а также экономится время для анализа без необходимости проведения валидирующей диагностики методом секвенирования по Сэнгеру, что особенно важно при текущей беременности.</p> |



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Недостатки: сложная интерпретация данных, связанная с возможностью выявления вариантов неясного клинического значения, детальным описанием пренатального фенотипа.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Форма оказания медицинской помощи с применением метода                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Плановая                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Вид медицинской помощи, оказываемой с применением метода                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Специализированная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Условия оказания медицинской помощи (например, амбулаторно, в дневном стационаре и т.п.) с применением метода                                                                                                                                                                                                                                                           | Стационарная                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Название метода, предложенного для сравнительного анализа                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Цитогенетическое исследование по амниоцитам околоплодных вод (кариотип)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Половозрастная характеристика пациентов, которым будет оказана медицинская помощь с применением метода, предложенного для сравнительного анализа                                                                                                                                                                                                                        | Беременные женщины 18-50 лет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 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 клинической апробации (далее – КА) | <p>Метод кариотипирования (стандартное цитогенетическое исследование) применяется повсеместно и включает культивирование <i>in vitro</i> амниоцитов с целью получения препаратов метафазных хромосом и последующим применением дифференциального окрашивания хромосом для исследования кариотипа с помощью светового микроскопа при увеличении x1000. Данный комплекс приемов имеет широкое распространение в связи с тем, что в течение многих лет он представлял собой практически единственный способ идентификации хромосомных аномалий.</p> <p>Метод кариотипирования имеет широкое распространение во всех медико-генетических центрах и консультациях как государственных, так и коммерческих медицинских учреждений. Основным преимуществом данного метода является визуальное выявление нарушения числа и строения хромосом, в частности сбалансированных перестроек.</p> <p>Недостатком предлагаемого метода является его ограниченная разрешающая способность (не менее 5 млн п.н., в зависимости от участка – не менее 10 млн п.н.) и сроки получения результатов – 21 день, что ограничивает его применение на поздних сроках беременности,</p> |



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p>технические сложности, связанные с культивированием амниоцитов.</p> <p>В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ, «Нормальная беременность», при подтверждении высокого риска хромосомных аномалий (ХА) и/или пороков развития плода, ассоциированных с ХА, по данным неинвазивного пренатального тестирования и/или по данным скрининга 1-го или 2-го триместра с перерасчетом индивидуального риска рождения ребенка с ХА на основе данных повторно проведенного УЗИ плода, рекомендовано направить беременную пациентку на проведение инвазивной пренатальной диагностики (биопсия хориона, плаценты, амниоцентез, кордоцентез) с исследованием полученного материала цитогенетическими (цитогенетическое исследование (кариотип)) или молекулярно-генетическими методами.</p> <p>Несмотря на включение в клинические рекомендации, метод не входит в перечни ОМС и ВМП для пренатальной диагностики.</p> <p>Для метода сравнения предполагается возможность использования ретроспективных данных, полученных в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за многолетний опыт проведения пренатальной диагностики, включающий метод сравнения - кариотипирование. Планируемый размер контрольной группы пациентов для организации сравнения соответствует размеру группы пациентов, включенных в клиническую апробацию.</p> |
|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

**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 | В Российской Федерации частота пренатального выявления тех или иных аномалий плода неизвестна. По данным исследования, проведенного в Краснодарском крае, общее число детей и плодов, имеющих эховизуализируемые | [1-2]                                                              |



|                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения                                                                                      | врожденные пороки развития, составило 1,2% (6249 из 504026 родившихся, или 1240 на 100000 новорожденных). Количество элиминированных ВПР увеличилось с 21% (1998г.) до 34% (2003г.), однако в последние годы наблюдается тенденция уменьшения элиминированных ВПР до 28-32%, что связано с внедренной системой обязательного консультирования беременных с выявленными курабельными пороками развития у плода врачом-генетиком и детским хирургом соответствующего профиля.                                                                                                           |     |
| Заболеваемость в РФ (по заболеванию/состоянию) пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения | По данным регистра врожденных пороков развития, суммарная частота всей группы пороков обязательного учета составила 878 на 100000 рождений. За исследуемый период отмечается положительный тренд общей частоты пороков развития: 841,8 в 2011 году и 1021,8 в 2018 году, что наиболее вероятно связано с улучшением выявления и учета пороков развития в регистрах. Данные значения лишь ориентировочно представляют распространенность ВПР в пренатальном периоде, поскольку многие пороки развития элиминируются внутриутробно благодаря развитию методов пренатальной диагностики. | [3] |
| Смертность в РФ от заболевания/состояния пациентов, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, на 100 тыс. населения       | Врожденные аномалии развития являются основной причиной младенческой смертности в РФ. По данным Росстата, на 2022 г. младенческая смертность от врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений составила 94 на 100000 родившихся живыми, тогда как в 2010 г. эта цифра составляла 182 на 100000, что отражает прогресс в пренатальной диагностике и профилактике врожденных пороков развития.                                                                                                                                                             |     |
| Показатели первичной и общей инвалидности по заболеванию/состоянию, на 10 тыс. населения                                                                 | По данным Росстата, более 13% всех представленных заболеваний у впервые признанных инвалидами детей приходится на врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения — таких 10,4 тыс. чел. Среди всех детей-инвалидов, по данным на 2022 г., врожденные аномалии                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |



|                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|                                                                                                                                                                                                                    | (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения обусловили возникновение инвалидности у 101,7 тыс. детей, что составило 33,6 случая на 10 тыс. детей.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
| Иные социально-значимые сведения о данном заболевании/состоянии                                                                                                                                                    | нет                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| Характеристика существующих методов (альтернативные предлагаемому) входящих в перечни ОМС, ВМП, в том числе, с обозначением метода, предлагаемого для сравнительного анализа (код, наименование, краткое описание) | <p>A12.05.013 Цитогенетическое исследование (кариотип).</p> <p>Метод кариотипирования (стандартное цитогенетическое исследование) применяется повсеместно и включает культивирование in vitro амниоцитов с целью получения препаратов метафазных хромосом и последующим применением дифференциального окрашивания хромосом для исследования кариотипа с помощью светового микроскопа при увеличении x1000. Данное исследование не входит в перечни ОМС и ВМП для пренатальной диагностики. В соответствии с клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом РФ, «Нормальная беременность», при подтверждении высокого риска хромосомных аномалий (ХА) и/или пороков развития плода, ассоциированных с ХА, по данным неинвазивного пренатального тестирования и/или по данным скрининга 1-го или 2-го триместра с перерасчетом индивидуального риска рождения ребенка с ХА на основе данных повторно проведенного УЗИ плода, рекомендовано направить беременную пациентку на проведение инвазивной пренатальной диагностики (биопсия хориона, плаценты, амниоцентез, кордоцентез) с исследованием полученного материала цитогенетическими (цитогенетическое исследование (кариотип)) или молекулярно-генетическими методами.</p> |  |



|                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <p>Проблемы текущей практики оказания медицинской помощи пациентам, медицинская помощь которым будет оказана в рамках клинической апробации, подтверждающие необходимость проведения клинической апробации</p> | <p>Методы поиска генетических причин врожденных пороков развития различаются. Наиболее распространено в клинической практике применение методов QF-PCR, FISH или кариотипирования. Тем не менее, ВПР могут быть обусловлены генетическими нарушениями, которые не могут выявить данные тесты ввиду ограничений методик. В последнее время все чаще стал применяться хромосомный микроматричный анализ (ХМА), а также появились данные о пользе высокопроизводительного секвенирования, в частности, секвенирования экзома. В некоторых случаях необходима многоэтапная диагностика, включающая в себя инструментальные и лабораторные исследования и генетическое консультирование. В настоящее время пренатальная диагностика несовершенна и в значительном числе случаев пренатальные маркеры генетических заболеваний оказываются невыявленными. Таким образом, пренатальное консультирование проводится в условиях недостатка клинической информации о возможной синдромальной патологии у плода с неблагоприятным прогнозом для жизни и развития. Информативные генетические пренатальные тесты с наиболее полным набором исследуемых генов могли бы стать опорой для принятия решений о беременности в условиях неполного фенотипического проявления заболевания в пренатальном периоде.</p> | <p>[3-6]</p> |
| <p>Ожидаемые результаты внедрения, предлагаемого к проведению клинической апробации метода. В том числе организационные, клинические, экономические аспекты</p>                                                | <p>Увеличение доли пренатально установленных диагнозов генетического заболевания у плодов с аномалиями развития.</p> <p>Определение прогноза для жизни и развития плода, возможностей лечения, тактики ведения беременности на основании данных полноэкзомного секвенирования трио.</p> <p>Сокращение сроков “диагностической одиссеи” - ее завершение до рождения.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |              |



|  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  | <p>Снижение показателей младенческой смертности и инвалидности.</p> <p>Внедрение метода пренатального полноэкзомного секвенирования в клинические рекомендации “Нормальная беременность”, “Искусственный аборт (медицинский аборт)”.</p> <p>Совершенствование работы перинатальных консилиумов.</p> <p>Профилактика наследственных заболеваний в семьях из группы риска.</p> |  |
|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

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

Будет апробирован протокол молекулярно-генетического обследования плодов с аномалиями развития методом полноэкзомного секвенирования трио, который позволит одновременно провести поиск моногенных и микроструктурных хромосомных заболеваний у плода, что позволит более точно определить прогноз для жизни и развития плода, возможности лечения наследственного заболевания после рождения и тактику ведения беременности, риски повторения наследственной патологии и аномалий развития плода в семье. По сравнению со стандартными методами диагностики хромосомной патологии плода (кариотип), зафиксированными в клинических рекомендациях «Нормальная беременность», одобренных Министерством здравоохранения РФ, данный протокол позволит в сжатые сроки диагностировать не только хромосомную патологию плода, но и моногенные заболевания, которые обычно не анализируются на пренатальном этапе, хотя по литературным данным в значительной части случаев именно моногенные заболевания являются причиной аномалий у плода без частых хромосомных синдромов. В отличие от хромосомных нарушений, которые в большинстве случаев возникают спонтанно, моногенные заболевания могут быть унаследованы и иметь риск повторения в семье от 25% до 50%, однако для данных заболеваний, в отличие от хромосомных аномалий, существует эффективная профилактика в форме ранней пренатальной диагностики на моногенное заболевание или преимплантационной генетической диагностики эмбрионов.

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

Исследуемый метод является методом *in vitro* диагностики и не оказывает влияния на пациента.

#### **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. Демикова Н.С., Подольная М.А., Лапина А.С. Анализ эпидемиологической картины врожденных пороков развития в регионах Российской Федерации. Медицинская генетика 2020; 19(7): 31-32. DOI: 10.25557/2073-7998.2020.07.31-32
2. Панкова Е. Е., Матулевич С. А., Голубцов В. И. Мониторинг врожденных пороков развития в Краснодарском крае // Кубанский научный медицинский вестник. 2009. №1.



3. Жученко Л. А., Летуновская А. Б., Демикова Н. С. Частота и динамика врожденных пороков развития у детей в Московской области, по данным регистра врожденных пороков развития за период 2000-2005 гг //Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2008. – Т. 53. – №. 2. – С. 30-38.
4. Минайчева Л. И. и др. Мониторинг врожденных пороков развития в г. Томске //Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6. – №. 1. – С. 28-32.
5. Заяева Е.Е., Андреева Е.Н., Демикова Н.С. Распространенность редких хромосомных аномалий по данным эпидемиологического мониторинга врожденных пороков развития в Московской области. Медицинская генетика 2021; 20(7): 59-66.DOI: 10.25557/2073-7998.2021.07.59-66
6. Перцева Г.М., Борщева А.А., Алексеева Н.А. Сравнительный анализ врожденных пороков развития плода, выявленных в периоды с 2010 по 2012 и с 2017 по 2019 годы (по материалам родильного отделения г. Ростова-на-Дону). Медицинский вестник Юга России. 2021;12(2):48-53. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-2-48-53
7. Shreeve N. et al. Incremental yield of whole-genome sequencing over chromosomal microarray analysis and exome sequencing for congenital anomalies in prenatal period and infancy: systematic review and meta-analysis //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2024. – Т. 63. – №. 1. – С. 15-23.
8. Owen, M. J., Wright, M. S., Batalov, S., Kwon, Y., Ding, Y., Chau, K. K., Chowdhury, S., Sweeney, N. M., Kiernan, E., Richardson, A., Batton, E., Baer, R. J., Bandoli, G., Gleeson, J. G., Bainbridge, M., Chambers, C. D., & Kingsmore, S. F. (2023). Reclassification of the Etiology of Infant Mortality With Whole-Genome Sequencing. JAMA network open, 6(2), e2254069. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.54069>
9. American College of Obstetricians and Gynecologists et al. Practice Bulletin No. 162 //Obstetrics & Gynecology. – 2016. – Т. 127. – №. 5. – С. e108-e122. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001405
10. Levy M. et al. Exome sequencing in every pregnancy? Results of trio exome sequencing in structurally normal fetuses //Prenatal Diagnosis. – 2024. doi.org/10.1002/pd.6585
11. Guadagnolo D. et al. Prenatal exome sequencing: background, current practice and future perspectives—a systematic review //Diagnostics. – 2021. – Т. 11. – №. 2. – С. 224. doi.org/10.3390/diagnostics11020224
12. He M. et al. The added value of whole-exome sequencing for anomalous fetuses with detailed prenatal ultrasound and postnatal phenotype //Frontiers in genetics. – 2021. – Т. 12. – С. 627204. doi.org/10.3389/fgene.2021.627204
13. Janicki E. et al. Implementation of exome sequencing in prenatal diagnostics: chances and challenges //Diagnostics. – 2023. – Т. 13. – №. 5. – С. 860. doi: 10.3390/diagnostics13050860
14. Vora N. L., Norton M. E. Prenatal exome and genome sequencing for fetal structural abnormalities //American journal of obstetrics and gynecology. – 2023. – Т. 228. – №. 2. – С. 140-149. doi: 10.1016/j.ajog.2022.08.040
15. Van den Veyver I. B. et al. International society for prenatal diagnosis updated position statement on the use of genome-wide sequencing for prenatal diagnosis //Prenatal diagnosis. – 2022. – Т. 42. – №. 6. – С. 796-803. doi: 10.1002/pd.6157
16. Люшнина Д.Г., Тетруашвили Н.К., Шубина Е., Зарецкая Н.В., Толмачева Е.Р., Свирепова К.А., Большакова А.С., Пак В.С., Бокерия Е.Л., Трофимов Д.Ю. Лизосомные болезни накопления как одна из причин неиммунной водянки плода. Акушерство и гинекология. 2023; 12: 78-86 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.221>
17. Пак В.С., Тетруашвили Н.К., Бокерия Е.Л., Шубина Е., Зарецкая Н.В., Большакова А.С., Люшнина Д.Г., Кузнецова М.В., Михайловская Г.В., Саделов И.О., Трофимов



- Д.Ю. Роль хромосомных аномалий при врожденных пороках сердца плода. Акушерство и гинекология. 2023; 10: 86-93 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2023.220>
18. Пак В.С., Тетрашвили Н.К., Бокерия Е.Л., Шубина Е., Зарецкая Н.В., Большакова А.С., Масленников Д.Н., Кочеткова Т.О., Люшнина Д.Г., Трофимов Д.Ю. Расширенное генетическое обследование беременной с пороком развития сердца у плода. Акушерство и гинекология. 2024; 11: 83-89 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.189>
19. Зарецкая Н.В., Буров А.А., Подуровская Ю.Л., Воеводин С.М., Екимов А.Н., Трофимов Д.Ю., Ляпин В.М., Щеголев А.И., Лужина И.А., Демидов В.Н., Дегтярев Д.Н. Двусторонняя диафрагмальная грыжа – сложности пренатального прогноза и репродуктивного консультирования семьи. Акушерство и гинекология. 2015; 8: 109-113
20. Зарецкая Надежда Васильевна, Баранова Е. Е., Захарова Е. Ю., Кузнецова М. В., Нароган М. В., Никитина И. В., Киртбая А. Р., Дегтярев Д. Н., Воеводин С. М., Быченко В. Г. Медико-генетическое консультирование детей в федеральном перинатальном центре: обмен опытом // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. 2013. №2 (2).
21. Gabriel, Heinz, et al. "Trio exome sequencing is highly relevant in prenatal diagnostics." Prenatal diagnosis 42.7 (2022): 845-851.
22. Сухих Г.Т., Трофимов Д.Ю., Шубина Е., Дегтярев Д.Н. и др. Методические рекомендации «Применение высокопроизводительного секвенирования и молекулярного кариотипирования на микроматрицах в пренатальный период». Акушерство и гинекология. 2024; 3 (Приложение): 25-43 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2024.52>

## **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом МЗ РФ от 19 мая 2023 г. № 245н "Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации", приказом МЗ РФ от 20 октября 2020 г. N 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология", Методическими рекомендациями «Применение высокопроизводительного секвенирования и молекулярного кариотипирования на микроматрицах в пренатальный период».

## **III. Цели и задачи клинической апробации**

### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации:**

#### **Цель клинической апробации:**

Практическое применение пренатального полноэкзомного секвенирования в формате трио для подтверждения доказательств его клинико-экономической эффективности.

#### **Задачи:**



1. Сравнить клиническую эффективность метода пренатального полноэкзомного секвенирования трио и метода кариотипирования по амниоцитам в отношении выявления патогенных и вероятно патогенных вариантов (мутаций), связанных с моногенными заболеваниями, у беременных с аномалиями развития плода.
2. Сравнить клиническую эффективность метода пренатального полноэкзомного секвенирования трио и метода кариотипирования по амниоцитам в отношении выявления хромосомной патологии, включая микроделеции и микродупликации, у беременных с аномалиями развития плода.
3. Сравнить клинико-экономическую эффективность метода полноэкзомного секвенирования трио и метода кариотипирования по амниоцитам для пренатальной диагностики генетической патологии у беременных с аномалиями развития плода.
4. Сравнить исходы беременностей по результатам пренатального полноэкзомного секвенирования трио и метода кариотипирования по амниоцитам у беременных с аномалиями развития плода.

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

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

Начальным этапом пренатальной диагностики традиционно являлся амниоцентез с проведением диагностики частых анеуплоидий (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау, Тернера) методами кариотипирования, количественной флуоресцентной ПЦР или FISH. В последующие годы стал применяться метод хромосомного микроматричного анализа, который обладает значительно большим (в 10-100 раз) разрешением по сравнению с кариотипированием, однако применение этого метода увеличило диагностические возможности лишь на 10% сверх выявляемых кариотипом. Ограничения методов оставались точечные мутации, вариации числа копий ниже разрешения методов (для кариотипа – 5-10 млн п.н.). Использование полноэкзомного секвенирования в пренатальной диагностике стало развиваться в последнее десятилетие и произвело революцию. Многочисленные исследования показали его высокую эффективность как при изолированных пороках развития, так и при множественных аномалиях у плодов, задержке внутриутробного развития, неиммунной водянке плода, многоводии [21]. Результаты проведенных исследований продемонстрировали диагностическую ценность 20%–80% для пренатального полноэкзомного секвенирования в зависимости от критериев включения и типа аномалии, обнаруженной у плода [10-21]. Во многих исследованиях метод применяется в формате трио (плод и родители), что значительно ускоряет диагностику (после исследования только ДНК плода требуется обследование родителей методом секвенирования по Сэнгеру, которое разрабатывается по результатам секвенирования экзона, требует заказа индивидуальных тест-систем, на разработку которых может уйти значительное время) и увеличивает ее точность. Высокая диагностическая эффективность полноэкзомного секвенирования трио продемонстрирована для плодов со скелетными мальформациями (52%), множественными пороками развития, включая лицевые дизморфии (44%), урогенитальными мальформациями (44%), аномалиями центральной нервной системы (43%), увеличением толщины воротникового пространства (33%), задержке внутриутробного развития плода <10 перцентилей (26%), пороки сердца (24%), аномалии органа зрения (20%), артрогрипоз (20%). Таким образом, суммарно у 38% плодов с аномалиями была выявлена генетическая патология, причем благодаря использованию трио в 47% случаев были выявлены спонтанные мутации (*de novo*), не унаследованные от родителей. Более чем в трети случаев (37%) были выявлены варианты в генах заболеваний с аутосомно-рецессивным и X-сцепленным типом наследования, что дает возможности для



профилактики патологии плода при следующей беременности у пары. Лишь 10% обнаруженных с помощью полноэкзомного секвенирования мутаций могли быть выявлены кариотипированием. Важным аспектом является то, что специальные подходы к обработке данных полноэкзомного секвенирования позволяют выявить вариации числа копий, на которые нацелен хромосомный микроматричный анализ, таким образом, одним исследованием можно заменить два метода. Также высокая чувствительность полноэкзомного секвенирования способствует выявлению вариантов в мозаичном состоянии, что позволяет установить диагноз и в ряде случаев определить вероятность повторения патологии. Среднее время получения результата составило 12 дней, что делает скорость получения результата сопоставимой со стандартным цитогенетическим исследованием [14, 15, 21]. По данным зарубежных исследований, полноэкзомное секвенирование эффективнее QF-PCR и ХМА вместе взятых на 31% для всех врожденных аномалий развития, особенно оно информативно для пренатальной диагностики скелетных дисплазий (53%) и нервно-мышечных заболеваний (37%). В отсутствие установленной причины внутриутробного нарушения развития плода невозможно прогнозировать повторение заболевания в данной семье, дать персонализированные рекомендации для благополучного течения беременности [7].

В ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ данный метод внедрен в клиническую практику и приносит свои плоды, описанные в публикациях [16-20]. На основании опыта врачей-генетиков и научных сотрудников, задействованных в клинической апробации, были созданы методические рекомендации «Применение высокопроизводительного секвенирования и молекулярного кариотипирования на микроматрицах в пренатальный период» [22].

## **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;**

#### **Основные исследуемые параметры оценки в ходе клинической апробации:**

| № | Параметр                                                           |
|---|--------------------------------------------------------------------|
| 1 | Выявление патогенных и вероятно патогенных генетических вариантов. |

#### **Дополнительные исследуемые параметры оценки в ходе клинической апробации:**

| № | Параметр                                                           |
|---|--------------------------------------------------------------------|
| 1 | Прогноз для жизни и развития плода и тактики ведения беременности. |
| 2 | Риски повторения заболевания при следующей беременности в семье.   |
| 3 | Возможности лечения заболевания плода.                             |

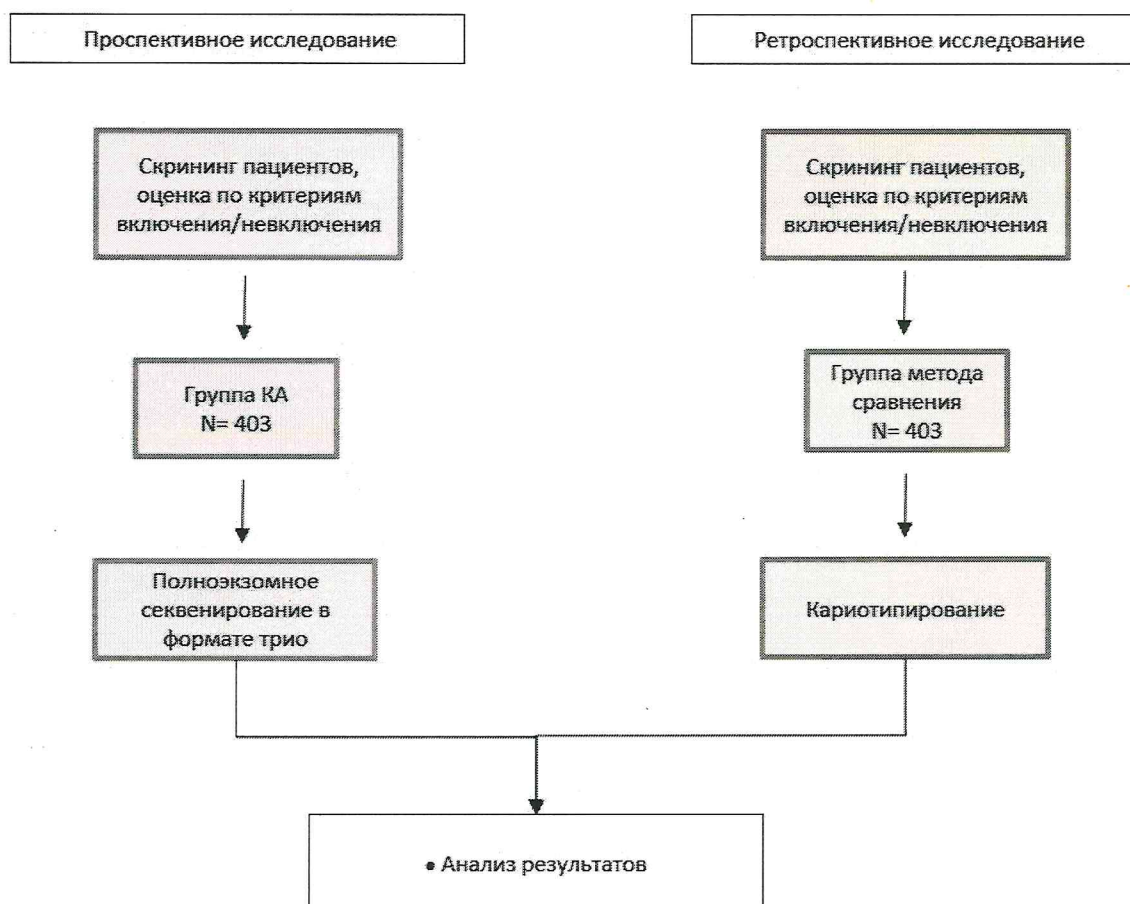
### **12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);**

#### **Дизайн:**



В исследование будут включены пациентки со сроком беременности более 15 недель с эхографическими признаками аномалий плода, которым был проведен амниоцентез с целью пренатальной генетической диагностики. Врачами-генетиками будут отобраны пациентки с аномалиями плода, которые ассоциированы с моногенными заболеваниями согласно базам данных о клинико-генетических ассоциациях OMIM, Orphanet (перечислить полный перечень таких аномалий развития плода затруднительно).

**Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме:**



### 12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Этапы клинической апробации:

**Этап 1:** Отбор пациентов, оценка по критериям включения/невключения.

В течение года проводится набор беременных с аномалиями развития плода из числа обратившихся на перинатальный консилиум. Оценивается соответствие критериям включения/исключения, анамнестические данные, результаты представленных обследований, лабораторных исследований. В исследование включаются пациенты, которым проведен забор биоматериала (амниотическая жидкость) путем амниоцентеза, забор крови пациентки и отца ребенка (осуществляется за счет других источников финансирования), подписываются информированные согласия и проводится консультация генетика.

**Этап 2:** Проведение полноэкзомного секвенирования трио.



Проводится поиск и интерпретация нуклеотидных вариантов в генах, ассоциированных с аномалиями плода, а также проводится анализ вариаций числа копий с целью выявления микроструктурной патологии хромосом или редких анеуплоидий.

**Этап 3:** Итоговая консультация генетика, оценка результатов и критериев эффективности.

**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 исследование до проведения итоговой консультации генетика. Срок набора пациентов в клиническую апробацию (этап 1) составит 3 года. Срок проведения полноэкзомного секвенирования трио (этап 2) составит до 1,5 месяцев. Срок проведения консультации генетика и оценки критериев эффективности (этап 3) по каждому случаю составит до 2 недель. Итого, срок участия пациента в клинической апробации составит до 2 месяцев, срок проведения клинической апробации - до 3 лет 2 месяцев.

**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.**

- ФИО пациента
- Дата рождения, возраст на момент исследования
- Срок беременности
- Эхографические признаки аномалий развития плода
- Расчетные индивидуальные риски трисомий хромосом 13, 18, 21 по данным комбинированного скрининга беременных 1 триместра
- Личный и семейный анамнез
- Данные о ранее проведенных генетических исследованиях плода
- Данные о ранее проведенных генетических исследованиях в семье
- Дополнительные проведенные исследования
- Соглашение и подпись информированного согласия, в котором указано данное исследование

**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 | Хромосомные аномалии у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери<br>Наследственные болезни у плода (предполагаемые), требующие предоставления медицинской помощи матери |



|                                                              |                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Код заболевания (состояния) пациента в соответствии с МКБ-10 | O35.1, O35.2                                                                                                                              |
| Пол пациентов                                                | женский                                                                                                                                   |
| Возраст пациентов                                            | От 18 до 50 лет                                                                                                                           |
| Другие дополнительные сведения                               | аномалии плода, которые ассоциированы с моногенными заболеваниями согласно базам данных о клинико-генетических ассоциациях OMIM, Orphanet |

#### 14. Критерии не включения пациентов.

| №  | Критерий не включения пациентов                                                                                                                   |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Отказ пациентки.                                                                                                                                  |
| 2. | Срок беременности < 15 нед.                                                                                                                       |
| 3. | Заболевание плода связано с другими факторами (инфекционные, токсические, плацентарные факторы).                                                  |
| 4. | Отсутствие образцов крови обоих биологических родителей плода.                                                                                    |
| 5. | Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту.                                                            |
| 6. | Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста. |

#### 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 пациента | Каждый визит согласно протоколу |
| 2 | Желание пациента добровольно прекратить участие в клинической апробации,                                              | Каждый визит согласно протоколу |
| 3 | Нарушение пациентом требований, сформулированных согласно протоколу КА, предъявляемых со стороны организаторов.       | Каждый визит согласно протоколу |
| 4 | Недостаточное количество или низкое качество ДНК амниоцитов                                                           | Однократно                      |



## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

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

Вид медицинской помощи: специализированная медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма оказания медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно, в дневном стационаре.

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

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

| №                                                        | Код МУ            | Наименование медицинской услуги (МУ)                                                                                                                              | Кратность применения | Цель назначения                                                                                            |
|----------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Этап 1. Отбор пациентов, включение в исследование</b> |                   |                                                                                                                                                                   |                      |                                                                                                            |
| 1.1                                                      | B01.006.001       | Прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный                                                                                                             | 1                    | Оценка соответствия критериям включения/исключения, объяснения методологии, сроков, возможных результатов. |
| <b>Этап 2: Проведение исследования</b>                   |                   |                                                                                                                                                                   |                      |                                                                                                            |
| 2.1                                                      | 03.B03.17.002.041 | Определение вариантов генов, приводящих к развитию моногенных заболеваний, в амниотической жидкости методом полноэкзомного высокопроизводительного секвенирования | 1                    | Поиск моногенной и микроструктурной патологии плода                                                        |
| 2.2                                                      | 03.E02.17.014.041 | Определение вариантов генов, приводящих к развитию моногенных заболеваний, в крови методом полноэкзомного высокопроизводительного секвенирования                  | 2                    | Поиск моногенной и микроструктурной патологии плода при сопоставлении с генетическими данными родителей    |
| <b>Этап 3: Оценка результата</b>                         |                   |                                                                                                                                                                   |                      |                                                                                                            |
| 3.1                                                      | B01.006.002       | Прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный                                                                                                             | 1                    | Подведение итогов пренатального генетического тестирования,                                                |



| № | Код МУ | Наименование<br>медицинской услуги (МУ) | Кратность<br>применения | Цель назначения                                  |
|---|--------|-----------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------|
|   |        |                                         |                         | обозначение<br>прогноза для плода<br>и для семьи |

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

| №                  | Международное<br>непатентованное<br>наименование<br>/группировочное<br>(химическое)<br>наименование | Дозировка<br>(при<br>необходимости) | Способ<br>введения | Средняя<br>разовая<br>доза | Частота<br>приема<br>в день | Продолжительность<br>приема | Средняя<br>курсовая<br>доза | Единицы<br>измерения<br>дозы | Обоснование<br>назначения |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|
| Наименование этапа |                                                                                                     |                                     |                    |                            |                             |                             |                             |                              |                           |
| 1.1                | Не требуются                                                                                        |                                     |                    |                            |                             |                             |                             |                              |                           |

**наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов;**

**Продукты лечебного питания;**

| №                  | Наименование | Средний<br>разовый<br>объем | Частота<br>приема<br>в день | Средний<br>курсовый<br>объем | Единицы<br>измерения<br>объема | Продолжительность<br>приема | Обоснование<br>назначения |
|--------------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Наименование этапа |              |                             |                             |                              |                                |                             |                           |
| 1.1                | Не требуются |                             |                             |                              |                                |                             |                           |

**биологические материалы;**

| №                  | Наименование | Средняя<br>разовая<br>потребность | Средняя<br>курсовая<br>потребность | Единицы<br>измерения | Цель назначения |
|--------------------|--------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------|-----------------|
| Наименование этапа |              |                                   |                                    |                      |                 |
| 1.1                | Не требуются |                                   |                                    |                      |                 |

**наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;**



| №                                      | Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Количество использованных медицинских изделий | Цель применения                                     |
|----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Этап 2: Проведение исследования</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                               |                                                     |
| 1.1                                    | Набор реагентов для проведения высокопроизводительного секвенирования биологического материала человека с целью выявления широкого спектра наследственных моногенных заболеваний (на основании постановления Правительства Российской Федерации от 24.11.2021 № 2026 «О незарегистрированных медицинских изделиях для диагностики in vitro», приказом Росздравнадзора от 30.03.2023 г. № 1846, разрешение на применение №1, дата предоставления разрешения: 30.03.2023 г.) | 0,015*                                        | Поиск моногенной и микроструктурной патологии плода |

\*В зависимости от комплектации набора.

#### Иное

| № | Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам | Количество использованных медицинских изделий | Цель применения |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------|
| 1 | Не требуются                                                                             |                                               |                 |

## VII. Оценка эффективности метода

### 19. Перечень показателей эффективности.

| Наименование первичного критерия эффективности                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Увеличение выявляемости генетической причины аномалий развития плода методом полноэкзомного секвенирования по сравнению с методом сравнения |

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

| №  | Наименование вторичного критерия эффективности                                                                                       |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Уточнение прогноза для жизни и развития плода и тактики ведения беременности на основании результатов полноэкзомного секвенирования. |
| 2. | Определение риска повторения заболевания при следующей беременности в семье на основании результатов полноэкзомного секвенирования.  |



|    |                                                                                                            |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3. | Определение возможностей лечения заболевания плода на основании результатов полноэкзомного секвенирования. |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

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

На каждого пациента, включенного в клиническую апробацию, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов. В 2025 г. планируется включить 50 пациентов, в 2026 г. – 200 пациентов, в 2027 г. – 153 пациентов. У беременных будут проанализированы и охарактеризованы клинико-анамнестические и инструментальные показатели заболевания плода, проведено заявленное обследование, описаны пренатальные маркеры генетических заболеваний плода и проанализирована их связь с обнаруженными патогенными и вероятно патогенными генетическими вариантами при полноэкзомном секвенировании трио. По итогам завершающего генетического консультирования будет определен риск повторения аномалий плода в семье, при высоком риске повторения – предложены методы профилактики наследственной патологии в семье (преимплантационная и/или пренатальная диагностика), изучены возможности патогенетической терапии для пренатально выявленных заболеваний. В I квартале 2026 года и в I квартале 2027 года будут представлены промежуточные отчеты, включающий сравнительный анализ стандартных методов пренатальной диагностики хромосомной патологии (кариотипирования) и полноэкзомного секвенирования трио. В I квартале 2028 года будет представлен итоговый отчет по всем критериям эффективности.

| №  | Показатель эффективности                                                                                                   | Методы оценки                                                                     | Сроки оценки  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1. | Выявляемость генетической причины аномалий развития плода методом полноэкзомного секвенирования.                           | В сравнении со стандартными методами диагностики хромосомной патологии (кариотип) | Через 2,5 мес |
| 2. | Прогноза для жизни и развития плода и тактики ведения беременности на основании результатов полноэкзомного секвенирования. | В сравнении со стандартными методами диагностики хромосомной патологии (кариотип) | Через 2,5 мес |
| 3. | Риск повторения заболевания при следующей беременности в семье на основании результатов полноэкзомного секвенирования.     | В сравнении со стандартными методами диагностики хромосомной патологии (кариотип) | Через 2,5 мес |
| 4. | Возможности лечения заболевания плода на основании результатов полноэкзомного секвенирования.                              | В сравнении со стандартными методами диагностики хромосомной патологии (кариотип) | Через 2,5 мес |



## **VIII. Статистика**

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

Будут использованы методы параметрической регрессии (если необходимо). Различия между статистическими величинами будут считаться значимыми при уровне достоверности  $p < 0,05$ .

### **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.**

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота выявления генетической патологии 15% в группе сравнения, проанализированной ретроспективно по опыту применения пренатального кариотипирования по амниоцитам, и 24% (исходя из ожидаемой эффективности клинической апробации - увеличения пренатальной выявляемости генетической патологии плода не менее чем на 65% относительно метода сравнения, эффективность которого принята за единицу) в группе пренатального полноэкзомного секвенирования трио), будет использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com>.

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

Исходя из расчета, необходимое число пациентов для достижения 90%-ной мощности исследования составит 403 пациента в группе при условии равной численности групп.

## **IX. Объем финансовых затрат**

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

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

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

**Перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);**



| №                                                         | Наименование медицинской услуги (МУ)     | Стоимость МУ | Кратность применения | Усредненный показатель частота предоставления | Затраты на МУ, руб.    | Источник сведений о стоимости                                                                     |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------|----------------------|-----------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Этап 1. Отбор пациентов, включение в исследование,</b> |                                          |              |                      |                                               |                        |                                                                                                   |
| 1.1                                                       | Консультация врача - генетика            | 1840,65      | 1                    | 1                                             | 1840,65                | Технологическая карта № А1650 от 19.06.2024<br>ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России |
| <b>Этап 2:</b>                                            |                                          |              |                      |                                               |                        |                                                                                                   |
| 2.1                                                       | Секвенирование экзона плода              | 33 984,74    | 1                    | 1                                             | 33 984,74              | Технологическая карта № А1471 от 04.06.2024<br>ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России |
| 2.2                                                       | Диагностическое секвенирование экзона    | 42 854,77    | 2                    | 2                                             | 85 709,54              | Технологическая карта № А1487 от 05.06.2024<br>ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России |
| <b>Этап 3:</b>                                            |                                          |              |                      |                                               |                        |                                                                                                   |
| 3.1                                                       | Консультация врача - генетика (повторно) | 1603,31      | 1                    | 1                                             | 1603,31                | Технологическая карта № А1650 от 19.06.2024<br>ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России |
| <b>ИТОГО</b>                                              |                                          |              |                      |                                               | <b>123 138,24 руб.</b> |                                                                                                   |



**Перечень 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 препарата, руб. | Усредненный показатель частоты предоставления | Затраты на лекарственный препарат, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|--------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Не требуется                               |                        |                                            |                                           |                                               |                                         |                               |

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

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

| № | Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам | Стоимость 1 единицы | Количество | Усредненный показатель частоты предоставления | Затраты на медицинское изделие, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| 1 | Не требуется                                                                             |                     |            |                                               |                                      |                               |

**перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани:**

| № | Наименование | Цена 1 курса, руб. | Усредненный показатель частоты предоставления | Общая стоимость, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|--------------|--------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1 | Не требуется |                    |                                               |                       |                               |

**виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания:**



| № | Наименование | Стоимость 1 курса, руб. | Усредненный показатель частота предоставления | Общая стоимость, руб. | Источник сведений о стоимости |
|---|--------------|-------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------|
| 1 | Не требуется |                         |                                               |                       |                               |

**Иное:**

| № | Наименование | Стоимость 1 единицы | Количество | Затраты на иное, руб. |
|---|--------------|---------------------|------------|-----------------------|
| 1 | Не требуется |                     |            |                       |

**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                                                                                                                                                                                                                         | 25,514            |
| 2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации | 57,735            |
| 3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 0,088             |
| 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)                                                                                                                               | 39,801            |
| 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                                                                                                                                                                                                                        | 10,205            |



