

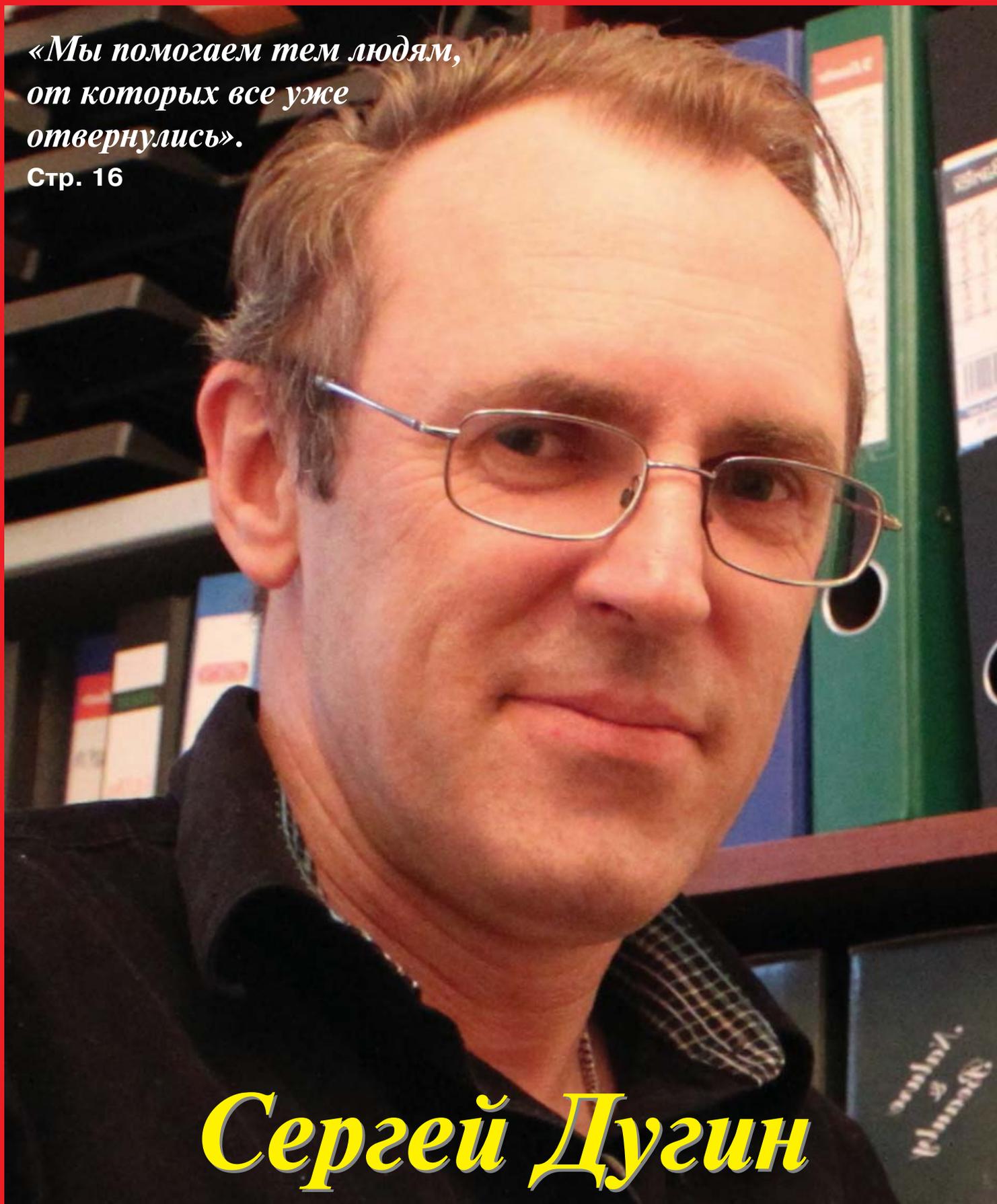
ШАГИ

№ 2/2013

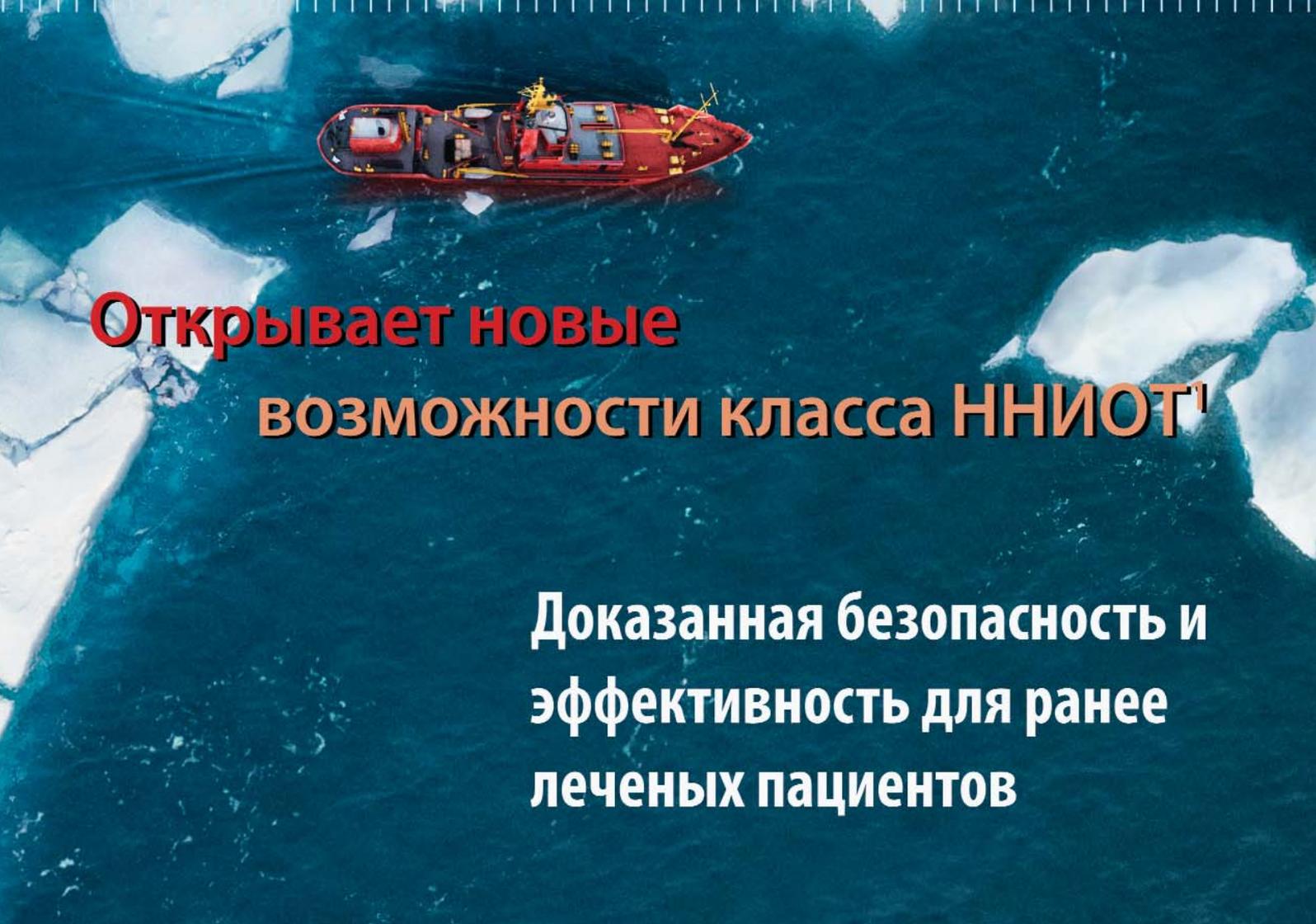
профессионал

*«Мы помогаем тем людям,
от которых все уже
отвернулись».*

Стр. 16



Сергей Дугин



Открывает новые возможности класса ННИОТ¹

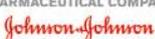
Доказанная безопасность и эффективность для ранее леченых пациентов

 **ИНТЕЛЕНС**[®]
(этравирин) 100 мг
таблетки

- Подтвержденный благоприятный профиль безопасности среди ННИОТ²⁻³
- Высокоэффективен даже при наличии резистент - ассоциированных мутаций к ННИОТ⁴
- 3 из 5 пациентов достигают уровня неопределяемой вирусной нагрузки⁴
- Достоверное увеличение количества CD4+ клеток в сравнении с исходным уровнем⁴

Ссылки:

1. Katlama C et al. Antiv Ther 2010;15(7):1045-52. Katlama C et al. AIDS 2009;23(17):2289-2300
2. Katlama C et al. AIDS 2009;23(17):2289-2300. Girard PM et al. Presented at the 12th European AIDS Conference, 2009; Cologne, Germany. Poster no PE7.3/5. Available on request
3. Kerpel, et al. 224th ACS National Meeting 2002. Poster 560279; Das, et al. J Med Chem 2004;47:2550-60
4. По данным крупных клинических исследований (DUET-1 и DUET-2) с участием ВИЧ-1-инфицированных пациентов, которые уже получали лечение и у которых выявлена устойчивость вируса к ННИОТ

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF 

ID:INT/HIV/ADS/Aug2011/Rus338

Регистрационное удостоверение: ЛСР-004579/08 от 17.06.08

Ознакомьтесь с инструкцией по применению

По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращайтесь по адресу:

121 614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корпус 2,

факс 8(495) 755 83 58, тел. 8(495) 755 83 57,

или звонить на бесплатный номер для России 8-800-700 8810

www.janssencilag.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Новый социальный центр для ВИЧ-положительных людей	2
Нормативы	
Приказ Минздрава РФ «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)»	4
Лица	
Сергей Дугин: «Мы помогаем тем людям, от которых все уже отвернулись»	16
В помощь лечащему врачу	
Лечение ВИЧ-инфекции К. Хофман, Ю.К. Рокитро	22
Обзоры	
Природные антитела к нуклеиновым кислотам В.Н. Бунева, М.А. Красноруцкий, Г.А. Невинский	50
Мероприятия	
Между первым и вторым Александра Мишина, Михаил Ушаков	68
Это важно	
Федеральный закон от 5 апреля 2013 г. N 44-ФЗ «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд»	72
Вести отовсюду	48

«ШАГИ профессионал» № 2 (44) 2013 г.
Издается Общественным благотворительным фондом борьбы со СПИДом «Шаги»

Главный редактор: В.А. Пчелин.

Редакционный совет: И.В. Пчелин, Е.А. Шуманский, В.Е. Ленкова, А.А. Максимовская.

Электронная почта редакции: editor@hiv-aids.ru
Интернет-версия: www.stepsfund.ru; www.hiv-aids.ru

Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия РФ.
Регистрационное удостоверение ПИ № ФС77-24534, ISSN 1990-4606.

Верстка и компьютерное обеспечение: РОФ «Шаги».
Тираж 1000 экз. Распространяется бесплатно.
Редакция приветствует перепечатку материалов журнала.
При перепечатке ссылка на «ШАГИ профессионал» обязательна.
© Все права защищены.

Новый социальный центр



**6-го марта 2013 г. в Москве
открылся новый Социальный центр для ВИЧ-положительных
людей и их близкого окружения – «Шаги» на Электrozаводской.
Центр открыт Благотворительным фондом борьбы
со СПИДом «Шаги» при финансовой поддержке
компаний «Джонсон и Джонсон» и «Бристол Майерс Сквибб».**

для ВИЧ-положительных людей

При Центре работает Горячая линия «Шаги» по СПИДу и ассоциированным заболеваниям (бесплатная на все регионы России), комната малых групп и индивидуального консультирования.

Приглашаем всех заинтересованных людей, наших друзей, коллег и партнеров.



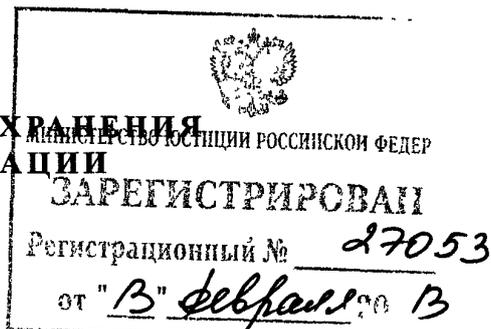
Адрес Центра:
ул. Малая Семеновская,
д. 11/2, стр. 4
(вход с ул. Девятая рота).



Фото Кирилла Барского
и Евгения Шуманского



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**
(Минздрав России)



ПРИКАЗ

24 Января 2012

№ 15114

Москва

**Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при
болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)**

В соответствии со статьей 37 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446) п р и к а з ы в а ю:

Утвердить стандарт первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией) согласно приложению.

Министр

В.И. Скворцова

КОПИЯ ВЕРНА

24 января 2012



Стандарт первичной медико-санитарной помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)

Категория возрастная: взрослые

Пол: любой

Фаза: любая

Стадия: любая

Осложнения: вне зависимости от осложнений

Вид медицинской помощи: первичная медико-санитарная медицинская помощь

Условия оказания медицинской помощи: амбулаторно

Форма оказания медицинской помощи: плановая

Средние сроки лечения (количество дней): 365

Код по МКБ X*

Нозологические единицы

- 820 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде инфекционных и паразитарных болезней.
- 821 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде злокачественных новообразований.
- 822 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других уточненных болезней.
- 823 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), проявляющаяся в виде других состояний.
- 824 Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), неуточненная/
Z21 Бессимптомный инфекционный статус, вызванный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния

Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления*	Усредненный показатель кратности применения
1	2	3	4
BO1.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	0,35	1
BO1.005.001	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога первичный	0,05	1
BO1.008.001	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога первичный	0,4	1
BO1.014.001	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста первичный	1	1
BO1.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	0,05	1
BO1.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1	1
BO1.025.001	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога первичный	0,003	1
BO1.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	0,01	1
BO1.028.001	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1	1

1	2	3	4
V01.029.001	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
V01.035.001	Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра первичный	0,1	1
V01.036.001	Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра-нарколога первичный	0,5	1
VO1.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1	1
V01.055.001	Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра первичный	0,3	1
V01.057.001	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	0,05	1
V01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,05	1
V02.069.001	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный	1	1
Лабораторные методы исследования			
A08.06.003	Гистологическое исследование препарата тканей лимфоузла	0,03	1
A08.06.005	Цитологическое исследование биоптатов лимфоузлов	0,03	1
A08.18.003	Гистологическое исследование препарата слизистой различных отделов толстой кишки	0,01	1
A08.20.011	Морфологическое исследование препарата тканей шейки матки	0,01	1
A09.01.001	Микроскопия соскоба с кожи	0,04	1
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	0,02	1
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	0,02	1
A09.05.207	Исследование уровня молочной кислоты в крови	0,01	1
A09.09.001	Микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты	0,1	1
A09.19.009	Исследование кала на простейшие и яйца гельминтов	0,2	1
A09.20.001	Микроскопическое исследование влагалищных мазков	0,35	1
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	1	1
A09.28.012	Исследование уровня кальция в моче	0,05	1
A09.30.011	Определение гликозилированного гемоглобина	0,05	1
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	0,05	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,05	1
A12.06.001.002	Исследование CD4+-лимфоцитов	1	1
A12.06.001.003	Исследование CD8+-лимфоцитов	1	1
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1	1
A12.06.013	Исследование антитромбоцитарных антител в крови	0,04	1
A12.26.602	Очаговая проба с туберкулином	0,9	1
A26.01.013	Микологическое исследование пунктата (биоптата) кожи на грибы рода кандиды (Candida spp.)	0,01	1
A26.01.015	Микроскопическое исследование соскоба с кожи на грибы	0,04	1
A26.01.018	Микроскопическое исследование соскоба с кожи на клещей	0,02	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,01	1

1	2	3	4
A26.05.005	Микробиологическое исследование крови на грибы	0,01	1
A26.05.008	Бактериологическое исследование крови на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	0,005	1
A26.05.013	Молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (<i>Toxoplasma gondii</i>)	0,01	1
A26.05.017	Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)	0,1	1
A26.05.019	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С (<i>Hepatitis C virus</i>)	0,5	1
A26.05.020	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит В (<i>Hepatitis B virus</i>)	0,01	1
A26.05.021	Молекулярно-биологическое исследование плазмы крови на концентрацию РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HTV-1</i>)	1	1
A26.05.022	Молекулярно-генетическое исследование плазмы крови на наличие мутаций лекарственной резистентности в РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HIV-1</i>)	0,2	1
A26.05.023	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит D (<i>Hepatitis D virus</i>)	0,001	1
A26.06.022	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (<i>Cytomegalovirus</i>) в крови	1	1
A26.06.035	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBeAg <i>Hepatitis B virus</i>) в крови	0,01	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg <i>Hepatitis B virus</i>) в крови	1	1
A26.06.038	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HBeAg <i>Hepatitis B virus</i>) в крови	0,01	1
A26.06.039	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HbcAg <i>Hepatitis B virus</i>) в крови	1	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	1	1
A26.06.043	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу гепатита D (<i>Hepatitis D virus</i>) в крови	0,005	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HIV 1</i>) в крови	1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (<i>Human immunodeficiency virus HIV 2</i>) в крови	1	1
A26.06.081	Определение антител к токсоплазме (<i>Toxoplasma gondii</i>) в крови	1	1
A26.07.006	Микологическое исследование соскоба полости рта на грибы рода кандиды (<i>Candida spp.</i>)	0,1	1
A26.08.005	Бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,1	1
A26.08.009	Микологическое исследование носоглоточных смывов на грибы рода кандиды (<i>Candida spp.</i>)	0,1	1
A26.08.010	Микологическое исследование носоглоточных смывов на грибы рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>)	0,01	1
A26.09.001	Микроскопическое исследование мазков мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	0,1	1

1	2	3	4
A26.09.002	Бактериологическое исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	0,04	1
A26.09.021	Микроскопическое исследование мазков мокроты на грибы рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>)	0,005	1
A26.09.022	Микроскопическое исследование мазков мокроты на грибы рода кандиды (<i>Candida spp.</i>)	0,012	1
A26.09.023	Микроскопическое исследование мазков мокроты на криптококк (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	0,008	1
A26.09.024	Микологическое исследование мокроты на грибы рода кандиды (<i>Candida spp.</i>)	0,012	1
A26.09.025	Микологическое исследование мокроты на грибы рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>)	0,005	1
A26.09.026	Микологическое исследование мокроты на криптококк (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	0,008	1
A26.19.012	Микроскопическое исследование кала на криптоспоридии (<i>Cryptosporidium parvum</i>)	0,05	1
A26.19.015	Бактериологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (<i>Nisseria gonorrhoeae</i>)	0,05	1
A26.20.002	Бактериологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	0,03	1
A26.20.009	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (<i>Papilloma virus</i>)	0,35	1
A26.20.012	Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на вирус папилломы человека (<i>Papilloma virus</i>)	0,35	1
ВО3.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,05	1
ВО3.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
ВО3.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	1
ВО3.016.005	Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	0,5	1
ВО3.016.006	Анализ мочи общий	1	1

Инструментальные методы исследования

АО3.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,1	1
АО3.18.001	Толстокишечная эндоскопия	0,01	1
АО3.19.002	Ректороманоскопия	0,05	1
АО3.20.001	Кольпоскопия	0,2	1
АО4.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,2	1
АО4.10.002	Эхокардиография	0,05	1
АО4.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	1
АО4.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	0,35	1
АО4.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	0,1	1
АО4.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	1	1

1	2	3	4
A05.02.001.016	Электродиагностика (определение электровозбудимости (функциональных свойств) периферических двигательных нервов и скелетных мышц)	0,05	1
A05.03.001	Магнитно-резонансная томография костной ткани (одна область)	0,004	1
A05.03.002	Магнитно-резонансная томография позвоночника (один отдел)	0,03	1
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1
A05.23.001	Электроэнцефалография	0,05	1
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,05	1
A05.23.009.001	Магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием	0,01	1
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	0,02	1
A06.09.006	Флюорография легких	1	1
A06.09.007	Рентгенография легких	0,3	1
A06.20.002	Компьютерная томография органов малого таза у женщин	0,03	1
A06.21.003	Компьютерная томография органов таза у мужчин	0,01	1
A06.30.005.001	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	0,01	1
A11.01.001	Биопсия кожи	0,01	1
A11.01.009	Соскоб кожи	0,04	1
A11.06.002	Биопсия лимфатического узла	0,03	1
A11.06.003	Пункция лимфатического узла	0,04	1
A11.08.010	Получение материала из верхних дыхательных путей	0,1	1
A11.09.010	Получение материала из нижних дыхательных путей и легочной ткани	0,05	1
A11.20.011	Биопсия шейки матки	0,01	1
V03.027.015	Комплекс исследований для диагностики злокачественных новообразований шейки матки	0,005	1

2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением

Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста

V01.001.002	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога повторный	0,35	2
V01.005.002	Прием (осмотр, консультация) врача-гематолога повторный	0,03	2
V01.008.002	Прием (осмотр, консультация) врача-дерматовенеролога повторный	0,01	1
V01.014.002	Прием (осмотр, консультация) врача-инфекциониста повторный	1	4
V01.015.002	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога повторный	0,01	1
V01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,1	2
V01.025.002	Прием (осмотр, консультация) врача-нефролога повторный	0,001	2
V01.027.002	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога повторный	0,009	2
V01.028.002	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога повторный	0,2	2
V01.029.002	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	0,2	2

1	2	3	4
V01.035.002	Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра повторный	0,03	2
V01.036.002	Прием (осмотр, консультация) врача-психиатра-нарколога повторный	0,4	2
V01.047.002	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	0,15	1
V01.055.002	Прием (осмотр, консультация) врача-фтизиатра повторный	0,2	2
V01.058.002	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	0,01	1
V04.065.002	Профилактический прием (осмотр, консультация) врача-стоматолога-терапевта	1	1
Наблюдение и уход за пациентом медицинскими работниками со средним (начальным) профессиональным образованием			
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных препаратов	0,05	5
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных препаратов	0,02	10
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	0,05	2
Лабораторные методы исследования			
A09.01.001	Микроскопия соскоба с кожи	0,01	2
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	0,02	3
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	0,02	3
A09.05.207	Исследование уровня молочной кислоты в крови	0,02	3
A09.09.001	Микроскопическое исследование нативного и окрашенного препарата мокроты	0,03	1
A09.19.009	Исследование кала на простейшие и яйца гельминтов	0,01	1
A09.20.001	Микроскопическое исследование влагалищных мазков	0,35	1
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	1	3
A09.28.012	Исследование уровня кальция в моче	0,05	2
A09.30.011	Определение гликозилированного гемоглобина	0,05	3
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	0,01	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	0,01	1
A12.06.001.002	Исследование CD4+-лимфоцитов	1	3
A12.06.001.003	Исследование CD8+-лимфоцитов	1	3
A12.06.013	Исследование антитромбоцитарных антител в крови	0,04	1
A12.26.002	Очаговая проба с туберкулином	0,9	1
A26.01.010	Микологическое исследование соскоба с кожи на грибы рода кандиды (Candida spp.)	0,005	1
A26.01.013	Микологическое исследование пунктата (биоптата) кожи на грибы рода кандиды (Candida spp.)	0,01	1
A26.01.015	Микроскопическое исследование соскоба с кожи на грибы	0,01	1
A26.01.018	Микроскопическое исследование соскоба с кожи на клещей	0,005	1
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	0,005	2
A26.05.005	Микробиологическое исследование крови на грибы	0,005	2

1	2	3	4
A26.05.008	Бактериологическое исследование крови на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	0,002	3
A26.05.013	Молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (<i>Toxoplasma gondii</i>)	0,02	1
A26.05.017	Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус (<i>Cytomegalovirus</i>)	0,05	1
A26.05.019	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит С (<i>Hepatitis C virus</i>)	0,5	1
A26.05.020	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит В (<i>Hepatitis B virus</i>)	0,01	1
A26.05.021	Молекулярно-биологическое исследование плазмы крови на концентрацию РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HIV-1</i>)	1	4
A26.05.022	Молекулярно-генетическое исследование плазмы крови на наличие мутаций лекарственной резистентности в РНК вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HIV-1</i>)	0,1	1
A26.05.023	Молекулярно-биологическое исследование крови на вирусный гепатит D (<i>Hepatitis D virus</i>)	0,001	1
A26.06.022	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к цитомегаловирусу (<i>Cytomegalovirus</i>) в крови	1	1
A26.06.035	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBeAg <i>Hepatitis B virus</i>) в крови	0,01	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg <i>Hepatitis B virus</i>) в крови	1	1
A26.06.038	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HBeAg <i>Hepatitis B virus</i>) в крови	0,01	1
A26.06.039	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к антигену вирусного гепатита В (HbcAg <i>Hepatitis B virus</i>) в крови	1	1
A26.06.041	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	1	1
A26.06.043	Определение антител классов М, G (IgM? IgG) к вирусу гепатита D (<i>Hepatitis D virus</i>) в крови	0,005	1
A26.06.081	Определение антител к токсоплазме (<i>Toxoplasma gondii</i>) в крови	0,01	1
A26.07.006	Микологическое исследование соскоба полости рта на грибы рода кандиды (<i>Candida spp.</i>)	0,03	1
A26.08.005	Бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	0,03	1
A26.08.009	Микологическое исследование носоглоточных смывов на грибы рода кандиды (<i>Candida spp.</i>)	0,02	1
A26.08.010	Микологическое исследование носоглоточных смывов на грибы рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>)	0,005	1
A26.09.001	Микроскопическое исследование мазков мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	0,03	1
A26.09.002	Бактериологическое исследование мокроты на микобактерии туберкулеза (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>)	0,02	1
A26.09.021	Микроскопическое исследование мазков мокроты на грибы рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>)	0,001	1

1	2	3	4
A26.09.022	Микроскопическое исследование мазков мокроты на грибы рода кандиды (<i>Candida spp.</i>)	0,003	1
A26.09.023	Микроскопическое исследование мазков мокроты на криптококк (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	0,002	1
A26.09.024	Микологическое исследование мокроты на грибы рода кандиды (<i>Candida spp.</i>)	0,003	1
A26.09.025	Микологическое исследование мокроты на грибы рода аспергиллы (<i>Aspergillus spp.</i>)	0,001	1
A26.09.026	Микологическое исследование мокроты на криптококк (<i>Cryptococcus neoformans</i>)	0,002	1
A26.19.012	Микроскопическое исследование кала на криптоспоридии (<i>Cryptosporidium parvum</i>)	0,03	1
A26.19.015	Бактериологическое исследование отделяемого слизистой оболочки прямой кишки на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	0,05	1
A26.20.002	Бактериологическое исследование отделяемого женских половых органов на гонококк (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	0,03	1
A26.20.009	Молекулярно-биологическое исследование отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека (<i>Papilloma virus</i>)	0,35	1
A26.20.012	Молекулярно-биологическое исследование влагалищного отделяемого на вирус папилломы человека (<i>Papilloma virus</i>)	0,35	1
ВОЗ.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	0,005	4
ВОЗ.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	4
ВОЗ.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	1	3
ВОЗ.016.005	Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	0,2	3
ВОЗ.016.006	Анализ мочи общий	1	3

Инструментальные методы исследования

АОЗ.16.001	Эзофагогастродуоденоскопия	0,01	1
АОЗ.20.001	Кольпоскопия	0,1	1
А04.06.002	Ультразвуковое исследование лимфатических узлов (одна анатомическая зона)	0,05	1
А04.10.002	Эхокардиография	0,01	2
А04.16.001	Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1	1
А04.20.001	Ультразвуковое исследование матки и придатков трансабдоминальное	0,05	1
А04.22.001	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желез	0,03	1
А04.28.002	Ультразвуковое исследование мочевыводящих путей	1	1
А05.02.001.016	Электродиагностика (определение электровозбудимости (функциональных свойств) периферических двигательных нервов и скелетных мышц)	0,001	1
А05.03.002	Магнитно-резонансная томография позвоночника (один отдел)	0,01	1
А05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	1

1	2	3	4
A05.23.001	Электроэнцефалография	0,05	1
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,01	1
A06.09.005	Компьютерная томография органов грудной полости	0,01	1
A06.09.006	Флюорография легких	1	2
A06.09.007	Рентгенография легких	0,3	1
A06.20.002	Компьютерная томография органов малого таза у женщин	0,01	1
A06.21.003	Компьютерная томография органов таза у мужчин	0,005	1
A06.30.005.001	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства	0,01	1
A11.01.001	Биопсия кожи	0,01	1
A11.01.009	Соскоб кожи	0,01	1
A11.08.010	Получение материала из верхних дыхательных путей	0,03	1
A11.09.010	Получение материала из нижних дыхательных путей и легочной ткани	0,03	3
A11.19.010	Сбор кала для лабораторного исследования	0,03	1
A11.20.002	Получение цервикального мазка	0,45	1
A11.20.005	Получение влагалищного мазка	0,45	1
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения			
A16.01.020	Удаление контагиозных моллюсков	0,01	1
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации			
A13.29.001	Психопатологическое обследование	0,1	1
A13.29.003	Психологическая адаптация	1	1
A13.29.006	Психологическое консультирование	1	1
A13.30.001	Обучение самоуходу	0,01	2
A13.30.004	Обучение близких уходу за тяжелобольным пациентом	0,01	4
V02.069.002	Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный	0,1	2
V04.014.001	Школа пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекцией)	0,1	1

* Вероятность предоставления медицинских услуг или назначения лекарственных препаратов для медицинского применения (медицинских изделий), включенных в стандарт медицинской помощи, которая может принимать значения от 0 до 1, где 1 означает, что данное мероприятие проводится 100% пациентов, соответствующих данной модели, а цифры менее 1 – указанному в стандарте медицинской помощи проценту пациентов, имеющих соответствующие медицинские показания.

**3. Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения,
зарегистрированных Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз**

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация*	Наименование лекарственного препарата**	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД***	СКД****
1	2	3	4	5	6	7
V03AB	Пероральные препараты трехвалентного железа	Железа [III] гидроксид полимальтозат	0,04	мг	100	36 000
V03BB	Фолиевая кислота и ее производные	Фолиевая кислота	0,04	мг	5	150
V03XA	Другие антианемические препараты	Эпоэтин альфа Эпоэтин бета	0,04	МЕ МЕ	10 000 10 000	80 000 80 000
J01CR	Комбинации пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами бета-лактамаз	Амоксициллин + [Клавулановая кислота]	0,03	г	3,6	18
J01DC	Цефалоспорины 2-го поколения	Цефуроксим	0,02	мг	1000	10 000
J01EE	Комбинированные препараты сульфаниламидов и триметоприма, включая производные	Котримоксазол	0,2	г	0,905	330,325
J01FA	Макролиды	Азитромицин Кларитромицин Эритромицин	0,11	мг мг мг	500 500 2000	3000 6000 14 000
J01GB	Другие аминогликозиды	Амикацин	0,02	мг	1000	7000
J01MA	Фторхинолоны	Левифлоксацин Ципрофлоксацин	0,04	мг мг	500 1000	5000 10 000
J01XD	Производные имидазола	Метронидазол	0,15	мг	1000	10 000
J02AA	Антибиотики	Нистатин	0,01	ЕД	4 000 000	56 000 000
J02AC	Производные триазола	Вориконазол Флуконазол	0,2	мг мг	100 200	2000 2800
J04AB	Антибиотики	Рифабутин Рифампицин	0,022	мг мг	100 200	2000 2800
J04AC	Гидразиды	Изониазид	0,02	мг	600	108 000
J04AK	Другие противотуберкулезные препараты	Пиразинамид Этамбутол	0,035	мг мг	1500 1200	270 000 216 000
J05AB	Нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы	Ацикловир Валганцикловир	0,13	мг мг	1200 1800	12 000 37 800
J05AE	Ингибиторы ВИЧ-протеаз	Атазанавир	0,808	мг	300	109 500

1	2	3	4	5	6	7
		Дарунавир Индинавир Лопинавир + Ритонавир Ритонавир Саквинавир Фосампренавир		мг мг мг мг мг мг	1200 1600 250 200 2000 1400	438 000 584 000 2500 73 000 730 000 511 000
J05AF	Нуклеозиды и нуклеотиды – ингибиторы обратной транскриптазы	Абакавир Диданозин Зидовудин Ламивудин Ставудин Тенофовир Фосфазид	1	мг мг мг мг мг мг мг	600 400 600 300 60 300 800	219 000 146 000 219 000 109 500 21 900 109 500 292 000
J05AG	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Невирапин Этравирин Эфавиренц	0,363	мг мг мг	400 400 600	146 000 146 000 219 000
J05AX	Прочие противовирусные препараты	Ралтегравир Энфувиртид	0,07	мг мг	800 180	292 000 65 700
J06BA	Иммуноглобулины нормальные человеческие	Иммуноглобулин человека нормальный	0,05	мг	1250	5000
L01DB	Антрациклины и родственные соединения	Даунорубицин	0,001	мг	70	350
L03AA	Колонистимулирующие факторы	Филграстим	0,01	млн. ЕД	30	150
V01AA	Экстракты аллергенов	Аллерген бактерий [Туберкулезный рекомбинантный]	0,9	мл	0,2	0,2

* Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра.

** Международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, а в случаях их отсутствия – торговое наименование лекарственного препарата.

*** Средняя суточная доза.

**** Средняя курсовая доза.

Примечания.

1. Лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированные на территории Российской Федерации, назначаются в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата для медицинского применения и фармакотерапевтической группой по анатомо-терапевтической-химической классификации, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, а также с учетом способа введения и применения лекарственного препарата.

2. Назначение и применение лекарственных препаратов для медицинского применения, медицинских изделий и специализированных продуктов лечебного питания, не входящих в стандарт медицинской помощи, допускаются в случае наличия медицинских показаний (индивидуальной непереносимости, по жизненным показаниям) по решению врачебной комиссии (ч. 5 ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 28.11.2011, № 48, ст. 6724; 25.06.2012, № 26, ст. 3442)).

3. Граждане, имеющие в соответствии с Федеральным законом от 17.07.1999 № 178-ФЗ «О государственной социальной помощи» (Собрание законодательства Российской Федерации, 1999, № 29, ст. 3699; 2004, № 35, ст. 3607; 2006, № 48, ст. 4945; 2007, № 43, ст. 5084; 2008, № 9, ст. 817; 2008, № 29, ст. 3410; № 52, ст. 6224; 2009, № 18, ст. 2152; № 30, ст. 3739; № 52, ст. 6417; 2010, № 50, ст. 6603; 2011, № 27, ст. 3880; 2012, № 31, ст. 4322) право на получение государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях обеспечиваются лекарственными препаратами для медицинского применения, включенными в Перечень лекарственных препаратов, в том числе перечень лекарственных препаратов, назначаемых по решению врачебной комиссии лечебно-профилактических учреждений, обеспечение которыми осуществляется в соответствии со стандартами медицинской помощи по рецептам врача (фельдшера) при оказании государственной социальной помощи в виде набора социальных услуг, утвержденный приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 18.09.2006 № 665 (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 27.09.2006, регистрационный № 8322), с изменениями, внесенными приказами Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 19.10.2007 № 651 (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 19.10.2007, регистрационный № 10367), от 27.08.2008 № 451н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 10.09.2008, регистрационный № 12254), от 01.12.2008 № 690н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 22.12.2008, регистрационный № 12917), от 23.12.2008 № 760н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 28.01.2009, регистрационный № 13195) и от 10.11.2011 № 1340н (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 23.11.2011, регистрационный № 22368).



Сергей Дугин:

«Мы помогаем тем людям, от которых все уже отвернулись»

Сергей Дугин — директор фонда «Гуманитарное действие». Психолог. Женат, имеет двоих сыновей 23 и 13 лет. В свои неполные 48, он гоняет шайбу на хоккейной площадке, играет на гитаре, проводит редкие выходные в палатке на островах Финского залива и руководит уникальным Благотворительным фондом, чья миссия сводится к такому простому и такому глубокому смыслу: «Кто, если не мы?».

Сегодня Сергей Дугин гость нашего журнала.

— Как, когда и зачем ты пришел в благотворительную деятельность?

— Вопреки всем представлениям, моя жизнь в конце лихих 90-х перешла в стремительное и бурное русло. Несколько лет я занимался реставрацией Храма Святой Троицы в Ивановской области под руководством прекраснейшего человека — Отца Серафима. Там я даже бороду отрастил. А в 1997-м пришел работать в реабилитационный центр для наркозависимых, где совмещал должности водителя и дежурного консультанта. Параллельно я также работал в Санкт-Петербургском представительстве Ассоциации «Врачи мира» (Франция), как логист и консультант в «Автобусе»*. Закупал материалы, привозил, увозил и, иногда консультировал людей, которые приходили в «Автобус» поменять шприцы. Тогда наркотиками торговали только на двух рынках в городе. Мы знали эти места, приезжали и ставили рядом «Автобус», в день приходило по 250–300 человек. Это был своеобразный период времени, я выезжал из дома в восемь утра и возвращался обратно в два часа ночи. Иногда мне звонили из реабилитационного центра, и случалось так, что я должен был ночью срочно везти человека в больницу. Помню, однажды ночью в центре стало плохо девушке, нельзя было терять ни минуты, я вез ее в больницу и ехал превышая скорость, за нами была

погоня, сотрудники ГИБДД догнали нас только на пандусе больницы, когда увидели, что я вез человека с остановкой сердца, извинились и уехали. Я работал на три места — офис центра, машина центра и автобус по обмену шприцов.

Так продолжалось два года. Как-то я захожу в автобус «Врачей мира» и вижу — сидит большой мужчина с усами, так произошло мое первое знакомство с Александром Цехановичем**, в то время главой представительства французской ассоциации «Врачи мира» в Санкт-Петербурге. Затем он несколько раз приезжал в реабилитационный центр и мы продолжали наше общение.

При этом сумасшедшем ритме, я понимал, что моя работа нужна. Когда я консультировал людей и затем они начинали выходить из наркотической зависимости — мне было приятно видеть результат, я воспринимал это отчасти, как свои личные достижения.

Был, правда, момент когда я вдруг ощутил, что мои ресурсы полностью исчерпаны, может это было связано с тем, что кто-то сжег наш автобус — единственное пристанище для людей, которые уже никому не нужны...

В 1999 году мы поговорили с Сашей Цехановичем в офисе «Врачей мира» и он предложил мне перейти к нему. Когда я ехал к нему на разговор, я был рад тому, что наши желания совпадали, потому что я хотел у него работать. Я начал

* «Автобус» — мобильный пункт профилактики. Такие автобусы действуют во всех крупных городах Франции: большой автобус переоборудуют для работы среди потребителей наркотиков в местах их скопления.

** Об Александре Цехановиче читайте «Шаги профессионала», № 4, 2009 (http://stepsfund.ru/zine/04_2009.pdf).



Александр Цеханович

работу как аутрич, параллельно занимаясь переделкой нового автобуса.

Так я прошел путь от пешего аутрича до моей сегодняшней должности. Если честно, это было хорошее время. Мы много учились, для нас проводили тренинги наши французские старшие товарищи — до- и послетестовое консультирование. Первая игра «Степной огонь»

устроила у меня в голове сильнейший эмоциональный взрыв. В это время мы купили специальный автобус для забора крови из вены и начали получать первые случаи выявления ВИЧ-инфекции среди потребителей наркотиков. Без той сильной школы тренингов, которые провели для нас французские «Врачи мира», я не знаю, как бы мы эмоционально выжили в то время.

— Ты помнишь какой-нибудь случай, когда тебе было наиболее трудно говорить людям, после теста в автобусе, что у них ВИЧ-положительный тест?

— В 2001 году мы поехали в город Ломоносов (пригород Санкт-Петербурга) и взяли кровь у 17 человек. Каждый из них сказал: «А мне без разницы, есть у меня ВИЧ или нет, даже если сейчас нет, то обязательно будет потом, он есть почти у всех». В следующее воскресенье нужно было снова ехать в Ломоносов, но автобус сломался, и мы приехали на легковой машине. Я вез 14 ВИЧ-положительных результатов. Когда я говорил каждому его результат, то видел разные реакции: в одну секунду у парня выступили капли пота на лице, девушка ревела, ее начало тош-



нить, другая выскочила из машины и начала громко кричать, что у нее СПИД. С каждым человеком была консультация по полтора часа, с каждым человеком нужно было что-то делать после того, как он узнавал результат. Самый частый вопрос: «Сколько мне осталось жить?». Тогда даже у нас не было толком никакой информации, когда появятся АРВ-препараты в нашей стране. Говоря о ВИЧ-положительном результате, я не мог ничего предложить человеку, говорил только, что он должен наблюдаться у врача и соблюдать медицинские рекомендации. После этой поездки я сутки отходил дома.

– Расскажи, как проходила аутрич-работа в то время?

– В начале 2000-х «Врачи мира» купили большой автобус «Скания», четыре месяца мы сами его модернизировали, снимали кресла, делали перегородки в салоне, нам писали рекомендации из отдела особо опасных инфекций, как должна выглядеть обстановка в нашем автобусе. И когда наконец выехали, то начали работать по шесть дней в неделю. Приходило много людей, по 100 человек в день. Милиция приезжала – с автобуса снимали номера, что-то пытались нам предъявить, в чем-то обвинить, но мы продолжали работать несмотря ни на что, и получали от этого какой-то драйв, ведь за правду бьемся.

Кстати, интересный факт – для аутрич-работника важно в какой одежде он ходит. Это мо-



жет показаться смешным, но когда мы с напарником поначалу ходили в кожаных куртках и черных шапках, потребители наркотиков на улице просто убегали от нас. И тогда мы поняли, что с людьми нужно не только нормально разговаривать на их языке, но и выглядеть должным образом – в обыкновенной курточке, а если еще не побреешься, так вообще прекрасно. Как и сейчас, тогда хорошо работало «сарафанное радио». Перед тем, как поставить автобус на новой точке, мы два месяца бороздили этот район пешей аутрич-работой. Важно четкое время – расписание приезда автобуса мы печатали на обычных листочках. И как всегда, нас забавляла реакция прохожих, которые случайно заходили в автобус – приходили бабушки мерить давление и спрашивали: «Что это у вас тут голубь нарисован? Еду не раздаете?»

– А когда произошел переломный момент, в результате которого образовался фонд «Гуманитарное действие»?

– Помимо «драйва», должно быть, что-то, что его тормозит. В конце 2000 года настроение нам испортило известие, что «Врачи мира» будут сокращать финансирование, а затем оставят нас, так как уже прошло достаточно времени и мы должны учиться жить самостоятельно. Это и стало переломным моментом. 29 июня 2001 года мы зарегистрировали фонд «Гуманитарное действие», директором стал Александр Цеханович и мы начали учиться самостоятельности. Тогда же, в 2001 году, меня отправили в Голландию за микроавтобусом, я пригнал этот дом на колесах и мы открыли проект по КСР – начали работать на этом автобусе, ездить по трассам, где работали девушки. Открывали проект с Анной Ивановой, которая на тот момент уже была моей женой и до сих пор остается и женой, и соратницей. Самое сложное было начать проект – когда приезжает автобус, ты бежишь за барышней вдоль трассы с пачкой презервативов и кричишь ей «постой». Ситуация на каждом новом месте выглядела одинаково – если девушка заходила в автобус, она видела двоих мужчин и женщину, и говорила: «Ну тогда это будет дорожке стоять. А вы что, женщина, будете смотреть?»

Тем не менее, проект по работе с КСР был новым витком в работе организации – другие люди с еще большими проблемами (беременности, дети). И мы использовали все возможности для обучения, поскольку на тот момент считались одной из самых профессиональных команд в России.

В 2002 году мы узнали, что «Врачи мира» будут уходить из города, так как их миссия выполнена, и начатые программы теперь должно поддерживать государство. Нас поддерживал только отдел особо опасных инфекций, больница Боткина, СПИД-центр, а также главный врач КВД № 7, тот человек, который показал девушкам с



улицы, что в медицине тоже есть люди, которые понимают проблему и хотят помочь. На прием к врачам именно этого диспансера наши клиенты ехали через весь город. Когда главврач впервые зашел к нам в автобус, он сразу рационально с толком подошел к делу: «Ну, показывайте, где мы тут поставим гинекологическое кресло?» Я ответил, что ставить ничего не надо, а только принимать и оказывать помощь клиентам нашего проекта. Начали приводить людей в дружественные нам учреждения, то есть занимались кейс-менеджментом, но не знали, что это он и есть. С больницей Боткина нас связывало мно-

гое, в том числе, что начмед этой больницы, замечательнейший человек и профессионал Володя Мусатов, который в то время был координатором автобуса. Я до сих пор вспоминаю, как он консультировал людей — просто и понятно, за что снискал уважение и в команде, и среди людей, приходящих за помощью.

2003 год оказался для «Гуманитарного действия» очень тяжелым — на зарплату денег не хватало, все выживали, как могли, однако за полгода ушел только один человек. Затем нашлись новые гранты, и мы продолжили нормально работать.

— **Как вы выдерживали этот ритм, у вас были хотя бы элементарные супервизии?**

— Я расскажу, как это происходило ежедневно. К примеру, на проспекте Просвещения была женщина с одной ногой, бывшая фотомодель. Ее грустная история начиналась с того, что однажды подруга предложила ей попробовать героин, а поскольку фотомодель не могла себе позволить колоть в вены рук или ног, то первую инъекцию она сделала в пах. Все закончилось ампутацией ноги, а затем смертью ее подруги. И на тот момент все что ей оставалось, это приносить в автобус вырезки из журналов и показывать их нам. Еще помню репортаж НТВ — наши клиентки с закрытыми лицами, но размытая картинка стоит на одном месте экрана, а лицо





девушки двигается и ее прекрасно можно узнать. В итоге мужчина убил девушку, которую узнал по телевизору. Пока она шла домой, он увидел этот репортаж, и забил ее до смерти ногами на лестничной площадке. Или, например, когда трое мужчин нанимают одну женщину, запускают ее в бассейн и стреляют по ней из травматических пистолетов...

Не было никакой речи о супервизии и психологах для сотрудников.

Все закончилось следующей сценой: в автобус пришел неприятный клиент, который часто избивал свою девушку и заставлял ее работать. Зашел и с порога начал требовать: «Дайте презиков, моя телка работает, а мне надо «переломаться». Я хочу в среду, в 4 часа, и чтобы было не больно, давай брат подсуетись». Я взял битку, положил ее перед ним на стол и сказал: «Вот если я дам тебе этой биткой в лоб, будет больно, а «переломаться» — это совсем не больно». Парень рассердился и ушел. Мне до сих пор неприятно это вспоминать, но это было. И на следующий день я попросил Сашу Цехановича перевести меня куда-нибудь, потому что в автобус я больше не вернусь, и он придумал для меня должность — программный директор.

— Расскажи о том процессе, который любят называть «профессиональным ростом»?

— Свой первый проект я написал еще в 2002 году — оторванный кусочек бумаги, две строчки: «Профилактика ВИЧ среди правоохранительных органов. Донести до них, что мы не сутенеры и не торговцы наркотиками». Цеханович прочитал опус и сказал, что надо бы доработать.

Я был в возмущении. Саша все объяснил и я ушел писать дальше. Через три месяца я принес «мощный» проект на трех страницах. Резолюция была: «Переделать!» Так я приходил с предложениями к директору несколько раз. В итоге я писал одну заявку целый год, в конце концов ее отправили и нам одобрили проект, по которому мы работали с психологами РУВД. Как результат, изменилось отношение милиции к потребителям. У людей хотя бы перестали отбирать шприцы и не давили на них, а особо продвинутые сотрудники, после досмотра наших клиентов направляли к нам в автобус.

Самый первый тренинг, который я провел, был в Минске — для аутричеров и консультантов. Человек, с которым я должен был его вести, заболел, и я поехал один. Захожу в зал и после знакомства понимаю, что передо мной только одни психиатры-наркологи. Понял, что если они увидят мою панику, то после завершения знакомства, мне можно ехать домой. Пришлось собраться с силами. Некоторые из той группы до сих пор со мной на связи. По этому проекту я потом в течении трех лет каждый месяц на три дня ездил в Белоруссию на тренинги, консультирование для трудных клиентов. Были даже тренинги в академии МВД.

Быть программным директором для меня тяжелое бремя. Смена практической работы на канцелярскую для меня была новой и не совсем нравилась. Должность многопрофильная и мне не совсем понятная. Я занимался программой «Дети улиц», сохраняя прежний климат в проекте, так как координаторы довольно часто менялись. Занимался кризисной квартирой, которая появилась в 2007 году — первую клиентку нашего проекта мы принимали 31 декабря в 22 часа. Поначалу казавшаяся по телефону милая женщина с двумя детьми, по нашему приезду на квартиру оказалась пьяным монстром.

Работа в благотворительной организации всегда зависит не только от денег, но и от профессионалов. Сейчас очень сложно найти аут-



ричеров и кейс-менеджеров. Те люди, с которыми мы начинали, теперь работают в других сферах и не имеют отношения к этой теме. Сейчас из старой команды остались только Александр Комаровский и Лена Пореченкова.

– А когда Александр Цехонович «отрекся от престола»?

– Это была Третья конференция по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии (ЕЕСААС 2008), от «Гуманитарного действия» поехали три человека. Александр к тому времени устал, и начал поговаривать, что пора ему уходить. На конференции я узнал от коллег из Белоруссии, что он уходит окончательно. Ему было тяжело говорить об этом. Он всячески уходил от прямого разговора, но я настоял. Мы долго проговорили в тот вечер, вспоминали его 15 лет работы, мои 10. И в конце концов он сказал: «Буду выдвигать тебя!»

Он и раньше периодически намекал мне на это, но я не думал, что он говорит обо мне, а если говорил прямо, я воспринимал это как шутку. Я размышлял об этом и в Ивановской области с отцом Серафимом, о котором я говорил в начале нашего разговора, ответ его был короткий: «Да, первый год будет тяжелый».

Сама передача дел была очень простая, Цеханович выдохнул – с него свалилось бремя поиска денег, он просто ходил и сиял, но капелька грусти в глазах была видна, ведь это его детище.

С моим директорством в организации поменялось направление, но не идеология. Золотая середина – искать государственные деньги и не делать того, что не укладывается в принципы организации. Или брать финансирование, но не так быстро, вести переговоры и налаживать коммуникации. Например, мы сейчас много сотрудничаем с комитетом по социальной политике Санкт-Петербурга и не раз получали субсидии и контракты, хоть и не большие.

Конечно, все сделал Саша Цеханович, а моя задача – сохранить и развивать. Сложность в том, что для сотрудников я так и остался просто Серегой Дугиным. У нас вообще много теплоты в коллективе. Теперь мне нужно было самому привыкнуть к своему новому статусу. Мне хотелось, чтобы люди во мне не разочаровались. Сохранить человеческие отношения. После реформы изменилась структура организации для удобства взаимодействия сотрудников по ведению и отчетности различных проектов. Но это никак не отразилось на коллективе. Когда я стал директором, то мой большой практический опыт помогал больше не мне, а сотрудникам, которые приходили ко мне с предложениями, и мне не нужно было объяснять, что такое работа аутистера, водителя, психолога, консультанта и т.д.

– Как ты думаешь, зачем люди приходят работать в «Гуманитарное действие»?



– Многие люди были сами связаны с проблемами, и они знают об этой теме не из книжек и кино. Здесь много сложностей, но больше плюсов. Работает какое-то время понимание проблемы изнутри. Мастерство любого руководителя – грамотно работать с вовлеченными людьми, направлять их силу и энергию так, чтобы она шла не в ущерб человеку и его работе.

– Что ты не должен делать, как директор?

– Отходить от идеологии и принципов организации, которые сложились за 18 лет. Мы помогаем тем людям, от которых все отвернулись, и помогать им уже никто не хочет. Мало кто замечает людей, которым помогать не модно, которым иногда кажется даже презрительно помогать. Я благодарен всей нашей команде и каждому в отдельности, и конечно Саше, который построил этот мир в нашей организации.

– Что бы ты сейчас делал, если бы не пришел к этой теме?

– Если бы я не пришел к этой теме, я бы играл на бас-гитаре в группе «Кар-Мен» и пел песни. Раньше меня вперед двигала музыка, а теперь хоккей. Как-то нас пригласили с нашим финансовым директором на хоккейную площадку, в конце игры ему накладывали пять швов на подбородке, а я порвал себе сухожилие на руке и оно заживало два года, но, тем не менее, мы все же купили форму и продолжили играть. Наш тренер называет нас «группой здоровья», так как большинству игроков в нашей команде уже за 40 лет и играем мы для себя. А летом я с друзьями еду на острова финского залива, в пятницу вечером в конце рабочего дня мы можем сорваться и уехать на два дня в тишину и покой – шашлык и медитация с удочкой.

*Вела беседу специалист
по работе со СМИ НП «Е.В.А.»
Наталья Утровская*

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Область медицины, посвященная ВИЧ-инфекции, постоянно развивается. Авторы и редакторы этой книги сделали все возможное, чтобы к моменту публикации* в ней была представлена наиболее точная и полная информация. Тем не менее, в книге могут содержаться фактические ошибки, опечатки и другие погрешности, поскольку со временем появляются новые результаты научных исследований в этой области, что приводит к внесению изменений в стандарты диагностики, лечения и профилактики ВИЧ-инфекции, а также нельзя исключить возможность ошибок при составлении текста. Читателю надлежит перед назначением любого препарата прочитать инструкцию по применению (в последней редакции), предоставляемую фармацевтической компанией-изготовителем, чтобы уточнить дозы, способы введения, продолжительность применения препарата, а также противопоказания к его применению. Ответственность за лечение конкретного пациента полностью несет лечащий врач, который должен подбирать оптимальные дозы и методы лечения, опираясь на собранную медицинскую информацию о пациенте и собственный опыт. В этой книге изложены только факты, они не гарантируют успеха и не защищают от ошибок. Никто из работавших над этой книгой, включая редакторов, не несет никакой ответственности за любые ошибки и упущения, а также за последствия использования содержащейся в книге информации.

ПЕРВИЧНАЯ ЛИМФОМА ЦНС

Первичная лимфома ЦНС (ПЛ ЦНС) – позднее осложнение ВИЧ-инфекции, которое развивается почти у 10% больных СПИДом. Анализ большого числа данных аутопсий в конце 90-х годов показал, что это заболевание встречается еще чаще. В последние годы заболеваемость первичной лимфомой ЦНС заметно снизилась по сравнению с системными лимфомами (Polesel, 2008). Почти в 100% случаев первичные лимфомы ЦНС связаны с инфекцией вирусом Эпштейна–Барр (Camilleri-Broet, 1997). Гистологическая картина почти всегда соответствует диффузной крупноклеточной неходжкинской лимфоме. К моменту постановки диагноза количество лимфоцитов CD4 у больных почти всегда меньше 50 мкл^{-1} . До наступления эпохи ВААРТ первичная лимфома ЦНС сопровождалась самым плохим прогнозом по сравнению с другими СПИД-индикаторными заболеваниями; медиана продолжительности жизни больных составляла менее 3-х месяцев (Fine, 1993). В последние 10 лет эта безрадостная картина существенно изменилась. В эпоху ВААРТ продолжительность жизни после постановки диагноза может составлять несколько лет, а в некоторых случаях даже удается добиться полной ремиссии (Hoffmann, 2001).

Клинические проявления. Неврологические нарушения зависят от локализации лимфомы. Первым проявлением заболевания может быть эпилептический припадок. Также часто встре-

чаются изменения личности, нарушения концентрации внимания, головная боль и очаговые неврологические нарушения (парезы). Лихорадки обычно не бывает. Поскольку заболевание почти всегда развивается при глубоком иммунодефиците, на фоне общего тяжелого состояния больного неврологические нарушения могут оставаться нераспознанными.

Диагностика. КТ или (лучше) МРТ головы следует выполнить как можно скорее. В дифференциальной диагностике на первом месте стоит церебральный токсоплазмоз. Для ПЛ ЦНС более типично единичное объемное образование. Однако иногда выявляются 2–4 очага, обычно довольно крупные (более 2 см в диаметре). Более 4-х очагов при первичной лимфоме ЦНС бывает редко.

Помимо расширенного серологического исследования на токсоплазмоз, при отрицательном результате которого церебральный токсоплазмоз маловероятен, следует определить количество лимфоцитов CD4. Чем выше иммунный статус, тем менее вероятна первичная лимфома ЦНС. В нашей когорте больных на момент установления диагноза количество лимфоцитов CD4 было выше 50 мкл^{-1} менее чем у 20% больных. Однако церебральный токсоплазмоз при количестве лимфоцитов CD4 более 100 мкл^{-1} тоже менее вероятен.

Наряду с полным врачебным осмотром необходимо провести минимальное инструментальное обследование (рентгенографию грудной клетки и УЗИ брюшной полости), чтобы выяснить, не является ли очаг в ЦНС вторичным, т.е. проявлением системной лимфомы. Для исключения поражения глаз (до 20% случаев) всем больным нужно проводить исследование глазного дна.

* Из книги К. Хоффман, Ю.К. Рокштро «Лечение ВИЧ-инфекции 2009». М., Р. Валент, 2010, 648 с. *Продолжение.* Начало см. «Шаги профессионал» № 6, 2010; № 1–6, 2011; № 1–6, 2012; № 1. 2013.

Помимо церебрального токсоплазмоза в дифференциальный диагноз следует включать абсцесс, глиобластому и метастазы солидных опухолей в головной мозг. Если нет повышения внутричерепного давления, показана люмбальная пункция. Если больной получает глюкокортикостероиды, вероятность выявления злокачественных клеток снижается. ДНК вируса Эпштейна–Барр часто обнаруживается в СМЖ у ВИЧ-инфицированных пациентов. Исследование СМЖ методом количественной ПЦР на ДНК вируса Эпштейна–Барр повышает специфичность диагностического обследования, однако обнаружение ДНК вируса Эпштейна–Барр обладает слишком низкой диагностической ценностью, чтобы использовать его в качестве отдельного маркера ПЛ ЦНС (Cocoran, 2008).

В большинстве случаев сначала можно назначить пробное лечение токсоплазмоза. Если оно не даст результатов, диагноз первичной лимфомы ЦНС более вероятен. В этих случаях для подтверждения диагноза нужно провести стереотаксическую биопсию головного мозга.

Лечение. Много лет облучение головы было единственным методом лечения первичной лимфомы ЦНС независимо от ВИЧ-статуса. У ВИЧ-отрицательных больных лучевая терапия в комбинации с глюкокортикостероидами обычно позволяет достичь ремиссии длительностью 12–18 месяцев. У ВИЧ-инфицированных до наступления эпохи ВААРТ лучевая терапия позволяла продлить жизнь с 0,9 до 3-х месяцев (Fine, 1993). Продолжительность жизни более 1 года после установления диагноза была редкостью.

В последние годы прогноз у ВИЧ-отрицательных больных улучшился благодаря применению химиотерапии на основе метотрексата в сочетании с лучевой терапией. Результаты небольших исследований показали, что монотерапия высокими дозами метотрексата может быть эффективной, поэтому лучевую терапию, возможно, следует оставить в резерве для лечения рецидивов (De Angelis, 2001). Применимы ли эти результаты к ВИЧ-инфицированным, неизвестно. Кроме того, заболеваемость первичной лимфомой ЦНС снизилась настолько, что в ближайшем будущем получить данные об эффективности терапии вряд ли возможно. Поэтому дать определенные рекомендации по лечению сейчас трудно.

Многие специалисты у ВИЧ-инфицированных предпочитают применять только облучение головы (фракционированно, суммарная доза 40 Гр). По нашему опыту, можно начать с пробного лечения метотрексатом в/в (3 г/м² каждые 14 сут плюс фолинат кальция (лейковорин)), чтобы избежать неврологических осложнений лучевой терапии. Результаты небольшого исследования подтвердили обоснованность такого подхода у ВИЧ-инфицированных (Jacomel, 1997).

Однако решающий фактор, который определяет продолжительность жизни больного во всех

случаях, независимо от выбранной терапии – максимально возможное восстановление иммунной системы. Благодаря АРТ можно продлить жизнь больного на несколько лет. Полные ремиссии описаны даже на фоне одной только АРТ (McGowan, 1998; Aboufifa, 2007). В нашей когорте из 29 больных с гистологически подтвержденной первичной лимфомой ЦНС, все четверо больных, у которых произошло повышение количества лимфоцитов CD4, жили более 18 месяцев от момента установления диагноза. У 3-х из 4-х больных наступила полная ремиссия. Один больной живет без рецидивов вот уже более 6 лет (Hoffmann, 2001). С помощью многофакторного анализа было показано, что, помимо облучения головы, АРТ – единственный фактор, который улучшает выживаемость. Однако через 3 года двое больных из этой когорты умерли от прогрессирующего неврологического синдрома, обусловленного, по-видимому, отдаленными осложнениями лучевой терапии. В связи с улучшением прогноза для пациентов, сегодня токсичность лучевой терапии имеет большее значение, чем раньше. Результаты последующих трех исследований, проведенных во Франции, США и Австралии, показали, что АРТ способна продлить жизнь таким больным на несколько лет (Rigolet, 2001; Skiest, 2003; Newell, 2004).

Таким образом, все больные с первичной лимфомой ЦНС должны получать интенсивную АРТ для достижения максимально возможного восстановления иммунной системы. Если возможно лишь умеренное восстановление иммунной системы, следует оценить перспективы назначения дополнительной иммуномодулирующей или противовирусной терапии. Однако к первым сообщениям о высокой эффективности ганцикловира и интерлейкина-2 (Raez, 1999; Aboulafia, 2002), а также гидроксимочевины (Slobod, 2000), следует относиться с осторожностью. В этих публикациях количество больных не превышало 2–4 человек, и если читать эти публикации «между строк», то можно предположить, что почти во всех случаях определенную роль сыграла АРТ.

При появлении признаков повышенного внутричерепного давления необходимо быстро назначать глюкокортикостероиды (например, дексаметазон 8 мг 3 раза в сутки с быстрым снижением дозы после исчезновения отека), несмотря на то, что стероиды могут существенно затруднить дальнейшее диагностическое обследование.

БОЛЕЗНЬ ХОДЖКИНА (ЛИМФОГРАНУЛЕМАТОЗ)

У ВИЧ-инфицированных заболеваемость лимфогранулематозом в 5–15 раз выше, чем у ВИЧ-отрицательных. Некоторые варианты лимфогранулематоза (например, смешанно-клеточный ва-

риант и вариант с подавлением лимфоидной ткани) у ВИЧ-инфицированных встречаются еще чаще (Frisch, 2001). Несмотря на повышенную заболеваемость лимфогранулематозом среди ВИЧ-инфицированных, а также на накапливающиеся доказательства отчетливой связи по крайней мере двух вышеуказанных вариантов лимфогранулематоза с иммунодефицитом, ВИЧ-ассоциированный лимфогранулематоз не включен в число СПИД-индикаторных заболеваний. Появляется все больше данных, что заболеваемость ВИЧ-ассоциированным лимфогранулематозом повышается при улучшении состояния иммунной системы. По данным нескольких исследований, заболеваемость лимфогранулематозом за последние несколько лет увеличилась (Clifford, 2005; Biggar, 2006; Engels, 2008). В наблюдаемой нами когорте больные мы обнаружили существенные различия между НХЛ и лимфогранулематозом (Wu, 2008). В то время как НХЛ в большинстве случаев диагностировалась у ранее не получавших АРТ пациентов, лимфогранулематоз в основном развивался у пациентов, получающих вирусологически эффективную АРТ. У 54% пациентов с ВИЧ-ассоциированным лимфогранулематозом на момент установления диагноза вирусная нагрузка ВИЧ была ниже порога определения (НХЛ: 21%, $p < 0,001$). Причина этого феномена неясна. Поскольку Т-лимфоциты CD4 обычно преобладают в микроокружении клеток опухоли при лимфогранулематозе, было выдвинуто предположение, что при восстановлении иммунной системы на фоне АРТ обеспечивается достаточное количество сигналов роста, необходимое для пролиферации и жизнедеятельности неопластических клеток Рид–Штернберга, которые являются морфологическим субстратом при лимфогранулематозе (Gloghini, 2007). Кроме того, взаимодействия CD40–CD40L и сопутствующая инфекция вирусом Эпштейна–Барр могут способствовать выраженной активации ядерного фактора NFκB, который подавляет апоптоз клеток Рид–Штернберга.

Обычно диагноз устанавливается уже на поздней стадии заболевания, когда часто обнаруживаются экстранодальные очаги и тенденции к формированию более тяжелого варианта (Tirelli, 1995; Rappelli, 2001; Thompson, 2004). Поражение средостения у ВИЧ-инфицированных встречается значительно реже, чем у не инфицированных ВИЧ пациентов. Еще одно отличие от лимфогранулематоза у ВИЧ-отрицательных пациентов – это преобладание случаев с выявлением клеток Рид–Штернберга, а также отчетливая связь с инфекцией вирусом Эпштейна–Барр, частота которой в разных исследованиях составляла 80–100%. Поэтому вирус Эпштейна–Барр считается важным этиологическим фактором в развитии ВИЧ-ассоциированного лимфогранулематоза.

В отличие от ВИЧ-отрицательных пациентов, у которых лимфогранулематоз хорошо поддается лечению, прогноз у ВИЧ-положительных

пациентов с лимфогранулематозом в эпоху до появления ВААРТ был неблагоприятным. Почти во всех когортных исследованиях, проведенных до наступления эпохи ВААРТ и включавших более 20 ВИЧ-инфицированных больных лимфогранулематозом, медиана продолжительности жизни составляла всего 15–20 месяцев (Andrieu, 1993; Errante, 1999; Tirelli, 1995; Levine, 2000). Лимфогранулематоз у ВИЧ-инфицированных хуже поддавался терапии, чем у ВИЧ-отрицательных. Частота полных ремиссий составляла 40–80%; часто развивались инфекционные осложнения и осложнения со стороны системы крови. Эта мрачная картина резко изменилась после появления комбинированной АРТ. В нашей многоцентровой когорте, включающей 56 пациентов, медиана продолжительности жизни составила 40 месяцев. Среди пациентов, получавших эффективную АРТ, двухлетняя выживаемость составила 84%, что весьма обнадеживает (Hoffmann, 2004). В других исследованиях также отмечено улучшение прогноза на фоне ВААРТ (Ribera, 2002; Gerard, 2003; Berenguer, 2008).

Клинические проявления. В большинстве случаев отмечаются В-симптомы. Как правило, диагноз устанавливается уже на поздней стадии, когда есть экстранодальные очаги. Опухоли плотные, неподвижные или тугоподвижные и безболезненные; не всегда возможно отличить их от ВИЧ-лимфаденопатии и туберкулезного лимфаденита.

Диагностика. Как и при обследовании больного с НХЛ, необходимо установить стадию заболевания. Диагностическая лимфаденэктомия имеет даже большее значение, чем при НХЛ, поскольку пункционной биопсии для установления диагноза в большинстве случаев недостаточно. Лучше поставить диагноз после одного хирургического вмешательства, чем терять драгоценное время и подвергать больного повторным пункциям и мучительному ожиданию результата. Во многих клиниках лимфаденэктомия может выполняться амбулаторно. Как и при обследовании на НХЛ, материал, по возможности, следует направить в специализированную лабораторию. Поскольку для лечения используется блеомицин, перед началом химиотерапии необходимо исследовать функцию внешнего дыхания.

Лечение. Для лечения лимфогранулематоза у ВИЧ-инфицированных пациентов должна использоваться риск-адаптированная стратегия лечения с применением стандартных протоколов для лечения лимфогранулематоза у не инфицированных ВИЧ пациентов. Важно добиться полной ремиссии. В одном относительно крупном когортном исследовании было доказано независимое влияние только одной перемен-

ной на общую выживаемость — достижение полной ремиссии (Verenguer, 2008).

При ограниченной (I–II стадия по Энн–Арборской классификации, без факторов риска) и промежуточной (I–II стадия по Энн–Арборской классификации, при наличии факторов риска) стадиях многие клиницисты по-прежнему предпочитают применять классическую схему ABVD (четыре двойных цикла, см. табл. 1) для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. ABVD — комбинированная схема химиотерапии адриамицином, блеомицином, винбластином и дакарбазином. Лечение можно проводить амбулаторно.

Германская группа, проводящая исследования болезни Ходжкина, в последние годы для лечения ВИЧ-отрицательных больных с поздними стадиями лимфогранулематоза (т.е. со стадиями, на которых диагностируется большинство случаев ВИЧ-ассоциированного лимфогранулематоза) использует схему BEACOPP, в основном с наращиванием доз. По частоте ответа на терапию и отдаленной выживаемости эта схема более эффективна, чем ABVD. Однако схема BEACOPP более токсична. Будут ли такие же хорошие результаты получены при ВИЧ-ассоциированном лимфогранулематозе, пока неясно. Учитывая предварительные публикации и наш собственный опыт, применение схемы BEACOPP у ВИЧ-инфицированных представляется возможным (Hartmann, 2003). Сегодня накапливается все больше обнадеживающего опыта по использованию Стэнфордского протокола V (Spina, 2002).

МНОГООЧАГОВАЯ БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА (АНГИОФЛЛИКУЛЯРНАЯ ГИПЕРПЛАЗИЯ ЛИМФОУЗЛОВ)

Многоочаговая болезнь Кастлемана (МБК) — редкое заболевание, которое опасно не только плохим прогнозом при ВИЧ-инфекции, но и тем, что многие клиницисты и патоморфологи плохо с ним знакомы. Обычно этих тяжелобольных пациентов подвергают различным диагностическим и терапевтическим вмешательствам.

В отличие от доброкачественной локализованной гиперплазии лимфатической ткани, впервые описанной Кастлеманом в 1956 году,

многоочаговая болезнь Кастлемана, ассоциированная с ВГЧ-8 и развивающаяся у ВИЧ-инфицированных, представляет собой злокачественное лимфопролиферативное заболевание (Oksenhendler, 1996). Хотя МБК не относится к лимфомам и СПИД-индикаторным заболеваниям, прогноз неблагоприятный. В проспективном исследовании медиана продолжительности жизни после установления диагноза составила 14 мес. (Oksenhendler, 1996).

Согласно результатам недавно проведенного анализа данных 84 ВИЧ-инфицированных с МБК, ожидаемая продолжительность жизни у таких пациентов, по-видимому, существенно увеличилась в эпоху комбинированной АРТ (смертность снизилась до 29%, в то время как до наступления эпохи ВААРТ она составляла 75%). Получены доказательства, что заболеваемость МБК среди ВИЧ-инфицированных растет. Она стала чаще возникать у пожилых ВИЧ-инфицированных с достаточно сохранным иммунитетом (Powles, 2009).

Патогенез. Плохо изучен. Прослеживается отчетливая связь с ВГЧ-8 и, как следствие, почти у половины больных также имеется саркома Капоши. Важную роль, по-видимому, играет нарушение баланса цитокинов, в особенности повышенные уровни ИЛ-6 и ИЛ-10, причем это повышение тесно коррелирует с уровнем вирусной нагрузки ВГЧ-8 (Oksenhendler, 2000). Геном ВГЧ-8 кодирует белок, гомологичный ИЛ-6 (вирусный ИЛ-6). Биологическая активность этого белка была продемонстрирована в нескольких исследованиях; она схожа с активностью ИЛ-6, который вырабатывается в организме млекопитающих. Подобно человеческому ИЛ-6, вирусный ИЛ-6 передает сигнал в клетку через молекулу gp130, однако при этом он не взаимодействует с субъединицей рецептора ИЛ-6 (gp80), структурно связанной с gp130 и являющейся частью комплекса рецептора и передатчика сигнала (Moore, 1996; Li, 2001). Предполагается, что по этой причине вирусный ИЛ-6 способен взаимодействовать с более широким спектром клеток, чем человеческий ИЛ-6. Это приводит к выраженным клиническим проявлениям «цитокинового шторма», который периодически наблюдается у ВИЧ-инфицированных пациентов с

Таблица 1. Схема ABVD (4 двойных цикла, повтор с 29-го дня)*

Адриамицин (= доксорубин)	Doxo Cell®, Адриабластин®	25 мг/м ² внутривенно в дни 1-й + 15-й
Блеомицин	Блеомицин Гексал®, Bleo-Cell®	10 мг/м ² внутривенно в дни 1-й + 15-й
Винбластин	Велбе®, Винбластин Гексал®	6 мг/м ² внутривенно в дни 1-й + 15-й
Дакарбазин (DTIC)	Detimedac®	375 мг/м ² внутривенно в дни 1-й + 15-й

* Из-за выраженной эметогенности («тошнотворности») дакарбазина следует назначать блокатор 5-НТ3-рецепторов, например, гранисетрон, трописетрон или ондасетрон.

МБК. Однако пока неясно, почему МБК развивается только у небольшой доли ВИЧ-инфицированных пациентов с активной сопутствующей инфекцией ВГЧ-8. Необходимо отметить, что выраженность иммунодефицита у больных с МБК может быть очень разной. Мы, а также другие исследователи, наблюдали больных с МБК с нормальным иммунным статусом и низкой вирусной нагрузкой ВИЧ (Powles, 2009). Более того, АРТ, по-видимому, не защищает ВИЧ-инфицированных от развития МБК. По данным систематического обзора, у 64% ВИЧ-инфицированных МБК развилась на фоне АРТ (Mylona, 2008). Примечательно, что МБК, в отличие от саркомы Капоши, не связана с исчезновением ВГЧ-8-специфических лимфоцитов CD8 или нарушением их функций у ВИЧ-инфицированных (Guihot, 2008).

Часто отмечается прогрессирование в высококачественную лимфому (особенно в варианты, связанные с ВГЧ-8, например, первичную выпотную лимфому или плазмобластому). В самом крупном на сегодняшний день исследовании, включавшем 60 больных МБК, лимфома высокой степени злокачественности со временем развилась у 14 больных (медианный срок развития лимфомы составил 20 месяцев) (Oksenhendler, 2002).

Клинические проявления. Основным симптом — значительное увеличение лимфоузлов. Почти всегда ему сопутствуют выраженные В-симптомы, (лихорадка, ночные поты и потеря веса). Почти все больные жалуются на выраженное недомогание и общую слабость. Всегда обнаруживается массивная спленомегалия. В большинстве случаев также обнаруживаются гепатомегалия (70%), респираторные симптомы (65%) и отеки с гипоальбуминемией (55%). Лимфоузлы, которые бывают любой консистенции — от очень мягкой (как при туберкулезе) до каменной твердости (как при лимфоме) — могут возвращаться в нормальное состояние без какого-либо лечения и со временем увеличиваться вновь.

Тяжесть симптоматики бывает разной и может меняться со временем. У некоторых больных бывают «эпизоды» болезни Кастанеллана длительностью от нескольких дней до 1–2 недель. В промежутках между этими эпизодами, в течение нескольких недель и даже месяцев, большинство пациентов чувствует себя относительно неплохо. Однако у большинства пациентов, не получающих лечение по поводу МБК, частота обострений увеличивается со временем.

Диагностика. Диагноз устанавливается при гистологическом исследовании иссеченного лимфоузла опытным патоморфологом, знакомым с гистологической картиной ВИЧ-ассоциированной многоочаговой болезни Кастанеллана. В герминативных центрах пораженных лимфо-

узлов обнаруживаются изменения по типу «луковичной шелухи» с пролиферацией сосудов. Различают гиалиновый сосудистый и плазмноклеточный типы болезни Кастанеллана.

О подозрении на МБК нужно обязательно сообщать патоморфологу. Не исключено, что значительная доля случаев этой болезни не диагностируется. У каждого ВИЧ-инфицированного пациента с эпизодами развития В-симптомов, спленомегалией, лимфаденопатией и повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) необходимо заподозрить МБК. ВИЧ-инфекция редко вызывает такое тяжелое состояние сама по себе! При наличии у пациента описанных выше симптомов не следует успокаиваться, прочитав в гистологическом заключении слова «ВИЧ-лимфаденопатия».

На УЗИ обнаруживается гепатоспленомегалия. При лабораторном обследовании выявляются гипергаммаглобулинемия и гипоальбуминемия. Часто наблюдается выраженная анемия (может быть гемолитической, нередко бывает проявлением панцитопении).

По нашему опыту, у ВИЧ-инфицированных хорошим показателем активности МБК и ответа на проводимое лечение служит уровень С-реактивного белка. Во время обострения уровень СРБ может превышать 100 мг/л. Между эпизодами уровень СРБ часто снижается до нормального. У некоторых пациентов появлению клинических симптомов предшествует повышение уровня СРБ. На фоне эффективного лечения наблюдается устойчивое снижение уровня СРБ.

Лечение. Сегодня нет общепринятых рекомендаций по специфическому лечению МБК. Тем не менее, что-то предпринимать все-таки нужно, поскольку заболевание может протекать молниеносно. Все больные должны получать АРТ, хотя она не всегда помогает (Dupin, 1997; Lanzafame, 2000; Aaron, 2002; de Jong, 2003; Sprinz, 2004). Описаны случаи развития заболевания даже после начала АРТ, что навело на мысль о том, что воспалительный компонент МБК может усиливаться при восстановлении иммунной системы (Zietz, 1999).

Помимо АРТ существует множество разнообразных методов терапии. Однако ни один из этих способов не изучался в рандомизированных контролируемых исследованиях. В связи с появлением бесчисленных сообщений о случаях МБК, нельзя исключать также систематическую ошибку, связанную с преимущественной публикацией положительных результатов исследований («publication bias»).

Ритуксимаб. Это моноклональное антитело к рецептору CD20 на В-клетках, который также применяется для лечения В-клеточных лимфом. Предполагается, что ритуксимаб эффективен при МБК у ВИЧ-инфицированных, поскольку он способен устранить или уменьшить пул ВГЧ-8-

инфицированных В-лимфоцитов, располагающихся преимущественно в мантийной зоне лимфатических узлов. Описано несколько успешных случаев применения ритуксимаба для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных (Corbellino, 2001; Marcelin, 2003; Casquero, 2006). Недавно в по крайней мере двух более крупных исследованиях были получены обнадеживающие результаты. Во французском исследовании у 16 из 24 ВИЧ-инфицированных пациентов с МБК была достигнута полная клиническая ремиссия через 4 цикла ритуксимаба (Gerard, 2006). Общая выживаемость через 1 год составила 92%, а безрецидивная выживаемость составила 74%. В британском исследовании полная клиническая ремиссия в результате лечения ритуксимабом была достигнута у 20 из 21 пациента, при этом у 14 из 21 пациента наблюдалось улучшение по рентгенологической картине (Bower, 2007). Через 2 года общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составляли 95 и 79% соответственно. Уровень С-реактивного белка, иммуноглобулинов и вирусной нагрузки ВГЧ-8 после лечения снизились. Ритуксимаб также был эффективен при купировании рецидивов, развивавшихся после предыдущего курса лечения МБК ритуксимабом у ВИЧ-инфицированных (Powles, 2007).

Ритуксимаб обычно применяется в дозе 375 мг/м² поверхности тела, один раз в неделю в течение 4-х недель. На фоне лечения необходимо обеспечивать хорошую гидратацию. Ритуксимаб обычно хорошо переносится. Основным побочным эффектом, по-видимому — реактивация саркомы Капоши, которая наблюдалась самое большее у трети пациентов (Bower, 2007).

На основании опубликованных на сегодняшний день данных, а также собственного опыта, мы считаем, что ритуксимаб является препаратом выбора для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных. Однако существуют и другие методы лечения, о которых коротко рассказывается дальше.

Валганцикловир. Многообещающий подход, поскольку этот противовирусный препарат обладает активностью против ВГЧ-8. Как было показано в рандомизированном исследовании, валганцикловир существенно подавляет репликацию ВГЧ-8 (Casper, 2008). Недавно были получены предварительные данные, свидетельствующие о том, что валганцикловир (в сочетании с высокой дозой зидовудина) оказывает лечебный эффект при МБК у ВИЧ-инфицированных. У 9 из 10 пациентов наблюдалось клиническое улучшение после первого цикла лечения валганцикловиром (Uldrich, 2009). Напротив, противовирусная терапия фоскарнетом или цидофовиром была неэффективна (Coty, 2003; Senanayake, 2003; Verezne, 2004).

Химиотерапия. По данным ряда публикаций, а также по нашим собственным наблюдениям,

эффективны винкристин (2 мг в/в струйно с интервалом 14 дней) и этопозид внутрь (50 мг/сут) — эти цитостатики обычно хорошо переносятся (Scott, 2001). Хороший клинический результат может наблюдаться даже при применении протокола химиотерапии СНОР, однако значимого улучшения выживаемости такая терапия не дает.

Спленэктомия. Целесообразна в тяжелых случаях. Предполагается, что после спленэктомии уменьшается продукция ИЛ-6 и устраняется большой резервуар ВГЧ-8. По данным наблюдения за 40 пациентами медиана выживаемости после спленэктомии увеличилась до 28 месяцев по сравнению с 12 месяцами у пациентов, которым спленэктомия не проводилась (Oksenhendler, 2002). По данным группы исследователей из США, после спленэктомии состояние улучшилось у 10 больных из 10 (Coty, 2003).

Антитела к рецепторам интерлейкина-6. Очень обнадеживающие результаты в отношении лечения МБК у ВИЧ-отрицательных пациентов были получены в Японии, где пациенты были успешно пролечены препаратами антител к рецептору ИЛ-6, в том числе тоцилизумабом (Nishimoto, 2005; Matsuyama, 2007). В Европе тоцилизумаб был одобрен в январе 2009 г. для лечения ревматоидного артрита. Данных о его применении для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных нет.

Талидомид. Полагают, что этот препарат подавляет дисбаланс цитокинов, а также уменьшает воспалительный компонент МБК. Опубликованы результаты единичных случаев применения талидомида для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных (Lee, 2003; Jung, 2004). Необходимо помнить, что талидомид может вызывать венозные тромбозы и тромбоэмболии, в том числе тромбозы глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии. Поэтому одновременно с лечением талидомидом необходимо назначать антикоагулянты. Мы наблюдали два случая тромбоэмболии легочной артерии несмотря на антикоагулянтную терапию. Поэтому мы не рекомендуем применять талидомид для лечения МБК у ВИЧ-инфицированных.

Другие методы иммунотерапии. В отношении применения интерферонов получен как положительный, так и отрицательный опыт (Coty, 2003; Nord, 2003). Глюкокортикостероиды неэффективны.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ЖЕНЩИН И ДЕТЕЙ

Гинекологические заболевания при ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных женщин выше риск развития дисплазии шейки матки и рака шейки матки, генитальных язв, вагинальных

инфекций и генитальных остроконечных кондилом, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ. Поэтому гинекологический осмотр, включающий забор мазков на цитологическое исследование по Папаниколау (Пап-мазок), входит в стандартный протокол обследования ВИЧ-инфицированной женщины как при первичном обращении сразу после установления диагноза ВИЧ-инфекции, так и в рамках дальнейшего диспансерного наблюдения.

Профилактика. Рекомендации по скрининговым обследованиям женского населения на рак шейки матки (мазки по Папаниколау) и на рак молочной железы в разных странах различаются. Пап-мазки обычно берут у женщин в возрасте от 20–25 до 50–60 лет. Скрининговые исследования на рак молочной железы в Германии проводят женщинам, начиная с 35-летнего возраста. Особенно важно проводить регулярные гинекологические осмотры, включая забор мазков по Папаниколау (табл. 2), ВИЧ-инфицированным женщинам, поскольку у них выше риск дисплазии шейки матки. Напротив, риск рака молочной железы при ВИЧ-инфекции не повышается, и даже, по-видимому, он ниже, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ (Goedert, 2006).

Врачи, которые наблюдают ВИЧ-инфицированных женщин, должны подчеркивать важность регулярных гинекологических осмотров. Не следует думать, что если медицинская страховка оплачивает гинекологическую помощь, то женщина будет регулярно посещать гинеколога. Например, в Германии только 50% женщин пользуются правом на бесплатные цитологические мазки по Папаниколау и скрининговое обследование на рак молочной железы. Таким образом, необходимо объяснять женщинам, почему так важно регулярно проходить профилактические гинекологические осмотры.

Частота скрининговых осмотров ВИЧ-инфицированных женщин зависит от клинической ситуации. Если Пап-мазок при первичном обследовании после установления диагноза ВИЧ-инфекции был в пределах нормы, то следующее скрининговое обследование проводят примерно через 6 месяцев. Если второй резуль-

тат тоже в пределах нормы, то достаточно ежегодного скринингового обследования. Более частые скрининговые обследования необходимы женщинам с высоким риском дисплазии шейки матки, например, с патологическими изменениями в цитологических мазках (Пап-мазках), инфекцией вирусом папилломы человека (ВПЧ), симптоматической ВИЧ-инфекцией, количеством лимфоцитов CD4 < 200 мкл⁻¹, а также женщинам, которым проводилось лечение дисплазии шейки матки.

Протокол гинекологического осмотра. Полный гинекологический осмотр включает осмотр наружных половых органов и перианальной области, двуручное влагалищное исследование, ректальное исследование, кольпоскопию, микроскопию влагалищного отделяемого и цитологический мазок по Папаниколау. У ВИЧ-инфицированных женщин важно пропальпировать паховые и подмышечные лимфоузлы, поскольку у них часто обнаруживается лимфоаденопатия (увеличение лимфоузлов), что служит показанием к немедленному выполнению маммографии или ультразвукового исследования. В 35-летнем возрасте необходимо выполнить первую маммограмму для получения исходных данных, чтобы иметь возможность оценивать изменения в динамике.

Менструальный цикл/менопауза. Данные о влиянии ВИЧ-инфекции на менструальный цикл противоречивы. В ранних исследованиях было обнаружено увеличение продолжительности менструального цикла (Shah, 1994), в то время как в исследовании WINS были получены данные о небольшом увеличении частоты очень коротких менструальных циклов (Harlow, 2000). Также пока неясно, ускоряет ли ВИЧ наступление менопаузы. Пока получено очень мало данных; проведенные исследования включали небольшое количество участниц (Clark, 2000; Greenblatt, 2000). Напротив, очевидно, что гормональная перестройка организма женщины в постменопаузе наряду с ВИЧ-инфекцией и антитретровирусной терапией оказывает неблагоприятное действие на метаболизм костной ткани,

Таблица 2. Гинекологический осмотр с забором цитологических мазков по Папаниколау

Частота скрининговых осмотров	Клиническая ситуация
Ежегодно	обычное диспансерное наблюдение
Каждые 6 месяцев	первый год после установления диагноза ВИЧ-инфекции
<6 месяцев	патологические изменения в цитологическом мазке инфекция вирусом папилломы человека после лечения дисплазии шейки матки симптоматическая ВИЧ-инфекция количество лимфоцитов CD4 <200 мкл ⁻¹

обмен жиров и глюкозы, тем самым усиливая процессы остеопороза и повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний.

Контрацепция. При выборе метода контрацепции следует учитывать предпочтения пациентки. Презервативы — наиболее распространенный способ контрацепции (и они защищают половых партнеров от заражения ВИЧ). Однако их эффективность как контрацептивных средств сравнительно невелика. Индекс Перля при использовании презервативов (равное количество беременностей на 100 пациенто-лет) составляет 1–12. Для сравнения — при использовании оральных контрацептивов индекс Перля составляет 0,1–0,9.

Другие методы контрацепции включают оральные контрацептивы (таблетки), содержащие комбинации разных гормонов в разных дозах, формы замедленного высвобождения (депонированные инъекционные формы, имплантаты, пластыри), а также внутриматочные средства (ВМС). Оральные контрацептивы вступают в лекарственные взаимодействия с ИП и ННИОТ с практически непредсказуемыми последствиями. Достоверных данных о таких взаимодействиях получено очень мало, и эти взаимодействия зависят от конкретных применяющихся лекарственных препаратов (El-Ibiary, 2008). Это же касается новых парентеральных контрацептивных средств, в том числе гормоносодержащего вагинального кольца (НоваРинг®), имплантата, выделяющего этоноргестрел (Импланон®), и гормональных пластырей. Оральные контрацептивы не являются надежным контрацептивным методом для ВИЧ-инфицированных женщин, получающих ИП или ННИОТ (Heikinheimo, 2008). Очень важно сообщать об этом пациенткам перед началом антиретровирусной терапии. Исключения составляют не усиленные ритонавиром атазанавир и индинавир, а также этравирин, маравирик и ралтегравир в составе схем АРТ без ритонавира.

Доказана безопасность и эффективность применения внутриматочных средств, сделанных из меди, а также ВМС с левоноргестрелом (Мирена®), которое повышает вязкость цервикальной слизи, у ВИЧ-инфицированных женщин (Stringer, 2007; Heikinheimo, 2006). В исследовании АСТГ была доказана эффективность и надежность депонированных инъекционных форм, содержащих 150 мг медроксипрогестерона ацетата (например, Депо Провера®), у пациенток, получающих эфавиренц, невирапин или нелфинавир (Watts, 2008).

Инфекции. До наступления эпохи ВААРТ частота инфекций половых путей, особенно генитального герпеса, кандидозного вульвовагинита и бактериального вагиноза, у ВИЧ-инфицированных женщин была намного выше, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ. Распрост-

раненность и тяжесть этих инфекций коррелировали с количеством лимфоцитов CD4 и вирусной нагрузкой ВИЧ. Сегодня, по-видимому, у ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречается только кандидозный вагинит, что, возможно, обусловлено более высокой частотой приема антибиотиков при ВИЧ-инфекции (Watts, 2006). Инфекции, передающиеся половым путем, также встречаются чаще, хотя это зависит от сексуальной активности пациентки.

Бактериальный вагиноз (БВ). Развивается при замене нормальной флоры влагалища, в которой преобладают лактобациллы, на смешанную флору, включающую анаэробные бактерии. Бактериальный вагиноз способствует увеличению концентрации ВИЧ в секрете половых путей и тем самым может повышать риск передачи ВИЧ (Olinger, 1999; Cu-Uvin, 2001). Персистенция и тяжесть бактериального вагиноза увеличиваются по мере нарастания тяжести иммунодефицита. Антиретровирусная терапия снижает риск развития вагиноза (Warren, 2001). Наиболее частый симптом бактериального вагиноза — жидкие влагалищные выделения с «рыбным» запахом. В клинической практике диагноз бактериального вагиноза устанавливается при наличии трех из четырех перечисленных ниже критериев:

- жидкие выделения однородной консистенции;
- рН влагалищного отделяемого $> 4,5$;
- «рыбный» запах при добавлении щелочи (10% раствора КОН);
- обнаружение «ключевых» клеток при микроскопии.

Препараты выбора — метронидазол и клиндамицин; эти препараты предпочтительно назначать местно по причине лучшей переносимости и соблюдения режима лечения (DGGG, 2008). Клиндамицин противопоказан во время беременности. Вагинальный крем с клиндамицином разрушает латексные презервативы, поскольку содержит масляную основу (табл. 3).

Генитальный герпес. В большинстве случаев генитальный герпес вызывается вирусом простого герпеса человека 2-го типа (ВПГ-2). После инфицирования и первого эпизода высыпаний вирус сохраняется в организме в латентной форме. Генитальный герпес повышает риск передачи и заражения ВИЧ (Heng, 1994). Антиретровирусная терапия уменьшает частоту и тяжесть эпизодов высыпаний, хотя возможно бессимптомное выделение вируса (CDC, 2006) (табл. 4).

По данным недавно проведенных исследований, реактивация ВПГ-2 происходит при усилении репликации ВИЧ, в то время как супрессия ВПГ-2 уменьшает концентрацию ВИЧ в секрете половых путей (Nagot, 2008). Снижается ли при этом риск передачи ВИЧ, еще предстоит выяснить. Однако профилактический прием

Таблица 3. Лечение бактериального вагиноза

	Препарат	Доза
Препараты выбора	метронидазол внутрь гель с метронидазолом 0,75% крем с клиндамицином 2%	500 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней 5 г вагинально 1 раз в сутки в течение 5 дней 5 г вагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней
Альтернативные препараты	клиндамицин внутрь вагинальные таблетки с клиндамицином	300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней 100 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней

Таблица 4. Лечение генитального герпеса у ВИЧ-инфицированных (CDC, 2006)

	Препарат	Доза
Первичный эпизод	Ацикловир	400–800 мг внутрь 2–3 в сутки
	Фамцикловир	500 мг внутрь 2 раза в сутки
	Валацикловир	500 мг 2 раза в сутки
Рецидивы	Фамцикловир	400 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 5–10 дней
	Валацикловир	500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 5–10 дней
	Валацикловир	1,0 г внутрь 2 раза в сутки в течение 5–10 дней
Тяжелое течение	Ацикловир	5–10 мг/кг в/в каждые 8 часов
Резистентность к ацикловиру	Фоскарнет	40 мг/кг в/в каждые 8 часов
	Цидофовир	1% гель* с цидофовиром местно в течение 5 дней

* Не выпускается в виде готовой лекарственной формы, готовится фармацевтом в аптеке.

противогерпетических препаратов не снижал риск заражения ВИЧ у ВПГ-2-инфицированных пациентов (Celum, 2008; Watson-Jones, 2008).

Распространенность ВПГ-2-инфекции среди ВИЧ-инфицированных женщин выше; при этом рецидивы герпетической инфекции протекают тяжелее и бывают атипичными. Типичные высыпания представляют собой группы болезненных пузырьков на покрасневшей коже, которые впоследствии изъязвляются и заживают без образования рубцов. Первичный эпизод высыпаний может сопровождаться симптомами системной вирусной инфекции, например, лихорадкой, головной болью и т.д.

Диагностика только на основании клинических проявлений обладает низкими чувствительностью и специфичностью (Sen, 2007). Поэтому клинический диагноз необходимо подтверждать вирусологическими и серологическими анализами, лучше типоспецифическими. Дифференциальный диагноз следует проводить с сифилисом и шанкroidом (венерической язвой) (*Haemophilus ducreyi*).

Кандидозный вульвовагинит. У ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречается и характеризуется более персистирующим течением, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ, однако его тяжесть при ВИЧ-инфекции не увеличивается (Watts, 2006). Развитию заболевания способствует низкое количество лимфоцитов CD4, хотя важную роль в развитии этого заболевания может играть более частое применение антибиотиков у пациенток с иммунодефицитом. В большинстве случаев вульвовагинит вызывают штаммы *Candida*, при этом наиболее распространены штаммы *Candida albicans*. Однако частота инфекций, вызываемых штаммами не-*albicans*, растет. В 26–27% случаях инфекций, вызванных штаммами не-*albicans*, возбудителем является *C. glabrata* (Schuman, 1998). Типичные клинические проявления — зуд, ощущение жжения во влагалище, боль во влагалище, густые желто-белые выделения. Также могут отмечаться диспареуния (болезненные ощущения при половом акте) и «наружная» дизурия (при отсутствии императивных позывов и учащения мочеиспусканий).

Диагноз, как правило, устанавливается на основании данных врачебного осмотра и кольпоскопии. Обычно на слизистой вульвы или влагалища обнаруживаются неплотно прикрепленные кандидозные бляшки. Двуручное обследование безболезненно. При микроскопии мазка влагалищного отделяемого (влажного мазка или мазка, обработанного КОН, или мазка, окрашенного по Граму) обнаруживаются почкующиеся дрожжи ли псевдогрибы. При рецидивирующем течении заболевания обязательно следует выполнить культуральное исследование (посев). В случае дизурии рекомендуется сделать анализ мочи.

Схема выбора для лечения неосложненного острого кандидозного вульвовагинита – препарат группы азолов в течение 1–3 дней (табл. 5). В качестве альтернативы можно назначить триазолы внутрь, например, 150 мг однократно или итраконазол 200 мг 2 раза. Пациенткам с выраженным иммунодефицитом местное лечение можно продлить до 7 дней. Лечение партнера необходимо только в случае, когда есть предположение о половом пути заражения.

При рецидивирующем кандидозном вульвовагините возможен профилактический прием

флуконазола 200 мг один раз в неделю (Schuman, 1997). Возникновение резистентности к флуконазолу как при однократном применении, так и при регулярном профилактическом еженедельном приеме наблюдается редко (Sobel, 2001; Vazquez, 2001). Резистентность чаще появляется у штаммов не-*albicans*. В этом случае эффективны итраконазол и кетоконазол.

ВПЧ-АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Инфекции, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), встречаются очень часто. Более 50% лиц, ведущих половую жизнь, заражаются одним или более подтипом вируса папилломы человека. Всего же насчитывается более 100 подтипов ВПЧ. Обычно инфекция разрешается в течение нескольких месяцев (Evander, 1995; Но, 1998). При хронической ВПЧ-инфекции могут возникать остроконечные кондиломы, а также внутриэпителиальный и инвазивный рак нижнего отдела половых путей у женщин. Остроконечные кондиломы (генитальные бородавки) вызывают в основном подтипы ВПЧ 6 и 11, при-

Таблица 5. Лечение острого неосложненного кандидозного вульвовагинита (CDC, 2006)

Препарат	Доза
Бутоконазол, 2%-ный крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 3-х дней
Бутоконазол, 2%-ный крем	5 г (замедленного высвобождения) интравагинально однократно
Клотримазол, 1%-ный крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7–14 дней
Клотримазол, вагинальные таблетки	100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней
Клотримазол, вагинальные таблетки	100 мг 2 раза в сутки в течение 3-х дней
Миконазол, 2%-ный крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней
Миконазол, вагинальные свечи	100 мг 1 раз в сутки в течение 7 дней
Миконазол, вагинальные свечи	200 мг 1 раз в сутки в течение 3-х дней
Миконазол, вагинальные свечи	1200 мг однократно
Нистатин, вагинальные таблетки	100 000 Ед 1 раз в сутки в течение 14 дней
Тиоконазол, 6,5%-ная мазь	5 г интравагинально однократно
Терконазол, 0,4%-ный крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней
Терконазол, 0,8%-ный крем	5 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 3-х дней
Терконазол, вагинальные таблетки	80 мг 1 раз в сутки в течение трех дней
Альтернативные препараты	
Флуконазол внутрь 150 мг однократно	

Внимание! Препараты для внутривлагалищного применения на масляной основе разрушают латексные презервативы.

надлежащие к категории низкого канцерогенного риска. Подтипы ВПЧ 16 и 18 принадлежат к категории высокого канцерогенного риска и играют важную роль в развитии рака шейки матки.

По сравнению с женщинами, не инфицированными ВИЧ, у ВИЧ-инфицированных выше показатели заболеваемости и распространенности ВПЧ-инфекций (Ahdieh, 2001; Branca, 2003), выше вирусная нагрузка ВПЧ (Jamieson, 2002), дольше персистенция ВПЧ (Sun, 1997; Ahdieh, 2000), а также чаще встречаются инфекции, вызванные несколькими подтипами (Levi, 2004) и онкогенными подтипами ВПЧ (Minkoff, 1998; Uberti-Forra, 1998). Распространенность и персистенция ВПЧ-инфекции коррелируют с вирусной нагрузкой ВИЧ и иммунным статусом (Palefsky, 1999). У женщин с поздними стадиями ВИЧ-инфекции онкогенные подтипы обнаруживаются чаще (Luque, 1999) и возможна реактивация ВПЧ-инфекции (Strickler, 2005). Вирусная нагрузка ВПЧ коррелирует с персистенцией возбудителя; вирусная нагрузка ВПЧ выше у пациентов с низкими показателями количества лимфоцитов CD4 (Ahdieh, 2001).

Анализ на ВПЧ показан пациенткам старше 30 лет, у которых нет патологических изменений в цитологическом мазке, поскольку он позволяет выявить персистирующие онкогенные подтипы вируса, присутствие которых повышает риск развития дисплазии высокой степени. Специфичность тест-систем гибридного захвата второго поколения (Hybrid-Capture-2-Assay) в целом выше, чем специфичность ПЦР на ВПЧ, в то время как чувствительность у этих двух методов одинакова.

Остроконечные кондиломы. ВПЧ-ассоциированные остроконечные кондиломы (генитальные бородавки) у ВИЧ-инфицированных женщин встречаются чаще, и их появление коррелирует с иммунодефицитом (Conley, 2002; Silverberg, 2002). В большинстве случаев установить диагноз можно по внешнему виду элементов. Биопсия необходима только в следующих ситуациях:

- диагноз сомнителен;
- проводимое лечение кондилом неэффективно;
- кондиломы разрастаются на фоне лечения;
- кондиломы пигментированы, уплотнены, не смещаются при пальпации или изъязвлены.

Дисплазия шейки матки и рак шейки матки. У ВИЧ-инфицированных женщин существенно выше риск развития ВПЧ-ассоциированного рака. Чаще всего возникает цервикальная дисплазия, однако также встречаются поражения других областей, в том числе вульвы и периаанальной области (Maiman, 1998; Massad, 1999). До наступления эпохи АРТ цервикальная дисплазия развивалась у 20% ВИЧ-инфицированных женщин в течение трех лет после установления

диагноза ВИЧ-инфекции (Ellerbrock, 2000). Частота возникновения дисплазии и ее тяжесть коррелировали с выраженностью иммунодефицита и величиной вирусной нагрузки (Davis, 2001; Massad, 2001; Schuman, 2003). Такая корреляция обусловлена более высокой распространенностью онкогенных подтипов ВПЧ и более высокой вирусной нагрузкой ВПЧ (особенно ВПЧ 16-го подтипа) у пациенток с поздними стадиями ВИЧ-инфекции (Weissenborn, 2003; Fontaine, 2005; Harris, 2005). У ВИЧ-инфицированных женщин риск развития инвазивного рака шейки матки в 9 раз выше, чем у женщин, не инфицированных ВИЧ (Mbulaiteye, 2003). Рак шейки матки входит в число СПИД-индикаторных заболеваний. Заболеваемость раком шейки матки в исследованиях WINS и HERS составила 1,2 случая на 1000 пациенто-лет (Phelps, 2001; Massad, 2004). Любопытно, что, судя по всему, отсутствует корреляция между риском развития рака шейки матки и количеством лимфоцитов CD4. В недавних исследованиях было установлено, что применение АРТ не снижает заболеваемость раком шейки матки (Dorrucchi, 2001; Moore, 2002; Clifford, 2005).

Дисплазия эпителия анального канала. У ВИЧ-инфицированных чаще встречаются множественные поражения, вызванные ВПЧ (Abercrombie, 1995). Поэтому риск развития дисплазии эпителия анального канала в дополнение к дисплазии эпителия шейки матки выше. Частота обнаружения диспластических изменений в цитологических мазках составляет до 26% (Rabkin, 1992; Holly, 2001). Поэтому в некоторых случаях рекомендуется выполнять тщательный осмотр области ануса с забором цитологических мазков и проведением анализа на ВПЧ.

Диспансерное наблюдение. Гинекологический осмотр с забором цитологических мазков необходимо проводить каждые 6 месяцев в первый год после установления диагноза ВИЧ-инфекции (табл. 6). При отсутствии патологических изменений в дальнейшем достаточно проводить осмотр ежегодно. Более частые скрининговые осмотры показаны в следующих случаях:

- патологические изменения в последнем цитологическом мазке (Пап-мазке);
- наличие ВПЧ-инфекции;
- лечение от цервикальной дисплазии в анамнезе;
- симптоматическая ВИЧ-инфекция или количество лимфоцитов CD4 <200 мкл⁻¹.

Лечение. У ВИЧ-инфицированных женщин и у женщин, не инфицированных ВИЧ, цервикальную дисплазию (цервикальную интраэпителиальную неоплазию, CIN) и рак шейки матки лечат одинаково. Однако у ВИЧ-инфицированных женщин выше риск рецидива заболевания, поэтому они должны находиться под тща-

Таблица 6. Тактика ведения пациенток с неинвазивными дисплазиями эпителия шейки матки

Стадия	Тактика ведения	Хирургический метод лечения	Неинвазивные методы/наблюдение
CIN I	гинекологический осмотр с кольпоскопией и забором цитологического мазка каждые 6 месяцев	петлевая конизация, лазерная вапоризация (в случае персистенции)	наблюдение до 24 месяцев
CIN II	гинекологический осмотр с кольпоскопией и забором цитологического мазка каждые 6 месяцев	петлевая конизация, лазерная вапоризация	наблюдение до 12 месяцев
CIN III	лечение	конизация (петлей, лазером, иглой, ножом)	лечить всегда; наблюдение возможно только в случае беременности (конизация повышает риск преждевременных родов)
Очаг поражения распространяется глубоко в канал шейки матки	гинекологический осмотр с кольпоскопией и забором цитологического мазка	конизация (петлей, лазером, ножом)	возможно при CIN I

Источник: Междисциплинарное руководство Германского общества онкологов (Deutsche Krebsgesellschaft e.V.) и Германского общества акушеров-гинекологов (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe); август 2008 г.

тельным медицинским наблюдением (Fruchter, 1996; Heard, 2005). Хирургическое лечение цервикальной дисплазии подразумевает полное удаление зоны трансформации эпителия со всеми очагами неоплазии.

CIN I: если очаг неоплазии ограничен эктоцервиксом (что подтверждено при кольпоскопии), провести повторный осмотр через 6 месяцев. При персистенции эктоцервикального поражения выполнить вапоризацию CO₂-лазером. Эндоцервикальное поражение служит показанием к конизации шейки матки.

CIN II: повторить цитологический мазок и кольпоскопию через 6 месяцев. Очаги поражения, персистирующие больше 12 месяцев, следует лечить как CIN III.

CIN III: хирургическое удаление методом петлевой электроэксцизии или конизации; лазерная вапоризация доступных эктоцервикальных очагов; выскабливание канала шейки матки. Если резекция выполнена в объеме R1 (при микроскопии обнаруживаются измененные клетки по краю резецированной ткани), решается вопрос о расширении объема резекции с учетом индивидуальных обстоятельств (например, планирования беременности).

При CIN I, подтвержденной гистологическим исследованием, необходимы только регулярные скрининговые осмотры. То же самое касается CIN II и III у беременных. Хирургическое лечение показано при персистенции CIN II или III более 12 месяцев у небеременных пациенток.

Вакцинация от ВПЧ: государственные органы здравоохранения Австралии, Канады, стран

Европы и США, рекомендуют вакцинировать против ВПЧ молодых женщин для профилактики рака шейки матки и остроконечных кондилом. Вакцинировать ВИЧ-инфицированных женщин не рекомендуется. Исследования по вакцинации этой категории женщин еще не завершены.

БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Лечение ВИЧ-инфекции у матери и профилактика ВИЧ-инфекции у новорожденного. С введением антиретровирусной профилактики вертикальной передачи ВИЧ и рекомендаций по проведению планового кесарева сечения передача ВИЧ от матери ребенку (перинатальная) стала редкостью. В начале 90-х годов в Европе частота вертикальной передачи ВИЧ составляла около 15%, а в настоящее время она ниже 2% (Connor, 1994; European Collaborative Study, 2005; Jasseron, 2008; Townsend, 2008). Заражения ребенка ВИЧ после родов можно избежать, если ВИЧ-инфицированная мать не будет кормить ребенка грудью. Взгляды на лечение ВИЧ-инфекции во время беременности за это время тоже изменились. Сегодня беременность больше не служит противопоказанием к АРТ (Agangi, 2005; CDC, 2008a). В этой главе приводится краткий обзор германско-австрийских рекомендаций по применению антиретровирусных препаратов у беременных (DAIG, 2008). Также даются ссылки на британские (de Ruiter: British HIV Association, 2008), американские (CDC, 2008 a) и европей-

кие (EACS, 2008) рекомендации. Подробные и регулярно обновляемые рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции у беременных и по профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку размещены на сайтах: www.AIDSinfo.nih.gov и www.eacs.eu/guide/index.htm.

Лечение ВИЧ-инфекции во время беременности. Начало АРТ во время беременности. Важно различать случаи, когда у самой ВИЧ-инфицированной женщины есть показания к антиретровирусной терапии, и случаи, когда таких показаний нет. При необходимости лечения ВИЧ-инфекции у беременной АРТ обычно начинают с 13 + 0 недели беременности. При отсутствии показаний проводится только профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку, которую начинают при низкой вирусной нагрузке с 32 + 0 недели беременности, а при высокой вирусной нагрузке или беременности высокого риска – с 28 + 0 недели беременности (DAIG, 2008). Оценку показаний к АРТ и выбор препаратов проводят по тем же принципам, что и у небеременных. Поскольку у 10–20% беременных отмечается физиологическое снижение количества лимфоцитов CD4, при определении показаний к терапии необходимо скорректировать показатели абсолютного количества лимфоцитов CD4 в сторону увеличения. Согласно германско-австрийским рекомендациям и рекомендациям CDC, в отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции показаниями к АРТ служат:

- количество лимфоцитов CD4 менее 200–350 мкл⁻¹ (процентное содержание 15–20%);
- вирусная нагрузка более 50 000–100 000 копий/мл (измерение методом ОТ-ПЦР или методом разветвленной ДНК, версия 3.0).

Перед началом АРТ следует определить резистентные свойства ВИЧ и, при необходимости, определить подтип ВИЧ.

При составлении схемы АРТ важно помнить определенные правила:

- в схему терапии нужно обязательно включить зидовудин (Ретровир®), если вирус чувстви-

телен к этому препарату (по результатам теста на резистентность) и нет оснований ожидать повышенной токсичности;

- эфавиренц (Сустива®, Стокрин®) противопоказан в I триместре беременности из-за риска тератогенного действия;

- комбинацию диданозина (Видекс®) со ставудином (Зерит®) у беременных применять нельзя.

При максимальном подавлении репликации ВИЧ (<50 копий/мл) передача ВИЧ от матери ребенку маловероятна. В этой ситуации польза от стандартно рекомендуемого внутривенного введения зидовудина во время родов для профилактики передачи ВИЧ неясна (EACS, 2008).

Продолжение АРТ во время беременности. У все большего числа женщин беременность наступает на фоне лечения антиретровирусными препаратами. Как правило, если беременность диагностируется после первого триместра, АРТ следует продолжать. В целом эмбриональная токсичность антиретровирусных препаратов низкая (Watts, 2004). Перерыв в лечении может привести к росту вирусной нагрузки и нарушениям иммунитета, и, как следствие – к прогрессированию болезни и ухудшению иммунного статуса матери и плода. Зидовудин в составе комбинированной схемы следует назначать не позднее 32-й недели беременности.

Если беременность диагностируется в первом триместре, женщину следует проинформировать о пользе и риске антиретровирусной терапии в этом периоде. Прием АРТ можно продолжать в первом триместре при условии тщательного лабораторного контроля и регулярных ультразвуковых исследований, особенно у женщин с иммунодефицитом. На ранних сроках беременности следует избегать препаратов, оказывающих эмбриотоксическое действие (см. табл. 7).

Перерыв в лечении в первом триместре. Женщины, которые были вынуждены прекратить прием антиретровирусных препаратов во время беременности, например, из-за неукротимой

Таблица 7. Особенности лечения ВИЧ-инфекции у беременных

-
- Разъяснение риска: только зидовудин одобрен для профилактики перинатальной передачи ВИЧ.
 - Исследование резистентных свойств ВИЧ; при необходимости определение подтипа ВИЧ.
 - Эфавиренц (Сустива®) противопоказан в I триместре беременности (тератогенное действие).
 - Противопоказана комбинация ставудина с диданозином (Зерит® + Видекс®) из-за токсического повреждения митохондрий.
 - Невирапин оказывает токсическое действие на печень у женщин с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹.
 - Токсичность комбинированной терапии выше, поэтому необходимо ежемесячно определять уровень лактата, активность печеночных трансаминаз, вирусную нагрузку и количество лимфоцитов CD4.
 - Требуется измерять концентрации препаратов в плазме крови (МТК) и при необходимости корректировать дозы.
-

рвоты, должны возобновить лечение при первой возможности. В этом случае, как и в остальных, нужно соблюдать следующее правило: необходимо одновременно прекращать прием всех препаратов (НИОТ и ИП) и так же одновременно возобновлять их прием. Исключение составляют ННИОТ. Вследствие длительного периода полувыведения после отмены ННИОТ следует еще в течение трех недель продолжать прием НИОТ, чтобы не допустить развития резистентности. Можно за некоторое время до отмены АРТ заменить ННИОТ на усиленный ритонавиром ИП. В других случаях, особенно если беременность была выявлена очень рано, АРТ может быть прервана до конца первого триместра из-за опасений эмбриотоксического действия препаратов. Дефекты нервной трубки на фоне приема эфавиренца развиваются в течение первых 6 недель беременности.

Однако сообщалось, что после прерывания лечения во время беременности сложнее добиться полной супрессии репликации вируса (Liuzzi, 2006). Поскольку обычно нет возможности установить точный срок беременности, АРТ чаще всего возобновляют после 13 недель беременности. Постоянно обновляемый обзор накопленного опыта применения антиретровирусных препаратов во время беременности можно найти на сайте: www.AIDSinfo.nih.gov.

Комбинированная терапия во время беременности. Все чаще и чаще беременным с вирусной нагрузкой в плазме крови всего 1000–10000 копий/мл предлагают начать прием комбинированной АРТ со второго триместра (CDC, 2008a) или с 32 + 0 недели беременности. Такой подход основан на предположении, что при любом снижении вирусной нагрузки происходит снижение риска передачи вируса ребенку. При вирусной нагрузке менее 1000 копий/мл кесарево сечение уже не дает дополнительного снижения риска вертикальной передачи ВИЧ по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути (Shapiro, 2004). Поэтому в США и в некоторых европейских странах у получающих АРТ женщин с вирусной нагрузкой к моменту родов менее 1000 копий/мл (или вирусной нагрузкой ниже порога определения) считается возможным вести роды через естественные родовые пути, если нет риска акушерских осложнений. Частота таких акушерских ситуаций в Европе растет и уже составляет более 30% (Rodrigues, 2006; Boer, 2007; Townsend, 2008).

Наблюдение. Каждый месяц нужно определять концентрацию гемоглобина для исключения анемии, обусловленной зидовудином, активность трансаминаз для выявления гепатотоксичности и уровень лактата для выявления ранних признаков лактацидоза, а также количество лимфоцитов CD4 и вирусную нагрузку. Если схема включает ИП, очень важно тщательно

следить за уровнем глюкозы крови (El Betuine, 2006). Резистентные свойства вируса и уровни препаратов в плазме крови определяются в начале терапии и, при необходимости, при неэффективности схемы лечения.

Особенности лечения ВИЧ-инфекции у беременных. В связи с риском эмбриотоксичности и изменениями печеночного метаболизма, а также (в некоторых случаях) со снижением сыровоточных уровней препаратов в плазме крови, необходимо помнить об особенностях назначения АРТ беременным (CDC, 2008a) (см. табл. 8). Важно понимать, что при вирусной нагрузке выше порога определения необходимо обязательно определить резистентные свойства ВИЧ. Устойчивость к зидовудину была обнаружена примерно у 17% беременных, получавших монопрофилактику зидовудином в 1991–1997 гг. (Palumbo, 2001). В 2006 году резистентные мутантные штаммы вируса были обнаружены у 23% зараженных перинатально ВИЧ-инфицированных детей. Наличие мутантных штаммов сужало выбор препаратов для лечения и, возможно, ухудшало прогноз (Vignoles, 2007).

Применение антиретровирусных препаратов во время беременности НИОТ. НИОТ проникают через плаценту и могут оказывать токсическое действие на организм не только матери, но и плода. Накопленный опыт показывает, что основные побочные эффекты – это анемия и, при комбинированной терапии, лактацидоз.

По данным Регистра случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, часто используемые у беременных НИОТ, такие как зидовудин, ламивудин и ставудин, повышают риск тератогенности не более чем в два раза (Antiretroviral Pregnancy Registry, 2009). Самый большой опыт накоплен по применению зидовудина. Наблюдение за более чем 20 000 детей, получавших химиопрофилактику зидовудином, не выявило никаких серьезных побочных эффектов. Анализ причин смерти 223 детей, умерших в первые пять лет жизни, показал, что они не были связаны с антиретровирусными препаратами (The Perinatal Safety Review Working Group, 2000). В других исследованиях не было обнаружено повреждений митохондриальной ДНК или развития неврологических расстройств у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, получавшими АРТ (Alimenti, 2006).

Напротив, в проспективном исследовании (Barret, 2003), в которое были включены 2644 не инфицированных ВИЧ ребенка, чьи матери получали АРТ во время беременности, в 0,26% случаев обнаружены неврологические симптомы со стойкой митохондриальной дисфункцией. Замедление слуховых вызванных потенциалов ствола головного мозга (Poblano, 2004), а также неспецифические изменения на МРТ головного мозга у детей, которые перинатально получали

зидовудин (с ламивудином) (Tardieu, 2005) были расценены как проявления нейротоксичности. Через 24 мес. после воздействия комбинации нуклеозидов у детей сохранялись повышенные уровни лактата и нарушения кроветворения. Даже через 8 лет у детей, получавших НИОТ в перинатальном периоде, количество нейтрофильных гранулоцитов в крови было снижено (ECS, 2004). Тяжелые токсические повреждения митохондрий (митохондриопатии) наблюдались при применении комбинации d4T + ddI. Установлено, что тенофовир и эмтрицитабин хорошо проникают через плаценту (Bonora, 2007; Hirt, 2008a и b).

ННИОТ. Невирапин, особенно в комбинации с зидовудином, успешно применяется для перинатальной профилактики. По причине повышенного риска гепатотоксичности в первые 18 недель лечения невирапином у женщин с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ необходимо регулярно определять показатели функции печени через короткие промежутки времени, особенно после повышения дозы (Boehringer, 2004). Назначать невирапин беременным с количеством лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ рекомендуется только после тщательной оценки соотношения риска и пользы (CDC, 2008a). В рет-

Таблица 8. Антиретровирусные препараты при беременности

Предпочтительные НИОТ (хорошо проникают через плаценту)	AZT+ 3TC AZT+ ddI	Зидовудин метаболизируется в плаценте; риск токсического повреждения митохондрий в порядке убывания: диданозин > ставудин > зидовудин > ламивудин > абакавир > тенофовир
Альтернативные НИОТ (хорошо проникают через плаценту)	d4T+3TC	Побочные эффекты в исследовании PACTG 332 не выявлены.
	Абакавир	Некоторый опыт применения (при условии предварительного типирования на HLA B*5701).
	Тенофовир FTC	Нет данных о применении у человека. Альтернатива ламивудину, данных крайне мало.
ННИОТ (хорошо проникают через плаценту)	Невирапин	Часто используется для перинатальной профилактики. Высокий риск гепатотоксичности, особенно при количестве лимфоцитов CD4 >250 мкл ⁻¹ ; индукция ферментов; быстро возникает резистентность.
	Этравирин	Нет данных.
ИП (плохо проникают через плаценту)	Нелфинавир	Ранее часто использовался; не усиливается ритонавиром.
	Индинавир	Гипербилирубинемия, нефротоксичность.
	Ритонавир	Только для усиления активности других препаратов.
	Лопинавир/ритонавир	Некоторый опыт использования; низкий уровень в плазме крови v.
	Саквинавир в мягких желатиновых капсулах	Низкие уровни в плазме, используется только при усилении ритонавиром.
	Ампренавир	Некоторый опыт использования; раствор для приема внутрь противопоказан во время беременности.
	Фосампренавир	Малый опыт использования.
	Атазанавир	Начальный опыт использования; непрямая гипербилирубинемия, также у новорожденных.
	Типранавир	Описаны отдельные случаи применения.
	Дарунавир	Описаны отдельные случаи применения.
Ингибиторы слияния и блокаторы рецепторов CCR5	Энфувиртид	Некоторый опыт использования.
	Маравирок	Нет данных.
Ингибитор интегразы	Ралтегравир	Нет данных.

роспективном исследовании, включавшем 197 беременных, токсические побочные эффекты наблюдались в 5,6% случаев и привели к отмене терапии в 3,6% случаев (Joao, 2006).

Перинатальная химиопрофилактика передачи ВИЧ одной и двумя дозами невирапина приводила к появлению мутаций резистентности в более чем 20% случаев (Flys, 2005). Добавление, например, тенофовира и эмтрицитабина позволяет снизить частоту развития резистентности по меньшей мере вдвое (Chi, 2007), однако прием во время родов одной дозы невирапина с целью химиопрофилактики НЕ рекомендуется CDC (2008b) и EACS (2008). Если от приема невирапина до рождения ребенка проходит менее 2 часов или если мать вообще не принимала невирапин, его следует дать ребенку сразу после рождения и повторно через 48–72 ч (Stringer, 2003). Из-за эмбриотоксического действия у макак-резусов и у человека (повреждение нервной трубки, Bristol-Myers Squibb, 2004) эфавиренц противопоказан в первом триместре беременности, а на более поздних сроках беременности должен применяться только в отсутствие альтернативных препаратов. У небеременных женщин эфавиренц можно применять только при условии надежной контрацепции (CDC, 2008b). После нескольких описаний отдельных случаев возникновения дефектов нервной трубки у плодов, матери которых принимали эфавиренц в первом триместре беременности, на основании чего FDA отнесло эфавиренц в категорию D, о тератогенном действии эфавиренца больше не сообщалось (Beckermann, 2006).

ИП. При лечении ингибиторами протеазы (ИП) требуется тщательное наблюдение, особенно на поздних сроках беременности (ежемесячные обследования в третьем триместре), в связи с риском развития сахарного диабета (Weitune, 2005) и гепатотоксичности. Однако в недавно проведенном исследовании не было выявлено повышения частоты диабета беременных на фоне приема ИП (Hitti, 2007). Еще в одном исследовании было обнаружено повышенные частоты возникновения гиперлипидемии (Florida, 2006).

На сегодняшний день больше всего опыта накоплено в отношении применения нелфинавира (Timmermans, 2005). Поскольку нелфинавир обладает более слабой антиретровирусной активностью, чем усиленные ритонавиром ИП, сейчас он применяется реже, чем раньше. Индинавир может вызывать гипербилирубинемия и нефролитиаз; его сывороточные уровни на фоне беременности могут быть снижены (Kosel, 2003). Как и индинавир, саквинавир беременным нужно назначать с усилением ритонавиром (Zorilla, 2007), можно один раз в сутки (Lopez-Cortes, 2007). Сывороточные уровни LPV/г во время беременности также снижаются, особенно в третьем триместре (Mirocknick, 2006;

Manawi, 2007). При применении ATV/г описаны случаи легкой гипербилирубинемии у новорожденных (Morris, 2005b; Ferreira, 2008) при низком уровне проникновения препарата через плаценту (Ripamonti, 2007). Данные исследований показывают также безопасность и эффективность применения FPV/г у беременных (Martorelli, 2007).

Теория о повышении риска пороков развития плода на фоне приема ИП оказалась несостоятельной в первую очередь потому, что крупный размер молекул ИП не позволяет им легко преодолевать плацентарный барьер. Увеличение частоты преждевременных родов при применении схем ART с ИП (ECS, 2006; Cotter, 2006; Grosch-Worner, 2008) также не было подтверждено результатами других исследований (Morris, 2005a; Tuomala, 2005; Kourti, 2007). Еще в одном исследовании было высказано предположение о повышении риска эклампсии (Suy, 2006).

Возможно, на фоне приема схемы ART с ИП наблюдается снижение уровней альфа-фетопротеина (Brossard, 2006), хотя сывороточные уровни свободного эстриола и человеческого хорионгонадотропина (ХГЧ) не меняются (Einstein, 2004; Le Meaux, 2008).

Сейчас изучается эффективность монопрофилактики усиленным ритонавиром ИП в дородовом периоде, например, IDV/г (Ghosn, 2008) или LPV/г (ANRS135 Primeva).

Ингибиторы слияния, блокаторы рецепторов CCR5 и ингибиторы интегразы. Энфувиртид применялся с некоторым успехом у женщин с полирезистентными штаммами вирусов, также в комбинации с типранавиром (Wensing, 2006). Описаны случаи неэффективности профилактики с рождением ВИЧ-инфицированных детей. Энфувиртид не преодолевает плацентарный барьер (Brennan-Benson, 2006). Как и энфувиртид, маравирик отнесен к категории В по классификации FDA, на сегодняшний день нет опыта применения этого препарата у беременных. Опыта применения ралтегравира у беременных тоже пока нет (этот препарат относится к категории С по классификации FDA).

Установленные FDA категории риска применения лекарственных препаратов во время беременности. Согласно классификации FDA по степени токсичности для беременных препараты делят на категории А–D. Все антиретровирусные препараты относятся к категориям В–D, поскольку ни один из них не отвечает требованиям категории А («безвредность, доказанная в клинических испытаниях»).

• Категория В по классификации FDA означает, что «в экспериментах у животных препарат был безопасен для плода, однако адекватных контролируемых клинических испытаний с участием беременных не проводилось». К этой категории относятся диданозин, эмтрицитабин,

тенофовир, атазанавир, саквинавир, ритонавир, нелфинавир, энфувиртид и маравирок.

• Категория С по классификации FDA означает, что «в экспериментах на животных обнаружена токсичность препарата, однако адекватных контролируемых клинических испытаний с участием беременных не проводилось; препарат можно применять при условии тщательной оценки соотношения пользы и риска». В эту категорию входят все антиретровирусные препараты, кроме перечисленных в категории В и эфавиренца.

• Категория D по классификации FDA означает, что «в контролируемых клинических исследованиях с участием беременных или при наблюдении за беременными выявлен риск для плода; однако в ряде случаев ожидаемая польза от применения препарата может перевешивать риск». Например, лечение может быть оправдано при угрожающем жизни состоянии или заболевании, при котором более безопасные препараты использовать нельзя или они неэффективны. Эфавиренц относится к категории D, поскольку при применении в первом триместре беременности у человека вызывает дефекты нервной трубки.

Профилактика перинатальной передачи ВИЧ.

Примерно в 75% случаев передача ВИЧ ребенку происходит в последние недели перед родами или в родах. Около 10% случаев происходят в первые два триместра беременности и 10–15% — во время грудного вскармливания.

Вероятность передачи ВИЧ новорожденному зависит от вирусной нагрузки (Warszawski, 2008). Это, по-видимому, также относится и к женщинам, получающим АРТ. Если современными методами диагностики вирусная нагрузка не определяется, вероятность передачи ВИЧ крайне низка. Риск передачи ВИЧ ребенку выше при преждевременных родах и преждевременном излитии околоплодных вод.

По этим причинам снижение вирусной нагрузки и улучшение иммунного статуса у беременной являются важнейшими профилактическими мерами. Если беременная получает антиретровирусные препараты, то она по возможности должна продолжать их прием в родах через установленные промежутки времени, чтобы максимально снизить риск передачи ВИЧ ребенку и риск формирования резистентности вируса.

Беременную следует предупредить о необходимости соблюдения общих мер предосторожности — недопустимости употребления инъекционных наркотиков и незащищенных сексуальных контактов, поскольку при этом повышается риск передачи ВИЧ ребенку.

Помимо антиретровирусной терапии для матери (по показаниям или по выбору), для профилактики передачи ВИЧ ребенку проводят следующие мероприятия:

- антиретровирусная профилактика во время родовой деятельности;
- плановое кесарево сечение до начала родовой деятельности, поскольку роды через естественные родовые пути при вирусной нагрузке более 1000 копий/мл повышают риск передачи ВИЧ;
- проведение постнатальной антиретровирусной профилактики ребенку (постконтактная профилактика);
- отказ от грудного вскармливания.

АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ПЕРЕДАЧИ ВИЧ ОТ МАТЕРИ РЕБЕНКУ

Применение комбинированных схем АРТ для профилактики ПМР. При вирусной нагрузке >10 000 копий/мл беременной следует назначить комбинированную схему АРТ, начиная с 28 + 0 недели беременности до окончания родов. В случае беременности высокого риска (например, многоплодной) профилактический прием АРТ начинают с 29 + 0 недели. Профилактика ПМР только зидовудином или комбинацией AZT + 3ТС обладает существенным недостатком — риском формирования резистентности вируса (Mandelbrot, 2001). Поэтому все чаще для профилактики ПМР применяются комбинированные схемы АРТ с усиленным ритонавиром ИП. Из-за повышенной токсичности при количестве лимфоцитов CD4 >250 мкл⁻¹ комбинации с невирапином назначаются только после тщательной оценки соотношения пользы и риска.

Профилактика ПМР у женщин, получавших АРТ до беременности. Примерно половина ВИЧ-инфицированных беременных получали АРТ до беременности. Этим женщинам необходимо включить в схему терапии зидовудин, начиная с 32 + 0 недели беременности. При анемии или наличии резистентности вируса к зидовудину применяется другой НИОТ, например, ламивудин/эмтрицитабин, диданозин, абакавир (после типирования на HLA В*5701) или тенофовир. Если беременная получает эффективную АРТ с применением комбинированных препаратов с фиксированными дозами, представляется целесообразным оставить текущую схему АРТ и не стремиться заменить какой-либо НИОТ из схемы на зидовудин.

Профилактика ПМР при беременности высокого риска. При наличии факторов риска, перечисленных в табл. 9, необходимы более интенсивные меры профилактики. В этом случае работает все то же правило — риск передачи ВИЧ ребенку уменьшается на фоне эффективной АРТ. Например, при преждевременных родах передача ВИЧ происходит только в случаях, когда мать не получала никакой химиопрофилактики или

Таблица 9. Расширенная химиопрофилактика в случае повышенного риска передачи ВИЧ от матери ребенку

Факторы повышенного риска	Мать	Ребенок
Многоплодная беременность	возможна монопрофилактика зидовудином; схемы профилактики, например, AZT + ЗТС + ИП/г с 29 + 0 беременности комбинированная схема	начиная с первых 6 ч жизни: зидовудин 2 мг/кг 4 раза в сутки (или 4 мг/кг 2 раза в сутки) внутрь в течение 4–х недель (при необходимости первые 10 дней вводить внутривенно, затем перейти на пероральное введение)
Преждевременные роды	профилактики, например, AZT + ЗТС + ИП/г	начиная с первых 6 ч жизни: зидовудин 2 мг/кг 4 раза в сутки (или 4 мг/кг 2 раза в сутки) внутрь в течение 4–6 недель; дозы зидовудина для недоношенных с гестационным возрастом <36 недель: зидовудин 2 мг/кг 2 раза в сутки внутрь или 1,5 мг/кг 2 раза в сутки в/в; с 15-го дня жизни: 2 мг/кг 3 раза в сутки внутрь (у детей с гестационным возрастом <30 недель следует переходить на дозу 2 мг/кг 3 раза в сутки внутрь с 29-го дня)
Недоношенные с гестационным возрастом от 33 + 0 до 36 + 6 недель*** Продолжительность химиопрофилактики зидовудином у матери <4 недель	добавить невирапин к монопрофилактике зидовудином или комбинированной профилактике	см. выше

* Новорожденным с гестационным возрастом >36 + 0 недель можно назначать зидовудин 4 мг/кг 2 раза в сутки для лучшего соблюдения режима терапии.

** См. раздел про ННИОТ.

*** Недоношенным можно назначать также трехкомпонентную профилактику, но использовать ламивудин следует с осторожностью.

получала только монопрофилактику зидовудином (Aagaard-Tillery, 2006).

Профилактика в родах у женщин, не получавших дородовой профилактики. Если ВИЧ-инфекция диагностирована только к моменту родов, то при высоком риске вертикальной передачи (высокая вирусная нагрузка, осложнения в родах) мать и ребенок должны получить двух- или трехкомпонентную профилактику (зидовудин + ламивудин ± невирапин). Из-за быстрого развития резистентности невирапин следует назначать только в комбинации с другими препаратами.

Монопрофилактика (однокомпонентная профилактика). В настоящее время монопрофилактика зидовудином применяется крайне редко. Ее изредка назначают начиная с 32-й недели беременности женщинам с достаточно высокими показателями лимфоцитов CD4 (не требующими назначения АРТ) и низкой вирусной нагрузкой (значительно ниже 10 000 копий/мл, а по требованиям CDC – ниже 1000 копий/мл), у которых беременность не относится к категории высокого риска и протекает без осложнений. В соответствии с рекомендациями CDC и EACS (2008), со второго триместра рекомендуется начинать комбинированную АРТ тремя препаратами, самое позднее на 28-й неделе беременнос-

ти (чем раньше, тем лучше), поскольку такая профилактика более эффективна, чем монопрофилактика зидовудином. Монопрофилактика зидовудином не рекомендуется, однако остается среди возможностей выбора при вирусной нагрузке ниже 3000 копий/мл (CDC: <1000 копий/мл) в сочетании с плановым кесаревым сечением для снижения риска тератогенного эффекта антиретровирусных препаратов. Учитывая короткий период приема препарата (менее двух месяцев), риск развития резистентности к зидовудину остается низким (Read, 2008).

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ РОДОВ

Плановое кесарево сечение при неосложненной беременности. Кесарево сечение должно выполняться быстро опытными акушерами до начала родовой деятельности на сроке беременности от 37 + 0 до 37 + 6 недель методом Мисгав–Ладах для уменьшения кровотечения. Наилучший вариант – тупое отделение плодных оболочек и извлечение ребенка в целом плодном пузыре (Schofer, 2001). У женщин, длительно принимающих АРТ, у которых вирусная нагрузка ниже порога определения, плановое кесарево сечение не снижает риск передачи ВИЧ по сравнению с родами через естественные родо-

вые пути. Поэтому в Германии все чаще отказываются от кесарева сечения в пользу естественных родов на более позднем сроке беременности.

Беременность высокого риска. При многоплодной беременности кесарево сечение нужно выполнять тем же методом, как и при одноплодной беременности. В этом случае навыки и опыт хирурга особенно важны. Кесарево сечение в случае недоношенности позволяет предотвратить гипоксию у новорожденного; особенности антиретровирусной профилактики описаны выше.

При преждевременном излитии околоплодных вод кесарево сечение с профилактической целью оправдано только в первые 4 ч после излития вод (при условии, что акушерская ситуация позволяет выполнить кесарево сечение). Если после излития околоплодных вод прошло более 4 ч, кесарево сечение не дает преимуществ по сравнению с родоразрешением через естественные родовые пути. Тем не менее, родоразрешение должно произойти как можно быстрее, поскольку риск передачи ВИЧ увеличивается примерно на 2% в час. Важно применять расширенную схему профилактики передачи ВИЧ (см. табл. 9 и 10).

Неизвестный ВИЧ-статус в случае риска заражения ВИЧ. Если на момент родов ВИЧ-статус неизвестен, но известно, что пациентка могла заразиться ВИЧ, ей необходимо предложить пройти исследование на ВИЧ (Vulterys, 2004). Хотя специфичность экспресс-тестов высокая, их результаты считаются недостаточными для установления точного диагноза. Поэтому желательно использовать два экспресс-теста разных фирм-изготовителей. Если один из тестов даст отрицательный результат, вероятно, инфекции нет.

Профилактическое применение антиретровирусных препаратов у новорожденных. Стандартная постнатальная профилактика перинатальной передачи ВИЧ. По возможности постнатальную профилактику следует начинать в первые 6 ч после рождения. Зидовудин вводят перорально или — при наличии нарушений со стороны ЖКТ — внутривенно. В Германии длительность курса пероральной стандартной профилактики сократили с 6 до 2-х (4-х) недель (Vocks-Hauck, 2001).

Профилактика при повышенном риске перинатальной передачи ВИЧ (многоплодные роды, преждевременные роды). При многоплодных родах новорожденным рекомендуется проводить профилактику зидовудином в течение 4-х недель при отсутствии дополнительных факторов риска. Недоношенные новорожденные помимо зидовудина должны получить невирапин: одну дозу, если мать получила невирапин во время родов, или две дозы, если мать невирапин не получала. Если от приема невирапина матерью до рождения ребенка прошло менее часа, ребенок должен получить первую дозу невирапина в первые 48 ч после рождения (Stringer, 2003). Если мать принимала невирапин в составе комбинированной схемы АРТ, дозу для новорожденного нужно удвоить до 4 мг/кг в связи с возможной индукцией ферментов. Кроме того, новорожденные должны получить расширенную профилактику зидовудином по схеме для недоношенных (см. выше) длительностью от 4-х (Ferguson, 2008) до 6 (CDC, 2008a) недель.

Профилактика при крайне высоком риске перинатальной передачи ВИЧ. У новорожденных с дополнительными факторами риска рекомендуется комбинированная профилактика зидову-

Таблица 10. Химиопрофилактика в случаях крайне высокого риска передачи ВИЧ от матери ребенку

Крайне высокий риск передачи ВИЧ от матери ребенку	Мать	Ребенок
Недоношенность < 33 + 0 недель беременности Преждевременное излитие околоплодных вод > 4 ч Инфекционный амнионит Повышение вирусной нагрузки в конце беременности	в дополнение к монопрофилактике зидовудином или комбинированной профилактике: невирапин*	зидовудин (дозы см. выше) в течение 4–6 недель плюс ламивудин** 2 мг/кг 2 раза в сутки в течение 4–6 недель плюс невирапин* 2 мг/кг через 2–48 ч после рождения + вторая доза через 48–72 ч после рождения (если мать не получала невирапин до родов или если прошло менее двух часов между приемом невирапина матерью и рождением ребенка) (если мать принимала невирапин в родах, ребенку дают одну дозу невирапина через 48–72 ч после рождения)
Режущая травма ребенка Заглатывание геморагической амниотической жидкости ВИЧ-инфекция у матери, диагностированная только после родов		см. выше

* См. раздел о ННИОТ.

** У недоношенных детей ламивудин следует применять крайне осторожно.

ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ И ЖЕЛАНИЕ СТАТЬ РОДИТЕЛЯМИ

дином в сочетании с ламивудином. Факторами очень высокого риска являются преждевременное излитие околоплодных вод, амнионит, высокая вирусная нагрузка у матери перед родами, отсутствие профилактики перинатальной передачи ВИЧ, режущая травма ребенка во время кесарева сечения, а также аспирация геморагической амниотической жидкости из ЖКТ или дыхательных путей ребенка. При наличии дополнительных факторов риска рекомендуется назначать новорожденным комбинированную профилактику зидовудином и ламивудином, а также две дозы невирапина. Однако данных по фармакокинетике антиретровирусных препаратов у новорожденных крайне мало.

Профилактика в случаях, когда мать не получила ППМР во время беременности и в родах. Комбинированную профилактику зидовудином в сочетании с ламивудином нужно начинать в первые 6–12 ч после рождения ребенка. Кроме того, рекомендуется перинатальная профилактика невирапином.

Если ВИЧ-инфекция у матери диагностирована только после родов, комбинированная профилактика, начатая в первые 48 ч после рождения, намного эффективнее, чем монопрофилактика, начатая только после третьих суток (частота вертикальной передачи 9,2% по сравнению с 18,4%; Wade, 1998). Однако даже позднее начало профилактики зидовудином лучше, чем полное отсутствие профилактики (риск перинатального инфицирования 18,4% по сравнению с 26,6%) (см. табл. 10). Даже совсем позднее начало постнатальной профилактики (>3 дней) принесет пользу.

Дальнейшие исследования профилактики ВИЧ-инфекции у новорожденных. Обзор исследований фармакокинетики у новорожденных приведен в табл. 11 (Ronkavilit, 2001 и 2002; Mirochnik, 2005; Blum, 2006; Chadwick, 2008; Hirt, 2008).

Для постоянного совершенствования антиретровирусного лечения ВИЧ-инфекции у беременных и антиретровирусной профилактики перинатальной передачи ВИЧ необходимо тщательно регистрировать все клинические данные. В США действует Регистр случаев приема антиретровирусных препаратов во время беременности, который помогает отслеживать все возможные тератогенные эффекты антиретровирусных средств на основе сообщений о пороках развития и других отклонениях у новорожденных, чьи матери принимали антиретровирусные препараты во время беременности.

Основные источники: британские (British HIV Association, 2008), американские (CDC, 2008a) и европейские (EACS, 2008) клинические стандарты. Кроме того, подробные и постоянно обновляющиеся рекомендации можно найти на сайтах www.AIDSinfo.nih.gov и www.eacs.eu/guide/index.htm.

Совершенствование антиретровирусной терапии привело к значительному увеличению продолжительности и улучшению качества жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, по крайней мере, в странах, где широко доступна АРТ. Все больше мужчин и женщин, живущих с ВИЧ, планируют в своей жизни детей. В настоящее время можно свести к минимуму риск заражения неинфицированного партнера в дискордантных парах при зачатии ребенка и риск рождения инфицированного ребенка. Успехи, достигнутые в области снижения риска перинатальной передачи ВИЧ, способствовали укреплению положительного отношения к плановой беременности у серопозитивных женщин. Во многих странах уже преодолены этические и юридические разногласия по данному вопросу.

Пара, в которой хотя бы один из партнеров ВИЧ-инфицирован, теоретически может реализовать свое желание иметь детей разными способами, от зачатия ребенка при незащищенном половом акте до использования различных методов искусственного оплодотворения, инсеминации донорской спермой или усыновления. Как правило, семейную пару стараются отговорить от проведения незащищенного полового акта, поскольку важнее всего профилактика заражения неинфицированного партнера и будущего ребенка.

Споры о возможностях ВИЧ-инфицированных людей становиться родителями были сильно подогреты «Заявлением ЕКАФ» (Vernazza, 2008), в котором говорится о крайне малом риске заражения при половом контакте с ВИЧ-инфицированными, получающими эффективную АРТ. В январе 2008 года Швейцарская комиссия по вопросам СПИДа (ЕКАФ) опубликовала сообщение, в котором утверждается, что врачи могут говорить своим пациентам о риске передачи ВИЧ при половом контакте при соблюдении трех условий:

- строгое соблюдение режима АРТ и регулярные обследования у врача в рамках диспансерного наблюдения;
- вирусная нагрузка ниже порога определения не менее шести месяцев подряд;
- у пациента и у его полового партнера нет других заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП).

В заявлении также подчеркивается, что окончательное решение о прекращении использования презервативов остается за ВИЧ-отрицательным партнером. В основу этого заявления легли результаты нескольких продольных исследований серодискордантных семейных пар. В ситуациях, когда серопозитивный партнер получал эффективную АРТ или вирусная нагрузка у не получающего АРТ ВИЧ-инфицированного партнера была менее 1000 копий/мл, случаев

инфицирования серонегативного партнера зарегистрировано не было. В ретроспективном испанском исследовании (Barreiro, 2006) с участием 74 дискордантных семейных пар, которые вступали в плановые незащищенные половые

акты с целью зачатия ребенка (76 беременностей), не было зарегистрировано ни одного случая инфицирования серонегативного партнера. У всех ВИЧ-инфицированных партнеров в этом исследовании вирусная нагрузка была ниже по-

Таблица 11. Исследования антиретровирусной профилактики у новорожденных

Сокращение Торговое название	Средняя суточная доза	Наиболее частые побочные эффекты	Исследования
AZT Ретровир®	2 мг/кг 4 раза в сутки 2 мг/кг 2 раза в сутки; затем 2 мг/кг 3 раза в сутки – недоношенным <35 нед. гестации с 15-го дня; недоношенным <30 нед. гестации с 29-го дня	анемия, нейтропения митохондриопатия при применении в комбинации с ламивудином	(P)ACTG 076, 316, 321, 353, 354, 358; HIVNET 012 III PACTG 331(P1)
ЗТС Эпивир®	2 мг/кг 2 раза в сутки новорожденным (в возрасте <30 дней)	нарушения со стороны ЖКТ, рвота, в комбинации с другими препаратами – токсическое повреждение митохондрий; нельзя применять у недоношенных	PACTG 358
FTC Эмтрива	1 мг/кг сразу после рождения или 2 мг/кг через 12 ч после рождения; 3 мг/кг (новорожденным в возрасте < 3 мес)	нарушения со стороны ЖКТ митохондриопатия	ANRS 12109 исследование фармакокинетики Gilead
ddI Видекс®	50 мг/м ² 2 раза в сутки, начиная с 14-го дня жизни	диарея, панкреатит, в комбинации с другими препаратами – токсическое повреждение митохондрий	PACTG 239, 249; HIV-NAT
d4T Зерит®	0,5 мг/кг 2 раза в сутки (новорожденным в возрасте <30 дней)	в комбинации с другими препаратами – токсическое повреждение митохондрий	PACTG 332, 356; HIV-NAT
ABC Зиаген®	2–4 мг/кг однократно (в возрасте <1 мес) и 8 мг/кг 2 раза в сутки (в возрасте >1 мес)	реакция гиперчувствительности, митохондриопатия, лактацидоз	PACTG 321
TDF Вирид	4 мг/кг сразу после рождения, а также в 3-й и 5-й дни 13 мг/кг после родов (в рамках исследования)	остеопения, нефротоксичность	NCT00120471, HPTN 057; ANRS 12109
NVP Вирамун®	2–4 мг/кг 1 раз в сутки в течение 14 дней или 120 мг/м ² однократно, затем 3,5–4 мг/кг 2 раза в сутки или 120 мг/м ² 2 раза в сутки (максимальная доза 200 мг 2 раза в сутки)	сыпь, гепатотоксичность, гипербилирубинемия	PACTG 316, 356, HIVNET 012
NFV Вирасепт®	40–60 мг/кг 2 раза в сутки (в рамках исследования), у новорожденных в возрасте <6 недель	нарушения со стороны ЖКТ: в особенности диарея	PACTG 353, 356 PENTA 7
RTV Норвир®	350–450 мг/м ² 2 раза в сутки у новорожденных в возрасте <4 недель (в рамках исследования)	гипербилирубинемия, нарушения со стороны ЖКТ, в особенности тошнота	PACTG 345, 354
LPV/r Калетра®	300/75 мг/м ² 2 раза в сутки у новорожденных в возрасте <6 недель	нарушения со стороны ЖКТ, в особенности диарея	PACTG P 1030 IMPACTG P1060

Примечание: за исключением зидовудина для применения у доношенных новорожденных, остальные препараты в указанных дозах применялись только в рамках исследований. По возможности, препараты, которые не одобрены для применения у новорожденных, следует использовать только в рамках клинических исследований.

(P)ACTG – (Pediatric) AIDS Clinical Trials Group – Объединение медицинских учреждений, проводящих клинические исследования в области СПИДа (у детей).

HIV-NAT – HIV-Netherlands Australia Thailand Research Collaboration – Сотрудничество по проведению исследований в области ВИЧ-инфекции в Нидерландах, Австралии и Таиланде.

рога определения. Однако не было получено данных по дискордантным парам, которые не смогли зачать ребенка.

Согласно Швейцарскому заявлению, при вирусной нагрузке ниже порога определения процедура очищения спермы перед инсеминацией для профилактики передачи ВИЧ больше не нужна.

Критики указывают на недостаточное количество данных, на основании которых было сделано это заявление. В ходе исследований была выявлена высокая корреляция между уровнями вирусной нагрузки в крови и сперме, однако пока имеющихся данных недостаточно (Kalichman, 2008). Уровень вирусной нагрузки в сперме или секрете половых путей не всегда коррелирует с уровнем вирусной нагрузки в плазме крови, и ВИЧ может обнаруживаться в сперме или выделениях половых путей даже в случаях, когда вирусная нагрузка в плазме крови ниже порога определения.

Однако большинство германских специалистов по ВИЧ-инфекции и защитников интересов пациентов согласны с тем, что при выполнении указанных в заявлении ЕКАФ требований передача ВИЧ маловероятна.

Насколько нам известно, Швейцарское заявление сегодня широко обсуждается во время консультирования ВИЧ-дискордантных пар. Во время консультирования следует подробно обсудить как само заявление ЕКАФ, так и возможности, которые имеются у конкретной пары. Как правило, у каждой пары своя величина риска заражения и свои потребности в мерах предосторожности, которые могут существенно различаться между парами. В любом случае, за консультацией обращаются как пары, которые хотят исключить даже малейший риск заражения, так и пары, у которых возникли проблемы с зачатием ребенка. Кроме того, необходимо учитывать, что у некоторых серопозитивных партнеров вирусная нагрузка недостаточно подавлена, либо они не получают терапию по причине низкой вирусной нагрузки и хорошего состояния иммунной системы. По нашему мнению, в этих случаях предпочтительнее всего проводить инсеминацию очищенной спермой (при условии сохранности репродуктивной функции). Все чаще стал подниматься вопрос о начале ВААРТ у пациентов с низкой вирусной нагрузкой для предоставления им возможности зачатия естественным путем. В германском руководстве по диагностике и лечению семейных пар, в которых есть ВИЧ-инфицированные партнеры (Tandler-Schneider, 2008) сейчас предлагаются следующие варианты для осуществления зачатия:

- если женщина ВИЧ-инфицирована, то она может самостоятельно ввести сперму партнера во влагалище или прибегнуть к другим методам искусственного оплодотворения, в зависимости от сохранности репродуктивной функции обоих партнеров;

- если ВИЧ-инфицирован мужчина, то следует провести искусственное оплодотворение партнерши предварительно очищенной от ВИЧ спермой; сейчас обсуждаются возможности применения доконтактной профилактики (ДКП), однако рекомендации по ДКП пока не разработаны по причине недостаточного количества данных.

Германские рекомендации сейчас пересматриваются; в них будет включен вариант естественного зачатия при наличии ВИЧ-инфекции у одного из партнеров на основании Швейцарского заявления.

Для небольшого количества пар альтернативным безопасным методом может стать инсеминация донорской спермой, однако вследствие нормативных ограничений данная услуга предоставляется очень малым количеством медицинских учреждений. Например, в Великобритании нет ограничений на инсеминацию донорской спермой, в то время как в Германии такой возможностью могут воспользоваться далеко не все. Кроме того, большинство пар хотят, чтобы их ребенок был генетически родным обоим родителям. Усыновление представляет собой лишь теоретический выход из ситуации, поскольку наличие ВИЧ-инфекции у одного из супругов, как правило, затрудняет процедуру усыновления, а в некоторых странах делает ее абсолютно невозможной (например, в Германии).

Во многих европейских странах, а также в США и Японии (Kato, 2006) услуги по искусственному оплодотворению дискордантным парам начали предоставляться только в последние несколько лет. Равные возможности использования методов искусственного оплодотворения ВИЧ-инфицированными женщинами и мужчинами признаны в большинстве этих стран, но не во всех.

Консультирование перед зачатием. Во время первичного консультирования следует не только предоставить подробную информацию обо всех доступных методах оплодотворения, диагностическом обследовании перед оплодотворением, показаниях и благоприятных условиях для проведения процедуры искусственного оплодотворения, но также уделить достаточно внимания психосоциальным проблемам пары. Очень важно обсудить финансовое положение семьи, любые имеющиеся психосоциальные проблемы, важность социальной поддержки со стороны остальных членов семьи или друзей, поговорить о планах и перспективах дальнейшей семейной жизни, в том числе о том, что произойдет в случае потери трудоспособности или смерти одного из супругов (Nakhuda, 2005). Рекомендуется во время беседы проявлять сочувствие, поддержку и понимание, поскольку демонстрация сомнений в отношении прав или желания пары иметь детей могут нанести психологическую травму. Необходимо оценить риск заражения

при незащищенном половом акте или неправильном использовании презерватива, а также обсудить вопросы индивидуального восприятия риска заражения и возможности снижения риска для конкретной пары. В случаях, когда к оказанию помощи ВИЧ-инфицированным не привлечены профессиональные службы психологической помощи, рекомендуется наладить сотрудничество с организациями, предоставляющими услуги консультирования ВИЧ-инфицированным, а также с группами самопомощи.

В ходе консультирования следует рассказать о различных проблемах, которые могут выявиться при диагностическом обследовании или возникнуть в процессе проведения процедуры искусственного оплодотворения, и о путях их решения, а также обсудить все сомнения и опасения, возникающие у пары. Например, многие пары боятся, что результаты обследования покажут невозможность иметь детей.

Если инфицирован мужчина, то паре следует знать, что риск передачи ВИЧ-инфекции может быть сведен к минимуму, но не исключен полностью. Инфицированную женщину нужно информировать о риске перинатальной передачи ВИЧ и необходимых мерах ее профилактики. В любом случае пару следует предупредить о том, что даже при использовании самых современных методик искусственного оплодотворения наступление беременности гарантировать невозможно.

В табл. 12 перечислены обследования в соответствии с германским руководством «Диагностика и лечение конкордантных и дискордантных по ВИЧ-инфекции пар, которые хотят иметь детей» (Tandler-Schneider, 2008). Рекомендации, принятые в Великобритании, приведены в публикации Кэрол Гиллинг-Смит 2003 г. (Gilling-Smith, 2003).

ВИЧ-инфекция у мужчины. После принятия решения о зачатии ребенка с помощью искусственного оплодотворения, пара должна пройти комплексное обследование на предмет сохранности репродуктивных функций и наличия инфекционных заболеваний, включая получение информации о течении ВИЧ-инфекции у мужчины. Необходимо обязательно убедиться в отсутствии ВИЧ-инфекции у партнерши. В некоторых случаях перед началом процедуры искусственного оплодотворения партнерам следует излечиться от инфекций половых путей.

После отделения живых сперматозоидов и тестирования полученной взвеси на ВИЧ можно применить любую из трех методик искусственного оплодотворения, в зависимости от состояния репродуктивного здоровья пары — внутриматочную инсеминацию (ВМИ), экстракорпоральное оплодотворение обычным методом (ЭКО) или методом введения сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) с последующим переносом эмбриона в полость матки.

Таблица 12. Обследование перед проведением искусственного оплодотворения

Общее	Подробный медицинский и психосоциальный анамнез
Обследование женщины	Гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование, исследование проходимости труб (ультразвуковая гистеросальпингография, при необходимости лапароскопия) Эндокринологическое обследование (эстрадиол, ЛГ, прогестерон, ДГЭА-С, ФСГ, тестостерон, ГСПГ, ТТГ, пролактин) Мазок с шейки матки (Пап-мазок, ПЦР на хламидии) (Великобритания: 2–5 измерений уровня ФСГ/ЛГ и уровня прогестерона в середине лютеиновой фазы для установления способности женщины к зачатию) Серологическое исследование (краснуха, вирус varicella-zoster, РПГА на сифилис, цитомегаловирусная инфекция, гепатиты В и С)
Обследование для определения степени тяжести ВИЧ-инфекции	Симптомы ВИЧ-инфекции и заболеваний, осложняющих ее течение Уровень глюкозы крови, АЛТ, АСТ, ГГТ, полный клинический анализ крови Высококочувствительная ПЦР на ВИЧ, уровни лимфоцитов CD4 и CD8, при необходимости определение резистентных свойств вируса Определение антител к ВИЧ у серонегативного партнера
Обследование мужчины	Спермограмма, посев спермы Серологическое исследование (на гепатиты В и С)

Согласно рекомендациям, принятым в Германии, при выборе метода оплодотворения следует учитывать результаты гинекологического и андрологического обследования, а также предпочтения супругов. Было установлено, что вероятность успеха ВМИ снижается, если отмытые сперматозоиды подвергались замораживанию (криоконсервации). Замораживать сперматозоиды приходится в тех учреждениях, где нет возможности быстро получить результаты ПЦР на ВИЧ образца отмытой взвеси сперматозоидов и поэтому нельзя выполнить инсеминацию в день забора спермы. Это обстоятельство в сочетании с тем, у некоторых ВИЧ-инфицированных мужчин страдает качество спермы (Dulioust, 2002; Maller, 2003; Pena, 2003; Nicoroullous, 2004), приводит к тому, что в ряде случаев рекомендуется ЭКО или ИКСИ.

Пару необходимо предупредить о ряде важных обстоятельствах.

- Отмывание сперматозоидов с последующей проверкой на ВИЧ в значительной степени снижает риск инфицирования, но не исключает его полностью. Однако, судя по результатам недавно проведенных исследований, риск инфицирования существует только теоретически, и не может быть оценен в процентах.

- На фоне проведения искусственного оплодотворения важно пользоваться презервативами, особенно если вирусная нагрузка у партнера выше порога определения. Инфицирование женщины на раннем сроке беременности повышает риск передачи ВИЧ ребенку.

- Большинство пар, обращающихся в медицинские учреждения Европы за услугами искусственного оплодотворения, должны оплачивать их сами. Стоимость услуги зависит от применяемого метода и составляет от 500 до 5000 евро за одну попытку. Исключением является Франция, где парам предоставляются эти услуги бесплатно. В Германии медицинские страховые компании могут взять на себя часть расходов, но не обязаны это делать.

- Даже применение самых сложных методик искусственного оплодотворения не может гарантировать успешный результат.

- После успешной процедуры искусственного оплодотворения женщину и ее ребенка наблюдают в течение 6–12 месяцев после родов (в зависимости от медицинского учреждения), регулярно определяя их ВИЧ-статус.

Безопасность применения очищенной спермы.

Описание технологии очистки спермы ВИЧ-инфицированных мужчин перед инсеминацией неинфицированных партнерш было впервые опубликовано Semprini в 1992 г. Первые инсеминации очищенной от ВИЧ спермой (т.е. отмытыми живыми сперматозоидами) были проведены в Италии в 1989 г. и в Германии в 1991 г. К середине 2003 г. было проведено более 4500 инсеминаций отмытыми сперматозоидами с приме-

нением различных методик искусственного оплодотворения; такой процедуре (в том числе неоднократно) подверглись более 1800 пар. В результате родилось более 500 детей, при этом в медицинских учреждениях, строго соблюдавших технологию очистки и тестирования спермы на ВИЧ перед проведением процедуры искусственного оплодотворения, не было зарегистрировано ни одного случая сероконверсии.

Выделяют три основные составляющие нативного эякулята – сперматозоиды, спермоплазму и сопутствующие ядерные клетки. Из семенной жидкости был выделен вирус, а встроенная ДНК ВИЧ обнаруживалась в сопутствующих клетках и даже в неподвижных сперматозоидах. На основании результатов нескольких исследований был сделан вывод, что жизнеспособные подвижные сперматозоиды, как правило, не несут в себе ВИЧ (Pena, 2003; Gilling-Smith, 2003).

Подвижные сперматозоиды можно выделить из эякулята стандартизованными методами. После отделения сперматозоидов от спермоплазмы и сопутствующих клеток их промывают дважды жидкой питательной средой, а затем помещают в свежую питательную среду и инкубируют в течение 20–60 мин. За это время подвижные сперматозоиды всплывают на поверхность среды, верхний слой которой (супернатант) забирают для проведения оплодотворения. Чтобы убедиться в отсутствии вирусных частиц в супернатанте, его проверяют на наличие нуклеиновой кислоты ВИЧ, используя высокочувствительные методы (Weigel, 2001; Gilling-Smith, 2003; Pasquier, 2006). У наиболее высокочувствительных методов порог чувствительности составляет 10 копий/мл. На основании результатов оценки эффективности нескольких методик очистки спермы Андерсон (Anderson, 2005) сделал вывод о том, что сочетание метода центрифугирования в градиенте плотности и метода флотации (swim-up) позволяет снизить концентрацию ВИЧ-1 в сперме в 10 000 раз. Поскольку теоретически не исключено, что содержание ВИЧ в супернатанте ниже порога чувствительности, метод очищения спермы в настоящее время рассматривается как высокоэффективный способ снижения риска передачи ВИЧ до минимального, но не как полностью безопасный метод.

Большинство европейских медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения дискордантным парам, входят в сеть CREATHE (European Network of Centres Providing Reproductive Assistance to Couples with Sexually Transmitted Infections – Европейскую сеть медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения парам, страдающим инфекциями, передающимися половым путем), которая позволяет объединить усилия по повышению эффективности и безопасности методик оплодотворе-

ния, а также вести общую базу данных. Объединенные данные нескольких центров указывают на безопасность и надежность очистки спермы (Vujan, 2007).

Доконтактная профилактика (ДКП). ДКП может предоставить новую возможность снижения риска при зачатии для пар, в которых инфицирован мужчина. Первая программа была начата в Швейцарии в 2004 г. (Vernazza, 2007). Была выдвинута гипотеза, что двукратный прием антиретровирусных препаратов перед половым контактом в периовуляторном периоде позволит снизить риск заражения серонегативной партнерши в дискордантной паре. Пары воздерживались от применения презервативов только в дни, благоприятные для зачатия. Критериями включения в программу были вирусная нагрузка ниже порога определения у партнера, отсутствие инфекций, передающихся половым путем, а также сохранная репродуктивная функция у обоих партнеров. Отмечалась высокая степень соблюдения предписаний в парах. С 2004 по 2007 год беременность наступила у 15 из 21 женщины, у 11 из них после трех менструальных циклов. Случаев заражения ВИЧ не было. Положительный опыт швейцарцев лег в основу аналогичной германской программы, начатой в 2007 г. в Мюнхене. На сегодняшний день количество воспользовавшихся этим методом пар очень невелико. В целом данные исследований ДКП следует считать предварительными.

ВИЧ-инфекция у женщины. Для многих серопозитивных женщин рождение ребенка является важной частью планов на будущее (Fiore, 2008). Во Франции 32% сероположительных женщин репродуктивного возраста хотят иметь детей (Heard, 2007).

В некоторых европейских странах ВИЧ-инфицированным женщинам с сохранной репродуктивной функцией предлагается либо зачать ребенка естественным путем (на основании Швейцарского заявления) либо ввести сперму партнера в половые пути. Если не получается зачать ребенка при самостоятельном введении спермы партнера в половые пути, можно выполнить внутриматочную инсеминацию (ВМИ). Рекомендуется пройти диагностическое обследование для уточнения особенностей течения ВИЧ-инфекции и наличия инфекционных заболеваний. Если в течение 6–12 мес. беременность не наступает, следует проверить сохранность репродуктивной функции (можно выполнить такое обследование раньше, по желанию пары) (см. табл. 12). При подозрении на снижение репродуктивной функции у одного или обоих партнеров диагностическое обследование для оценки репродуктивной функции следует провести еще на ранней стадии консультирования.

ВИЧ-положительные женщины, у которых нет нарушений репродуктивной функции, могут

зачать ребенка при помощи введения спермы партнера в половые пути. В некоторых случаях может потребоваться стимуляция яичников. При проведении стимуляции яичников требуется высококвалифицированное наблюдение, чтобы исключить наступление многоплодной беременности.

Очень важно точно установить момент овуляции (например, с помощью ультразвукового исследования или экспресс-анализов мочи на ЛГ). Простой и недорогой способ выяснить, являются ли циклы овуляторными, который подходит женщинам с регулярным менструальным циклом, заключается в ежедневном измерении базальной температуры в течение трех месяцев перед первой попыткой зачатия с помощью введения спермы.

В день овуляции пары могут или провести защищенный половой акт, используя презерватив без спермицидной смазки, и затем ввести эякулят во влагалище, или получить сперму при помощи мастурбации и либо ввести ее во влагалище шприцем без иглы, либо надеть на шейку матки колпачок со спермой. Так можно избежать постороннего вмешательства в процесс зачатия.

Не рекомендуется проводить более двух инсеминаций в течение одного цикла, поскольку количество подвижных сперматозоидов с каждой последующей попыткой может уменьшаться. Кроме того, пара может испытывать психологический дискомфорт.

После 6–12 месяцев безуспешных самостоятельных попыток забеременеть паре необходимо пройти обследование на предмет репродуктивных нарушений и определения показаний к применению методов искусственного оплодотворения.

Нарушения репродуктивной функции. В некоторых случаях женщины могут зачать только путем искусственного оплодотворения. В зависимости от состояния репродуктивного здоровья супругов методами выбора являются ЭКО и ИКСИ.

У ВИЧ-положительных женщин, по-видимому, чаще встречаются нарушения репродуктивной функции, чем у ВИЧ-отрицательных женщин, принадлежащих к тем же возрастным группам (Ohl, 2005), что может привести к снижению частоты успешных попыток искусственного оплодотворения (Coll, 2006), хотя пока полученные данные несколько противоречивы. Причинами нарушения репродуктивной функции могут быть инфекции верхних половых путей (воспалительные заболевания органов малого таза, ВЗОМТ) (Sobel, 2000), перенесенные хирургические вмешательства по поводу цервикальной интраэпителиальной неоплазии (Gilles, 2005) или снижение концентрации митохондриальной ДНК в ооцитах (Garrabou, 2006; Lopez, 2008).

Последние данные Страсбургской программы указывают на наличие проблем с зачатием у большинства ВИЧ-инфицированных женщин. ЭКО и ИКСИ были намного более эффективными, чем ВМИ (Ohl, 2005). В Барселонской программе (Coll, 2006) наблюдалась более низкая частота беременностей у ВИЧ-инфицированных женщин после ЭКО по сравнению с подобранной по возрасту контрольной группой из не инфицированных ВИЧ женщин и группой ВИЧ-инфицированных женщин, у которых для оплодотворения использовались донорские яйцеклетки. У ВИЧ-инфицированных женщин наблюдался сниженный ответ яичников на гиперстимуляцию. Слабо выраженное нарушение ответа яичников на стимуляцию у 29 ВИЧ-инфицированных женщин во время 66 циклов ИКСИ также было описано Terriou (2005). Исследователь из Брюсселя Martinet (2006) не обнаружил различий в ответе яичников на стимуляцию у ВИЧ-инфицированных и не инфицированных ВИЧ женщин.

Данные, указывающие на возможную связь между АРТ и нарушениями репродуктивной функции у женщин, ограничены (van Leeuwen, 2006).

Хотя услуги по искусственному оплодотворению для серопозитивных женщин с нарушениями репродуктивной функции предоставляются как в разных странах Европы, так и в США, их доступность пока ограничена.

ВИЧ-инфекция у обоих партнеров. Все больше ВИЧ-конкордантных пар (пар, в которых оба партнера инфицированы ВИЧ) обращаются за консультацией по репродуктивным вопросам. В некоторых медицинских учреждениях этим парам также предоставляются услуги искусственного оплодотворения. Одним из способов зачатия для пар без нарушений репродуктивной функции служит проведение незащищенных половых актов в дни, наиболее благоприятные для зачатия. До сих пор ведутся споры об опасности передачи мутантных штаммов вирусов, устойчивых к лекарственным препаратам, от одного партнера другому. Пока в литературе описано очень мало случаев суперинфекции, при этом они возникали только у лиц, не получающих ВААРТ.

Таким парам следует предложить консультацию перед зачатием и диагностическое обследование в том же объеме, что и ВИЧ-дискордантным парам. Перед зачатием супругам надлежит пройти тщательное обследование у лечащего врача-специалиста по ВИЧ-инфекции, который должен составить подробный отчет о состоянии здоровья каждого супруга.

Психосоциальные аспекты.

• Опыт консультирования по репродуктивным вопросам, накопленный более чем за десятилетие, свидетельствует о важности предостав-

ления парам профессиональной психосоциальной поддержки до, во время и после искусственного оплодотворения.

• Одобрение консультантом желания стать родителями, предоставление паре возможности обсудить глубинные предпосылки, лежащие в основе стремления родить ребенка, а также сопереживание по поводу сложившейся психосоциальной ситуации способствуют тому, что пара сможет в процессе консультирования осознать наличие различных препятствий к осуществлению своих замыслов, а также сумеет построить планы на будущее с учетом того, что их желание может не осуществиться.

• Безуспешные попытки искусственного оплодотворения или случаи невынашивания могут вызывать разочарование, напряженность в отношениях, чувство безысходности. Наличие психических расстройств у одного или обоих партнеров (т.е. злоупотребление психоактивными веществами, психозы) может служить показанием к тому, чтобы по крайней мере отложить проведение искусственного оплодотворения. В таких случаях необходимо обращение к специалисту для установления диагноза и дальнейшего наблюдения.

• Часто случается так, что при проведении медицинского и психосоциального консультирования парам, иммигрировавшим в страну, их желанию стать родителями не придается должного значения. Наличие языкового барьера, сложности при общении, незнание культурных особенностей и неприятие иного образа жизни вызывают у пар ощущения дискриминации, отчуждения, беспомощности и отчаяния.

• Во время консультирования необходимо открыто обсуждать вопросы, касающиеся здоровья будущего ребенка (Frodsham, 2004). Многие пары опасаются, что прием антиретровирусных препаратов может неблагоприятно сказаться на здоровье их будущих детей. Тяжелые нарушения состояния здоровья будущих родителей вызывают беспокойство по поводу возможностей воспитания и обеспечения ребенка.

Взгляд в будущее. Вслед за существенным снижением заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, медицинские работники столкнулись с новым явлением — увеличивающимся количеством супружеских пар и отдельных лиц, желающих родить ребенка. Считается, что рождение ребенка делает семью полноценной, и воспитание детей — очень важная часть жизни. Для пар с ВИЧ/СПИДом дети не менее важны. При оказании медицинской помощи и психосоциальной поддержки очень важно создать открытую и дружескую атмосферу, в которой пациенты могли бы свободно обсуждать свои репродуктивные проблемы и планы в отношении родительства.

Приоритетные направления деятельности включают непрерывный сбор данных о приме-

няющихся технологиях и методиках, о получаемых результатах, о побочных эффектах, а также сбор данных в ходе последующего наблюдения за супружескими парами (Giles, 2005). Уже были сделаны первые шаги в направлении оптимизации процедур очистки спермы, а именно — улучшение контроля качества определения вируса в очищенной сперме и обеспечение техники безопасности в лабораторной работе (Politch, 2004; Pasquier, 2006; Gilling-Smith, 2005).

Meikle (2006) указывает на отсутствие комплексной информации о предоставлении ВИЧ-инфицированным услуг по лечению бесплодия. Сведения об отдаленных последствиях у пар, воспользовавшихся услугами искусственного оплодотворения, показатели здоровья и благополучия детей (как медицинские, так и психосоциальные), а также консенсусные рекомендации по лучшей клинической практике и контролю качества медицинской помощи, предоставляемой клиниками, пока не привлекли всеобщего внимания.

Большое количество парне способны оплатить высокую стоимость лечения или не могут

приехать издалека в специализированный центр, иногда располагающийся в другой стране. Сейчас возникла острая необходимость разработать стратегии консультирования и оказания финансовой поддержки таким парам.

Применение донорских яйцеклеток в процедуре искусственного оплодотворения ВИЧ-инфицированных женщин (Coll, 2006) в некоторых странах ограничивается юридическими и этическими нормами. Этот метод позволяет зачать ребенка даже женщине, достигшей возраста, в котором искусственное оплодотворение обычно уже не предлагается из-за высокого риска невынашивания и пороков развития, а также низкой частоты успеха различных методик искусственного оплодотворения.

Достижения в медицине и технический прогресс открывают широкие возможности помощи, однако, помимо сравнения вероятностей успешных попыток зачатия, сейчас существует острая потребность в обсуждении психологических и психосоциальных аспектов, касающихся благополучия родителей и их будущего ребенка.

Продолжение следует

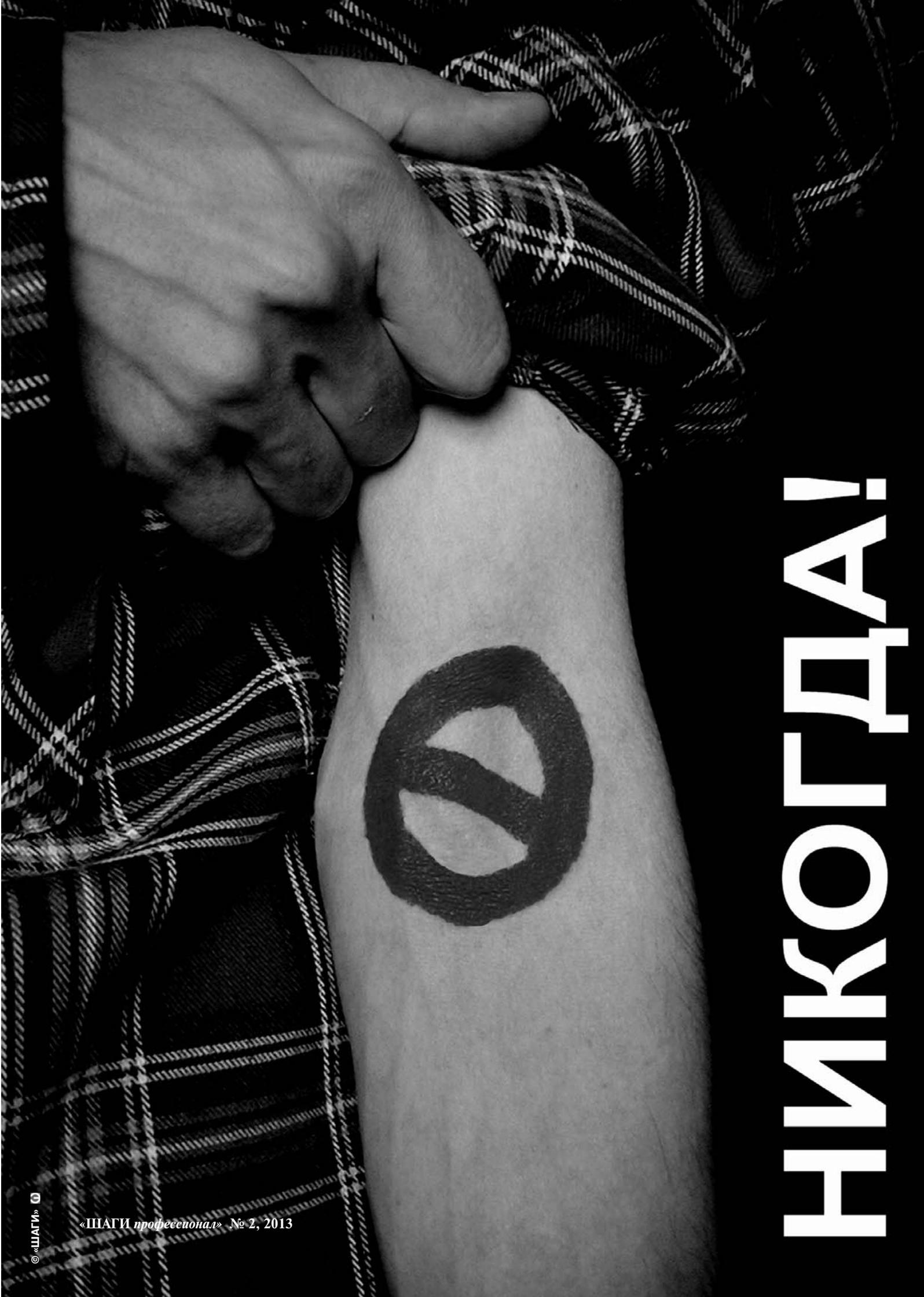
ВЕСТИ ОТОВСЮДУ • ВЕСТИ ОТОВСЮДУ • ВЕСТИ ОТОВСЮДУ • ВЕСТИ ОТОВСЮДУ • ВЕСТИ

Семинар-тренинг для акушеров-гинекологов

На территории Омской области специалистами СПИД-центра осуществляется подготовка медицинских работников всех специальностей по проблеме ВИЧ-инфекции на базе лечебно-профилактических учреждений. В настоящее время все чаще специалисты родильных домов сталкиваются с вопросами, касающимися профилактики вертикального пути передачи ВИЧ. В Омской области на 31.12.2012 г. зарегистрировано 5436 случаев ВИЧ-инфекции (показатель 275 на 100 тыс. чел.), 31% из них — женщины. За весь период регистрации ВИЧ-инфекция была впервые выявлена у 403 беременных. От ВИЧ-инфицированных матерей родилось 418 детей, в том числе в 2010 г. — 69, в 2011 г. — 107, в 2012 г. — 114. Без информационной компетентности медицинских специалистов в отношении этой проблемы, невозможно организовать эффективные мероприятия, направленные на предупреждение передачи вируса от матери ребенку. В 2012 году в обучающую практику СПИД-центра внедрена новая технология обучения — семинар-тренинг для врачей службы родовспоможения муниципальных районов Омской области. Форма проведения семинар-тренинга является не совсем привычной, нетрадиционной и представляет собой достаточно сложную технологическую структуру, при осуществлении которой ведущими создавались условия для многосторонней коммуникации между всеми участниками, для поиска приемов эффективного взаимодействия, а также учитывались два аспекта: социально-психологический и деловой. Социально-психологический аспект предполагал рефлексию участников своих потребностей как профессионалов при оказании медицинской помощи пациенткам с ВИЧ-инфекцией. На деловом уровне осуществлялось получение нового опыта, рассмотрение теоретических моментов: актуальность проблемы для региона, современная эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции, особенности профилактики вертикального пути передачи ВИЧ (методические рекомендации, нормативно-правовые аспекты работы врача акушера-ги-

неколога), профилактика профессионального риска заражения, вопросы, касающиеся особенностей медико-психологического консультирования женщин. Весь ход семинар-тренинга предполагал несколько условных этапов: принятие правил групповой работы; формирование атмосферы для дискуссии; получение актуальной информации по вопросам ВИЧ-инфекции. В работе тренинга был предусмотрен блок упражнений по типу решения ситуационных задач, направленных на отработку алгоритмов действий в той или иной акушерской ситуации, связанной как с ВИЧ-инфицированной беременной, так и с женщиной из группы повышенного риска инфицирования ВИЧ. Формирование толерантного отношения участников к ВИЧ-инфицированным пациенткам происходило посредством использования игровых технологий с целью возможности каждому врачу выяснить свои взгляды на проблему ВИЧ/СПИДа, изучить ощущения и реакции людей на постановку диагноза «ВИЧ-инфекция». Для оценки эффективности семинар-тренинга до его начала и по окончании проводился анкетный опрос, позволяющий оценить уровень информированности по различным аспектам, связанным с ВИЧ-инфекцией. Так, доля акушеров-гинекологов, которые четко знают алгоритм действий при аварийных ситуациях, связанных с оказанием медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам увеличился с 23,7 до 86%. Возросло количество специалистов, ориентирующихся в вопросах, связанных с профилактикой вертикального пути передачи ВИЧ с 39 до 70,2%. В настоящее время есть основания считать это направление обучения перспективным и продуктивным с практической точки зрения: опыт работы в формате семинар-тренинга, диагностический инструментарий (анкета), подготовленный методический материал позволят в дальнейшем вести подготовку по проблеме ВИЧ-инфекции медицинских работников других специальностей.

*Вера Кухта
зав. отделением профилактической работы
СПИД-центра (Омск)*



НИКОГДА!

ПРИРОДНЫЕ АНТИТЕЛА К НУКЛЕИНОВЫМ КИСЛОТАМ

Обзор*

© 2013 г. В.Н. Бунева^{1,2}, М.А. Красноруцкий¹, Г.А. Невинский^{1,2}

¹ Институт химической и фундаментальной медицины СО РАН,
630090 Новосибирск, просп. Лаврентьева, 8; факс: (383)333-677,
электронная почта: nevinsky@niboch.nsc.ru

² Новосибирский государственный университет,
630090 Новосибирск, ул. Пирогова, 2; факс: (383)330-3255,
электронная почта: nsu@nsu.ru

Поступила в редакцию 24.04.12

После доработки 24.09.12

Кровь здоровых доноров содержит в небольших концентрациях ауто-антитела к собственным компонентам, включая ДНК и РНК. В крови людей и животных, страдающих рядом аутоиммунных, вирусных патологий и заболеваниями, связанными с бактериальными инфекциями, антитела против ДНК и РНК обнаружены в повышенной концентрации по сравнению с таковой у здоровых доноров. Обнаружение различных каталитических активностей антител, включая абзимы с ДНКазной и РНКазной активностями, является самым ранним признаком развития ряда аутоиммунных заболеваний. В обзоре рассмотрены возможные механизмы образования анти-ДНК и анти-РНК антител без каталитических активностей и абзимов в норме и при различных патологиях. Обсуждается возможная роль таких ауто-антител и причины их исключительного многообразия в норме и в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антитела против ДНК и РНК, природные абзимы, здоровые доноры, аутоиммунные заболевания.

Некоторые аутоиммунные заболевания (АИЗ) характеризуются наличием в крови пациентов высоких титров антител (АТ) против ДНК и РНК [1–9]. В данном обзоре проведен анализ литературных данных о природных антителах против нуклеиновых кислот. Однако эта работа не может быть ограничена только антителами непосредственно против ДНК и РНК по ряду причин. Относительный титр анти-РНК АТ в крови людей и животных обычно оценивается с помощью иммуноферментного анализа. В то же время некоторые Ig полиреактивны и с иммобилизованными ДНК и РНК могут связываться не только АТ против нуклеиновых кислот, но и против других самых разных соединений, содер-

жащих фосфатные группы. Кроме того, с НК с высокой эффективностью могут взаимодействовать антиидиотипические АТ против самых разных белков и ферментов, утилизирующих ДНК и РНК [1–9]. Причем, наиболее эффективными иммуногенами являются не чистые ДНК и РНК, а их комплексы с самыми разными НК-зависящими белками и ферментами, гистонами, белками рибосом и т.д. При этом комплексы АТ могут эффективно взаимодействовать как с НК, так и белками. Так, например, недавно было показано, что один из препаратов моноклональных АТ против вируса мозаики огурцов (СМV) эффективно взаимодействует с РНК, ДНК и белками и обладает протеолитической, ДНКазной и РНКазной активностями [10].

Следует отметить, что вирус имеет сложную структуру; он включает в себя липиды, полисахариды, белки и нуклеиновые кислоты. В данном случае пока непонятно, молекулами какой природы образована антигенная детерминанта, на которую вырабатываются АТ с несколькими ферментативными функциями. Не исключено, что эта антигенная детерминанта включает в себя структурные элементы белков и нуклеиновых кислот и, как следствие, происходит образование центров связывания химерного строения, включающих элементы активных центров протеаз и нуклеаз.

Принятые сокращения: АТ – антитела; АИ – аутоиммунный; АИЗ – аутоиммунные заболевания; АИТ – аутоиммунный тиреоидит; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; дц – двухпочечная; ИФА – иммуноферментный анализ; НК – нуклеиновая кислота; оц – одноцепочечная (ДНК); ОБМ – основной белок миелина; РС – рассеянный склероз; СКВ – системная красная волчанка; СККМ – стволовые клетки костного мозга; ЧСА – человеческий сывороточный альбумин; VIP – вазоактивный нейропептид; ВFU-E-erythroid burst-forming unit; CFU-GM – granulocytic-macrophagic colony-forming unit; CFU-GEM – granulocytic-erythroid-megacaryocytic-macrophagic colony-forming unit.

* * Биохимия, 2013, том 78, вып. 2, с. 185–203.

Известно, что основной белок миелина (ОБМ) не является ДНК- или РНК-зависимым белком. Тем не менее, нами обнаружен один препарат моноклональных легких цепей АТ больных СКВ против ОБМ, который эффективно связывается и гидролизует как ОБМ, так и ДНК [11]. Таким образом, НК-связывающие Ig не ограничены АТ против свободных ДНК и РНК или этих НК в комплексах с белками и ферментами. Кроме того, согласно литературным данным, молекулы различных низко- и высокомолекулярных соединений могут стимулировать образование НК-связывающих АТ, которые могут быть как антителами непосредственно против ДНК и РНК, так и против других соединений самого разного типа, которые могут перекрестно взаимодействовать с НК. Учитывая это, в данном обзоре проведен разносторонний анализ путей и механизмов образования НК-связывающих АТ у здоровых доноров, а также у пациентов с различными аутоиммунными, вирусными и бактериальными заболеваниями.

СКРЫТЫЕ АНТИТЕЛА КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ

Аутоиммунные заболевания характеризуются появлением в крови пациентов высоких титров антител, реагирующих со «своими» клетками, продуктами их жизнедеятельности и структурными компонентами. Однако титры ауто-АТ у здоровых доноров также не являются нулевыми. В их крови были выявлены природные скрытые ауто-антитела – антитела, находящиеся в комплексе с антигенами и антиидиотипическими АТ. Скрытые IgG и IgM обнаружены к широкому спектру клеточных антигенов [12], включая внутриклеточные молекулы (ДНК, кардиолипид, актин, пируват дегидрогеназа), секреторные соединения (серотонин, допамин), компоненты мембран и внеклеточные компоненты (фосфолипиды, коллаген, трансферрин) [13, 14]. Кроме того, были найдены специфические IgA к кардиолипину и ДНК [13]. Установлено, что ингибиторами, маскирующими скрытые ауто-АТ крови здоровых доноров, могут быть антиидиотипические антитела к IgM, IgG и IgA [13, 15]. Маскировка ауто-АТ может также происходить из-за прочного связывания антигена со специфическим антителом. В некоторых образцах сыворотки, обработанных фосфолипазой, были найдены природные комплексы антифосфолипидных антител с фосфолипидами [16]. Скрытые антитела могут быть также замаскированы регуляторными компонентами сыворотки, которые связываются с сайтами АТ, отличными от сайтов связывания антигенов [13].

В крови здоровых доноров также были определены низкие, но не нулевые, уровни антител против РНК, ДНК и их комплексов, а также ряда белков. Например, уровень АТ к нативной

ДНК в крови у больных рассеянным склерозом (РС) и системной красной волчанкой (СКВ) был в 1,7 и 3,9 статистически достоверно выше, чем их средний уровень у здоровых доноров [17]. Титры АТ против основного белка миелина в крови больных СКВ были в 4,2 раза выше, чем у здоровых доноров, но в 2,1 раза ниже, чем у больных РС [18–20].

Частота встречаемости определяемых методом ИФА антител против ядерных антигенов у женщин выше, чем у мужчин; считается, что это связано с более высоким уровнем эстрогена у женщин [NSP1]. Показано, что синтезировать анти-ДНК антитела могут как В1, так и В2 лимфоциты [21], однако анти-ДНК АТ здоровых доноров синтезируются, главным образом, В1 клетками [22]. Эти антитела, как правило, кодируются зародышевыми последовательностями и являются низкоаффинными IgM [23, 24], которые реагируют преимущественно с оцДНК, но часто являются полиреактивными [25]. Как показано в работах [26–29], антитела против ядерных антигенов, характерных для СКВ, у здоровых доноров встречаются относительно редко (см. табл. 1 на сайте журнала <http://www.protein.bio.msu.ru/biokhimiya> Biochemistry (Moscow), Vol. 78, issue 2, 2013 Buneva et al., Supplement 1).

АНТИТЕЛА БОЛЬНЫХ СКВ И ДРУГИМИ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Анти-ДНК антитела. В настоящее время достоверно установлено, что высокий титр анти-ДНК антител является одним из биохимических и иммунологических маркеров заболевания пациентов СКВ – классическим аутоиммунным заболеванием [30]. Однако, по сравнению со здоровыми донорами ДНК, анти-ДНК антитела в высокой концентрации могут быть не только в случае СКВ (36% пациентов), но также РС (17–18%), первичного синдрома Сьёгрена (18%), тиреодита Хашимото (23%), миастении (6%), ревматоидном артрите (7%) [31, 32], лимфопролиферативных [33] и некоторых вирусных и бактериальных заболеваниях.

Следует отметить, что анти-ДНК АТ лучше всего исследованы при СКВ. Так же, как и при обычном иммунном ответе, при развитии СКВ, в первую очередь, образуются низкоаффинные IgM против ДНК, а затем происходит переключение синтеза на IgG [34], при этом запускается процесс соматических мутаций, приводящих к образованию высокоаффинных IgG [35, 36]. Процесс перегруппировки генов Ig при образовании анти-ДНК антител у больных СКВ также аналогичен таковому при обычном иммунном ответе. Анализ препаратов анти-ДНК антител от 10 пациентов с СКВ не выявил нарушений в частоте соматических мутаций и в распределении мутаций в CDR и FR областях Ig [37]. Хотя анти-ДНК IgM у человека кодируются ДНК-

фрагментами всех семи V_H генных семейств [38], патогенные анти-ДНК IgG чаще всего кодируются фрагментами V_H3 и V_H4 этих семейств [39]. Как показано для пациентов с СКВ, так и на модельных линиях мышей этого заболевания, фрагменты V_L -генов легкой цепи кодируют разнообразные анти-ДНК антитела в отличие от фрагментов V_H -генов тяжелой цепи. На модельных линиях мышей также показано, что гены, содержащие основные аминокислоты (V_{k1A} , V_{k8A} , V_{k8B} и т.п.), используются с некоторым предпочтением. По мнению М. Радика с соавт. [40], большее число фрагментов ДНК легких цепей, используемых для кодирования анти-ДНК АТ, определяет разнообразие в структурах легких цепей и, таким образом, полиреактивность этих АТ [41], а тяжелая цепь имеет определяющее значение для высокоэффективного связывания АТ с ДНК.

Идиотипы, обнаруженные у большого числа АТ к различным антигенам, которые реагируют с этими антигенами, называются перекрестно активными идиотипами.

Идиотип 16/6 – один из наиболее изученных анти-ДНК идиотипов Ig – экспрессируется у ~50% пациентов с СКВ и очень распространен у пациентов, кровь которых содержит АТ к кардиолипину [42]; экспрессия 16/6 связана с отложениями иммунных комплексов в мезангии [43]. Титр идиотипа 9G4 повышен у ~40% больных СКВ и коррелирует с кардиоваскулярными, респираторными и гематологическими проявлениями болезни, также как и с уменьшенным количеством третьего компонента системы комплемента [44]. Идиотип 8.12 является перекрестно активным идиотипом легких цепей. Он обнаружен у ~50% пациентов СКВ, кровь которых содержит анти-ДНК АТ, и выявляется у ~30% молекул общего пула анти-ДНК антител. Идиотип 3I распознает легкие цепи κ -типа и, так же, как и в случае идиотипа 8.12, его содержание повышено у большинства пациентов с СКВ, кровь которых содержит анти-ДНК АТ. Этот идиотип Ig также представлен значительной частью пула анти-ДНК антител. Как 8.12, так и 3I-идиотип присутствуют в низких концентрациях у здоровых доноров [45, 46]. Анти-ДНК-ассоциированные идиотипы также обнаружены у АТ против микробных антигенов [47–49].

Показано, что анти-ДНК антитела, найденные в крови пациентов с СКВ и модельных линий мышей, спонтанно болеющих СКВ, экспрессируют перекрестно активные идиотипы [50–53]. Эти идиотипы также присутствуют у IgG крови здоровых доноров, но у больных СКВ их титр обычно существенно выше. Некоторые из идиотипов Ig коррелируют с тяжестью заболевания, и некоторые найдены в нефритных иммунных отложениях в почках [54, 55].

Хотя полиреактивность АТ больных СКВ по отношению к аутоантигенам была объяснена поликлональной активацией В-клеток [56], ис-

следования показали, что разнообразие антигенных специфичностей Ig может быть, по крайней мере, частично, объяснено перекрестной активностью анти-ДНК антител по отношению к широкому кругу самых разных молекул [57] (см. табл. 1 на сайте журнала <http://www.protein.bio.msu.ru/biokhimiya> Biochemistry (Moscow), Vol 78, issue 2, 2013 Buneva et al., Supplement 1).

Образование анти-дцДНК АТ, являющееся диагностической характеристикой СКВ, происходит и при других заболеваниях [58], но процент больных с высокими титрами анти-дцДНК АТ для них существенно ниже. Одним из наиболее серьезных органных поражений при СКВ является заболевание почек – нефрит.

Ранние клинические исследования показали, что титр анти-ДНК АТ коррелирует с развитием и тяжестью заболевания у значительного числа пациентов с нефритом при СКВ, а гломерулярные эльютаты пациентов с активным нефритом содержат анти-ДНК антитела [59]. Для объяснения способности анти-ДНК антител накапливаться в почках было предложено три механизма [60]:

1. Анти-ДНК АТ могут образовывать иммунные комплексы с ДНК и/или нуклеосомами, высвобождающимися из апоптотических клеток. Эти иммунные комплексы могут накапливаться в почках и инициировать воспаление.

- Для реализации первого механизма необходимы дефекты в механизме апоптоза и/или утилизации апоптотического материала, что приводило бы к накоплению связанных *in situ* нуклеосом, способных связываться с анти-дцДНК антителами и индуцировать их образование. В крови пациентов с СКВ присутствуют иммунные комплексы ДНК · анти-ДНК АТ [61]. Показано, что N- и/или C-конец нуклеосомных гистонов может связывать коллаген типа IV или гепаринсульфат (или, возможно, другой заряженный остаток) в почечных клубочках. Хотя анти-ДНК антитела были элюированы из почек [62, 63], показано, что способность связывать ДНК не является обязательной для антител, вызывающих нефрит (см. ниже). Поэтому в настоящее время реализация первого механизма *in vivo* считается маловероятной [64, 65].

2. Анти-ДНК АТ накапливаются в почках при связывании с ДНК и/или нуклеосомами, заякоренными гломерулярной основной мембраной (GBM).

Основанием для этого предположения служит тот факт, что ДНК имеет отрицательный заряд, а GBM – положительный, что способствует связыванию ДНК с GBM, и, как следствие, связыванию антител с ДНК [66].

3. Связывание АТ в почках происходит из-за перекрестной активности почечных антигенов с анти-ДНК АТ.

Основными доказательствами являются: 1) перекрестная активность анти-ДНК АТ с альфа-актином, ламинином и сульфатом гепарина [67, 68]; 2) анти-ДНК АТ, связывающиеся с GBM,

являются наиболее патогенными АТ в крови спонтанно болеющих СКВ мышей линии NZM2410 [69]; 3) анти-ДНК АТ, проявляющие перекрестную активность с ядерными рибонуклеопротеинами Sm являются сильными патогенами [70, 71]. Предполагается, что их патогенность обусловлена способностью проникать в живые клетки и влиять на прохождение клеточного цикла и метаболизм [70, 71], так как достоверно известно, что мышинные анти-ДНК АТ, связывающие ядерные рибонуклеопротеины La и Sm, способны проникать в живые клетки [72]. Известно, что анти-ДНК антитела, не проявляющие перекрестной активности с La, Ro и Sm, не способны проникать в живые клетки [57].

Хотя существует общая корреляция между наличием в крови больных анти-дцДНК антител и нефритом, ретроспективные исследования показали, что у 32% пациентов с СКВ, характеризующихся высоким титром анти-ДНК антител, нефрит не диагностируется [73]. Кроме того, фатальный нефрит при СКВ может развиваться и при полном отсутствии анти-дцДНК антител [74].

Методом обратного скрещивания на мышах было показано, что за образование анти-ДНК антител и образование антител, приводящих к нефриту, ассоциированному с СКВ, отвечают разные генные локусы (на хромосомах 4 и 1 соответственно) [75]. Мыши линии NZM2328Lc4 (NZM2328, несущие маленький фрагмент хромосомы 4 из устойчивых к СКВ мышей линии C57L/J), не образуют каких-либо классических антител, присущих СКВ, таких как антитела против ядерных антигенов и анти-дцДНК АТ. Тем не менее, у этих мышей происходит интенсивное накопление иммунных комплексов в почках и развивается фатальный нефрит. Антитела, полученные из почек, не реагируют с дцДНК, но при вестерн-блоттинге реагируют с несколькими почечными и печеночными антигенами. Эти данные однозначно указывают на то, что АТ, вызывающие развитие нефрита при СКВ, обладают другой структурой, отличной от структуры АТ, способных связывать дцДНК. Кроме того, было показано, что, хотя у склонной к СКВ нокаутной по рецептору TLR9 линии мышей (TLR9^{-/-}) образование анти-ДНК и анти-хроматин антител заингибировано, у них наблюдается нефрит, так же, как и у исходной линии мышей до введения генного нокаута [76].

Экспрессия ряда ключевых генов в клетках иммунной системы контролируется сигнальными трансдукторами и активаторами транскрипции (белками STAT). У мышей линии NZM2410, дефектных по белку STAT6, нет заболеваний почек, несмотря на присутствие в крови высоких титров анти-ДНК АТ [77]. В противоположность этому, дефектные по STAT4 мыши характеризуются тяжелым нефритом при отсутствии анти-ДНК АТ [77], аналогичные результаты получены при использовании мышей линии

NZM2328 [78]. Сравнительный анализ клинического состояния мышей линии SNF1, содержащих в крови анти-ДНК АТ в приблизительно равной концентрации, но отличающихся по признаку наличия нефрита, показал, что способность к накоплению анти-ДНК IgG в почках является более критичным для их патогенного потенциала, нежели их титр в крови [79].

Антитела против РНК. РНК и антитела, взаимодействующие с оц- и дцРНК, были обнаружены у многих пациентов с СКВ и некоторыми другими АИЗ [80–85], а также антитела к отдельным тРНК [86, 87].

Тем не менее, эти антитела не проявляли специфичности по отношению к последовательностям РНК [88]. В последнее время были обнаружены анти-РНК АТ, узнающие специфические последовательности РНК малых рибонуклеопротеинов и рибосомальных РНК [57].

Ядерные рибонуклеопротеины часто являются мишенями для ауто-АТ мышей и больных СКВ [89–91]. Анти-Sm антитела распознают белки В'/В, D1, D2, D3, E, F и G, которые являются общими составляющими Sm-антигенов [91–93]. Sm-антиген представляет собой РНК-белковый конъюгат, состоящий из одной молекулы малых ядерных РНК (snRNA) U1, U2, U5 или гетеродимера U4/U6 и неизменного набора из семи белков: В'/В, D1, D2, D3, E, F и G [57]. Анализ кристаллических структур двух разновидностей Sm-антигена показал, что эти семь белков образуют замкнутое кольцо и snRNA связывается в «положительно заряженном отверстии» этого кольца [94]. Содержание таких АТ в крови характерно при СКВ [89, 90].

Антитела против рибонуклеопротеина U1 (U1RNP) специфично связываются только с U1-белками (U1-70K, U1-A и U1-C) [91, 92], хотя существуют данные, демонстрирующие их активность по отношению к белку В'/В, который также уникален для серии U1-белков [95]. Наиболее высокий уровень анти-U1RNP антител, не ассоциированный с присутствием анти-Sm АТ, характерен для заболеваний соединительной ткани смешанного типа, при которых СКВ сопровождается другими АИЗ. Анти-U1RNP антитела встречаются у ~13% пациентов с СКВ [30]. Антитела против рибонуклеопротеина U2 (U2RNP) направлены против белков А' и В'' этого рибонуклеопротеина [96–98], и до 15% пациентов с СКВ имеют антитела против U2RNP [99].

Специфичность пула антител против ядерных рибонуклеопротеинов коррелирует с тяжестью заболевания [100]. В частности, например, АТ, направленные на U1-специфичные белки, часто сопровождаются антителами против непосредственно U1 РНК [101–104]. Эпитопы на U1 РНК, распознаваемые антителами этих пациентов, локализованы в пределах стебля II и петли IV U1 РНК [103, 105–107]; а по данным авторов работы [100], у пациентов с большей

степенью тяжести заболевания, уровни АТ против U1 РНК являются повышенными [100].

Обнаружено, что 1–5% пациентов с СКВ, не прошедших лечение, характеризуются отсутствием АТ против ядерных антигенов – нативной или денатурированной ДНК, гистонов и их комплексов с ДНК, а также против snRNPs (как Sm, так и nRNP) [57, 65]. Тем не менее, кровь большинства этих пациентов часто содержит антитела против растворимых РНК-белковых конъюгатов цитоплазмы Ro (SS-A) и La (SS-B), а также против рибосом [57] и тРНК. Анти-Ro антитела присутствуют у ~25% пациентов СКВ [30].

Анти-Ro АТ направлены против частиц цитоплазмы, состоящих из белкового компонента и пяти малых РНК, обозначаемых Y₁–Y₅, которые содержат 80–140 оснований [108]. Частица Ro участвует в утилизации фрагментов деградации 5S РНК [109]. Анти-La антитела связываются с La-частицами, состоящими из очень гетерогенного набора малых РНК и белкового компонента из нормальных клеток, но эти антитела также связываются с РНК, содержащими фрагмент V_A РНК, кодируемой аденовирусом, а также с РНК-фрагментами EBER₁ и EBER₂, которые кодируются вирусом Эпштейна–Барра [110]. Кроме того, анти-La АТ, по-видимому, реагируют, главным образом, с ядерными частицами, все РНК-компоненты которых являются продуктами, синтезированными РНК полимеразой III, включая пре-тРНК, пре-5S рРНК и некоторые вирусные транскрипты [110, 111]. В связи с этим было сделано предположение, что анти-La антитела образуются в ответ на вирусную инфекцию.

Идентифицировано два типа пациентов с СКВ: пациенты первого типа содержат только антитела против Ro, пациенты второго типа содержат как антитела против Ro, так и АТ против La. У пациентов первого типа нефрит встречается в шесть раз чаще, чем у пациентов второго типа. Одной из причин такого различия, возможно, является то, что пациенты первого, но не второго типа, характеризуются высокими титрами анти-дцДНК и анти-оцДНК антител [112]. Авторы работы [113] полагают, что это различие также может быть обусловлено тем, что некоторая часть анти-La антител содержит анти-идиотипы к анти-дцДНК антителам.

Показано, что анти-Ro или/и анти-La антитела присутствуют у практически всех участвовавших в клинических исследованиях детей и их мам с диагнозом «неонатальная форма СКВ» [114–119]. Для этого заболевания характерны дерматит и полная блокировка сердца. Дерматит и анти-Ro антитела исчезают параллельно, что указывает на то, что эти АТ, возможно, участвуют в патогенезе кожных повреждений. Различные данные свидетельствуют в пользу того, что переход через плаценту анти-Ro АТ приводит к полному блокированию сердца ребенка уже при

рождении (CGNB, congenital heart block): во-первых, обнаружено присутствие анти-Ro антител практически у всех мам и детей с CGNB, а также накопление анти-Ro в кислотном элюате сердца ребенка, который умер от CGNB [120].

Исследование идиотипических характеристик анти-La в миокардиальных волокнах ребенка, умершего от CGNB, свидетельствует в пользу того, что в некоторых случаях анти-La могут также участвовать в развитии CGNB [121]. Тем не менее, не у всех матерей с анти-Ro (и анти-La) антителами рождаются дети с CGNB. Поэтому другие этиологические факторы также могут иметь значение [122].

Антитела против компонентов рибосом. Рибосомы являются олигомерными комплексами ряда белков с молекулами РНК (рибосомальными РНК). Кроме того, рибосомы связываются с молекулами матричных и транспортных РНК. В связи с этим в данном случае может быть наработка АТ как непосредственно против РНК, так и различного рода белково-нуклеиновых комплексов. В конечном итоге, и те, и другие АТ могут с той или иной эффективностью взаимодействовать как с РНК, так и ДНК.

В крови 70% пациентов с СКВ содержатся АТ против компонентов рибосом [123]. Антитела против компонентов рибосом также обнаружены у пациентов с ревматоидным артритом (24% случаев) и пациентов с хронически активным гепатитом (27% случаев). Дальнейшие усилия по локализации антигенных детерминант были долгое время неэффективными из-за большого количества СКВ-антител неспецифически связывающихся с рибосомами [88]. В работе [124] показано, что кровь пациентов с СКВ содержит АТ против рибосомальных фосфопротеинов P0, P1 и P2, так же, как и против 28S рРНК. Эти анти-рРНК АТ обладали специфичностью к одному 59-звенному фрагменту 28S рРНК, но не связывались с другими последовательностями 28S, 18S рРНК и тРНК [124]. Специфичность такого взаимодействия авторы объясняют особенностями вторичной и третичной структур РНК, не исключая при этом вклад и первичной структуры, но этиология образования таких конформационно-специфических антител остается пока неясной [124]. У больных СКВ 18 из 24 сывороток, исследованных авторами работы [88], содержали АТ против фосфо-протеинов и только 2 из 24 специфично связывались с 59-звенным фрагментом рРНК. Связывание рибосом с анти-рРНК антителами приводило к ингибированию гидролиза GTP и связывания рибосом с факторами элонгации [124–126], но не подавляло пептидилтрансферазную активность рибосом [127]. Установлено, что анти-28S ауто-АТ распознают G1959 основание, которое относится к сайту взаимодействия 28S рРНК с фактором элонгации EF-2 [127]. Анти-28S антитела специфически связываются с эукариотическими, но не с прокариотическими рибосомами [127].

Антитела, ассоциированные с другими заболеваниями. Кроме больных СКВ, повышенные титры антител против нуклеиновых кислот и их комплексов с различными макромолекулами обнаружены и при других АИЗ (см. выше). Так, анти-Ro и анти-La антитела являются диагностическими маркерами синдрома Сьёгрена [128] (у 96 и 87% соответственно [128]). Это заболевание протекает в неосложненной форме, без ассоциации с ревматоидным артритом, СКВ или склеродермой, но оно сопровождается гипергаммаглобулинемией и связана с HLA-DR3 [129, 130].

Доказано, что у больных аутоиммунным васкулитом накапливаются иммунные комплексы ДНК и ревматоидный фактор IgG с последующим повреждением тканей с участием системы комплемента [131]. АИЗ склеродерма характеризуется воспалением, которое вызывает образование повышенных количеств коллагена в коже и внутренних органах и сопровождается наработкой антител против ядерных антигенов [132]. У животных с гомологичной болезнью (вторичная болезнь, реакция «трансплантат против хозяина») — общим аутоиммунным синдромом с СКВ-подобными чертами, были обнаружены антитела против ядерных антигенов, накопление иммунных комплексов в почках, нефрит и иммунная гемолитическая анемия [133].

АНТИ-ДНК АНТИТЕЛА ПРИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ И ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Сравнение выработки АТ против антигенов собственного организма и антител против бактериальных антигенов при заражении невирулентным штаммом *Salmonella typhimurium* у мышей линии C57BL/6, генетически чувствительных к этой инфекции, и у генетически устойчивых мышей линии СВА показало, что у СВА-мышей происходит незначительное увеличение титра анти-ДНК антител и специфическая наработка IgG против других бактериальных антигенов, включая липополисахариды [134]. В то же время у мышей линии C57BL/6 происходило сильное увеличение титра анти-ДНК антител и обнаружено незначительное количество IgG против бактериальных антигенов [134]. Анти-ДНК АТ обнаружены и при некоторых вирусных инфекциях: вирусном гепатите [31, 32], клещевом энцефалите [135, 136] и ВИЧ-инфекции [137, 138]. Природа анти-ДНК АТ при бактериальных и вирусных инфекциях пока остается до конца неясной; некоторые из них, несомненно, являются АТ непосредственно против вирусных, бактериальных ДНК и других молекул, имитирующих ДНК, в то время как часть антител может быть отнесена к ауто-АТ против собственных ДНК инфицированного организма [139–141]. Счита-

ется, что образование ауто-АТ при хронических бактериальных и вирусных инфекциях связано с молекулярной мимикрией между микробными/вирусными и хозяйскими антигенами [139, 142–144], а также соматическими мутациями, нарушениями в иммунорегуляции и образовании антиидиотипических антител [145]. Считается, что за счет молекулярной мимикрии антигенов бактериальные и вирусные инфекции могут стимулировать развитие различных АИЗ. Например, предполагают, что за счет мимикрии ответственными за развитие РС могут быть некоторые белки вирусов кори, гепатита В, герпеса, гриппа, папилломы и Эпштейна–Бара [141]. Таким образом, АИ-реакции при различных АИЗ, а также некоторых бактериальных и вирусных инфекциях могут быть в определенном роде подобными и связанными.

Показано, что титр АТ против ядерных антигенов существенно выше у лиц, проживающих в условиях с повышенной инфекционной опасностью (Африка, средний титр — 80), по сравнению с теми, кто проживает в инфекционно благополучных регионах (Италия, средний титр — 40) [146]. Кроме того, при эмиграции людей из «высокоинфекционной» в «благополучную» среду, титр антиядерных АТ значительно снижается [146]. С другой стороны, следует подчеркнуть, что анти-ДНК АТ при инфекционных заболеваниях, как правило, полиреактивны и низкоаффинны, тогда как анти-ДНК антитела больных АИЗ являются высокоаффинными IgG, аффинность которых увеличилась в результате соматических мутаций. Более того, введение в мышей линии NZB/WF1 полиреактивных IgG и IgM из мышей линии C57BL/6, зараженных *Salmonella typhimurium*, приводит к тому, что начало заболевания существенно задерживается [147]. Интересно, что заражение мышей линии NZB/WF1 невирулентным штаммом *Salmonella typhimurium* приводит к такому же эффекту.

При иммунизации кроликов различного типа мертвыми бактериями авторы [148] обнаружили, что АТ обладают высокой степенью перекрестной активности с бактериальными антигенами бактерий других видов. Например, по отношению к меченому тестовому антигену, приготовленному из *L. monocytogenes*, они оказались перекрестно активными АТ против ряда грамположительных и грамотрицательных бактерий [148].

Кроме того, известно, что бактериальная клеточная стенка содержит повторяющиеся заряженные фосфодиэфирные группы [149], что обеспечивает сходство ее структуры с ДНК и перекрестные реакции АТ к ДНК и компонентам клеточной стенки бактерий [57]. Поэтому высокий титр ауто-АТ к ядерным антигенам у лиц, проживающих в «высокоинфекционной» среде, не является неожиданным. Общность структур между сахарофосфатным остовом ДНК и липида А грамотрицательных бактерий [150] объяс-

няет перекрестную активность анти-ДНК IgM с этими антигенами. Аналогично можно объяснить наблюдаемую перекрестную активность многих АТ против дцДНК и оцДНК. АТ, связывающиеся как с ДНК, так и с клеточной стенкой и капсулярным полисахаридом пневмококков были выделены из крови мышей [151, 152] и человека [153]. Молекулы компонентов внеклеточного матрикса обогащены отрицательно заряженными повторяющимися структурными элементами, такими как гиалуроновая кислота, сульфат хондроитина и гепаринсульфата, и они также перекрестно взаимодействуют с анти-ДНК АТ [154].

МЕХАНИЗМЫ ОБРАЗОВАНИЯ АНТИ-НК АНТИТЕЛ

Из опубликованных данных, очевидно, что анти-НК АТ вовлечены в патогенез ряда заболеваний и их титр коррелирует с тяжестью заболевания. Тем не менее, пока неизвестно, по каким механизмам они образуются и появляются ли они в ответ на внутренние или внешние антигены. Множество моделей было предложено для определения механизма их образования [57]. Согласно одной из наиболее аргументированных моделей, ассоциация НК с экзогенными антигенами (белки вирусов и бактерий) может приводить к образованию их комплексов, которые могут вызвать обусловленный Т-клеточной стимуляцией В-клеточный ответ на НК, развитие которого может приводить к СКВ [57].

Ранние попытки получить антитела против дцДНК были безуспешными [155]. Иммунизация животных Z-ДНК приводила к образованию антител против дцДНК, но эти АТ были специфичными к Z-форме ДНК и не проявляли перекрестной активности в отношении нативной В-ДНК [155]. В ряде работ показано, что антитела против ДНК млекопитающих можно получить при иммунизации неаутоиммунных животных комплексами этой ДНК с высокоиммуногенными белками бактериального, вирусного или иного происхождения [156–159].

Бактериальная ДНК в комплексе с БСА оказалась более иммуногенной, чем эукариотическая ДНК. При иммунизации мышей линии NZW/V комплексом ДНК из *E. coli* с БСА происходило образование АТ, которые связывались как с ДНК *E. coli*, так и ДНК млекопитающих [160]. Иммунизация неаутоиммунных мышей с помощью ДНК из *E. coli* в большинстве случаев приводила к образованию АТ, связывающихся только с бактериальной ДНК, и лишь в некоторых редких случаях наблюдалась небольшая степень перекрестной активности с эукариотической ДНК [161]. На основании этих данных сделано предположение, что бактериальная ДНК может индуцировать аутоиммунный ответ против ДНК только в организме, лишенном пра-

вильно функционирующих механизмов толерантности к аутоантигенам, а в остальных случаях образуются АТ, специфичные только к бактериальной ДНК.

При иммунизации мышей и кроликов чистой полимерной ДНК крупного рогатого скота титр анти-ДНК антител был очень низким, но резко повышался при использовании ее комплекса с метилированным БСА [162–164].

В случае антител из крови больных инфекционными и вирусными заболеваниями Ван с соавт. показал, что анти-ДНК АТ могут образовываться в результате иммунного ответа на антиген, похожий по структуре на ДНК [165]. Совсем необязательно, что эти АТ должны быть специфичными к ДНК. Они могут быть специфичными к фосфорилхолину и проявлять перекрестную активность к ДНК, как, например, антитела, несущие идиотип T15, которые индуцируются в ходе нормального иммунного ответа на некоторые микробные антигены [165].

Некоторые АТ являются диагностическими маркерами склеродермы (АТ против топоизомеразы I или Scl-70) [166], миозита (АТ против tRNA^{His} синтетазы) [167] или синдрома Сьёгрена (анти-Ro и анти-La АТ) [128, 168]. Тем не менее, некоторые из этих АТ, в том числе и определенная часть АТ против НК, являются исключительно специфичными по отношению к их антигенам и их очень трудно, если вообще возможно, получить направленной иммунизацией кроликов или других экспериментальных животных [168].

Считается, что антитела против микробных и вирусных антигенов могут иметь общие эпитопы с НК, что может стимулировать образование анти-НК антител [57].

Иммунизация здоровых людей поливалентной полисахаридной вакциной против пневмококковой инфекции приводит к образованию анти-ДНК АТ с идиотипами 3I и 8.12 [47, 166]. Кроме того, АТ с идиотипами 3I+ и 8.12+ из комбинаторной библиотеки пациентов с СКВ связываются как с полисахаридом, так и с дцДНК [152].

Согласно работе [57], соматические мутации в В-клетках, происходящие в процессе созревания антимикробных АТ или антител с повышенным сродством к некоторым эндогенным антигенам, могут приводить к образованию анти-НК АТ и затем к развитию АИЗ.

Действительно, большинство патогенных анти-дцДНК антител при СКВ человека и мышей кодируются соматически мутированными генами Ig [167–172].

В поддержку этой модели указывают данные, что при иммунном ответе на фосфорилхолин (Р-Хол) в процессе созревания антител с повышенным сродством происходит образование АТ, взаимодействующих с дцДНК [173]. Тем не менее, получить гибридомы, продуцирующие анти-дцДНК АТ, с использованием клеток ауто-

иммунных мышей, иммунизированных с помощью Р-Хол, удавалось только в очень редких случаях [174]. Однако, если для иммунизации использовать трансгенных мышей, трансфицированных антиапоптотическим геном *bcl-2*, то такие гибридомы получаются относительно легко [175]. Эти данные свидетельствуют о том, что у неаутоиммунных обычных мышей анти-ДНК ауто-АТ образуются постоянно в процессе нормального иммунного ответа, но удаляются путем апоптоза клеток, синтезирующих эти АТ [175].

При исследовании моноклональных АТ человека, взаимодействующих с дцДНК, было показано, что ДНК не может быть иницирующим антигеном [176]. Сравнение CDR3 областей моноклональных АТ с зародышевыми последовательностями (до соматических мутаций) выявило несколько мутаций. Когда мутированные аминокислоты были последовательно заменены на аминокислоты, соответствующие исходной зародышевой последовательности, АТ лишились способности связываться с ДНК. Вместо этого, полученные АТ реагировали с кардиолипином. Активность АТ в связывании с ДНК увеличивалась по мере накопления мутаций. Эти данные указывают на то, что АТ, способные взаимодействовать с ДНК, могут получаться в результате соматических мутаций антител против других эндогенных антигенов. Более ранние исследования показали, что активность АТ по отношению к дцДНК может появляться в процессе соматических мутаций АТ против бактериальных антигенов [177].

Согласно работе [57], клетки, претерпевающие апоптоз и высвобождающие ферментативно деградированную ДНК и нуклеосомные комплексы, могут предоставлять новые (скрытые) эпитопы организма хозяина, которые могут быть иммуногенны. С использованием мышинной модели СКВ, мышей линии (SWR X NZB) F1 (SNF1), показано, что нуклеосомы могут иницировать образование анти-ДНК АТ [178, 179]. Кроме того, индуцирование толерантности к нуклеосомам на Т-клеточном уровне аннулирует способность к образованию анти-ДНК АТ [180, 181]. Однако образование анти-ДНК АТ в результате иммунизации нуклеосомами считается маловероятным, так как отсутствуют доказательства наличия в крови пациентов достаточного количества нуклеосом, продуцирующих анти-дцДНК АТ [64]. Показано, что процессы, в которые вовлечены нуклеосомы апоптотического происхождения, могут приводить к толерантности периферических Т-клеток памяти во втором раунде после их первоначальной стимуляции, таким образом предотвращая образование анти-ДНК АТ [182–186].

Кроме того, причиной образования анти-ДНК АТ может быть иммунизация не только с помощью ДНК, но и некоторыми аутоантигенами, которые способны индуцировать Т-клеточ-

ный ответ. Это может обеспечивать помощь Т-клеток как против «настоящих» аутоантигенов, так и против чужеродного антигена [187]. Клетки, экспрессирующие АТ, перекрестно активные с разными аутоантигенами, могут селективно поглотить, переработать и экспонировать соответствующие аутоантигенные пептиды, включая «скрытые» эпитопы. Ассоциация многих аутоантигенов, таких как Ro и La [188] или многих компонентов snRNP комплекса, может приводить к дальнейшему разветвлению аутоиммунного ответа, иницированного разрушением толерантности только к одному аутоантигену [189]. Иерархия иммуногенных скрытых эпитопов с различающимся потенциалом к стимуляции аутоиммунного ответа была идентифицирована с использованием пептидных фрагментов исходного ядерного антигена La [190].

Иммунизация мышей линии A/J белком SmD индуцирует внутримолекулярное В-клеточное расширение эпитопов до таковых для A-RNP, SmB, а также U1-RNP связанной с белком с мол. массой 70 кДа [191]. Кроме того, оказалось, что у этих мышей также нарабатывались анти-ДНК АТ, причем около 40% их пула были перекрестно активны с SmB, а 18% – с SmD [192].

Иммунизация кроликов и мышей небольшими олигопептидами, соответствующими определенным аутоантигенам, приводит к образованию не только АТ против иммуногенных эпитопов, но и АТ против других эпитопов тех же иммуногенов. При этом происходит образование ауто-АТ к НК и их комплексам и появляются клинические симптомы СКВ [193], хотя этот результат трудно воспроизводим [194, 195]. Напротив, авторам работы [196] удалось получить лишь кратковременное образование низкого титра анти-ДНК АТ при иммунизации неаутоиммунных мышей апоптотическими клетками.

Апоптотические и некротические клетки являются очень подходящими кандидатами аутоантигенов, которые индуцируют ауто-АТ ответ при СКВ. Дефекты физиологических механизмов очистки организмов от мертвых клеток могут способствовать развитию заболевания СКВ [197]. Нокаут мышей по гену *DNASE1* приводит к развитию анти-хроматинного аутоиммунитета и гломерулонефрита. Это может свидетельствовать в пользу того, что ДНКазы I, расщепляя ДНК внеклеточного хроматина, предотвращают возникновение аутоиммунных реакций [197]. Кровь пациентов с СКВ содержит АТ к компонентам хроматина, рибонуклеиновым компонентам сплайсосомного комплекса, фосфолипидным компонентам клеточной мембраны, таким как фосфатидилсерин. Ключ к тому, как толерантность к таким часто проявляющимся антигенам может быть нарушена и почему эти, а не другие аутоантигены приводят к аутоиммунным реакциям, был найден при генетическом анализе больных СКВ и механизмов регуляции

лимфоцитов. Анализ некоторых генов людей и мышей с СКВ и физиологической активности продуктов этих генов, показал, что их можно классифицировать по трем категориям [198] (см. табл. 2 на сайте журнала <http://www.protein.bio.msu.ru/biokhimiya> Biochemistry (Moscow), Vol 78, issue 2, 2013 Buneva et al., Supplement 2).

Кроме того считается, что образование ауто-АТ против НК может происходить в результате функционирования антиидиотипических цепей. Как было отмечено выше, многие ауто-АТ в крови здоровых доноров маскируются связанными с ними «ингибиторами» – антигенами и антиидиотипическими АТ [199]. Поэтому понижение концентрации ингибиторов, также как и гипериммунный ответ могут быть связаны с повышенными титрами специфических АТ, обнаруженных в крови пациентов, без вмешательства внешнего иммуногена [200]. Кроме того, антиидиотипические АТ против белков, взаимодействующих с НК, сами могут обладать способностью связываться с НК. Такой механизм был предложен для того, чтобы объяснить образование АТ, взаимодействующих с тРНК [201, 202] и U1 РНК [203], так как кровь пациентов с такими АТ также содержит антитела против белков, образующих комплексы с этими РНК [201, 203]. Кроме того, кровь пациентов, содержащих антиднк АТ, также содержит антитела против гистонов [204], которые (кроме H1) непосредственно связываются с ДНК. Поэтому вполне вероятно, что антитела против ДНК, по крайней мере, частично, появляются в результате функционирования антиидиотипических цепей.

Согласно литературным данным, многие АИ-нарушения могут быть связаны с изменением пролиферации и дифференцировки стволовых клеток костного мозга (СККМ) [205]. С учетом этого, нами проведен анализ корреляции биохимических и иммунологических показателей, а также относительных титров анти-ДНК АТ (и активностей абзимов) с относительным содержанием трех типов разных предшественников кровяных клеток ВFU-Е, CFU-GM, CFU-GEMM в костном мозге 12 различных групп мышей [163, 206, 207]. У здоровых контрольных и мышей MRL-lpr/lpr в возрасте 2–7 месяцев пока уровни анти-ДНК АТ очень низкие и отсутствуют достоверно тестируемые активности абзимов, уровни пролиферации и профили дифференцировки СККМ были сопоставимыми. С повышением титров анти-ДНК АТ и появлением активностей абзимов у мышей в состоянии предболезни параллельно происходило резкое статистически достоверное изменение профиля дифференцировки и повышение уровня пролиферации СККМ, а развитие болезни приводило к дополнительному изменению СККМ, повышению уровня анти-ДНК АТ и активности абзимов [163, 206, 207].

В отличие от спонтанного заболевания СКВ, при иммунизации мышей с помощью ДНК про-

исходит самое большое возрастание титров анти-ДНК АТ и активности абзимов, а также проявление индуцированных иммунизацией признаков болезни. Но это не связано с изменением состояния иммунной системы костного мозга, профиль дифференцировки и уровень пролиферации СККМ у таких мышей не отличается от такового у здоровых особей. При иммунизации здоровых мышей ДНК СККМ не затрагиваются, но происходит резкое возрастание уровня пролиферации лимфоцитов в первую очередь в лимфатических узлах и в меньшей степени селезенки и тимуса, и при этом резко подавляется апоптоз лимфоцитов в этих органах. При спонтанном развитии СКВ увеличение уровня пролиферации лимфоцитов в этих органах заметно меньше, а подавление апоптоза существенно меньше, чем у иммунизированных мышей. Таким образом, развитие СКВ, индуцированной иммунизацией, у мышей MRL-lpr/lpr происходит на уровне додифференцировки и возрастания уровня пролиферации при одновременном подавлении апоптоза лимфоцитов внутренних органов. В то время как при спонтанном развитии СКВ в первую очередь изменяются профиль дифференцировки и уровень пролиферации СККМ и в меньшей степени задействована система лимфоцитов внутренних органов. Эти данные свидетельствуют в пользу того, что одной из основных причин развития АИЗ может быть нарушение функции СККМ в результате долгого воздействия на организм различных чужеродных антигенов, которые мимикрируют с собственными компонентами клеток млекопитающих. Не исключено, что некоторые из других факторов, указанных выше также могут играть ту или иную роль в нарушении профиля дифференцировки стволовых клеток.

ПРИРОДНЫЕ АБЗИМЫ-НУКЛЕАЗЫ

Антитела против стабильных аналогов переходных состояний, а также природные иммуноглобулины с каталитическими активностями названы абзимами и достаточно хорошо описаны в литературе [1–9, 208–212].

К настоящему времени описаны антитела IgG и/или IgA, IgM, гидролизующие ДНК и/или РНК и полисахариды, выделенные из крови пациентов с различными АИЗ: СКВ, аутоиммунным тиреоидитом, полиартритом, РС, сахарным диабетом, лимфопролиферативными заболеваниями, а также вирусным гепатитом, ВИЧ-инфекцией и рядом заболеваний, связанных с бактериальными инфекциями [1–9, 211, 212]. Средние значения относительных активностей ДНК-гидролизующих абзимов из крови различных больных возрастают в следующем порядке: сахарный диабет < бактериальные инфекции < клещевой энцефалит < вирусный гепатит < поли-

артрит \leq аутоиммунный тиреоидит $<$ ВИЧ-инфекция \leq РС $<$ СКВ [1–9, 136]. Средние значения относительных активностей в случае бактериальных инфекций уменьшаются в порядке: урогенитальный уреоплазмоз, ассоциированный с реактивным артритом $>$ клещевой энцефалит \geq гнойная хирургическая инфекция (возбудитель золотистый или эпидермальный стафилококк) $>$ урогенитальный хламидиоз, ассоциированный с реактивным артритом $>$ хламидиоз [213].

Описаны абзимы, гидролизующие аутоантигенные белки – тиреоглобулин (АИТ и ревматоидный артрит), протромбин (множественная миелома), белковый фактор VIII (гемофилия) и основной белок миелина (рассеянный склероз; антитела IgG, IgM и IgA), а также казеин и сывороточный альбумин (ВИЧ-инфекция) [1–9]. На примере ВИЧ-инфицированных больных показано, что в случае вирусных инфекций с последующим развитием АИ-реакций происходит наработка АТ против белков вируса, которые также обладают каталитической активностью. Эти абзимы специфически гидролизуют только обратную транскриптазу [214] и интегразу ВИЧ [215–217].

При исследовании АТ из крови пациентов с различными АИЗ нами было показано, что статистически достоверное появление абзимов обнаруживается на самых ранних стадиях различных патологий, когда изменение титров антител к специфическим антигенам различных заболеваний, например ДНК (СКВ, РС, аутоиммунный тиреоидит), основному белку миелина (РС), тиреоглобулину (аутоиммунный тиреоидит), еще соответствует диапазону изменения титров этих АТ у здоровых доноров [1–9]. Это было подтверждено анализом соотношения титров АТ к ДНК и относительных активностей абзимов, гидролизующих ДНК, АТР и полисахарида, в процессе спонтанного развития СКВ у аутоиммунных мышей линии MRL-lpr/lpr [163, 206, 207]. Сделан вывод, что появление или сильное возрастание (в десятки и сотни раз) по сравнению со здоровыми индивидами относительной активности абзимов в крови людей и животных ассоциировано с изменением профиля дифференцировки СКМ и может служить одним из самых ранних признаков развития или обострения АИЗ [163, 206, 207].

Следует отметить, что теоретически иммунная система человека может продуцировать вплоть до 10^6 вариантов АТ против одного антигена. Как указано выше, АТ, взаимодействующие с НК, в принципе могут быть не только антителами против ДНК и РНК, но и некоторых белков, а также комплексов НК с белками. В результате возник вопрос о природе поликлональных ДНК- и РНК-гидролизующих АТ в крови людей с АИЗ, вирусными и бактериальными заболеваниями, путях их наработки, возможных иммуногенах, которые стимулируют их образование, и возможности существования абзимов

только с ДНКазной и РНКазной активностями, а также химерных абзимов одновременно с двумя активностями. Для выяснения этого вопроса была проведена иммунизация кроликов комплексами ДНК и РНК с метилированным БСА, а также ДНКазы I, ДНКазы II и панкреатической РНКазы А [218–222] и сравнение свойств всех полученных IgG. Иммунизация любым из этих антигенов приводила к наработке IgG, которые гидролизуют РНК в 10^3 – 10^4 раз быстрее, чем ДНК, но набор моноклональных ДНК- и РНК-гидролизующих в составе поликлональных абзимов, полученных при иммунизации каждым из этих антигенов, был индивидуален. Кроме того, пул абзимов содержал, как АТ непосредственно против ДНК и РНК, так и антиидиотипические антитела против ДНКаз и РНКазы А, а также против комплексов НК с этими нуклеазами и другими НК-зависимыми белками. Были обнаружены фракции АТ, которые гидролизуют только РНК или как РНК, так и ДНК [218–222]. Также было показано, что мышинные моноклональные АТ против различных последовательностей ДНК в 10–100 раз лучше гидролизуют РНК, чем ДНК [223]. Эти данные свидетельствуют в пользу возможности существования абзимов с химерной структурой ДНКаз и РНКаз. Следовательно, ДНК- и РНК-гидролизующие абзимы при АИЗ могут быть «коктейлем» АТ непосредственно против ДНК и РНК и антиидиотипами против самых различных ДНК- и РНК-гидролизующих ферментов и обладать самыми разными ферментативными свойствами.

В случае ДНК- и РНК-гидролизующих АТ можно было ожидать образование абзимов с различной специфичностью за счет наличия в организмах млекопитающих множества антигенов, которые могут индуцировать наработку таких абзимов. Об исключительной гетерогенности абзимов человека (мышей и кроликов) с нуклеазными активностями свидетельствовали данные хроматографии АТ на ДНК-целлюлозе, которая при использовании градиента концентрации NaCl (от 0,05 до 3 М) приводила к распределению абзимов по всему профилю хроматографии; некоторые фракции АТ элюировались с колонки только раствором 2–3 М $MgCl_2$ или кислым буфером [136, 218–228]. Элюированные фракции АТ отличались по их относительной активности в присутствии Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} и ионов других металлов, изоэлектрическим точкам, оптимумам pH, субстратной специфичности, проявлением свойств экзо- или эндонуклеаз, величинам K_m и V_{max} и другим параметрам [136, 218–233]. Показано, что ДНКазной и протеолитической активностями обладают АТ с легкими цепями λ - и κ -типа, а также IgG всех четырех подклассов (IgG1–IgG4) [234, 235].

В представленной таблице суммированы относительные скорости различных гидролитических реакций, катализируемых РНКазами чело-

века и абзимами, выделенными из крови пациентов с различными АИЗ. Все препараты IgG- и IgM-абзимов эффективно гидролизуют poly(A), тогда как РНКазы А и родственные ей РНКазы крови человека почти неактивны с этим субстратом [223, 224, 230–233, 236–239]. Используя имеющиеся в настоящий момент данные по субстратной специфичности в гидролитической реакции, катализируемой антителами, можно дифференцировать различные АИЗ [230, 238]. Особенно показательны в этом отношении относительные активности в гидролизе poly(A) и poly(C), катализируемом РНКазой и абзимами (таблица). В отличие от известных РНКаз вирусов, про- и эукариот, некоторые фракции РНК-гидролизующих абзимов чувствительны к минимальным изменениям пространственной структуры молекул РНК, а также к минимальным изменениям нуклеотидных последовательностей, включая точечные замены оснований [230–233]. Исследование специфичности гидролиза абзимами различных тРНК, специфичных к разным аминокислотам (и их транскриптов), при различных условиях проведения реакции выявило не только мажорные, но и минорные фракции абзимов, при этом пациенты с разными АИЗ демонстрируют свои наборы РНКазных активностей (некоторые из них уникальны) [230–233]. Чрезвычайная гетерогенность была продемонстрирована и в случае абзимов с протеолитической, нуклеотид- и полисахарид-гидролизующими активностями, а также АТ, фосфорилирующих белки, олигосахариды и липиды [31, 32, 134–139, 163–165] (рисунок).

На основании совокупности полученных данных [1–9, 211, 212] нами сделано общее заключение, что у больных АИЗ, некоторыми ви-

русными и бактериальными патологиями может формироваться в зависимости от индивида и его заболевания относительно узкий или достаточно обширный набор моноклональных ДНК-, РНК-, нуклеотид-, полисахарид, белок-гидролизующих абзимов в составе поликлональных IgG и IgM, которые исключительно гетерогенны и могут содержать легкие цепи как κ -, так λ -типа, относиться к различным подклассам АТ, проявлять максимальную активность при различных рН, иметь различные суммарные заряды, характеризоваться разным сродством к субстратам, различной зависимостью активности от ионов одно- и двухвалентных металлов, а также отличаться по множеству других характеристик.

Как отмечено выше, при некоторых заболеваниях АТ, взаимодействующие с ДНК и РНК, патогенны и могут быть исключительно вредными для организма человека и животных. В связи с этим интересен вопрос о возможной роли абзимов с различными активностями в патогенезе АИ, а также некоторых вирусных и бактериальных заболеваний.

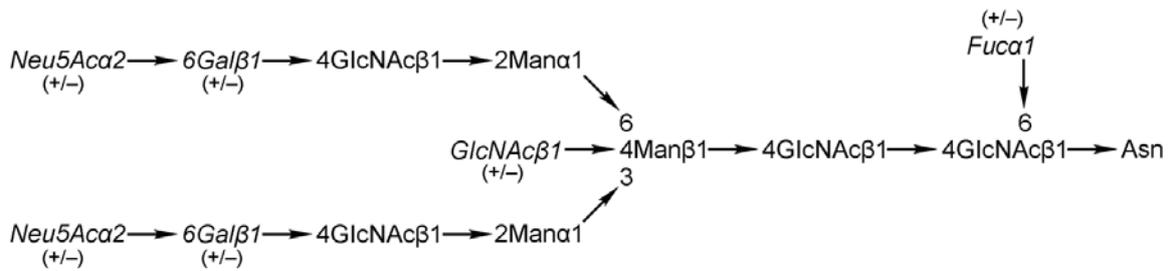
В целом, биологическая роль абзимов при АИЗ и других заболеваниях пока остается до конца не ясной и, возможно, одни из них играют положительную, а другие отрицательную роль. Антитела к интестинальному вазоактивному пептиду (VIP), гидролизуя VIP, уменьшают его концентрацию в крови и поэтому играют отрицательную роль в патогенезе астмы [240]. ДНК-гидролизующие АТ из крови пациентов с СКВ, лимфопролиферативными заболеваниями [33], РС [4] и белки Бенс–Джонса из крови больных миеломой [241] цитотоксичны, проникают в ядра клеток, гидролизуют ДНК хромати-

Относительная удельная активность РНКазы А, РНКазы крови человека и препаратов IgG, выделенных из крови пациентов с различными аутоиммунными заболеваниями, оценена в реакции гидролиза полирибонуклеотидов и сСМР [252]

Катализатор	Относительная удельная активность, %				
	сСМР	poly(U)	poly(A)	poly(C)	сумм. РНК
РНКазы А	100	2 (200)**	0,01	100 (10000)	15 (1500)
РНКазы крови человека	–	3–16	0	100	5–10
IgG-гепатит В	4–5	0,02 (0,3)	0,06	0	
IgG-полиартрит	4	0,2 (10)	0,02	14 (700)	3 (150)
IgG-тиреоидит	10	0,2 (13)	0,016	10 (625)	2 (125)
IgG-СКВ	35	0,5–0,8 (4)	0,2	4 (20)	5,0 (25)
IgG-РС	4–8	0,6–4,0 (8)	0,1–0,2	5–7 (43)	10–15 (83)

* Удельная активность была оценена в пересчете на моль белка. Удельная активность РНКазы А, катализирующей реакции с poly(C) и гидролиз сСМР были приняты за 100%; уд. активность каждого из катализаторов в реакции гидролиза poly(U), poly(A) и суммарной РНК оценивалась относительно реакции гидролиза poly(C) РНКазой А.

** В скобках приведено отношение скорости расщепления тем или иным катализатором данного полимера к скорости расщепления им же poly(A).



Схематическое изображение «биантенной» структуры, характерной для олигосахаридов, связанных с C_H2-доменами молекул IgG. Каркасные остатки обозначены обычным шрифтом, а терминальные остатки, изменчивость которых от молекулы к молекуле Ig придает гетерогенность их структуре, обозначены курсивом и помечены символами (+/-)

на и индуцируют апоптоз раковых клеток. Кроме того АТ с ДНКазной активностью из крови больных СКВ индуцируют апоптоз обычных клеток [5]. Эти абзимы могут играть отрицательную роль, поскольку апоптоз клеток приводит к резкому повышению в крови концентрации клеточных белков, НК и других компонентов, что должно вести к усилению иммунного ответа на собственные компоненты клеток человека. Обострения АИЗ обычно ассоциированы с резким повышением относительной активности абзимов [5–9]. В то время как понижение относительной активности абзимов с ДНКазной активностью, скорее всего, играет положительную роль при различных АИЗ. Так, на примере 120-ти пациентов с аутоиммунным тиреоидитом было показано, что повышение уровня абзимов коррелирует с понижением уровня тиреоидных гормонов и другими показателями тяжести заболевания, включая нарушения щитовидной железы [242, 243]. Лечение пациентов с помощью тироксина приводило к временному повышению концентрации этого гормона в крови, но не влияло на уровень относительной ДНКазной активности АТ. В то же время применение иммуноподавляющего лекарства плаквенила привело к значительному понижению активности ДНК-гидролизующих абзимов, что коррелировало с параллельным повышением концентрации тиреоидных гормонов до нормы, улучшением показателей щитовидной железы и общего состояния больных [242, 243].

Следует отметить, что абзимы с ДНКазной активностью из крови пациентов с бактериальными инфекциями, а также из крови здоровых мышей и кроликов, иммунизированных с помощью ДНК, не проявляли заметной цитотоксичности [5]. Кроме того, АТ из крови только 30–40% больных РС проявляли цитотоксичность, в то время как в случае СКВ цитотоксичны абзимы из крови 90–100% пациентов [4]. Это может указывать в пользу того, что патогенные для организма человека абзимы с нуклеазными активностями характерны, в основном, для некоторых АИЗ и, в первую очередь, для СКВ.

Интересно, что IgG из крови людей с сепсисом обладают протеолитической активностью, и

увеличение их активности коррелирует с улучшением общего состояния и выживаемостью пациентов [244]. По мнению авторов эти абзимы могут участвовать в контроле капиллярного тромбоза и играть положительную роль в выздоровлении от болезни [244]. Как было указано выше, АТ против некоторых вирусных и бактериальных ДНК и РНК специфически взаимодействуют с этими НК. Следовательно, образование таких АТ против ДНК и РНК может приводить к наработке абзимов, гидролизующих с большей эффективностью эти вирусные и бактериальные НК. Следует отметить, что, в отличие от абзимов при АИЗ, которые в крови пациентов есть постоянно, абзимы больных с вирусными и бактериальными инфекциями исчезают после полного выздоровления пациентов [8, 9, 136, 213]. Не исключено, что, как и в случае протеолитических IgG при сепсисе [181], не обладающие цитотоксичностью абзимы за счет гидролиза вирусных и бактериальных ДНК и РНК могут играть положительную – защитную – роль при этих заболеваниях. В этой связи следует подчеркнуть, что кровь ВИЧ-инфицированных больных содержит АТ, гидролизующие ДНК, РНК, вирусные обратную транскриптазу и интегразу [138, 214–217]. Кроме того показано, что абзимы, взаимодействующие с интегразой, подавляют катализ этим ферментом реакций 3'-процессинга и интеграции [143]. Учитывая это, следует полагать, что абзимы крови ВИЧ-инфицированных больных против вирусных ферментов, ДНК и РНК могут замедлять развитие этого заболевания и играть важную роль в патогенезе этого заболевания [9, 245].

IgG, IgM и IgA из крови пациентов с РС эффективно гидролизуют основной белок миелина, входящего в состав миелин-фосфолипидной оболочки аксонов, что, как известно, приводит к нарушению проведения нервного импульса и развитию РС [18, 246, 247]. Интересно, что один из препаратов, копаксон, используемый для лечения РС, подавляет IgG-зависимый гидролиз этого белка [248]. Недавно нами было показано, что кровь больных с СКВ также содержит высокоактивные абзимы, гидролизующие основной белок миелина. Эти абзимы могут играть отри-

цательную роль как в патогенезе РС, так и СКВ, и необходим поиск их сильных специфических ингибиторов.

Относительная активность ДНК- и РНК-гидролизующих абзимов материнского молока резко возрастает, если женщины в последний триместр беременности болели вирусными или бактериальными заболеваниями [1]. Не исключено, что абзимы могут усиливать защитные свойства АТ при пассивном иммунитете, поскольку они не только связывают чужеродные антигены, но и эффективно гидролизуют их [1–8, 211, 212].

Моноклональные антитела с нуклеазными активностями. Мышиные ДНК-гидролизующие АТ против различных последовательностей ДНК были первым примером моноклональных IgG [223]. Было показано, что АТ против любых последовательностей ДНК гидролизуют самые разные гомо- и гетеро-, одно- и двухцепочечные ДНК и РНК. При этом в зависимости от клона АТ скорость гидролиза РНК была в 10–100 раз выше, чем ДНК.

Недавно было показано, что один из препаратов моноклональных АТ против вируса мозаики огурцов (СМV) обладает протеолитической, ДНКазной и РНКазной активностями [10]. Нами обнаружен один препарат моноклональных легких цепей АТ больных СКВ против ОБМ, который эффективно гидролизует как ОБМ, так и ДНК [11].

С помощью гибридной технологии были получены моноклональные ДНК-гидролизующие IgG аутоиммунной линии мышей MRL-lpr/lpr и показано, что активные центры этих моноклональных АТ расположены как на легких, так и на тяжелых цепях иммуноглобулинов [249]. Однако эффективность и характер гидролиза ДНК препаратами изолированных легких и тяжелых цепей, а также интактных IgG сильно различались.

Fab-фрагменты моноклональных мышиных антител BV 04-01 катализировали гидролиз как одно-, так и двухцепочечной ДНК в присутствии ионов магния ($k_{cat}/K_m = 5,2 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ мин}^{-1}$ для реакции релаксации суперскрученной формы плазмидной ДНК) [250]. На основании данных, полученных рентгеноструктурным анализом комплекса BV 04-01 с $(dT)_3$ [251], предложена модель, согласно которой His-27L этих антител активирует расщепляемую фосфодиэфирную связь, индуцируя конформационные перестройки. Причем в активном центре содержатся остатки Туг и His для связывания иона магния, который в ходе катализируемой реакции связывается с 3'-фосфодиэфирной группой субстрата.

Следует отметить, что специфичность связывания и катализа для данных АТ сильно различались: BV 04-01 обладали наиболее высоким сродством к тимин-богатым последовательностям, а гидролиз протекал преимущественно по цитозин-содержащим участкам ДНК. Данные сайт-направленного мутагенеза позволили предположить ключевую роль His-27L и Туг32L в катализе и координации иона металла. Компьютерное моделирование каталитического центра антитела BV 04-01 позволило предположить механизм катализа. Ион магния размещается вблизи расщепляемой связи и координируется боковыми цепями Туг-32L, His-27L и, вероятно, His-93L, при этом возможны дополнительные изменения структуры связанного с АТ субстрата. В результате Mg-зависимый катализ гидролиза ДНК может осуществляться по следующему механизму: расщепляемая связь стабилизируется в оптимальной для гидролиза конформации; ион металла координирует молекулу воды, которая может служить нуклеофилом в реакции гидролиза; а также стабилизирует отрицательный заряд на кислороде уходящей группы. Известные нуклеазы осуществляют катализ аналогичным образом: остаток His является медиатором кислотно-основного катализа, а Туг связывает и стабилизирует субстрат в активном центре. В целом, топография активного центра BV 04-01 отличается от известных нуклеаз отсутствием большого числа элементов. Это можно объяснить тем, что каталитическая функция этих АТ является, по-видимому, не основной, и поэтому структура его активного центра не соответствует требованиям высокой эффективности катализа.

В заключение следует отметить, что в патогенезе различных АИЗ, вирусных и бактериальных инфекций важную роль могут играть не только обычные АТ, способные только связывать свои и чужеродные антигены, включая ДНК и РНК, но и абзимы. При этом абзимы, как и обычные АТ, могут, скорее всего, играть как положительную, так и отрицательную роль в патогенезе различных заболеваний, включая усиление эффектов обычных АТ на организм человека.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программами фундаментальных исследований Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология» и «Фундаментальные науки – медицине», а также РФФИ (гранты 09-04-00804, 10-04-00281).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Невинский Г.А., Канышкова Т.Г., Бунева В.Н. (2000) *Биохимия*, **65**, 1473–1487.
2. Nevinsky, G.A., and Buneva, V.N. (2002) *J. Immunol. Meth.*, **269**, 235–249.
3. Nevinsky, G.A., Favorova, O.O., and Buneva, V.N. (2002) in *Protein-Protein Interactions. A Molecular Cloning Manual* (Golemis, E., ed.), Cold Spring Harbor Lab. Press, N.Y., pp. 523–534.

4. Nevinsky, G.A., and Buneva, V.N. (2003) *J. Cell Mol. Med.*, **7**, 265–276.
5. Nevinsky, G.A., and Buneva, V.N. (2005) in *Catalytic antibodies* (Keinan, E. ed.), VCH–Wiley Press, Weinheim, pp. 503–567.
6. Невинский Г.А., Бунева В.Н. (2009) *Биохимия*, **74**, 1165–1183.
7. Nevinsky, G.A., and Buneva, V.N. (2010) *Sci. World J.*, **10**, 1203–1233.
8. Nevinsky, G.A. (2010) in *Autoimmune Diseases: Symptoms, Diagnosis and Treatment* (Brenner, K.J., ed.), Nova Science Publishers, Inc., N.Y., pp. 1–107.
9. Nevinsky, G.A. (2011). *Natural Catalytic Antibodies in Norm and in HIV-Infected Patients*, Understanding HIV/AIDS Management and Care – Pandemic Approaches in the 21st Century, Fyson Hanania Kasenga (Ed.), InTech, pp. 151–192.
10. Zein, H.S., da Silva, J.A., and Miyatake, K. (2010) *Mol. Immunol.*, **47**, 1747–1756.
11. Безуглова А.М., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (2011) *Рос. иммунол. журнал*, **5**, 215–227.
12. Anderson, C.J., Neas, B.R., Pan, Z., Taylor-Albert, E., Reichlin, M., and Stafford, H.A. (1998) *Arthritis Rheum.*, **41**, 33–40.
13. Zamulaeva, I.A., Lekakh, I.V., Kiseleva, V.I., Gabai, V.L., Saenko, A.S., Shevchenko, A.S., and Poverenny, A.M. (1997) *FEBS Lett.*, **413**, 231–235.
14. Cheng, H.M. (1998) *Autoimmunity*, **27**, 99–107.
15. Hurez, V., Kazatchkine, M.D., Vassilev, T., Ramanathan, S., Pashov, A., Basuyaux, B., de Kozak, Y., Bellon, B., and Kaveri, S.V. (1997) *Blood*, **90**, 4004–4013.
16. Cabiedes, J., Cabral, A.R., and Alarcon-Segovia, D. (1996) *Lupus*, **5**, 515A.
17. Ершова Н.А., Гармашова Н.В., Бунева В.Н., Могельницкий А.С., Тышкевич О.Б., Доронин Б.М., Коненкова Л.П., Гусев Е.И., Бойко А.Н., Фаворова О.О., Невинский Г.А. (2003) *Журнал неврологии и психиатрии. Приложение: рассеянный склероз*, **2**, 25–33.
18. Polosukhina, D.I., Kanyshkova, T.G., Doronin, B.M., Tyshkevich, O.B., Buneva, V.N., Voiko, A.N., Gusev, E.I., Favorova, O.O., and Nevinsky, G.A. (2004) *J. Cell Mol. Med.*, **8**, 359–368.
19. Полосухина Д.И., Гармашова Н.В., Тышкевич О.Б., Доронин А.С., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (2009) *Международный журнал по иммунореабилитации*, **11**, 10–18.
20. Bezuglova, A.M., Konenkova, L.P., Doronin, B.M., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2011) *J. Mol. Recognit.*, **24**, 960–974.
21. Suzuki, N., Sakane, T., and Engleman, E.G. (1990) *J. Clin. Invest.*, **85**, 238–247.
22. Nayakawa, K., Hardy, R.R., Honda, M., Herzenberg, L.A., Steinberg, A.D., and Herzenberg, L.A. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2494–2498.
23. Vaccala, R., Quang, T.V., Gilbert, M., Ternynck, T., and Avrameas, S. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**, 4624–4628.
24. Trepicchio, W., Jr., Maruya, A., and Barrett, K.J. (1987) *J. Immunol.*, **139**, 3139–3145.
25. Ternyck, T., and Avrameas, S. (1986) *Immunol. Rev.*, **94**, 99–112.
26. Spiewak, R., Stojek, N.M., and Chmielewska-Badora, J. (2004) *Ann. Agric. Environ. Med.*, **11**, 145–148.
27. Spiewak, R., and Stojek, N.M. (2003) *Ann. Agric. Environ. Med.*, **10**, 207–209.
28. Spiewak, R., and Stojek, N.M. (2001) *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 795.
29. Spiewak R., and Stojek N.M. (2001) *J. Invest. Dermatol.*, **117**, 551.
30. Carvera, R. (2006) *Autoimmun. Rev.*, **5**, 180–186.
31. Shoenfeld, Y., Ben-Yehuda, O., Messinger, Y., Bentwitch, Z., Rauch, J., Isenberg, D.I., and Gadoth, N. (1988) *Immunol. Lett.*, **17**, 285–291.
32. Shoenfeld, Y., Teplizki, H.A., Mendlovic, S., Blank, M., Mozes, E., and Isenberg, D.A. (1989) *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **51**, 313–325.
33. Kozyr, A.V., Kolesnikov, A.V., Aleksandrova, E.S., Sashchenko, L.P., Gnuchev, N.V., Favorov, P.V., Kotelnikov, M.A., Iakhnina, E.I., Astsaturov, I.A., Prokaeva, T.B., Alekberova, Z.S., Suchkov, S.V., and Gabibov, A.G. (1998). *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **75**, 45–61.
34. Steward, M.W., and Hay, F.C. (1976) *Clin. Exp. Immunol.*, **26**, 363–370.
35. Schlomchik, M.J., Aucoin, J.A.H., Pisetsky, D.S., and Weigert, M.G. (1987) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 9150–9154.
36. Schlomchik, M.J., Marshak-Rothstein, A., Wolfvokicz, C.B., Rothstein, T.L., and Weigert, M.G. (1987) *Nature*, **328**, 805–811.
37. Manheimer-Lory, A.J., Zandman-Goddard, G., Davidson, A., Aranow, C., and Diamond, B. (1997) *J. Clin. Invest.*, **100**, 2538–2546.
38. Isenberg, D.A., Ehrenstein, M.R., Longhurst, C., and Kalsi, J.K. (1994) *Arthritis Rheum.*, **37**, 169–180.
39. Zouli, M. (1997) *Methods*, **11**, 27–35.
40. Radic, M.Z., Mascelli, M.A., Erikson, J., Shan, H., and Weigert, M.J. (1991) *Immunol.*, **146**, 176–182.
41. Spatz, L., Saenko, V., Iliev, A., Jones, L., Geskin, L., and Diamond, B. (1997) *J. Exp. Med.*, **185**, 1317–1326.
42. Galeazzi, M., Bellisai, F., Sebastiani, G.D., Morozzi, G., Marcolongo, R., Houssiau, F., Cervera, R., Levy, Y., George, J., Sherer, Y., and Shoenfeld, Y. (1998) *Clin. Exp. Rheumatol.*, **16**, 717–720.
43. Abu-Shakra, M., and Shoenfeld, Y. (1990) *Hum. Antibodies Hybridomas*, **1**, 10–14.
44. Isenberg, D.A., McClure, C., Farewell, V., Spellerberg, M., Williams, W., Cambridge, G., and Stevenson, F. (1998) *Ann. Rheum. Dis.*, **57**, 566–570.
45. Halpern, R., Davidson, A., Lazo, A., Solomon, G., Lahita, R., and Diamond, B. (1985) *J. Clin. Invest.*, **76**, 731–736.
46. Dang, H., Takei, M., Isenberg, D., Shoenfeld, Y., Backimer, R., Rauch, J., and Talal, N. (1988) *Clin. Exp. Immunol.*, **71**, 445–450.
47. Grayzel, A., Solomon, A., Aranow, C., and Diamond, B. (1991) *J. Clin. Invest.*, **87**, 842–846.
48. Livneh, A., Or, G., Many, A., Gazit, E., Diamond, B. (1993) *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **68**, 68–73.
49. Mackworth-Young, C., Sabbaga, J., and Schwartz, R.S. (1987) *J. Clin. Invest.*, **79**, 572–581.
50. Solomon, G., Schiffenbauer, J., Keiser, H.D., and Diamond, B. (1983) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 850–854.
51. Shoenfeld, Y., Isenberg, D.A., Rauch, J., Madaio, M.P., Stollar, B.D., and Schwartz, R.S. (1983) *J. Exp. Med.*, **158**, 718–730.
52. Eilat, D., Fischel, R., and Zlotnick, A. (1985) *Eur. J. Immunol.*, **15**, 368–375.
53. Zhang, W., Winkler, T., Kalden, J.R., and Reichlin, M. (2001) *Scand. J. Immunol.*, **53**, 192–197.
54. Isenberg, D.A., and Collins, C. (1985) *J. Clin. Invest.*, **76**, 287–294.
55. Paul, E., Manheimer-Lory, A., Livneh A., Solomon, A., Aranow, C., Ghossein, C., Shefner, R., Offen, D., Pillinger, M., and Diamond, B. (1990) *Int. Rev. Immunol.*, **5**, 295–313.
56. Decker, J.L., Steinberg, A.D., Reinertsen, J.L., Plotz, P.H., Balow, J.E., and Klippel, J.H. (1979) *Ann. Intern. Med.*, **91**, 587–604.
57. *Systemic Lupus Erythematosus*. (2011) (Lahita, R.G. ed.), Elsevier, N.Y., pp. 235–250.
58. Hecht, B., Siegel, N., Adler, M., Kashgarian, M., and Hayslett, J.P. (1976) *Medicine (Baltimore)*, **55**, 163–181.
59. Pisetsky, D.S. (1992) *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, **18**, 437–454.
60. Rekvig, O.P., Kalaaji, M., and Nossent, H. (2004) *Autoimmun. Rev.*, **3**, 1–6.
61. Pisetsky, D.S. (2004) *Rheum. Dis. Clin. North. Am.*, **30**, 575–587.
62. Mannik, M., Merrill, C.E., Stamps, L.D., and Wener, M.H. (2003) *J. Rheumatol.*, **30**, 1495–1504.
63. Xie, C., Liang, Z., Chang, S., and Mohan, C. (2003) *Arthritis Rheum.*, **48**, 2343–2352.

64. Kramers, C., Hylkema, M.N., and van Bruggen, M.C.J. (1990) *J. Clin. Invest.*, **94**, 568–577.
65. Deshmukh, U.S., Bagavant, H., and Fu, S.M. (2006) *Autoimmunity*, **5**, 414–418.
66. Grootsholten, C., van Bruggen, M.C., van der Pijl, J.W., de Jong, E.M., Ligtenberg, G., Derksen, R.H., and Berden, J.H. (2003) *Arthritis Rheum.*, **48**, 1355–1362.
67. Deocharan, B., Qing, X., Lichauro, J., and Putterman, C. (2002) *J. Immunol.*, **168**, 3072–3078.
68. Zhao, Z., Weinstein, E., Tuzova, M., Davidson, A., Mundel, P., Marambio, P., Putterman, C. (2005) *Arthritis Rheum.*, **52**, 522–530.
69. Liang, Z., Xie, C., Chen, C., Kreska, D., Hsu, K., Li L., Zhou, X.J., and Mohan, C.J. (2004) *Exp. Med.*, **199**, 381–398.
70. Putterman, C. (2004) *Autoimmun. Rev.*, **3**, 7–11.
71. Yanase, K., and Madaio, M.P. (2005) *J. Autoimmun.*, **24**, 145–151.
72. Deng, S.X., Hanson, E., and Sanz, I. (2000) *Int. Immunol.*, **12**, 415–423.
73. Alba, P., Bento, L., Cuadrado, M.J., Karim, Y., Tungekar, M.F., Abbs, I., Khamashta, M.A., D’Cruz, D., and Hughes, G.R. (2003) *Ann. Rheum. Dis.*, **62**, 556–560.
74. Waters, S.T., McDuffie, M., Bagavant, H., Deshmukh, U.S., Gaskin, F., Jiang, C., Tung, K.S., and Fu, S.M. (2004) *J. Exp. Med.*, **199**, 255–264.
75. Waters, S.T., Fu, S.M., Gaskin, F., Deshmukh, U.S., Sung, S.S., Kannappell, C.C., Tung, K.S., McEwen, S.B., and McDuffie, M. (2001) *Clin. Immunol.*, **100**, 372–383.
76. Christensen, S.R., Kashgarian, M., Alexopoulou, L., Flavell, R.A., Akira, S., and Shlomchik, M.J. (2005) *J. Exp. Med.*, **202**, 321–331.
77. Singh, R.R., Saxena, V., Zang, S., Li, L., Finkelman, F.D., Witte, D.P., and Jacob, C.O. (2003) *J. Immunol.*, **170**, 4818–4825.
78. Jacob, C.O., Zang, S., Li, L., Ciobanu, V., Quismorio, F., Mizutani, A., Satoh, M., and Koss, M. (2003) *J. Immunol.*, **171**, 1564–1571.
79. Bagavant, H., Thompson, C., Ohno, K., Setiady, Y., and Tung, K.S. (2002) *Int. Immunol.*, **14**, 1397–1406.
80. Eilat, D., Steinberg, A.D., and Schechter, A.N. (1978) *J. Immunol.*, **120**, 550–557.
81. Schur, P.H., and Monroe, M. (1969) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **63**, 1108–1112.
82. Attias, M.R., Sylvester, R.A., and Talal, N. (1973) *Arthritis Rheum.*, **16**, 719–725.
83. Blanco, F., Kalsi, J., and Isenberg, D.A. (1991) *Clin. Exp. Immunol.*, **86**, 66–70.
84. Sato, T., Uvhiumi, T., Arakawa, M., and Kominami, R. (1994) *Clin. Exp. Immunol.*, **98**, 35–39.
85. Ikeda, R., Takasaki, Y., Hirokawa, K., Takeuchi, K., and Hashimoto, H. (2003) *J. Rheumatol.*, **30**, 998–1005.
86. Ohosone, Y., Ishida, M., Takahashi, Y., Matsumura, M., Hirakata, M., Kawahara, Y., Nishikawa, T., and Mimori, T. (1998) *Arthritis Rheum.*, **41**, 1625–1631.
87. Satoh, T., Hirakata, M., Yoshida, T., Matsumura, M., Miyachi, K., Mimori, T., and Akizuki, M. (1997) *Clin. Rheumatol.*, **16**, 305–309.
88. Chu, J.-L., Brot, N., Weissbach, H., and Elkon, K. (1991) *J. Exp. Med.*, **174**, 507–514.
89. Van Venrooij, W.J., and Sillekens, P.T. (1989) *Clin. Exp. Rheumatol.*, **7**, 635–645.
90. Van Venrooij, W.J., and Pruijn, G.J. (1995) *Curr. Opin. Immunol.*, **7**, 819–824.
91. Conner, G.E., Nelson, D., Wisniewolski, R., Lahita, R.G., Blobel, G., and Kunkel, H.G. (1982) *J. Exp. Med.*, **156**, 1475–1485.
92. Pettersson, I., Hinterberger, M., Mimori, T., Gottlieb, E., and Steitz, J.A. (1984) *J. Biol. Chem.*, **259**, 5907–5914.
93. Lerner, M.R., and Steitz, J.A. (1979) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76**, 5495–5499.
94. Kambach, C., Walke, S., Young, R., Avis, J.M., de la Fortelle, E., Raker, V.A., Luhrmann, R., Li, J., and Nagai, K. (1999) *Cell*, **96**, 375–387.
95. Hoffman, R.W., Sharp, G.C., and Deutscher, S.L. (1995) *Arthritis Rheum.*, **38**, 1837–1844.
96. Mimori, T., Hinterberger, M., Pettersson, I., and Steitz, J.A. (1984) *J. Biol. Chem.*, **259**, 560–565.
97. Habets, W., Hoet, M., Bringmann, P., Luhrmann, R., and van Venrooij, W. (1985) *EMBO J.*, **4**, 545–550.
98. Sharp, G.C., Irvin, W.S., Tan, E.M., Gould, R.G., and Holman, H.R. (1972) *Am. J. Med.*, **52**, 148–159.
99. Craft, J. (1992) *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **18**, 311–335.
100. Hoet, R.M., Koornneef, I., de Rooij, D.J., van de Putte, L.B., and van Venrooij, W.J. (1992) *Arthritis Rheum.*, **35**, 1202–1210.
101. Deutscher, S.L., and Keene, J.D. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **85**, 3299–3303.
102. Van Venrooij, W.J., Hoet, R., Castrop, J., Hageman, B., Mattaj, I.W., and van de Putte, L.B. (1990) *J. Clin. Invest.*, **86**, 2154–2160.
103. Hoet, R.M., De Weerd, P., Gunnewiek, J.K., Koornneef, I., and van Venrooij, W.J. (1992) *J. Clin. Invest.*, **90**, 1753–1762.
104. Hoffman, R.W., Sharp, G.C., and Deutscher, S.L. (1995) *Arthritis Rheum.*, **38**, 1837–1844.
105. Tsai, D.E., and Keene, J.D. (1993) *J. Immunol.*, **150**, 1137–1145.
106. Keene, J.D. (1996) *Chem. Biol.*, **3**, 505–513.
107. St. Clair, E.W., and Burch, J.A. (1996) *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **79**, 60–70.
108. Lerner, M.R., Boyle, J.A., Hardin, J.A., and Steitz, J.A. (1981) *Science*, **211**, 400–402.
109. O’Brien, C.A., and Wolin, S.L. (1994) *Genes Dev.*, **8**, 2891–2903.
110. Rinke, J., and Steitz, J.A. (1982) *Cell*, **29**, 149–159.
111. Lerner, M.R., Andrews, N.C., Miller, G., and Steitz, J.A. (1981) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 805–809.
112. Wasicek, C.A., and Reichlin, M. (1982) *J. Clin. Invest.*, **69**, 835–843.
113. Zhang, W., and Reichlin, M. (1996) *Arthritis Rheum.*, **39**, 522–531.
114. Franco, H.L., Weston, W.L., Peebles, C., Forstot, S.L., and Phanuphak, P. (1981) *J. Am. Acad. Dermatol.*, **4**, 67–72.
115. Kephart, D.C., Hood, A.F., and Provost, T.T. (1981) *J. Invest. Dermatol.*, **77**, 331–333.
116. Miyagamu, S., Kitamura, W., Yoshioka, J., and Sakamoto, K. (1981) *Arch. Dermatol.*, **117**, 569–572.
117. Taylor, P.V., Taylor, K.F., Norman, A., Griffiths, S., and Scott, J.S. (1988) *Br. J. Rheumatol.*, **27**, 128–132.
118. Silverman, E., Mamula, M., Hardin, J.A., and Laxer, R. (1991) *J. Rheumatol.*, **18**, 120–124.
119. Buyon, J.P., Ben-Chetrit, E., Karp, S., Roubey, R.A., Pompeo, L., Reeves, W.H., Tan, E.M., and Winchester, R. (1989) *J. Clin. Invest.*, **84**, 627–634.
120. Reichlin, M., Brucato, A., Frank, M.B., Maddison, P.J., McCubbin, V.R., Wolfson-Reichlin, M., and Lee, L.A. (1994) *Arthritis Rheum.*, **37**, 1698–1703.
121. Horsfall, A.C., Venables, P.J., Taylor, P.V., and Maini, R.N. (1991) *J. Autoimmun.*, **4**, 165–176.
122. Lawrence, N., Bligard, C.A., Storer, J., and Courrege, M.L. (1989) *South Med. J.*, **82**, 657–660.
123. Koffler, D., Faiferman, I., and Gerber, M.A. (1977) *Science*, **198**, 741–743.
124. Uchiyumi, T., Traut, R.R., Elkon, K.B., and Kominami, R. (1991) *J. Biol. Chem.*, **266**, 2054–2062.
125. Uchiyumi, T., Traut, R.R., and Kominami, R. (1990) *J. Biol. Chem.*, **265**, 89–95.
126. Stacey, D.W., Skelly, S., Watson, T., Elkon, K., Weissbach, H., and Brot, N. (1988) *Arch. Biochem. Biophys.*, **267**, 398–403.
127. Uchiyumi, T., and Kominami, R. (1994) *EMBO J.*, **13**, 3389–3394.
128. Harley, J.B., Alexander, E.L., Bias, W.B., Fox, O.F., Provost, T.T., Reichlin, M., Yamagata, H., and Arnett, F.C. (1986) *Arthritis Rheum.*, **29**, 196–206.
129. Strand, V., and Talal, N. (1979–1980) *Bull. Rheum. Dis.*, **30**, 1046–1052.
130. Paul, W.E. (2003) *Fundamental Immunology*, Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Philadelphia–N.Y.

131. Sunday, J.S., and Haynes, B.F. (1995) *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **21**, 861–881.
132. Clements, P.J. (2000) *Baillieres Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, **14**, 1–16.
133. Van Rappard-Van der Veen, F.M., Kiesel, U., Poels, L., Schuler, W., Melief, C.J., Landegent, J., and Gleichmann, E. (1984) *J. Immunol.*, **132**, 1814–1820.
134. Matsiota-Bernard, P., Mahana, W., Avrameas, S., and Nauciel, C. (1993) *Immunology*, **79**, 375–380.
135. Гармашова Н.В., Казанский В.Е., Тышкевич О.Б., Доронин Б.М., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (2004) *Молекулярн. биология*, **38**, 723–730.
136. Parkhomenko, T.A., Buneva, V.N., Tyshkevich, O.B., Generalov, I.I., Doronin, B.M., and Nevinsky, G.A. (2010) *Biochimie*, **92**, 545–554.
137. Gololobov, G.V., Mikhilap, S.V., Starov, A.V., Kolesnikov, A.F., and Gabibov, A.G. (1994) *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **47**, 305–314.
138. Odintsova, E.S., Kharitonova, M.A., Baranovskii, A.G., Siziakina, L.P., Buneva, V.N., and Nevinskii, G.A. (2006) *Mol. Biol. (Moscow)*, **40**, 857–864.
139. Wun, H.L., Leung, D.T., Wong, K.C., Chui, Y.L., and Lim, P.L. (2001) *Int. Immunol.*, **13**, 1099–1107.
140. Fauci, A.S., Braunwald, E., Kasper, D.L., Hauser, S.L., Longo, D.L., Jameson, J.L., and Loscalzo, J. (2008) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition. McGraw–Hill Professional.
141. Steinman, L. (2001) *Nat. Immunol.*, **2**, 762–764.
142. Zandman-Goddard, G., and Shoenfeld, Y. (2002) *Autoimmun. Rev.*, **1**, 329–337.
143. Hentati, B., Sato, M.N., Payelle, B., Avrameas, S., and Ternynck, T. (1994) *Eur. J. Immunol.*, **24**, 8–15.
144. Ternynck, P., Falanga, B., Unterkircher, C., Gregoire, J., Da Silva, L.P., and Avrameas, S. (1991) *Int. Immunol.*, **3**, 29–37.
145. Barzilai, O., Ram, M., and Shoenfeld, Y. (2007) *Curr. Opin. Rheumatol.*, **19**, 636–643.
146. Cainelli, F., Betterle, C., and Vento, S. (2004) *Ann. Rheum. Dis.*, **63**, 1707–1708.
147. Matsiota-Bernard, P., Hentati, B., Pie, S., Legakis, N., Nauciel, C., and Avrameas, S. (1996) *Clin. Exp. Immunol.*, **104**, 228–235.
148. Minden, P., Mcclachy, J.K., and Farr, R.S. (1972) *Infect. Immun.*, **6**, 574–582.
149. Dimitrijevic, L.A., Radulovic, M.I., Ciric, B.P., Petricevic, M.M., Inic, A.B., Nikolic, D.N., and Apostolski, S. (1999) *Hum. Antibodies*, **9**, 37–45.
150. Spellerberg, M.B., Chapman, C.J., Mockridge, C.I., Isenberg, D.A., and Stevenson, F.K. (1995) *Hum. Antibodies Hybridomas*, **6**, 52–56.
151. Limpanasothikul, W., Ray, S., and Diamond, B. (1995) *J. Immunol.*, **155**, 967–973.
152. Kowal, C., Weinstein, A., and Diamond, B. (1999) *Eur. J. Immunol.*, **29**, 1901–1911.
153. Sharma, A., Isenberg, D.A., and Diamond, B. (2001) *J. Autoimmun.*, **16**, 479–484.
154. Sabbaga, J., Line, S.R., Potocnjak, P., and Madaio, M.P. (1989) *Eur. J. Immunol.*, **19**, 137–143.
155. Madaio, M.P., Hodder, S., Schwartz, R.S., and Stollar, B.D. (1984) *J. Immunol.*, **132**, 872–876.
156. Desai, D.D., Krishnan, M.R., Swindle, J.T., and Marion, T.N. (1993) *J. Immunol.*, **151**, 1614–1626.
157. Rekvig, O.P., Fredriksen, K., Hokland, K., Moens, U., Traavik, T., Krishnan, M.R., and Marion, T. (1995) *Scand. J. Immunol.*, **41**, 593–602.
158. Moens, U., Seternes, O.M., Hey, A.W., Silsand, Y., Traavik, T., Johansen, B., and Rekvig, O.P. (1995) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 2393–2397.
159. Bredholt, G., Olaussen, E., Moens, U., and Rekvig, O.P. (1999) *Arthritis Rheum.*, **42**, 2583–2592.
160. Gilkenson, G.S., Phippen, A.M., and Pisetsky, D.S. (1995) *J. Clin. Invest.*, **95**, 1398–1402.
161. Gilkenson, G.S., Grudier, J.P., Karounos, D.G., and Pisetsky, D.S. (1989) *J. Immunol.*, **142**, 1482–1486.
162. Дубровская В.В., Андриюшкова А.С., Кузнецова И.А., Топоркова Л.Б., Бунева В.Н., Орловская И.А., Невинский Г.А. (2003) *Биохимия*, **68**, 1323–1332.
163. Andryushkova, A.S., Kuznetsova, I.A., Buneva, V.N., Toporkova, L.B., Sakhno, L.V., Tichonova, M.A., Chernykh, E.R., Orlovskaya, I.A., and Nevinsky, G.A. (2007) *J. Cell. Mol. Med.*, **11**, 531–551.
164. Красноруцкий М.А., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (2008) *Биохимия*, **73**, 1547–1560.
165. Wun, H.L., Leung, D.T., Wong, K.C., Chui, Y.L., and Lim, P.L. (2001) *Int. Immunol.*, **13**, 1099–1107.
166. Livneh, A., Gazit, E., and Diamond, B. (1994) *Autoimmunity*, **18**, 1–6.
167. Winkler, T.H., Fehr, H., and Kalden, J.R. (1992) *Eur. J. Immunol.*, **22**, 1719–1728.
168. Van Es, J.H., Aanstoot, H., Gmelig-Meyling, F.H., Derksen, R.H., and Logtenberg, T. (1992) *J. Immunol.*, **149**, 2234–2240.
169. Munakata, Y., Saito, S., Hoshino, A., Muruyoi, T., Hirabayashi, Y., Shibata, S., Miura, T., Ishii, T., Funato, T., and Sasaki, T. (1998) *Eur. J. Immunol.*, **28**, 1435–1444.
170. Brard, F., Shannon, M., Prak, E.L., Litwin, S., and Weigert, M. (1999) *J. Exp. Med.*, **190**, 691–704.
171. Kuo, P., Kowal, C., Tadmor, B., and Diamond, B. (1997) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **815**, 230–236.
172. Dorner, T., Heimbacher, C., Farner, N.L., and Lipsky, P.E. (1999) *Clin. Immunol.*, **92**, 188–196.
173. Diamond, B., and Scharff, M.D. (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 5841–5844.
174. Limpanasithikul, W., Ray, S., and Diamond, B. (1995) *J. Immunol.*, **155**, 967–973.
175. Ray, S.K., Putterman, C., and Diamond, B. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 2019–2024.
176. Wellmann, U., Letz, M., Herrmann, M., Angermuller, S., Kalden, J.R., and Winkler, T.H. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 9258–9263.
177. Ray, S.K., Putterman, C., and Diamond, B. (1996) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 2019–2024.
178. Kaliyaperumal, A., Mohan, C., Wu, W., and Datta, S.K. (1996) *J. Exp. Med.*, **183**, 2459–2469.
179. Mohan, C., Adams, S., Stanik, V., and Datta, S.K. (1993) *J. Exp. Med.*, **177**, 1367–1381.
180. Kang, H.K., Michaels, M.A., Berner, B.R., and Datta, S.K. (2005) *J. Immunol.*, **174**, 3247–3255.
181. Kaliyaperumal, A., Michaels, M.A., and Datta, S.K. (1999) *J. Immunol.*, **162**, 5775–5783.
182. Janeway, C.A., and Medzhitov, R. (2002) *Annu. Rev. Immunol.*, **20**, 197–216.
183. Rekvig, O.P., and Nossent, J.C. (2003) *Arthritis Rheum.*, **48**, 300–312.
184. Daikh, D., Worsy, D., and Imboden, J.B. (1997) *J. Leukocyte Biol.*, **62**, 156–162.
185. Lenschow, D.J., Walunas, T.L., and Bluestone, J.A. (1996) *Annu. Rev. Immunol.*, **14**, 233–258.
186. Hathcock, K.S., Laszlo, G., Pucillo, C., Linsley, P., and Hodes, R.J. (1994) *J. Exp. Med.*, **180**, 631–640.
187. Bockenstedt, L., Gee, R., and Mamula, M. (1995) *J. Immunol.*, **154**, 3516–3524.
188. Slobbe, R.L., Puijij, G.J.M., and van Venrooij, W.J. (1991) *Ann. Med. Interne.*, **142**, 592–600.
189. Deshmukh, U.S., Lewis, J.E., Gaskin, F., Dhakephalkar, P.K., Kannapell, C.C., Waters, S.T., and Fu, S.M. (2000) *J. Immunol.*, **164**, 6655–6661.
190. Reynolds, P., Gordon, T.P., Purcell, A.W., Jackson, D.C., and McCluskey, J. (1996) *J. Exp. Med.*, **184**, 1857–1870.
191. Desmukh, U.S., Kannapell, C.C., and Fu, S.M. (2002) *J. Immunol.*, **168**, 5326–5332.
192. Bagavant, H., Desmukh, U.S., Gaskin, F., and Fu, S.M. (2004) *Scan. J. Immunol.*, **60**, 52–63.
193. James, J.A., Gross, T., Scofield, R.H., and Harley, J.B. (1995) *J. Exp. Med.*, **181**, 453–461.
194. Mason, L.J., Timothy, L.M., Isenberg, D.A., and Kalsi, J.K. (1999) *J. Immunol.*, **162**, 5099–5105.
195. Vlachoyiannopoulos, P.G., Petrovas, C., Tzioufas, A.G., Alexopoulos, C., Tsikaris, V., Guialis, A., Nakopoulou, L., Sakarellos-Daitsiotis, M., Sakarellos, C., Davaris, P., and Moutsopoulos, H.M. (2000) *J. Autoimmun.*, **14**, 53–61.
196. Mevorach, D. (1999) *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **887**, 191–198.
197. Walport, M.J. (2000) *Nat. Genet.*, **25**, 135–136.

198. Wakeland, E.K., Wandstrat, A.E., Liu, K., and Morel, L. (1999) *Curr. Opin. Immunol.*, **11**, 701–707.
199. Arnett, F.C., and Reichlin, M. (1995) *Am. J. Med.*, **99**, 465–472.
200. Anderson, C.J., Neas, B.R., Pan, Z., Taylor-Albert, E., Reichlin, M., and Stafford, H.A. (1998) *Arthritis Rheum.*, **41**, 33–40.
201. Bunn, C.C., Bernstein, R.M., and Mathews, M.B. (1986) *J. Exp. Med.*, **163**, 1281–1291.
202. Wilusz, J., and Keene, J.D. (1986) *J. Biol. Chem.*, **261**, 5467–5472.
203. Deutscher, S.L., and Keene, J.D. (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 3299–3303.
204. Tan, E.M. (1989) *Adv. Immunol.*, **44**, 93–151.
205. Ikehara, S., Kawamura, M., and Takao, F. (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 8341–8344.
206. Andryushkova, A.A., Kuznetsova, I.A., Orlovskaya, I.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2009) *Int. Immunol.*, **21**, 935–945.
207. Andryushkova, A.A., Kuznetsova, I.A., Orlovskaya, I.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2006) *FEBS Lett.*, **580**, 5089–5095.
208. Tramontano, A., Gololobov, G., and Paul, S. (2000) *Chem. Immunol.*, **77**, 1–17.
209. Gololobov, G., Tramontano, A., and Paul, S. (2000) *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **83**, 221–231.
210. Невинский Г.А., Семенов Д.В., Бунева В.Н. (2000) *Биохимия*, **65**, 1459–1472.
211. *Catalytic Antibodies* (2005) (Keinan, E., ed.) Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA, Morlenbach, Germany, pp. 1–586.
212. Невинский Г.А., Канышкова Т.Г., Семенов Д.В., Бунева В.Н. (2001) *Вестник РАМН*, **2**, 38–45.
213. Parkhomenko, T.A., Odintsova, E.S., Buneva, V.N., Kunder, E.V., Zhyltsov, I.V., Senkovich, S.A., Generalov, I.I., and Nevinsky, G.A. (2009) *J. Cell. Mol. Med.*, **13**, 2875–2887.
214. Одинцова Е.С., Харитоновна М.А., Барановский А.Г., Сизякина Л.П., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (2006) *Биохимия*, **71**, 320–332.
215. Baranova, S.V., Buneva, V.N., Kharitonova, M.A., Sizyakina, L.P., Calmels, C., Andreola, M.L., Parissi, V., and Nevinsky, G.A. (2009) *Biochimie*, **91**, 1081–1086.
216. Baranova, S.V., Buneva, V.N., Kharitonova, M.A., Sizyakina, L.P., Calmels, C., Andreola, M.L., Parissi, V., Zakharova, O.D., and Nevinsky, G.A. (2010) *Int. Immunol.*, **22**, 671–680.
217. Odintsova, E.S., Baranova, S.V., Dmitrenok, P.S., Rasskazov, V.A., Calmels, C., Parissi, V., Andreola, M.L., Buneva, V.N., Zakharova, O.D., and Nevinsky, G.A. (2011) *Int. Immunol.*, **23**, 601–612.
218. Красноруцкий М.А., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (2008) *Биохимия*, **73**, 1547–1560.
219. Krasnorutskii, M.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2008) *J. Mol. Recognit.*, **21**, 337–346.
220. Krasnorutskii, M.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2008) *J. Mol. Recognit.*, **21**, 233–242.
221. Krasnorutskii, M.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2008) *Int. Immunol.*, **20**, 1031–1040.
222. Krasnorutskii, M.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2009) *Int. Immunol.*, **21**, 349–360.
223. Андриевская О.А., Канышкова Т.Г., Ямковой В.И., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (1997) *Докл. РАН*, **355**, 401–403.
224. Барановский А.Г., Канышкова Т.Г., Могильницкий А.С., Наумов В.А., Бунева В.Н., Бойко А.Н., Фаворова О.О., Невинский Г.А. (1998) *Биохимия*, **63**, 1459–1469.
225. Andrievskaya, O.A., Buneva, V.N., Naumov, V.A., and Nevinsky, G.A. (2000) *Med. Sci. Monit.*, **6**, 460–470.
226. Andrievskaya, O.A., Buneva, V.N., Baranovskii, A.G., Gal'vita, A.V., Benzo, E.S., Naumov, V.A., and Nevinsky, G.A. (2002) *Immunol. Lett.*, **81**, 191–198.
227. Kuznetsova, I.A., Orlovskaya, I.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2007) *Biochim. Biophys. Acta.*, **1774**, 884–896.
228. Kostrikin, I.A., Kolesova, M.E., Orlovskaya, I.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2011) *J. Mol. Recognit.*, **24**, 557–569.
229. Baranovskii, A.G., Ershova, N.A., Buneva, V.N., Kanyshkova, T.G., Mogelnitskii, A.S., Doronin, B.M., Boiko, A.N., Gusev, E.I., Favorova, O.O., and Nevinsky, G.A. (2001) *Immunol. Lett.*, **76**, 163–167.
230. Vlassov, A., Florentz, C., Helm, M., Naumov, V., Buneva, V., Nevinsky, G., and Giege, R. (1998) *Nucl. Acid Res.*, **26**, 5243–5250.
231. Vlassov, A.V., Helm, M., Florentz, C., Naumov, V.A., Breusov, A.A., Buneva, V.N., Giege, R., and Nevinsky, G.A. (1999) *Rus. J. Immunol.*, **4**, 25–32.
232. Власов А.В., Андриевская О.А., Канышкова Т.Г., Барановский А.Г., Наумов В.А., Бреусов А.А., Жьеже Р., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (1997) *Биохимия*, **62**, 556–562.
233. Власов А.В., Хельм М., Наумов В.А., Бреусов А.А., Бунева В.Н., Флоренц К., Жьеже Р., Невинский Г.А. (1999) *Молекуляр. биология*, **33**, 866–872.
234. Parkhomenko, T.A., Legostaeva, G.A., Doronin, B.M., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2010) *J. Mol. Recognit.*, **23**, 486–494.
235. Legostaeva, G.A., Polosukhina, D.I., Bezuglova, A.M., Doronin, B.M., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2010) *J. Cell. Mol. Med.*, **14**, 699–709.
236. Бунева В.Н., Андриевская О.А., Романникова И.В., Гололобов Г.В., Ядав Р.П., Ямковой В.И., Невинский Г.А. (1994) *Молекуляр. биология*, **28**, 738–743.
237. Андриевская О.А., Бунева В.Н., Забара В.Г., Наумов В.А., Ямковой В.И., Невинский Г.А. (1998) *Молекуляр. биология*, **32**, 908–915.
238. Власов А.В., Барановский А.Г., Канышкова Т.Г., Принц А.В., Забара В.Г., Наумов В.А., Бреусов А.А., Жьеже Р., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (1998) *Молекуляр. биология*, **32**, 559–569.
239. Щуров Д.В., Макаревич О.И., Андриевская О.А., Невинский Г.А., Габитов А.Г. (1994) *Докл. РАН*, **337**, 407–410.
240. Paul, S. (1998) *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **75**, 13–23.
241. Sinohara, H., and Matsuura, K. (2000) *Appl. Biochem. Biotechnol.*, **83**, 85–94.
242. Nevinsky, G.A., Breusov, A.A., Baranovskii, A.G., Prints, A.V., Kanyshkova, T.G., Galvita, A.V., Naumov, V.A., and Buneva, V.N. (2001) *Med. Sci. Monit.*, **7**, 201–211.
243. Breusov, A.A., Gal'vita, A.V., Benzo, E.S., Baranovskii, A.G., Prints, A.V., Naumov, V.A., Buneva, V.N., and Nevinsky, G.A. (2001) *Rus. J. Immunol.*, **6**, 17–28.
244. Lacroix-Desmazes, S., Bayry, J., Kaveri, S.V., Hayon-Sonsino, D., Thorenoor, N., Charpentier, J., Luyt, C.E., Mira, J.P., Nagaraja, V., Kazatchkine, M.D., Dhainaut, J.F., and Mallet, V.O. (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102**, 4109–4113.
245. Odintsova, E.S., Baranova, S.V., Buneva, V.N., Calmels, C., Parissi, V., Andreola, M.L., Zakharova, O.D., and Nevinsky, G.A. (2011) *J. Mol. Recognit.*, **24**, 1067–1076.
246. Polosukhina, D.I., Buneva, V.N., Doronin, B.M., Tyshkevich, O.B., Boiko, A.N., Gusev, E.I., Favorova, O.O., and Nevinsky, G.A. (2005) *Med. Sci. Monit.*, **11**, BR266–BR272.
247. Polosukhina, D.I., Kanyshkova, T.G., Doronin, B.M., Tyshkevich, O.B., Buneva, V.N., Boiko, A.N., Gusev, E.I., Favorova, O.O., and Nevinsky, G.A. (2006) *Immunol. Lett.*, **103**, 75–81.
248. Ponomarenko, N.A., Durova, O.M., Vorobiev, I.I., Belogurov, A.A., Kurkova, I.N., Petrenko, A.G., Telegin, G.B., Suchkov, S.V., Kiselev, S.L., Lagarkova, M.A., Govorun, V.M., Serebryakova, M.V., Avalle, B., Tornatore, P., Karavanov, A., Thomas, D., Friboulet, A. and Gabibov, A.G. (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, 281–286.
249. Kim, J.S., Lee, S.Y., Lee, W.R., Sohn, J.N., Chung, Y.C., Shim, H.K., Lee, S.C., Kwon, M.H., and Kim, Y.S. (2006) *J. Biol. Chem.*, **281**, 15287–15295.
250. Gololobov, G.V., Rumbley, C.A., Rumbley, J.N., Schourov, D.V., Makarevich, O.I., Gabibov, A.G., Voss, E.W.Jr., and Rodkey, L.S. (1997) *Mol. Immunol.*, **34**, 1083–1093.
251. Herron, J.N., He, X.M., Ballard, D.W., Blier, P.R., Pace, P.E., Bothwell, A.L., Voss, E.W. Jr., and Edmundson, A.B. (1991) *Proteins*, **11**, 159–175.
252. Барановский А.Г., Матюшин В.Г., Власов А.В., Забара В.Г., Наумов В.А., Жьеже Р., Бунева В.Н., Невинский Г.А. (1997) *Биохимия*, **62**, 1598–1607.



www.stepsfund.ru

Фонд «Шаги»



www.hivrus.ru

ВОО ЛЖВ

**Основываясь на принципах открытости,
широко освещая нашу деятельность,
используя собственный потенциал и привлекая
новых партнеров для решения важнейших проблем,
связанных с ВИЧ-инфекцией в России,
повышать тем самым качество жизни
каждого человека, затронутого эпидемией**

МЕЖДУ ПЕРВЫМ И ВТОРЫМ



В ноябре 2012 года в Самаре состоялся – Первый международный фестиваль социальных театров. Фестиваль собрал российские театральные команды из Екатеринбурга, Кемерово, Можги, Москвы, Оренбурга, Самары, Тольятти, Энгельса, Чапаевска. В нем также приняли участие гости из Казахстана, Франции, Украины и Уругвая.

Целью фестиваля 2012 года было развитие социальных театров и театральных команд, деятельность которых направлена на освещение злободневных социальных явлений среди молодежи, а одной из основных задач стало расширение доступа молодежи, молодежных сообществ и организаций, к актуальной информации, знаниям, примерам наилучшего опыта в области охраны репродуктивного здоровья и реализации репродуктивных прав.

Организатором фестиваля выступил АНО «Молодежный театр «Лайт»*. Значимую поддержку оказали: Министерство здравоохранения и Министерство образования и науки Самарской области, а также Фонд ООН в области народонаселения.

Вечером 26 ноября в театре драмы «Камерная сцена» состоялось официальное открытие фестиваля с веселым ведущим, строгим компетентным жюри и напутственными словами почетных гостей. «В команду жюри входили совершенно разные специалисты – от национального

героя Уругвая, режиссера Рауля Родригеса де Сильвы, до главного врача самарского СПИД-центра Алексея Спирина, который побывал на всех спектаклях фестиваля», – рассказывала директор фестиваля Екатерина Корипаева.

Театральную программу открыла пьеса Игоря Кадилина «ВИЧ–Вера» (проект «Вербатим»). Постановка о жизненных историях людей, живущих с ВИЧ. Читали пьесу Игорь Кузнецов и Евдокия Романова (Молодежный театр «Лайт», Самара). «Это пять разных историй, по-своему сумасшедших, но реальных. Моим главным условием было, чтобы я не знал этих людей», – сказал Игорь Кузнецов перед началом читки. Постановка состоит из двух актов, но зрители услышали только первый, премьера пьесы целиком ожидается в сентябре 2013 года.

Целых пять дней театральные команды из разных городов демонстрировали свое мастерство, обменивались опытом и весело проводили время. Поднимались совершенно разные темы: ВИЧ-инфекция, наркомания, толерантность, психические расстройства и т.д.

График участников был расписан буквально по минутам: утром – гастрольная программа в

* О Молодежном театре «Лайт» см. «Шаги профессионал», № 3, 2012, с. 16–26 (http://stepsfund.ru/zine/03_2012.pdf).



Евдокия Романова и Игорь Кузнецов



Спектакль команды из Кемерово

учебных заведениях, после обеда — образовательная, вечером — конкурсная и развлекательная. Иногда не оставалось времени даже на то, чтобы погулять по нашему гостеприимному городу. Но ребята нашли выход: познакомились с Самарой в движении, путешествуя с одного мероприятия на другое. К тому же, мастер-классы и репетиции проходили в разных точках центра города — прекрасная возможность лучше узнать Самару.

«Мастер-классы были на любой вкус: «Контактная импровизация» в исполнении Саши Безродновой, перформера из Москвы, «Театр — прошлое, настоящее, будущее» в исполнении Игоря Кузнецова. Знаменитый уругвайский ре-

жиссер показал ребятам, как правильно сыграть конфликтную ситуацию на сцене. И никакие языковые барьеры ему не помешали. Все это надолго останется в памяти участников фестиваля.

Пожалуй, самые противоречивые эмоции и сумбур в головах участников и зрителей вызвал моноспектакль «Тупашедший» (проект «Свет Дзена» — Казань, Москва, Самара). «Наверно, вся загвоздка в новом методе терапии с приставкой «гробо», — рассказывал Дмитрий Луканов, один из организаторов фестиваля. — «Тупашедший» просто перевернул мое сознание. Эта психологическая интервенция заставила меня задуматься о многих вещах. Неожиданным для всех присутствующих был прием «гроботерапии» —



Жюри фестиваля



Мастер-класс



Режиссер из Уругвая Рауль Родригес де Сильва

участник из зала ложился в гроб, а главный герой, Михаил Ушаков, просто закрывал крышку и заколачивал ее. А затем, после монолога, он уходил со сцены, оставив зал в недоумении —

«Что же дальше?» Около минуты стояла поистине гробовая тишина, зрители были в шоке. Но к счастью, наш зритель благополучно самостоятельно вырвался из деревянного плена».



Спектакль Молодежного театра «Лайт», Самара

Победители и номинации

Гран-при фестиваля: «46 часов. Кемерово – Самара» – театральная команда «Отражение», Кемеровский благотворительный региональный общественный фонд «Кузбасс против наркотиков и СПИДа».

Лучшая мужская роль: Игорь Кузнецов, проект «Вербатим», Самара.

Лучшая женская роль: Анастасия Ягузинская, социальный театр «Пульс», г. Энгельс.

Лучшая режиссерская работа: Михаил Ушаков, проект «Свет Дзена», Самара.

Второй международный фестиваль молодежных социальных театров под названием «Энергия театра» пройдет в Самаре 11–15 ноября 2013 года. Фестиваль будет включать в себя образовательную, конкурсную, внеконкурсную и развлекательную программы, а также семинары, круглые столы, конференции и другие творческие формы взаимодействия.

Участие могут принять:

- любительские театральные коллективы, театры-студии;
- молодежные профессиональные театры;
- образовательные театры, молодежные творческие коллективы и театральные команды;
- индивидуальные исполнители, которые сосредоточены на следующих актуальных соци-

альных вопросах: дискриминация, расизм, наркомания, экология, толерантность, ВИЧ-инфекции, аборт, психические расстройства и другие важные вопросы в вашей стране/городе/сообществе.

«Ожидаются коллективы 8–10 театральных команд из Армении, Израиля, Украины, Франции, России и других стран, – рассказывает директор будущего фестиваля Михаил Ушаков. – Также, мы приглашаем всех заинтересованных актеров, режиссеров, профильных специалистов из разных стран – людей, которые хотят принять участие в образовательной и развлекательной программах, обменяться опытом. В 2013 году мы повышаем уровень подготовки фестиваля, начали готовить с февраля, т.е. за 10 месяцев до начала. Следовательно ждем сильные театральные команды, известных специалистов и еще больший ажиотаж со стороны зрителей. В этом году мы изменили концепцию работы с учебными заведениями. В ноябре сами школьники придут в театры Самары на социальные постановки, нам интересно выдернуть ребят из приевшихся стен школы и протоптать дорогу в театры. «На десерт» постановки в которых будут играть люди, живущие с ВИЧ, – отличный терапевтический эффект для самих участников и зрителей».

Подробная информация на сайте фестиваля:
<http://fest.e-theater.ru>

И добро пожаловать в Самару!



«О КОНТРАКТНОЙ СИСТЕМЕ В СФЕРЕ ЗАКУПОК ТОВАРОВ, РАБОТ, УСЛУГ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ГОСУДАРСТВЕННЫХ И МУНИЦИПАЛЬНЫХ НУЖД»

Принят Государственной Думой 22 марта 2013 года
Одобен Советом Федерации 27 марта 2013 года

С 1 января 2014 года вступает в силу новый закон о закупках государственных и муниципальных предприятий ФЗ No. 44. Это значит, что ФЗ No. 94 утрачивает свою силу. В новом законе есть несколько нововведений, в частности, вводится понятие «социально-значимые НКО». Все государственные структуры обязаны не менее 15% своих конкурсов и аукционов объявлять для малого бизнеса и социально-значимых НКО. Кроме того, все госструктуры обязаны публиковать план закупок на предстоящий год.

Несмотря на то что данный документ достаточно объемный, мы публикуем его полностью с продолжением в следующем номере, поскольку он важен для нашей работы. Закон требует дополнительного анализа, но он уже принят и подписан Президентом, а значит по нему будут работать все государственные и муниципальные структуры.

Глава 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 1. Сфера применения настоящего Федерального закона.

1. Настоящий Федеральный закон регулирует отношения, направленные на обеспечение государственных и муниципальных нужд в целях повышения эффективности, результативности осуществления закупок товаров, работ, услуг, обеспечения гласности и прозрачности осуществления таких закупок, предотвращения коррупции и других злоупотреблений в сфере таких закупок, в части, касающейся:

- 1) планирования закупок товаров, работ, услуг;
- 2) определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей);
- 3) заключения гражданско-правового договора, предметом которого являются поставка товара, выполнение работы, оказание услуги (в том числе приобретение недвижимого имущества или аренда имущества), от имени Российской Федерации, субъекта Российской Федерации или муниципального образования, а также бюджетным учреждением либо иным юридическим лицом в соответствии с частями 1, 4 и 5 статьи 15 настоящего Федерального закона (далее – контракт);
- 4) особенностей исполнения контрактов;
- 5) мониторинга закупок товаров, работ, услуг;
- 6) аудита в сфере закупок товаров, работ, услуг;
- 7) контроля за соблюдением законодательства Российской Федерации и иных нормативных правовых актов о контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспе-

чения государственных и муниципальных нужд (далее – контроль в сфере закупок).

2. Настоящий Федеральный закон не применяется к отношениям, связанным с:

1) оказанием услуг международными финансовыми организациями, созданными в соответствии с международными договорами, участником которых является Российская Федерация, а также международными финансовыми организациями, с которыми Российская Федерация заключила международные договоры;

2) закупкой товаров, работ, услуг для обеспечения безопасности лиц, подлежащих государственной защите, в соответствии с Федеральным законом от 20 августа 2004 года N 119-ФЗ «О государственной защите потерпевших, свидетелей и иных участников уголовного судопроизводства» и Федеральным законом от 20 апреля 1995 года N 45-ФЗ «О государственной защите судей, должностных лиц правоохранительных и контролирующих органов».

3. Особенности регулирования отношений, указанных в части 1 настоящей статьи, могут быть установлены Федеральным законом от 29 декабря 2012 года N 275-ФЗ «О государственном оборонном заказе» в случаях, предусмотренных настоящим Федеральным законом.

Статья 2. Законодательство Российской Федерации и иные нормативные правовые акты о контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд.

1. Законодательство Российской Федерации о контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд (далее – законодатель-

ство Российской Федерации о контрактной системе в сфере закупок) основывается на положениях Конституции Российской Федерации, Гражданского кодекса Российской Федерации, Бюджетного кодекса Российской Федерации и состоит из настоящего Федерального закона и других федеральных законов, регулирующих отношения, указанные в части 1 статьи 1 настоящего Федерального закона. Нормы права, содержащиеся в других федеральных законах и регулирующие указанные отношения, должны соответствовать настоящему Федеральному закону.

2. В случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации о контрактной системе в сфере закупок, Президент Российской Федерации, Правительство Российской Федерации, федеральные органы исполнительной власти, Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом» вправе принимать нормативные правовые акты, регулирующие отношения, указанные в части 1 статьи 1 настоящего Федерального закона (далее — нормативные правовые акты о контрактной системе в сфере закупок).

3. Органы государственной власти субъектов Российской Федерации, органы местного самоуправления в соответствии со своей компетенцией в случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации о контрактной системе в сфере закупок, принимают правовые акты, регулирующие отношения, указанные в части 1 статьи 1 настоящего Федерального закона. Данные правовые акты должны соответствовать нормативным правовым актам, указанным в частях 1 и 2 настоящей статьи.

4. Если международным договором Российской Федерации установлены иные правила, чем те, которые предусмотрены настоящим Федеральным законом, применяются правила международного договора.

Статья 3. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе.

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

1) контрактная система в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд (далее — контрактная система в сфере закупок) — совокупность участников контрактной системы в сфере закупок (федеральный орган исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок, органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации по регулированию контрактной системы в сфере закупок, иные федеральные органы исполнительной власти, органы государственной власти субъектов Российской Федерации, органы местного самоуправления, уполномоченные на осуществление нормативно-правового регулирования и контроля в сфере закупок, Государственная

корпорация по атомной энергии «Росатом», заказчики, участники закупок, в том числе признанные поставщиками (подрядчиками, исполнителями), уполномоченные органы, уполномоченные учреждения, специализированные организации, операторы электронных площадок) и осуществляемых ими, в том числе с использованием единой информационной системы в сфере закупок (за исключением случаев, если использование такой единой информационной системы не предусмотрено настоящим Федеральным законом), в соответствии с законодательством Российской Федерации и иными нормативными правовыми актами о контрактной системе в сфере закупок действий, направленных на обеспечение государственных и муниципальных нужд;

2) определение поставщика (подрядчика, исполнителя) — совокупность действий, которые осуществляются заказчиками в порядке, установленном настоящим Федеральным законом, начиная с размещения извещения об осуществлении закупки товара, работы, услуги для обеспечения государственных нужд (федеральных нужд, нужд субъекта Российской Федерации) или муниципальных нужд либо в установленных настоящим Федеральным законом случаях с направления приглашения принять участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя) и завершаются заключением контракта;

3) закупка товара, работы, услуги для обеспечения государственных или муниципальных нужд (далее — закупка) — совокупность действий, осуществляемых в установленном настоящим Федеральным законом порядке заказчиком и направленных на обеспечение государственных или муниципальных нужд. Закупка начинается с определения поставщика (подрядчика, исполнителя) и завершается исполнением обязательств сторонами контракта. В случае, если в соответствии с настоящим Федеральным законом не предусмотрено размещение извещения об осуществлении закупки или направление приглашения принять участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя), закупка начинается с заключения контракта и завершается исполнением обязательств сторонами контракта;

4) участник закупки — любое юридическое лицо независимо от его организационно-правовой формы, формы собственности, места нахождения и места происхождения капитала или любое физическое лицо, в том числе зарегистрированное в качестве индивидуального предпринимателя;

5) государственный заказчик — государственный орган (в том числе орган государственной власти), орган управления государственным внебюджетным фондом либо государственное казенное учреждение, действующие от имени Российской Федерации или субъекта

Российской Федерации, уполномоченные принимать бюджетные обязательства в соответствии с бюджетным законодательством Российской Федерации от имени Российской Федерации или субъекта Российской Федерации и осуществляющие закупки;

б) муниципальный заказчик — муниципальный орган или муниципальное казенное учреждение, действующие от имени муниципального образования, уполномоченные принимать бюджетные обязательства в соответствии с бюджетным законодательством Российской Федерации от имени муниципального образования и осуществляющие закупки;

7) заказчик — государственный или муниципальный заказчик либо в соответствии с частью 1 статьи 15 настоящего Федерального закона бюджетное учреждение, осуществляющие закупки;

8) государственный контракт, муниципальный контракт — договор, заключенный от имени Российской Федерации, субъекта Российской Федерации (государственный контракт), муниципального образования (муниципальный контракт) государственным или муниципальным заказчиком для обеспечения соответственно государственных нужд, муниципальных нужд;

9) единая информационная система в сфере закупок (далее — единая информационная система) — совокупность информации, указанной в части 3 статьи 4 настоящего Федерального закона и содержащейся в базах данных, информационных технологий и технических средств, обеспечивающих формирование, обработку, хранение такой информации, а также ее предоставление с использованием официального сайта единой информационной системы в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (далее — официальный сайт);

10) уполномоченный орган, уполномоченное учреждение государственный орган, муниципальный орган, казенное учреждение, на которые возложены полномочия, предусмотренные статьей 26 настоящего Федерального закона;

11) специализированная организация — юридическое лицо, привлекаемое заказчиком в соответствии со статьей 40 настоящего Федерального закона;

12) федеральный орган исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок — федеральный орган исполнительной власти, уполномоченный на осуществление функций по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере закупок;

13) контрольный орган в сфере закупок — федеральный орган исполнительной власти, орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации, орган местного самоуправления муниципального района, орган местного

самоуправления городского округа, уполномоченные на осуществление контроля в сфере закупок, а также федеральный орган исполнительной власти, уполномоченный на осуществление функций по контролю (надзору) в сфере государственного оборонного заказа и в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения федеральных нужд, которые не относятся к государственному оборонному заказу и сведения о которых составляют государственную тайну (далее — контрольный орган в сфере государственного оборонного заказа);

14) орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации по регулированию контрактной системы в сфере закупок — орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации, уполномоченный на осуществление функций по обеспечению (во взаимодействии с федеральным органом исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок) реализации государственной политики в сфере закупок для обеспечения нужд субъекта Российской Федерации, организации мониторинга закупок для обеспечения нужд субъекта Российской Федерации, а также по методологическому сопровождению деятельности заказчиков, осуществляющих закупки для обеспечения нужд субъекта Российской Федерации;

15) эксперт, экспертная организация — обладающее специальными познаниями, опытом, квалификацией в области науки, техники, искусства или ремесла физическое лицо, в том числе индивидуальный предприниматель, либо юридическое лицо (работники юридического лица должны обладать специальными познаниями, опытом, квалификацией в области науки, техники, искусства или ремесла), которые осуществляют на основе договора деятельность по изучению и оценке предмета экспертизы, а также по подготовке экспертных заключений по поставленным заказчиком, участником закупки вопросам в случаях, предусмотренных настоящим Федеральным законом.

Статья 4. Информационное обеспечение контрактной системы в сфере закупок.

1. В целях информационного обеспечения контрактной системы в сфере закупок создается и ведется единая информационная система, взаимодействие которой с иными информационными системами в соответствии с частью 2 настоящей статьи обеспечивает:

1) формирование, обработку, хранение и предоставление данных (в том числе автоматизированные) участникам контрактной системы в сфере закупок в рамках отношений, указанных в части 1 статьи 1 настоящего Федерального закона;

2) контроль за соответствием:

а) информации об объеме финансового обеспечения, включенной в планы закупок, информации об объеме финансового обеспечения

для осуществления закупок, утвержденном и доведенном до заказчика;

б) информации, включенной в планы-графики закупок (далее также — планы-графики), информации, содержащейся в планах закупок;

в) информации, содержащейся в извещениях об осуществлении закупок, в документации о закупках, информации, содержащейся в планах-графиках;

г) информации, содержащейся в протоколах определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей), информации, содержащейся в документации о закупках;

д) условий проекта контракта, направляемого в форме электронного документа участнику закупки, с которым заключается контракт, информации, содержащейся в протоколе определения поставщика (подрядчика, исполнителя);

е) информации о контракте, включенной в реестр контрактов, заключенных заказчиками, условиям контракта;

3) использование усиленной неквалифицированной электронной подписи (далее — усиленная электронная подпись) для подписания электронных документов, предусмотренных настоящим Федеральным законом;

4) подачу заявок на участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя) в форме электронного документа, а также открытие доступа к таким заявкам в день и во время, которые указаны в извещении об осуществлении закупки. При этом участникам закупок должна быть обеспечена возможность в режиме реального времени получать информацию об открытии указанного доступа.

2. Порядок функционирования единой информационной системы, требования к технологическим и лингвистическим средствам единой информационной системы, в том числе требования к обеспечению автоматизации процессов сбора, обработки информации в единой информационной системе, порядок информационного взаимодействия единой информационной системы с иными информационными системами, в том числе в сфере управления государственными и муниципальными финансами, устанавливаются Правительством Российской Федерации.

3. Единая информационная система содержит:

1) планы закупок;

2) планы-графики;

3) информацию о реализации планов закупок и планов-графиков;

4) информацию об условиях, о запретах и об ограничениях допуска товаров, происходящих из иностранного государства или группы иностранных государств, работ, услуг, соответственно выполняемых, оказываемых иностранными лицами, перечень иностранных государств, групп иностранных государств, с которыми Российской Федерацией заключены международные до-

говоры о взаимном применении национального режима при осуществлении закупок, а также условия применения такого национального режима;

5) информацию о закупках, предусмотренную настоящим Федеральным законом, об исполнении контрактов;

6) реестр контрактов, заключенных заказчиками;

7) реестр недобросовестных поставщиков (подрядчиков, исполнителей);

8) библиотеку типовых контрактов, типовых условий контрактов;

9) реестр банковских гарантий;

10) реестр жалоб, плановых и внеплановых проверок, их результатов и выданных предписаний;

11) перечень международных финансовых организаций, созданных в соответствии с международными договорами, участником которых является Российская Федерация, а также международных финансовых организаций, с которыми Российская Федерация заключила международные договоры;

12) результаты мониторинга закупок, аудита в сфере закупок, а также контроля в сфере закупок;

13) отчеты заказчиков, предусмотренные настоящим Федеральным законом;

14) каталоги товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд;

15) нормативные правовые акты, регулирующие отношения, указанные в части 1 статьи 1 настоящего Федерального закона;

16) информацию о складывающихся на товарных рынках ценах товаров, работ, услуг,купаемых для обеспечения государственных и муниципальных нужд, а также о размещаемых заказчиками в соответствии с частью 5 статьи 22 настоящего Федерального закона запросах цен товаров, работ, услуг;

17) иные информацию и документы, размещение которых в единой информационной системе предусмотрено настоящим Федеральным законом, Федеральным законом от 18 июля 2011 года N 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» и принятыми в соответствии с ними иными нормативными правовыми актами.

4. Информация, содержащаяся в единой информационной системе, является общедоступной и предоставляется безвозмездно. Сведения, составляющие государственную тайну, в единой информационной системе не размещаются.

5. Информация, содержащаяся в единой информационной системе, размещается на официальном сайте.

6. Правительством Российской Федерации определяются один или несколько федеральных органов исполнительной власти, осуществляющих функции по выработке функциональных

требований к единой информационной системе, по созданию, развитию, ведению и обслуживанию единой информационной системы, по установлению порядка регистрации в единой информационной системе и порядка пользования единой информационной системой.

7. Субъекты Российской Федерации и муниципальные образования вправе создавать региональные и муниципальные информационные системы в сфере закупок, интегрированные с единой информационной системой.

8. Единые требования к региональным и муниципальным информационным системам в сфере закупок устанавливаются Правительством Российской Федерации.

9. Порядок функционирования и использования региональных и муниципальных информационных систем в сфере закупок устанавливается актами соответственно высших исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации, местных администраций.

10. Интеграция информационных систем, указанных в части 7 настоящей статьи, с единой информационной системой достигается посредством:

1) информационного взаимодействия указанных систем с единой информационной системой, обеспечивающего гарантированную передачу в единую информационную систему и размещение в ней электронных документов и информации, предусмотренных настоящим Федеральным законом. Если формирование таких электронных документов и информации осуществляется в региональных и муниципальных информационных системах в сфере закупок, исчисление предусмотренных настоящим Федеральным законом сроков размещения таких электронных документов и информации в единой информационной системе начинается с момента фиксации времени поступления таких электронных документов и информации в единую информационную систему;

2) пользования указанными информационными системами базами данных единой информационной системы;

3) установления единых технологических и лингвистических требований к информации, обработка которой осуществляется в указанных системах;

4) размещения информации о закупках на официальном сайте.

11. Создание информационных систем в сфере закупок, не интегрированных с единой информационной системой, не допускается, за исключением случая, предусмотренного частью 24 статьи 112 настоящего Федерального закона.

12. В случае, если информация, предусмотренная пунктами 1–15 части 3 настоящей статьи и размещенная в единой информационной системе, не соответствует информации, размещенной в иных информационных системах в

сфере закупок, приоритет имеет информация, размещенная в единой информационной системе.

Статья 5. Организация электронного документооборота в контрактной системе в сфере закупок.

1. В рамках отношений, указанных в части 1 статьи 1 настоящего Федерального закона, допускается обмен электронными документами, предусмотренными настоящим Федеральным законом, между участниками контрактной системы в сфере закупок, в том числе подача заявок на участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя), окончательных предложений. При этом указанные заявки, окончательные предложения и документы должны быть подписаны усиленной электронной подписью и поданы с использованием единой информационной системы.

2. Ключи усиленной электронной подписи, а также сертификаты ключей проверки электронных подписей, предназначенные для использования в целях настоящего Федерального закона, должны быть созданы и выданы удостоверяющими центрами, получившими аккредитацию на соответствие требованиям Федерального закона от 6 апреля 2011 года № 63-ФЗ «Об электронной подписи», или в случаях, предусмотренных международными договорами Российской Федерации, удостоверяющими центрами, созданными в соответствии с нормами права иностранного государства.

3. Федеральный орган исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок по согласованию с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке и реализации государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере информационных технологий, федеральным органом исполнительной власти, уполномоченным на осуществление контроля в сфере закупок, устанавливает порядок использования усиленных электронных подписей в единой информационной системе и на электронных площадках, порядок взаимодействия удостоверяющих центров с единой информационной системой и электронными площадками, ответственность таких удостоверяющих центров, а также совместно с федеральным органом исполнительной власти в области обеспечения безопасности устанавливает требования к сертификатам ключей проверки электронной подписи и ключам усиленной электронной подписи, используемым в единой информационной системе и на электронных площадках, в том числе с учетом обязательств, установленных международными договорами Российской Федерации.

Статья 6. Принципы контрактной системы в сфере закупок.

Контрактная система в сфере закупок основывается на принципах открытости, прозрач-

ности информации о контрактной системе в сфере закупок, обеспечения конкуренции, профессионализма заказчиков, стимулирования инноваций, единства контрактной системы в сфере закупок, ответственности за результативность обеспечения государственных и муниципальных нужд, эффективности осуществления закупок.

Статья 7. Принципы открытости и прозрачности.

1. В Российской Федерации обеспечивается свободный и безвозмездный доступ к информации о контрактной системе в сфере закупок.

2. Открытость и прозрачность информации, указанной в части 1 настоящей статьи, обеспечиваются, в частности, путем ее размещения в единой информационной системе.

3. Информация, предусмотренная настоящей Федеральным законом и размещенная в единой информационной системе, должна быть полной и достоверной.

Статья 8. Принцип обеспечения конкуренции.

1. Контрактная система в сфере закупок направлена на создание равных условий для обеспечения конкуренции между участниками закупок. Любое заинтересованное лицо имеет возможность в соответствии с законодательством Российской Федерации и иными нормативными правовыми актами о контрактной системе в сфере закупок стать поставщиком (подрядчиком, исполнителем).

2. Конкуренция при осуществлении закупок должна быть основана на соблюдении принципа добросовестной ценовой и неценовой конкуренции между участниками закупок в целях выявления лучших условий поставок товаров, выполнения работ, оказания услуг. Запрещается совершение заказчиками, специализированными организациями, их должностными лицами, комиссиями по осуществлению закупок, членами таких комиссий, участниками закупок любых действий, которые противоречат требованиям настоящего Федерального закона, в том числе приводят к ограничению конкуренции, в частности к необоснованному ограничению числа участников закупок.

Статья 9. Принцип профессионализма заказчика.

1. Контрактная система в сфере закупок предусматривает осуществление деятельности заказчика, специализированной организации и контрольного органа в сфере закупок на профессиональной основе с привлечением квалифицированных специалистов, обладающих теоретическими знаниями и навыками в сфере закупок.

2. Заказчики, специализированные организации принимают меры по поддержанию и повышению уровня квалификации и профессио-

нального образования должностных лиц, занятых в сфере закупок, в том числе путем повышения квалификации или профессиональной переподготовки в сфере закупок в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Статья 10. Принцип стимулирования инноваций.

Заказчики при планировании и осуществлении закупок должны исходить из приоритета обеспечения государственных и муниципальных нужд путем закупок инновационной и высокотехнологичной продукции.

Статья 11. Принцип единства контрактной системы в сфере закупок.

Контрактная система в сфере закупок основывается на единых принципах и подходах, предусмотренных настоящей Федеральным законом и позволяющих обеспечивать государственные и муниципальные нужды посредством планирования и осуществления закупок, их мониторинга, аудита в сфере закупок, а также контроля в сфере закупок.

Статья 12. Принцип ответственности за результативность обеспечения государственных и муниципальных нужд, эффективность осуществления закупок.

1. Государственные органы, органы управления государственными внебюджетными фондами, муниципальные органы, казенные учреждения, иные юридические лица в случаях, установленных настоящим Федеральным законом, при планировании и осуществлении закупок должны исходить из необходимости достижения заданных результатов обеспечения государственных и муниципальных нужд.

2. Должностные лица заказчиков несут персональную ответственность за соблюдение требований, установленных законодательством Российской Федерации о контрактной системе в сфере закупок и нормативными правовыми актами, указанными в частях 2 и 3 статьи 2 настоящего Федерального закона.

Статья 13. Цели осуществления закупок.

В соответствии с настоящим Федеральным законом заказчиками осуществляются закупки для обеспечения федеральных нужд, нужд субъектов Российской Федерации и муниципальных нужд, а именно для:

1) достижения целей и реализации мероприятий, предусмотренных государственными программами Российской Федерации (в том числе федеральными целевыми программами, иными документами стратегического и программно-целевого планирования Российской Федерации), государственными программами субъектов Российской Федерации (в том числе региональными целевыми программами, иными документами стратегического и програм-

мно-целевого планирования субъектов Российской Федерации), муниципальными программами;

2) исполнения международных обязательств Российской Федерации, реализации межгосударственных целевых программ, участником которых является Российская Федерация, за исключением исполняемых в соответствии с пунктом 1 настоящей статьи государственных программ;

3) выполнения функций и полномочий государственных органов Российской Федерации, органов управления государственными внебюджетными фондами Российской Федерации, государственных органов субъектов Российской Федерации, органов управления территориальными внебюджетными фондами, муниципальных органов, за исключением выполняемых в соответствии с пунктами 1 и 2 настоящей статьи функций и полномочий.

Статья 14. Применение национального режима при осуществлении закупок.

1. При осуществлении заказчиками закупок к товарам, происходящим из иностранного государства или группы иностранных государств, работам, услугам, соответственно выполняемым, оказываемым иностранными лицами, применяется национальный режим на равных условиях с товарами российского происхождения, работами, услугами, соответственно выполняемыми, оказываемыми российскими лицами, в случаях и на условиях, которые предусмотрены международными договорами Российской Федерации.

2. Федеральный орган исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок размещает перечень иностранных государств, с которыми Российской Федерацией заключены международные договоры, указанные в части 1 настоящей статьи, и условия применения национального режима в единой информационной системе.

3. В целях защиты основ конституционного строя, обеспечения обороны страны и безопасности государства, защиты внутреннего рынка Российской Федерации, развития национальной экономики, поддержки российских товаропроизводителей Правительством Российской Федерации устанавливаются запрет на допуск товаров, происходящих из иностранных государств, работ, услуг, соответственно выполняемых, оказываемых иностранными лицами, и ограничения допуска указанных товаров, работ, услуг для целей осуществления закупок. Определение страны происхождения указанных товаров осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации.

4. Федеральный орган исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок по поручению Правительства Российской Федерации устанавливает условия

допуска для целей осуществления закупок товаров, происходящих из иностранного государства или группы иностранных государств, работ, услуг, соответственно выполняемых, оказываемых иностранными лицами, за исключением товаров, работ, услуг, в отношении которых Правительством Российской Федерации установлены запрет, ограничения в соответствии с частью 3 настоящей статьи.

5. Нормативные правовые акты, устанавливающие в соответствии с частями 3 и 4 настоящей статьи запрет на допуск товаров, происходящих из иностранного государства или группы иностранных государств, работ, услуг, соответственно выполняемых, оказываемых иностранными лицами, условия, ограничения допуска указанных товаров, работ, услуг, подлежат обязательному опубликованию в порядке, установленном для официального опубликования нормативных правовых актов Правительства Российской Федерации или нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти, и в течение трех рабочих дней с даты опубликования подлежат размещению в единой информационной системе.

Статья 15. Особенности закупок, осуществляемых бюджетным, автономным учреждениями, государственным, муниципальным унитарными предприятиями и иными юридическими лицами.

1. Бюджетные учреждения осуществляют закупки за счет субсидий, предоставленных из бюджетов бюджетной системы Российской Федерации, и иных средств в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона, за исключением случаев, предусмотренных частями 2 и 3 настоящей статьи.

2. При наличии правового акта, принятого бюджетным учреждением в соответствии с частью 3 статьи 2 Федерального закона от 18 июля 2011 года № 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» и размещенного до начала года в единой информационной системе, данное учреждение вправе осуществлять в соответствующем году с соблюдением требований указанных Федерального закона и правового акта закупки:

1) за счет грантов, передаваемых безвозмездно и безвозвратно гражданами и юридическими лицами, в том числе иностранными гражданами и иностранными юридическими лицами, а также международными организациями, получившими право на предоставление грантов на территории Российской Федерации в установленном Правительством Российской Федерации порядке, субсидий (грантов), предоставляемых на конкурсной основе из соответствующих бюджетов бюджетной системы Российской Федерации, если условиями, определенными грантодателями, не установлено иное;

2) в качестве исполнителя по контракту в случае привлечения на основании договора в

ходе исполнения данного контракта иных лиц для поставки товара, выполнения работы или оказания услуги, необходимых для исполнения предусмотренных контрактом обязательств данного учреждения;

3) за счет средств, полученных при осуществлении им иной приносящей доход деятельности от физических лиц, юридических лиц (за исключением средств, полученных на оказание и оплату медицинской помощи по обязательному медицинскому страхованию).

3. Принятое бюджетным учреждением решение об осуществлении указанных в пунктах 1–3 части 2 настоящей статьи закупок в порядке, установленном настоящим Федеральным законом, или в соответствии с Федеральным законом от 18 июля 2011 года № 223-ФЗ «О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц» не может быть изменено в текущем году.

4. При предоставлении в соответствии с Бюджетным кодексом Российской Федерации и иными нормативными правовыми актами, регулирующими бюджетные правоотношения, средств из бюджетов бюджетной системы Российской Федерации автономным учреждениям, государственным, муниципальным унитарным предприятиям на осуществление капитальных вложений в объекты государственной, муниципальной собственности на такие юридические лица при планировании и осуществлении ими закупок за счет указанных средств распространяются положения настоящего Федерального закона, регулирующие отношения, указанные в пунктах 1–3 части 1 статьи 1 настоящего Федерального закона. При этом в отношении таких закупок применяются положения настоящего Федерального закона, регулирующие мониторинг закупок, аудит в сфере закупок и контроль в сфере закупок.

5. При предоставлении в соответствии с Бюджетным кодексом Российской Федерации бюджетных инвестиций юридическому лицу, не являющемуся государственным или муниципальным учреждением, государственным или муниципальным унитарным предприятием, в случае реализации инвестиционных проектов по строительству, реконструкции и техническому перевооружению объектов капитального строительства на такое юридическое лицо при осуществлении им закупок за счет указанных средств распространяются положения настоящего Федерального закона, регулирующие деятельность заказчика, в случаях и в пределах, которые определены в соответствии с бюджетным законодательством Российской Федерации в рамках договоров об участии Российской Федерации, субъекта Российской Федерации или муниципального образования в собственности субъекта инвестиций.

6. В случае, если в соответствии с Бюджетным кодексом Российской Федерации или ины-

ми нормативными правовыми актами, регулирующими бюджетные правоотношения, государственными органами, органами управления государственными внебюджетными фондами, органами местного самоуправления, являющиеся государственными или муниципальными заказчиками, свои полномочия на осуществление закупок передают на безвозмездной основе на основании договоров (соглашений) бюджетным учреждениям, автономным учреждениям, государственным, муниципальным унитарным предприятиям, такие учреждения, унитарные предприятия в пределах переданных полномочий осуществляют в лице указанных органов закупки товаров, работ, услуг в соответствии с положениями настоящего Федерального закона, которые регулируют деятельность государственного и муниципального заказчиков.

Глава 2. ПЛАНИРОВАНИЕ

Статья 16. Планирование закупок.

1. Планирование закупок осуществляется исходя из определенных с учетом положений статьи 13 настоящего Федерального закона целей осуществления закупок посредством формирования, утверждения и ведения:

- 1) планов закупок;
- 2) планов-графиков.

2. Особенности планирования закупок в рамках государственного оборонного заказа устанавливаются Федеральным законом от 29 декабря 2012 года № 275-ФЗ «О государственном оборонном заказе».

Статья 17. Планы закупок.

1. Планы закупок формируются заказчиками исходя из целей осуществления закупок, определенных с учетом положений статьи 13 настоящего Федерального закона, а также с учетом установленных статьей 19 настоящего Федерального закона требований к закупаемым заказчиками товарам, работам, услугам (в том числе предельной цены товаров, работ, услуг) и (или) нормативных затрат на обеспечение функций заказчиков.

2. В планы закупок включаются:

1) идентификационный код закупки, определенный в соответствии со статьей 23 настоящего Федерального закона;

2) цель осуществления закупки, определенная с учетом положений статьи 13 настоящего Федерального закона;

3) наименование объекта и (или) наименование объектов закупки и описание таких объекта и (или) объектов закупки с учетом положений статьи 33 настоящего Федерального закона, а также объем закупаемых товара, работы или услуги;

4) объем финансового обеспечения для осуществления закупки;

5) сроки (периодичность) осуществления планируемых закупок;

6) обоснование закупки в соответствии со статьей 18 настоящего Федерального закона;

7) информация о закупках товаров, работ, услуг, которые по причине их технической и (или) технологической сложности, инновационного, высокотехнологичного или специализированного характера способны поставить, выполнить, оказать только поставщики (подрядчики, исполнители), имеющие необходимый уровень квалификации, а также предназначены для проведения научных исследований, экспериментов, изысканий, проектных работ (в том числе архитектурно-строительного проектирования);

8) информация об обязательном общественном обсуждении закупки товара, работы или услуги в соответствии со статьей 20 настоящего Федерального закона.

3. Правительством Российской Федерации, высшими исполнительными органами государственной власти субъектов Российской Федерации, местными администрациями может быть определена дополнительная информация, включаемая в планы закупок для обеспечения соответственно федеральных нужд, нужд субъектов Российской Федерации и муниципальных нужд.

4. Планы закупок формируются на срок, соответствующий сроку действия федерального закона о федеральном бюджете на очередной финансовый год и плановый период, федеральных законов о бюджетах государственных внебюджетных фондов Российской Федерации на очередной финансовый год и плановый период, закона субъекта Российской Федерации о бюджете субъекта Российской Федерации, законов субъекта Российской Федерации о бюджетах территориальных государственных внебюджетных фондов, муниципального правового акта представительного органа муниципального образования о местном бюджете. В планы закупок включается с учетом положений бюджетного законодательства Российской Федерации информация о закупках, осуществление которых планируется по истечении планового периода. В этом случае указанная в части 2 настоящей статьи информация вносится в планы закупок на весь срок планируемых закупок с учетом особенностей, установленных порядком формирования, утверждения и ведения планов закупок, предусмотренным частью 5 настоящей статьи.

5. Порядок формирования, утверждения и ведения планов закупок для обеспечения федеральных нужд, требования к порядку формирования, утверждения и ведения планов закупок для обеспечения нужд субъекта Российской Федерации, муниципальных нужд устанавливаются Правительством Российской Федерации. Порядок формирования, утверждения и ведения планов закупок для обеспечения нужд субъекта Российской Федерации, муниципальных нужд устанавливается соответственно высшим испол-

нительным органом государственной власти субъекта Российской Федерации, местной администрацией с учетом требований, установленных Правительством Российской Федерации. Требования к форме планов закупок и порядок размещения таких планов в единой информационной системе устанавливаются Правительством Российской Федерации.

6. Планы закупок подлежат изменению при необходимости:

1) приведения их в соответствие в связи с изменением определенных с учетом положений статьи 13 настоящего Федерального закона целей осуществления закупок и установленных в соответствии со статьей 19 настоящего Федерального закона требований к закупаемым заказчиками товарам, работам, услугам (в том числе предельной цены товаров, работ, услуг) и (или) нормативных затрат на обеспечение функций государственных органов, органов управления государственными внебюджетными фондами, муниципальных органов;

2) приведения их в соответствие с федеральным законом о внесении изменений в федеральный закон о федеральном бюджете на текущий финансовый год и плановый период, с федеральными законами о внесении изменений в федеральные законы о бюджетах государственных внебюджетных фондов Российской Федерации на текущий финансовый год и плановый период, с законами субъектов Российской Федерации о внесении изменений в законы субъектов Российской Федерации о бюджетах субъектов Российской Федерации на текущий финансовый год (текущий финансовый год и плановый период), законами субъектов Российской Федерации о внесении изменений в законы о бюджетах территориальных государственных внебюджетных фондов и с муниципальными правовыми актами о внесении изменений в муниципальные правовые акты о местных бюджетах на текущий финансовый год (текущий финансовый год и плановый период);

3) реализации федеральных законов, решений, поручений, указаний Президента Российской Федерации, решений, поручений Правительства Российской Федерации, законов субъектов Российской Федерации, решений, поручений высших исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации, муниципальных правовых актов, которые приняты (даны) после утверждения планов закупок и не приводят к изменению объема бюджетных ассигнований, утвержденных законом или решением о бюджете;

4) реализации решения, принятого заказчиком по итогам обязательного общественного обсуждения закупки в соответствии со статьей 20 настоящего Федерального закона;

5) использования в соответствии с законодательством Российской Федерации экономии, полученной при осуществлении закупки;

б) в иных случаях, установленных порядком формирования, утверждения и ведения планов закупок, предусмотренным частью 5 настоящей статьи.

7. План закупок формируется государственным или муниципальным заказчиком в соответствии с требованиями настоящей статьи в процессе составления и рассмотрения проектов бюджетов бюджетной системы Российской Федерации с учетом положений бюджетного законодательства Российской Федерации и утверждается в течение десяти рабочих дней после доведения до государственного или муниципального заказчика объема прав в денежном выражении на принятие и (или) исполнение обязательств в соответствии с бюджетным законодательством Российской Федерации.

8. План закупок формируется бюджетным учреждением в соответствии с требованиями настоящей статьи при планировании финансово-хозяйственной деятельности бюджетного учреждения и утверждается в течение десяти рабочих дней после утверждения плана финансово-хозяйственной деятельности бюджетного учреждения.

9. Утвержденный план закупок подлежит размещению в единой информационной системе в течение трех рабочих дней со дня утверждения или изменения такого плана, за исключением сведений, составляющих государственную тайну.

10. Заказчики также вправе размещать планы закупок на своих сайтах в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» (при их наличии), а также опубликовывать в любых печатных изданиях.

Статья 18. Обоснование закупок.

1. Обоснование закупки осуществляется заказчиком при формировании плана закупок, плана-графика и заключается в установлении соответствия планируемой закупки целям осуществления закупок, определенным с учетом положений статьи 13 настоящего Федерального закона (в том числе решениям, поручениям, указаниям Президента Российской Федерации, решениям, поручениям Правительства Российской Федерации, законам субъектов Российской Федерации, решениям, поручениям высших исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации, муниципальным правовым актам), а также законодательству Российской Федерации и иным нормативным правовым актам о контрактной системе в сфере закупок.

2. При формировании плана закупок обоснованию подлежат объект и (или) объекты закупки исходя из необходимости реализации конкретной цели осуществления закупки, определенной с учетом положений статьи 13 настоящего Федерального закона, и установленных в соответствии со статьей 19 настоящего Феде-

рального закона требований к закупаемым заказчиком товару, работе, услуге (в том числе предельной цены товара, работы, услуги) и (или) нормативных затрат на обеспечение функций государственных органов, органов управления государственными внебюджетными фондами, муниципальных органов.

3. При формировании плана-графика обоснованию подлежат:

1) начальная (максимальная) цена контракта, цена контракта в порядке, установленном статьей 22 настоящего Федерального закона;

2) способ определения поставщика (подрядчика, исполнителя) в соответствии с главой 3 настоящего Федерального закона, в том числе дополнительные требования к участникам закупки.

4. Оценка обоснованности осуществления закупок проводится в ходе мониторинга закупок, аудита в сфере закупок и контроля в сфере закупок в соответствии с настоящим Федеральным законом.

5. По результатам мониторинга закупок, аудита в сфере закупок и контроля в сфере закупок конкретная закупка может быть признана необоснованной.

6. В случае признания планируемой закупки необоснованной органы контроля, указанные в пункте 3 части 1 статьи 99 настоящего Федерального закона, выдают предписания об устранении выявленных нарушений законодательства Российской Федерации и иных нормативных правовых актов о контрактной системе в сфере закупок и привлекают к административной ответственности лиц, виновных в нарушениях требований настоящего Федерального закона, в порядке, установленном Кодексом Российской Федерации об административных правонарушениях.

7. Порядок обоснования закупок и форма такого обоснования устанавливаются Правительством Российской Федерации.

Статья 19. Нормирование в сфере закупок.

1. Под нормированием в сфере закупок понимается установление требований к закупаемым заказчиком товарам, работам, услугам (в том числе предельной цены товаров, работ, услуг) и (или) нормативных затрат на обеспечение функций государственных органов, органов управления государственными внебюджетными фондами, муниципальных органов.

2. Для целей настоящей статьи под требованиями к закупаемым заказчиком товарам, работам, услугам понимаются требования к количеству, качеству, потребительским свойствам и иным характеристикам товаров, работ, услуг, позволяющие обеспечить государственные и муниципальные нужды, но не приводящие к закупкам товаров, работ, услуг, которые имеют избыточные потребительские свойства или явля-

ются предметами роскоши в соответствии с законодательством Российской Федерации.

3. Правительство Российской Федерации устанавливает общие правила нормирования в сфере закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд, в том числе:

1) общие требования к порядку разработки и принятия правовых актов о нормировании в сфере закупок, содержанию указанных актов и обеспечению их исполнения;

2) общие требования к отдельным видам товаров, работ, услуг (в том числе предельные цены товаров, работ, услуг) и (или) нормативные затраты на обеспечение функций заказчиков.

4. Правительство Российской Федерации, высшие исполнительные органы государственной власти субъектов Российской Федерации, местные администрации в соответствии с общими правилами нормирования, предусмотренными частью 3 настоящей статьи, устанавливают правила нормирования в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения соответственно федеральных нужд, нужд субъектов Российской Федерации и муниципальных нужд (далее – правила нормирования), в том числе:

1) требования к порядку разработки и принятия правовых актов о нормировании в сфере закупок, содержанию указанных актов и обеспечению их исполнения;

2) требования к отдельным видам товаров, работ, услуг (в том числе предельные цены товаров, работ, услуг) и (или) нормативные затраты на обеспечение функций заказчиков.

5. Государственные органы, органы управления государственными внебюджетными фондами, Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», муниципальные органы на основании правил нормирования, установленных в соответствии с частью 4 настоящей статьи, утверждают требования к закупаемым ими, их территориальными органами (подразделениями) и подведомственными указанным органам, указанной корпорации казенными учреждениями и бюджетными учреждениями, а также автономными учреждениями и государственными, муниципальными унитарными предприятиями, на которые распространяются положения настоящего Федерального закона, отдельным видам товаров, работ, услуг (в том числе предельные цены товаров, работ, услуг) и (или) нормативные затраты на обеспечение функций указанных органов, указанной корпорации.

6. Правила нормирования, требования к отдельным видам товаров, работ, услуг (в том числе предельные цены товаров, работ, услуг) и (или) нормативные затраты на обеспечение функций государственных органов, органов управления государственными внебюджетными фондами, муниципальных органов подлежат размещению в единой информационной системе.

Статья 20. Обязательное общественное обсуждение закупок.

1. Правительством Российской Федерации устанавливаются случаи проведения обязательного общественного обсуждения закупок и его порядок. Такое обсуждение начинается с даты размещения в единой информационной системе планов закупок, содержащих информацию о закупках, подлежащих обязательному общественному обсуждению, и заканчивается не позднее срока, до истечения которого определение поставщика (подрядчика, исполнителя) может быть отменено заказчиком в соответствии со статьей 36 настоящего Федерального закона.

2. Законодательством субъектов Российской Федерации, муниципальными нормативными правовыми актами в дополнение к случаям, установленным Правительством Российской Федерации в соответствии с частью 1 настоящей статьи, могут быть установлены иные случаи проведения обязательного общественного обсуждения закупок для обеспечения нужд соответственно субъектов Российской Федерации и муниципальных нужд, а также порядок обязательного общественного обсуждения закупок в таких случаях.

3. По результатам обязательного общественного обсуждения закупок в соответствии с частями 1 и 2 настоящей статьи могут быть внесены изменения в планы закупок, планы-графики, документацию о закупках или закупки могут быть отменены.

4. Закупки, подлежащие обязательному общественному обсуждению в соответствии с частями 1 и 2 настоящей статьи, не могут быть осуществлены без проведения такого обсуждения.

Статья 21. Планы-графики.

1. Планы-графики содержат перечень закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд на финансовый год и являются основанием для осуществления закупок.

2. Планы-графики формируются заказчиками в соответствии с планами закупок.

3. В план-график включается следующая информация в отношении каждой закупки:

1) идентификационный код закупки, определенный в соответствии со статьей 23 настоящего Федерального закона;

2) наименование и описание объекта закупки с указанием характеристик такого объекта с учетом положений статьи 33 настоящего Федерального закона, количество поставляемого товара, объем выполняемой работы, оказываемой услуги, планируемые сроки, периодичность поставки товара, выполнения работы или оказания услуги, начальная (максимальная) цена контракта, цена контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), обоснование закупки в соответствии со статьей 18 настоящего Федерального

закона, размер аванса (если предусмотрена выплата аванса), этапы оплаты (если исполнение контракта и его оплата предусмотрены поэтапно);

3) дополнительные требования к участникам закупки (при наличии таких требований) и обоснование таких требований;

4) способ определения поставщика (подрядчика, исполнителя) и обоснование выбора этого способа;

5) дата начала закупки;

6) информация о размере предоставляемых обеспечения соответствующей заявки участника закупки и обеспечения исполнения контракта;

7) информация о применении указанного в части 3 статьи 32 настоящего Федерального закона критерия стоимости жизненного цикла товара или созданного в результате выполнения работы объекта (в случае применения указанного критерия) при определении поставщика (подрядчика, исполнителя);

8) информация о банковском сопровождении контракта в случаях, установленных в соответствии со статьей 35 настоящего Федерального закона.

4. Порядок формирования, утверждения и ведения планов-графиков закупок для обеспечения федеральных нужд устанавливается Правительством Российской Федерации.

5. Порядок формирования, утверждения и ведения планов-графиков закупок для обеспечения нужд субъекта Российской Федерации, муниципальных нужд устанавливается соответственно высшим исполнительным органом государственной власти субъекта Российской Федерации, местной администрацией с учетом требований, установленных Правительством Российской Федерации.

6. Требования к форме планов-графиков и порядок их размещения в единой информационной системе устанавливаются Правительством Российской Федерации.

7. Правительство Российской Федерации, высшие исполнительные органы государственной власти субъектов Российской Федерации, местные администрации вправе определить перечень дополнительной информации, включаемой в планы-графики.

8. Особенности включения в план-график информации о централизованных закупках, совместных конкурсах и совместных аукционах, закупках, при осуществлении которых применяются закрытые способы определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей), а также об отдельных закупках, предусмотренных пунктами 3–5 и 7 части 2 статьи 83, частью 1 статьи 93 и статьей 111 настоящего Федерального закона, могут быть установлены Правительством Российской Федерации.

9. В случае, если установленный с учетом положений бюджетного законодательства Российской Федерации период осуществления за-

купки превышает срок, на который утверждается план-график, в план-график также включаются общее количество поставляемого товара, объем выполняемой работы, оказываемой услуги для обеспечения государственных или муниципальных нужд и сумма, необходимая для их оплаты, на весь срок исполнения контракта по годам, следующим за финансовым годом, на который утвержден план-график.

10. План-график разрабатывается ежегодно на один год и утверждается заказчиком в течение десяти рабочих дней после получения им объема прав в денежном выражении на принятие и (или) исполнение обязательств или утверждения плана финансово-хозяйственной деятельности в соответствии с законодательством Российской Федерации.

11. Заказчики осуществляют закупки в соответствии с информацией, включенной в планы-графики в соответствии с частью 3 настоящей статьи.

Закупки, не предусмотренные планами-графиками, не могут быть осуществлены.

12. Не допускаются размещение в единой информационной системе извещений об осуществлении закупки, документации об осуществлении закупки, направление приглашений принять участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя) закрытым способом, если такие извещения, документация, приглашения содержат информацию, не соответствующую информации, указанной в планах-графиках.

13. План-график подлежит изменению заказчиком в случае внесения изменения в план закупок, а также в следующих случаях:

1) увеличение или уменьшение начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем);

2) изменение до начала закупки срока исполнения контракта, порядка оплаты или размера аванса;

3) изменение даты начала закупки и (или) способа определения поставщика (подрядчика, исполнителя), отмена заказчиком закупки, предусмотренной планом-графиком;

4) реализация решения, принятого заказчиком по итогам проведенного в соответствии со статьей 20 настоящего Федерального закона обязательного общественного обсуждения закупок и не требующего внесения изменения в план закупок;

5) в иных случаях в соответствии с порядком формирования, утверждения и ведения планов-графиков, установленным частями 4 и 5 настоящей статьи.

14. Внесение в соответствии с частью 13 настоящей статьи изменений в план-график по каждому объекту закупки может осуществляться не позднее чем за десять календарных дней до дня размещения в единой информационной

системе извещения об осуществлении соответствующей закупки или направления приглашения принять участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя) закрытым способом.

15. Утвержденный заказчиком план-график и внесенные в него изменения подлежат размещению в единой информационной системе в течение трех рабочих дней с даты утверждения или изменения плана-графика, за исключением сведений, составляющих государственную тайну.

Статья 22. Начальная (максимальная) цена контракта, цена контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем).

1. Начальная (максимальная) цена контракта и в предусмотренных настоящим Федеральным законом случаях цена контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), определяются и обосновываются заказчиком посредством применения следующего метода или нескольких следующих методов:

- 1) метод сопоставимых рыночных цен (анализа рынка);
- 2) нормативный метод;
- 3) тарифный метод;
- 4) проектно-сметный метод;
- 5) затратный метод.

2. Метод сопоставимых рыночных цен (анализа рынка) заключается в установлении начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), на основании информации о рыночных ценах идентичных товаров, работ, услуг, планируемых к закупкам, или при их отсутствии однородных товаров, работ, услуг.

3. При применении метода сопоставимых рыночных цен (анализа рынка) информация о ценах товаров, работ, услуг должна быть получена с учетом сопоставимых с условиями планируемой закупки коммерческих и (или) финансовых условий поставок товаров, выполнения работ, оказания услуг.

4. При применении метода сопоставимых рыночных цен (анализа рынка) заказчик может использовать обоснованные им коэффициенты или индексы для пересчета цен товаров, работ, услуг с учетом различий в характеристиках товаров, коммерческих и (или) финансовых условий поставок товаров, выполнения работ, оказания услуг.

5. В целях применения метода сопоставимых рыночных цен (анализа рынка) могут использоваться общедоступная информация о рыночных ценах товаров, работ, услуг в соответствии с частью 18 настоящей статьи, информация о ценах товаров, работ, услуг, полученная по запросу заказчика у поставщиков (подрядчиков, исполнителей), осуществляющих поставки идентич-

ных товаров, работ, услуг, планируемых к закупкам, или при их отсутствии однородных товаров, работ, услуг, а также информация, полученная в результате размещения запросов цен товаров, работ, услуг в единой информационной системе.

6. Метод сопоставимых рыночных цен (анализа рынка) является приоритетным для определения и обоснования начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем). Использование иных методов допускается в случаях, предусмотренных частями 7–11 настоящей статьи.

7. Нормативный метод заключается в расчете начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), на основе требований к закупаемым товарам, работам, услугам, установленных в соответствии со статьей 19 настоящего Федерального закона в случае, если такие требования предусматривают установление предельных цен товаров, работ, услуг.

8. Тарифный метод применяется заказчиком, если в соответствии с законодательством Российской Федерации цены закупаемых товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд подлежат государственному регулированию или установлены муниципальными правовыми актами. В этом случае начальная (максимальная) цена контракта, цена контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), определяются в соответствии с установленным тарифом (ценой) на товары, работы, услуги.

9. Проектно-сметный метод заключается в определении начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), на:

1) строительство, реконструкцию, капитальный ремонт объекта капитального строительства на основании проектной документации в соответствии с методиками и нормативами (государственными элементами сметными нормами) строительных работ и специальных строительных работ, утвержденными федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере строительства;

2) проведение работ по сохранению объектов культурного наследия (памятников истории и культуры) народов Российской Федерации, за исключением научно-методического руководства, технического и авторского надзора, на основании согласованной в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, проектной документации на проведение работ по сохранению объектов культурного наследия и в соответствии с реставрационными нормами

и правилами, утвержденными федеральным органом исполнительной власти, уполномоченным Правительством Российской Федерации в области государственной охраны объектов культурного наследия.

10. Затратный метод применяется в случае невозможности применения иных методов, предусмотренных пунктами 1–4 части 1 настоящей статьи, или в дополнение к иным методам. Данный метод заключается в определении начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), как суммы произведенных затрат и обычной для определенной сферы деятельности прибыли. При этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на производство или приобретение и (или) реализацию товаров, работ, услуг, затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные затраты.

11. Информация об обычной прибыли для определенной сферы деятельности может быть получена заказчиком исходя из анализа контрактов, размещенных в единой информационной системе, других общедоступных источников информации, в том числе информации информационно-ценовых агентств, общедоступных результатов изучения рынка, а также результатов изучения рынка, проведенного по инициативе заказчика.

12. В случае невозможности применения для определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), методов, указанных в части 1 настоящей статьи, заказчик вправе применить иные методы. В этом случае в обоснование начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), заказчик обязан включить обоснование невозможности применения указанных методов.

13. Идентичными товарами, работами, услугами признаются товары, работы, услуги, имеющие одинаковые характерные для них основные признаки. При определении идентичности товаров незначительные различия во внешнем виде таких товаров могут не учитываться. При определении идентичности работ, услуг учитываются характеристики подрядчика, исполнителя, их деловая репутация на рынке.

14. Однородными товарами признаются товары, которые, не являясь идентичными, имеют сходные характеристики и состоят из схожих компонентов, что позволяет им выполнять одни и те же функции и (или) быть коммерчески взаимозаменяемыми. При определении однородности товаров учитываются их качество, репутация на рынке, страна происхождения.

15. Однородными работами, услугами признаются работы, услуги, которые, не являясь идентичными, имеют сходные характеристики,

что позволяет им быть коммерчески и (или) функционально взаимозаменяемыми. При определении однородности работ, услуг учитываются их качество, репутация на рынке, а также вид работ, услуг, их объем, уникальность и коммерческая взаимозаменяемость.

16. Коммерческие и (или) финансовые условия поставок товаров, выполнения работ, оказания услуг признаются сопоставимыми, если различия между такими условиями не оказывают существенного влияния на соответствующие результаты или эти различия могут быть учтены с применением соответствующих корректировок таких условий.

17. Определение идентичности и однородности товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд, сопоставимости коммерческих и (или) финансовых условий поставок товаров, выполнения работ, оказания услуг осуществляется в соответствии с методическими рекомендациями, предусмотренными частью 20 настоящей статьи.

18. К общедоступной информации о ценах товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд, которая может быть использована для целей определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), относятся:

1) информация о ценах товаров, работ, услуг, содержащаяся в контрактах, которые исполнены и по которым не взыскивались неустойки (штрафы, пени) в связи с неисполнением или ненадлежащим исполнением обязательств, предусмотренных этими контрактами;

2) информация о ценах товаров, работ, услуг, содержащаяся в рекламе, каталогах, описаниях товаров и в других предложениях, обращенных к неопределенному кругу лиц и признаваемых в соответствии с гражданским законодательством публичными офертами;

3) информация о котировках на российских биржах и иностранных биржах;

4) информация о котировках на электронных площадках;

5) данные государственной статистической отчетности о ценах товаров, работ, услуг;

6) информация о ценах товаров, работ, услуг, содержащаяся в официальных источниках информации уполномоченных государственных органов и муниципальных органов в соответствии с законодательством Российской Федерации, законодательством субъектов Российской Федерации, муниципальными нормативными правовыми актами, в официальных источниках информации иностранных государств, международных организаций или иных общедоступных изданиях;

7) информация о рыночной стоимости объектов оценки, определенной в соответствии с законодательством, регулирующим оценочную

деятельность в Российской Федерации, или законодательством иностранных государств;

8) информация информационно-ценовых агентств, общедоступные результаты изучения рынка, а также результаты изучения рынка, проведенного по инициативе заказчика, в том числе на основании контракта, при условии раскрытия методологии расчета цен, иные источники информации.

19. Правительство Российской Федерации вправе установить для отдельных видов, групп товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд исчерпывающий перечень источников информации, которые могут быть использованы для целей определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем).

20. Методические рекомендации по применению методов определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), устанавливаются федеральным органом исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок.

21. Особенности определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), при осуществлении включаемых в состав государственного оборонного заказа закупок товаров, работ, услуг для обеспечения федеральных нужд устанавливаются в соответствии с Федеральным законом от 29 декабря 2012 года N 275-ФЗ «О государственном оборонном заказе».

22. Правительство Российской Федерации вправе определить сферы деятельности, в которых при осуществлении закупок устанавливается порядок определения начальной (максимальной) цены контракта, цены контракта, заключаемого с единственным поставщиком (подрядчиком, исполнителем), и федеральные органы исполнительной власти, Государственную корпорацию по атомной энергии «Росатом», уполномоченные устанавливать такой порядок с учетом положений настоящего Федерального закона.

Статья 23. Идентификационный код закупки, каталог товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд.

1. Идентификационный код закупки указывается в плане закупок, плане-графике, извещении об осуществлении закупки, приглашении принять участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя), осуществляемом закрытым способом, документации о закупке, в контракте, а также в иных документах, предусмотренных настоящим Федеральным законом.

2. Идентификационный код закупки обеспечивает взаимосвязь документов, указанных в

части 1 настоящей статьи, формируется с использованием кода бюджетной классификации, определенного в соответствии с бюджетным законодательством Российской Федерации, кодов общероссийских классификаторов, каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд и может включать в себя иную информацию в порядке, установленном частью 3 настоящей статьи.

3. Порядок формирования идентификационного кода закупки, в том числе его состав и структура в зависимости от целей применения, устанавливается федеральным органом исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок по согласованию с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики и нормативно-правовому регулированию в сфере бюджетной, налоговой, страховой, валютной и банковской деятельности.

4. Наименование объекта закупки в случаях, предусмотренных настоящим Федеральным законом, указывается в соответствии с каталогом товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд.

5. Формирование и ведение в единой информационной системе каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд обеспечиваются федеральным органом исполнительной власти по регулированию контрактной системы в сфере закупок.

6. Порядок формирования и ведения в единой информационной системе каталога товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд, а также правила использования указанного каталога устанавливаются Правительством Российской Федерации.

Глава 3. ОСУЩЕСТВЛЕНИЕ ЗАКУПОК

§ 1. Общие положения

Статья 24. Способы определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей).

1. Заказчики при осуществлении закупок используют конкурентные способы определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей) или осуществляют закупки у единственного поставщика (подрядчика, исполнителя).

2. Конкурентными способами определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей) являются конкурсы (открытый конкурс, конкурс с ограниченным участием, двухэтапный конкурс, закрытый конкурс, закрытый конкурс с ограниченным участием, закрытый двухэтапный конкурс), аукционы (аукцион в электронной форме (далее также – электронный аукцион), закрытый аукцион), запрос котировок, запрос предложений.

3. Под конкурсом понимается способ определения поставщика (подрядчика, исполнителя), при котором победителем признается участник закупки, предложивший лучшие условия исполнения контракта.

4. Под аукционом понимается способ определения поставщика (подрядчика, исполнителя), при котором победителем признается участник закупки, предложивший наименьшую цену контракта.

5. Заказчик выбирает способ определения поставщика (подрядчика, исполнителя) в соответствии с положениями настоящей главы. При этом он не вправе совершать действия, влекущие за собой необоснованное сокращение числа участников закупки.

6. При осуществлении закупки путем проведения конкурса или закрытого аукциона могут выделяться лоты, в отношении которых в извещении о проведении открытого конкурса, конкурса с ограниченным участием или двухэтапного конкурса либо приглашении принять участие в закрытом конкурсе, закрытом конкурсе с ограниченным участием, закрытом двухэтапном конкурсе или закрытом аукционе, в конкурсной документации, документации об аукционе отдельно указываются объект закупки, начальная (максимальная) цена контракта и ее обоснование в соответствии со статьей 22 настоящего Федерального закона, сроки и иные условия поставки товара, выполнения работы или оказания услуги. Участник закупки подает заявку на участие в конкурсе или аукционе в отношении определенного лота. В отношении каждого лота заключается отдельный контракт.

Статья 25. Совместные конкурсы и аукционы.

1. При наличии у двух и более заказчиков потребности в одних и тех же товарах, работах, услугах такие заказчики вправе проводить совместные конкурсы или аукционы. Права, обязанности и ответственность заказчиков при проведении совместных конкурсов или аукционов определяются соглашением сторон, заключенным в соответствии с Гражданским кодексом Российской Федерации и настоящим Федеральным законом. Контракт с победителем либо победителями совместных конкурса или аукциона заключается каждым заказчиком.

2. Организатором совместных конкурса или аукциона выступает один из заказчиков, которому другие заказчики передали на основании соглашения часть своих полномочий на организацию и проведение таких конкурса или аукциона. Указанное соглашение должно содержать:

- 1) информацию о сторонах соглашения;
- 2) информацию об объекте закупки и о предполагаемом объеме закупки, в отношении которой проводится совместный конкурс или совместный аукцион;
- 3) начальную (максимальную) цену контракта или контрактов и обоснование такой цены;

4) права, обязанности и ответственность сторон соглашения;

5) информацию об организаторе совместных конкурса или аукциона, в том числе перечень полномочий, переданных указанному организатору сторонами соглашения;

6) порядок и срок формирования комиссии по осуществлению закупок, регламент работы такой комиссии;

7) порядок и сроки разработки и утверждения документации о закупке;

8) примерные сроки проведения совместных конкурса или аукциона;

9) порядок оплаты расходов, связанных с организацией и проведением совместных конкурса или аукциона;

10) срок действия соглашения;

11) порядок рассмотрения споров;

12) иную информацию, определяющую взаимоотношения сторон соглашения при проведении совместных конкурса или аукциона.

3. Организатор совместных конкурса или аукциона утверждает состав комиссии по осуществлению закупок, в которую включаются представители сторон соглашения пропорционально объему закупок, осуществляемых каждым заказчиком, в общем объеме закупок, если иное не предусмотрено соглашением.

4. Стороны соглашения несут расходы на проведение совместных конкурса или аукциона пропорционально доле начальной (максимальной) цены контракта каждого заказчика в общей сумме начальных (максимальных) цен контрактов, в целях заключения которых проводятся совместные конкурсы или аукцион.

5. Порядок проведения совместных конкурсов и аукционов устанавливается Правительством Российской Федерации.

Статья 26. Централизованные закупки.

1. В целях централизации закупок в соответствии с законодательством Российской Федерации, законодательством субъектов Российской Федерации, муниципальными правовыми актами, за исключением случаев, предусмотренных частями 2 и 3 настоящей статьи, могут быть созданы государственный орган, муниципальный орган, казенное учреждение, уполномоченные на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для заказчиков, или несколько таких органов, казенных учреждений либо полномочия на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для соответствующих заказчиков могут быть возложены на один такой государственный орган, муниципальный орган, одно такое казенное учреждение или несколько государственных органов, муниципальных органов, казенных учреждений из числа существующих. Такие уполномоченные органы, уполномоченные учреждения осуществляют полномочия на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для заказчиков, установленные

решениями о создании таких уполномоченных органов, уполномоченных учреждений или о наделении их указанными полномочиями. Не допускается возлагать на такие уполномоченные органы, уполномоченные учреждения полномочия на обоснование закупок, определение условий контракта, в том числе на определение начальной (максимальной) цены контракта, и подписание контракта. Контракты подписываются заказчиками, для которых были определены поставщики (подрядчики, исполнители).

2. Президентом Российской Федерации, Правительством Российской Федерации полномочия на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для нескольких федеральных органов исполнительной власти, федеральных казенных и бюджетных учреждений, а также полномочия на планирование закупок, определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей), заключение государственных контрактов, их исполнение, в том числе на приемку поставленных товаров, выполненных работ (их результатов), оказанных услуг, обеспечение их оплаты, для нескольких федеральных органов исполнительной власти, федеральных казенных учреждений могут быть возложены на федеральный орган исполнительной власти или федеральное казенное учреждение либо несколько федеральных органов исполнительной власти или федеральных казенных учреждений.

3. Высшим исполнительным органом государственной власти субъекта Российской Федерации, местной администрацией полномочия на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для нескольких органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации, казенных и бюджетных учреждений субъекта Российской Федерации, муниципальных органов, муниципальных казенных и бюджетных учреждений, а также полномочия на планирование закупок, определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей), заключение государственных и муниципальных контрактов, их исполнение, в том числе на приемку поставленных товаров, выполненных работ (их результатов), оказанных услуг, обеспечение их оплаты, для нескольких органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации, казенных учреждений субъекта Российской Федерации могут быть возложены на орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации, казенное учреждение субъекта Российской Федерации, муниципальный орган, муниципальное казенное учреждение или несколько указанных органов, учреждений.

4. Уполномоченные органы, уполномоченные учреждения, на которые возложены полномочия на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для обеспечения нужд субъектов Российской Федерации, вправе осуществлять полномочия уполномоченных органов, уполномоченных учреждений муниципальных

образований на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) на основании соглашений между субъектами Российской Федерации и находящимися на их территориях муниципальными образованиями.

5. Федеральный орган исполнительной власти, орган исполнительной власти субъекта Российской Федерации, орган местного самоуправления обязаны принять решение об осуществлении полномочий заказчика данными органами, их территориальными органами или учреждениями (при осуществлении данными органами функций и полномочий учредителя учреждений) следующими способами:

1) осуществление данными органами полномочий на:

а) определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для соответствующих заказчиков;

б) планирование и осуществление закупок, включая определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей), заключение государственных и муниципальных контрактов, их исполнение, в том числе с возможностью приемки поставленных товаров, выполненных работ (их результатов), оказанных услуг, для соответствующих государственных и муниципальных заказчиков;

2) наделение уполномоченного органа, уполномоченного учреждения или нескольких уполномоченных органов, уполномоченных учреждений полномочиями на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для соответствующих заказчиков;

3) наделение уполномоченного органа или нескольких уполномоченных органов полномочиями на планирование и осуществление закупок, включая определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей), заключение государственных и муниципальных контрактов, их исполнение, в том числе с возможностью приемки поставленных товаров, выполненных работ (их результатов), оказанных услуг, для соответствующих государственных и соответствующих муниципальных заказчиков;

4) осуществление каждым заказчиком своих полномочий самостоятельно.

6. Если условием предоставления из федерального бюджета или бюджетов государственных внебюджетных фондов Российской Федерации межбюджетных трансфертов, имеющих целевое назначение, является централизация закупок, финансовое обеспечение которых частично или полностью осуществляется за счет указанных межбюджетных трансфертов, Правительство Российской Федерации вправе наделить уполномоченный орган, уполномоченное учреждение полномочиями на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для государственных заказчиков, действующих от имени субъекта Российской Федерации, муниципальных заказчиков, соответствующих бюджетных учреждений и (или) уполномоченных органов, уполномоченных учреждений, полно-

мочия которых определены решениями органов государственной власти субъекта Российской Федерации, органов местного самоуправления.

7. Если условием предоставления из бюджета субъекта Российской Федерации межбюджетных трансфертов, имеющих целевое назначение, является централизация закупок, финансовое обеспечение которых частично или полностью осуществляется за счет указанных межбюджетных трансфертов, высший исполнительный орган государственной власти субъекта Российской Федерации вправе наделить уполномоченный орган, уполномоченное учреждение полномочиями на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для муниципальных заказчиков, муниципальных бюджетных учреждений и (или) уполномоченных органов, уполномоченных учреждений, действующих от имени субъекта Российской Федерации, муниципальных заказчиков, соответствующих бюджетных учреждений и (или) уполномоченных органов, уполномоченных учреждений, полномочия которых определены решениями органов местного самоуправления.

8. Уполномоченный орган, уполномоченное учреждение субъекта Российской Федерации, муниципального образования, осуществляющие полномочия на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей), на основании соглашения между субъектом Российской Федерации и муниципальным образованием вправе осуществлять полномочия уполномоченных органов, уполномоченных учреждений соответствующего субъекта Российской Федерации, муниципального образования на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для государственных заказчиков, действующих от имени субъекта Российской Федерации, бюджетных учреждений субъекта Российской Федерации, муниципальных заказчиков, муниципальных бюджетных учреждений.

9. Уполномоченные органы, уполномоченные учреждения, полномочия которых определены решениями органов местного самоуправления муниципального района, городского округа, вправе осуществлять полномочия на определение поставщиков (подрядчиков, исполнителей) для отдельных муниципальных заказчиков, действующих от имени поселений, бюджетных учреждений поселений и (или) уполномоченных органов, уполномоченных учреждений, полномочия которых определены указанными в частях 3 и 5 настоящей статьи решениями органов местного самоуправления поселений, на основании соглашений между муниципальным районом, городским округом и входящими в их состав поселениями.

10. Порядок взаимодействия заказчиков с уполномоченными органами, уполномоченными учреждениями определяется решениями о создании таких органов, учреждений либо решениями о наделении их полномочиями в соответствии с настоящей статьей.

11. К деятельности уполномоченных органов, уполномоченных учреждений в пределах полномочий, установленных решениями о создании таких органов, учреждений либо решениями о наделении их полномочиями в соответствии с настоящей статьей, применяются положения настоящего Федерального закона, которые регламентируют права и обязанности заказчика, а также контроль в сфере закупок, мониторинг закупок и аудит в сфере закупок.

Статья 27. Участие в определении поставщиков (подрядчиков, исполнителей).

1. Участие в определении поставщиков (подрядчиков, исполнителей) может быть ограничено только в случаях, предусмотренных настоящей Федеральным законом.

2. В случае, если заказчиком принято решение об ограничении участия в определении поставщика (подрядчика, исполнителя), информация о таком ограничении с обоснованием его причин должна быть указана в извещении об осуществлении закупки.

3. Участники закупки имеют право выступать в отношениях, связанных с осуществлением закупки, как непосредственно, так и через своих представителей. Полномочия представителей участников закупки подтверждаются доверенностью, выданной и оформленной в соответствии с гражданским законодательством.

4. Преимущества в соответствии со статьями 28–30 настоящего Федерального закона предоставляются при осуществлении закупок:

- 1) учреждениям и предприятиям уголовно-исполнительной системы;
- 2) организациям инвалидов;
- 3) субъектам малого предпринимательства;
- 4) социально ориентированным некоммерческим организациям.

Статья 28. Участие учреждений и предприятий уголовно-исполнительной системы в закупках.

1. Учреждениям и предприятиям уголовно-исполнительной системы, являющимся участниками закупок, предоставляются преимущества, указанные в части 2 настоящей статьи.

2. При определении поставщиков (подрядчиков, исполнителей), за исключением случая, если закупки осуществляются у единственного поставщика (подрядчика, исполнителя), заказчик обязан предоставлять учреждениям и предприятиям уголовно-исполнительной системы преимущества в отношении предлагаемой ими цены контракта в размере до пятнадцати процентов в установленном Правительством Российской Федерации порядке и в соответствии с утвержденными Правительством Российской Федерации перечнями товаров, работ, услуг. Информация о предоставлении таких преимуществ должна быть указана заказчиком в извещениях об осуществлении закупок и документации о закупках в отношении товаров, работ,

услуг, включенных в указанные перечни. В случае, если победителем определения поставщика (подрядчика, исполнителя) признано учреждение или предприятие уголовно-исполнительной системы, контракт по требованию победителя заключается по предложенной им цене с учетом преимущества в отношении цены контракта, но не выше начальной (максимальной) цены контракта, указанной в извещении об осуществлении закупки.

Статья 29. Участие организаций инвалидов в закупках.

1. Организациям инвалидов, являющимся участниками закупок, предоставляются преимущества, указанные в части 3 настоящей статьи.

2. Действие настоящей статьи распространяется на общероссийские общественные организации инвалидов (в том числе созданные как союзы общественных организаций инвалидов), среди членов которых инвалиды и их законные представители составляют не менее чем восемьдесят процентов, и на организации, уставный (складочный) капитал которых полностью состоит из вкладов общероссийских общественных организаций инвалидов и среднесписочная численность инвалидов в которых по отношению к другим работникам составляет не менее чем пятьдесят процентов, а доля оплаты труда инвалидов в фонде оплаты труда — не менее чем двадцать пять процентов.

3. При определении поставщиков (подрядчиков, исполнителей), за исключением случая, если закупки осуществляются у единственного поставщика (подрядчика, исполнителя), заказчик обязан предоставлять преимущества организациям инвалидов в отношении предлагаемой ими цены контракта в размере до пятнадцати процентов в установленном Правительством Российской Федерации порядке и в соответствии с утвержденными Правительством Российской Федерации перечнями товаров, работ, услуг. Информация о предоставлении таких преимуществ должна быть указана заказчиком в извещении об осуществлении закупок и документации о закупках в отношении товаров, работ, услуг, включенных в указанные перечни. В случае, если победителем определения поставщика (подрядчика, исполнителя) признана организация инвалидов, контракт по требованию победителя заключается по предложенной им цене с учетом преимущества в отношении цены контракта, но не выше начальной (максимальной) цены контракта, указанной в извещении об осуществлении закупки.

Статья 30. Участие субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций в закупках.

1. Заказчики, за исключением случаев осуществления закупок товаров, работ, услуг для обеспечения обороны страны и безопасности

государства и закупок работ в области использования атомной энергии, обязаны осуществлять с учетом положений части 5 настоящей статьи закупки у субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций в размере не менее чем пятнадцать процентов совокупного годового объема закупок, предусмотренного планом-графиком. При этом начальная (максимальная) цена контракта не должна превышать двадцать миллионов рублей. Такие закупки осуществляются путем проведения открытых конкурсов, конкурсов с ограниченным участием, двухэтапных конкурсов, электронных аукционов, запросов котировок, запросов предложений, в которых участниками закупок являются только субъекты малого предпринимательства, социально ориентированные некоммерческие организации. Заказчики вправе осуществлять закупки для обеспечения обороны страны и безопасности государства и закупки работ в области использования атомной энергии у субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций.

2. Действие настоящей статьи распространяется на социально ориентированные некоммерческие организации (за исключением социально ориентированных некоммерческих организаций, учредителями которых являются Российская Федерация, субъекты Российской Федерации или муниципальные образования), осуществляющие в соответствии с учредительными документами виды деятельности, предусмотренные пунктом 1 статьи 31.1 Федерального закона от 12 января 1996 года N 7-ФЗ «О некоммерческих организациях».

3. При определении поставщиков (подрядчиков, исполнителей) способами, указанными в части 1 настоящей статьи, в извещениях об осуществлении закупок устанавливается ограничение в отношении участников закупок, которыми могут быть только субъекты малого предпринимательства, социально ориентированные некоммерческие организации. В этом случае участники закупок обязаны декларировать в заявках на участие в закупках свою принадлежность к субъектам малого предпринимательства или социально ориентированным некоммерческим организациям.

4. В случае признания не состоявшимся определения поставщиков (подрядчиков, исполнителей) в порядке, установленном настоящим Федеральным законом, заказчик вправе отменить указанное в части 3 настоящей статьи ограничение и осуществить закупки на общих основаниях. При этом количество товара, объем работы или услуги, являющихся объектом закупки, учитываются в совокупном годовом объеме закупок, указанном в части 1 настоящей статьи. По итогам года заказчик обязан составить отчет об объеме закупок у субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных не-

коммерческих организаций, предусмотренных частью 2 настоящей статьи, и до 1 апреля года, следующего за отчетным годом, разместить такой отчет в единой информационной системе. В такой отчет заказчик включает информацию о заключенных контрактах с субъектами малого предпринимательства, социально ориентированными некоммерческими организациями, а также информацию о несостоявшемся определении поставщиков (подрядчиков, исполнителей) с участием субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций.

5. Заказчик при определении поставщика (подрядчика, исполнителя) вправе установить в извещении об осуществлении закупки требование к поставщику (подрядчику, исполнителю), не являющемуся субъектом малого предпринимательства или социально ориентированной некоммерческой организацией, о привлечении к исполнению контракта субподрядчиков, соисполнителей из числа субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций. При этом количество товаров, объем работ, объем услуг, соответственно к поставкам, выполнению, оказанию которых привлекались такие субподрядчики, соисполнители, учитываются в совокупном годовом объеме закупок, указанном в части 1 настоящей статьи, и включаются в отчет, указанный в части 4 настоящей статьи.

6. Условие о привлечении к исполнению контрактов субподрядчиков, соисполнителей из числа субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций в случае, предусмотренном частью 5 настоящей статьи, включается в контракты. В контракты также должно быть включено обязательное условие о гражданско-правовой ответственности поставщиков (подрядчиков, исполнителей) за неисполнение условия о привлечении к исполнению контрактов субподрядчиков, соисполнителей из числа субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций.

7. Типовые условия контрактов, предусматривающих привлечение к исполнению контрактов субподрядчиков, соисполнителей из числа субъектов малого предпринимательства, социально ориентированных некоммерческих организаций могут устанавливаться Правительством Российской Федерации.

Статья 31. Требования к участникам закупки.

1. При осуществлении закупки заказчик устанавливает следующие единые требования к участникам закупки:

1) соответствие требованиям, установленным в соответствии с законодательством Российской Федерации к лицам, осуществляющим поставку товара, выполнение работы, оказание услуги, являющихся объектом закупки;

2) правомочность участника закупки заключать контракт;

3) непроведение ликвидации участника закупки — юридического лица и отсутствие решения арбитражного суда о признании участника закупки — юридического лица или индивидуального предпринимателя несостоятельным (банкротом) и об открытии конкурсного производства;

4) неприостановление деятельности участника закупки в порядке, установленном Кодексом Российской Федерации об административных правонарушениях, на дату подачи заявки на участие в закупке;

5) отсутствие у участника закупки недоимки по налогам, сборам, задолженности по иным обязательным платежам в бюджеты бюджетной системы Российской Федерации (за исключением сумм, на которые предоставлены отсрочка, рассрочка, инвестиционный налоговый кредит в соответствии с законодательством Российской Федерации о налогах и сборах, которые реструктурированы в соответствии с законодательством Российской Федерации, по которым имеется вступившее в законную силу решение суда о признании обязанности заявителя по уплате этих сумм исполненной или которые признаны безнадежными к взысканию в соответствии с законодательством Российской Федерации о налогах и сборах) за прошедший календарный год, размер которых превышает двадцать пять процентов балансовой стоимости активов участника закупки, по данным бухгалтерской отчетности за последний отчетный период. Участник закупки считается соответствующим установленному требованию в случае, если им в установленном порядке подано заявление об обжаловании указанных недоимки, задолженности и решение по такому заявлению на дату рассмотрения заявки на участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя) не принято;

6) отсутствие в предусмотренном настоящим Федеральным законом реестре недобросовестных поставщиков (подрядчиков, исполнителей) информации об участнике закупки — юридическом лице, в том числе информации об учредителях, о членах коллегиального исполнительного органа, лице, исполняющем функции единоличного исполнительного органа участника закупки;

7) отсутствие у участника закупки — физического лица либо у руководителя, членов коллегиального исполнительного органа или главного бухгалтера юридического лица — участника закупки судимости за преступления в сфере экономики (за исключением лиц, у которых такая судимость погашена или снята), а также неприменение в отношении указанных физических лиц наказания в виде лишения права занимать определенные должности или заниматься определенной деятельностью, которые связа-

ны с поставкой товара, выполнением работы, оказанием услуги, являющихся объектом осуществляемой закупки, и административного наказания в виде дисквалификации;

8) обладание участником закупки исключительными правами на результаты интеллектуальной деятельности, если в связи с исполнением контракта заказчик приобретает права на такие результаты, за исключением случаев заключения контрактов на создание произведений литературы или искусства, исполнения, на финансирование проката или показа национального фильма.

2. Правительство Российской Федерации вправе устанавливать к участникам закупок отдельных видов товаров, работ, услуг, закупки которых осуществляются путем проведения конкурсов с ограниченным участием, двухэтапных конкурсов, закрытых конкурсов с ограниченным участием, закрытых двухэтапных конкурсов или аукционов, дополнительные требования, в том числе к наличию:

1) финансовых ресурсов для исполнения контракта;

2) на праве собственности или ином законном основании оборудования и других материальных ресурсов для исполнения контракта;

3) опыта работы, связанного с предметом контракта, и деловой репутации;

4) необходимого количества специалистов и иных работников определенного уровня квалификации для исполнения контракта.

3. Перечень документов, которые подтверждают соответствие участников закупок дополнительным требованиям, указанным в части 2 настоящей статьи, устанавливается Правительством Российской Федерации.

4. В случае установления Правительством Российской Федерации в соответствии с частью 2 настоящей статьи дополнительных требований к участникам закупок заказчики при определении поставщиков (подрядчиков, исполнителей) обязаны устанавливать такие дополнительные требования.

5. Информация об установленных заказчиком единых требованиях и дополнительных требованиях в соответствии с частями 1 и 2 настоящей статьи указывается в извещении об осуществлении закупки и документации о закупке.

6. Заказчики не вправе устанавливать требования к участникам закупок в нарушение требований настоящего Федерального закона.

7. Указанные в настоящей статье требования предъявляются в равной мере ко всем участникам закупок.

8. Комиссия по осуществлению закупок проверяет соответствие участников закупок требованиям, указанным в пунктах 1, 2 и 6 части 1 настоящей статьи, и в отношении отдельных видов закупок товаров, работ, услуг требованиям, установленным в соответствии с частью 2 настоящей статьи, если такие требования установле-

ны Правительством Российской Федерации, а также вправе проверять соответствие участников закупок требованиям, указанным в пунктах 3–5, 7 и 8 части 1 настоящей статьи. Комиссия по осуществлению закупок не вправе возлагать на участников закупок обязанность подтверждать соответствие указанным требованиям, за исключением случаев, если указанные требования установлены Правительством Российской Федерации в соответствии с частью 2 настоящей статьи.

9. Отстранение участника закупки от участия в определении поставщика (подрядчика, исполнителя) или отказ от заключения контракта с победителем определения поставщика (подрядчика, исполнителя) осуществляется в любой момент до заключения контракта, если заказчик или комиссия по осуществлению закупок обнаружит, что участник закупки не соответствует требованиям, указанным в частях 1 и 2 настоящей статьи, или предоставил недостоверную информацию в отношении своего соответствия указанным требованиям.

10. При осуществлении закупок лекарственных препаратов, которые включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в дополнение к основанию, предусмотренному частью 9 настоящей статьи, отстранение участника закупки от участия в определении поставщика (подрядчика, исполнителя) или отказ от заключения контракта с победителем определения поставщика (подрядчика, исполнителя) осуществляется в любой момент до заключения контракта, если заказчик или комиссия по осуществлению закупок обнаружит, что:

1) предельная отпускная цена лекарственных препаратов, предлагаемых таким участником закупки, не зарегистрирована;

2) предлагаемая таким участником закупки цена закупаемых лекарственных препаратов превышает их предельную отпускную цену и от снижения предлагаемой цены при заключении контракта участник закупки отказывается.

11. В случае отказа заказчика от заключения контракта с победителем определения поставщика (подрядчика, исполнителя) по основаниям, предусмотренным частями 9 и 10 настоящей статьи, заказчик не позднее одного рабочего дня, следующего за днем установления факта, являющегося основанием для такого отказа, составляет и размещает в единой информационной системе протокол об отказе от заключения контракта, содержащий информацию о месте и времени его составления, о лице, с которым заказчик отказывается заключить контракт, о факте, являющемся основанием для такого отказа, а также реквизиты документов, подтверждающих этот факт. Указанный протокол в течение двух рабочих дней с даты его подписания направляется заказчиком данному победителю.

12. Решение об отстранении участника закупки от участия в определении поставщика

(подрядчика, исполнителя) или отказ от заключения контракта с победителем определения поставщика (подрядчика, исполнителя) могут быть обжалованы таким участником или таким победителем в установленном настоящим Федеральным законом порядке.

Статья 32. Оценка заявок, окончательных предложений участников закупки и критерии этой оценки.

1. Для оценки заявок, окончательных предложений участников закупки заказчик в документации о закупке устанавливает следующие критерии:

- 1) цена контракта;
- 2) расходы на эксплуатацию и ремонт товаров, использование результатов работ;
- 3) качественные, функциональные и экологические характеристики объекта закупки;
- 4) квалификация участников закупки, в том числе наличие у них финансовых ресурсов, на праве собственности или ином законном основании оборудования и других материальных ресурсов, опыта работы, связанного с предметом контракта, и деловой репутации, специалистов и иных работников определенного уровня квалификации.

2. При проведении запроса предложений заказчик вправе не применять предусмотренные частью 1 настоящей статьи критерии, вправе устанавливать по своему усмотрению не предусмотренные частью 1 настоящей статьи критерии оценки заявок, окончательных предложений, их величины значимости, а также вправе не применять установленные частью 6 настоящей статьи величины значимости критериев.

3. В случаях, предусмотренных в соответствии с частью 16 статьи 34 настоящего Федерального закона, а также в иных установленных Правительством Российской Федерации случаях для оценки заявок участников закупки заказчик в документации о закупке вместо критериев, указанных в пунктах 1 и 2 части 1 настоящей статьи, вправе устанавливать в качестве критерия стоимость жизненного цикла товара или созданного в результате выполнения работы объекта. Критерий стоимости жизненного цикла товара или созданного в результате выполнения работы объекта включает в себя расходы на закупку товара или выполнение работы, последующие обслуживание, эксплуатацию в течение срока их службы, ремонт, утилизацию поставленного товара или созданного в результате выполнения работы объекта. Расчет стоимости жизненного цикла товара или созданного в результате выполнения работы объекта производится с учетом методических рекомендаций, предусмотренных частью 20 статьи 22 настоящего Федерального закона.

4. В документации о закупке заказчик обязан указать используемые при определении поставщика (подрядчика, исполнителя) критерии и их

величины значимости. При этом количество используемых при определении поставщика (подрядчика, исполнителя) критериев, за исключением случаев проведения аукциона, должно быть не менее чем два, одним из которых является цена контракта. Не указанные в документации о закупке критерии и их величины значимости не могут применяться для целей оценки заявок.

5. Сумма величин значимости всех критериев, предусмотренных настоящей статьей, составляет сто процентов. Величина значимости критерия, указанного в пункте 2 части 1 настоящей статьи, не должна превышать величину значимости критерия, указанного в пункте 1 части 1 настоящей статьи.

6. Сумма величин значимости критериев, указанных в пунктах 1 и 2 части 1 настоящей статьи, при определении поставщиков (подрядчиков, исполнителей) в целях заключения контрактов на исполнения (как результат интеллектуальной деятельности), а также на финансирование проката или показа национального фильма, на выполнение научно-исследовательских, опытно-конструкторских или технологических работ должна составлять не менее чем двадцать процентов суммы величин значимости всех критериев. В случае, если при заключении таких контрактов критерий, указанный в пункте 2 части 1 настоящей статьи, не используется, величина значимости критерия, указанного в пункте 1 части 1 настоящей статьи, должна составлять не менее чем двадцать процентов суммы величин значимости всех критериев. Величина значимости критерия, указанного в пункте 1 части 1 настоящей статьи, при определении исполнителей в целях заключения контракта на создание произведения литературы или искусства может быть снижена до нуля процентов суммы величин значимости всех критериев.

7. Положения настоящего Федерального закона, касающиеся произведений литературы и искусства, применяются в отношении:

- 1) литературных произведений;
- 2) драматических и музыкально-драматических произведений, сценарных произведений;
- 3) хореографических произведений и пантомимы;
- 4) музыкальных произведений с текстом или без текста;
- 5) аудиовизуальных произведений;
- 6) произведений живописи, скульптуры, графики, дизайна, графических рассказов, комиксов и других произведений изобразительного искусства;
- 7) произведений декоративно-прикладного и сценографического искусства;

8) произведений архитектуры, градостроительства и садово-паркового искусства (внешний и внутренний облик объекта, его пространственная, планировочная и функциональная организация, зафиксированные в виде схем или

макетов либо описанные иным способом, кроме проектной документации);

9) фотографических произведений и произведений, полученных способами, аналогичными фотографии;

10) производных произведений;

11) составных произведений (кроме баз данных), представляющих собой по подбору или расположению материалов результат творческого труда.

8. Порядок оценки заявок, окончательных предложений участников закупки, в том числе предельные величины значимости каждого критерия, устанавливается Правительством Российской Федерации. Заказчик для целей оценки заявок, окончательных предложений участников закупки в случае, если в соответствии с законодательством Российской Федерации установлены фиксированные государством цены (тарифы) на товары, работы, услуги, вправе не использовать критерии, указанные в пунктах 1 и 2 части 1 настоящей статьи.

9. Не допускается использование заказчиком не предусмотренных настоящей статьей критериев или их величин значимости, установленных частью 6 настоящей статьи и в соответствии с частью 8 настоящей статьи, за исключением случая, предусмотренного частью 2 настоящей статьи. В случае невыполнения заказчиком требования настоящей части определение поставщика (подрядчика, исполнителя) может быть признано недействительным по иску участника или участников закупки.

Статья 33. Правила описания объекта закупки.

1. Заказчик при описании в документации о закупке объекта закупки должен руководствоваться следующими правилами:

1) описание объекта закупки должно носить объективный характер. В описании объекта закупки указываются функциональные, технические и качественные характеристики, эксплуатационные характеристики объекта закупки (при необходимости). В описании объекта закупки не должны включаться требования или указания в отношении товарных знаков, знаков обслуживания, фирменных наименований, патентов, полезных моделей, промышленных образцов, наименование места происхождения товара или наименование производителя, а также требования к товарам, информации, работам, услугам при условии, что такие требования влекут за собой ограничение количества участников закупки, за исключением случаев, если не имеется другого способа, обеспечивающего более точное и четкое описание характеристик объекта закупки. Конкурсная документация может содержать указание на товарные знаки в случае, если при выполнении работ, оказании услуг предполагается использовать товары, поставки которых не являются предметом контракта. При этом обязательным условием является включение в опи-

сание объекта закупки слов «или эквивалент», за исключением случаев несовместимости товаров, на которых размещаются другие товарные знаки, и необходимости обеспечения взаимодействия таких товаров с товарами, используемыми заказчиком, а также случаев закупок запасных частей и расходных материалов к машинам и оборудованию, используемым заказчиком, в соответствии с технической документацией на указанные машины и оборудование;

2) использование, если это возможно, при составлении описания объекта закупки стандартных показателей, требований, условных обозначений и терминологии, касающихся технических и качественных характеристик объекта закупки, установленных в соответствии с техническими регламентами, стандартами и иными требованиями, предусмотренными законодательством Российской Федерации о техническом регулировании. Если заказчиком при описании объекта закупки не используются такие стандартные показатели, требования, условные обозначения и терминология, в документации о закупке должно содержаться обоснование необходимости использования других показателей, требований, обозначений и терминологии;

3) описание объекта закупки может включать в себя спецификации, планы, чертежи, эскизы, фотографии, результаты работы, тестирования, требования, в том числе в отношении проведения испытаний, методов испытаний, упаковки в соответствии с требованиями Гражданского кодекса Российской Федерации, маркировки, этикеток, подтверждения соответствия, процессов и методов производства в соответствии с требованиями технических регламентов, стандартов, технических условий, а также в отношении условных обозначений и терминологии;

4) документация о закупке должна содержать изображение поставляемого товара, позволяющее его идентифицировать и подготовить заявку, окончательное предложение, если в такой документации содержится требование о соответствии поставляемого товара изображению товара, на поставку которого заключается контракт;

5) документация о закупке должна содержать информацию о месте, датах начала и окончания, порядке и графике осмотра участниками закупки образца или макета товара, на поставку которого заключается контракт, если в такой документации содержится требование о соответствии поставляемого товара образцу или макету товара, на поставку которого заключается контракт;

6) документация о закупке должна содержать указание на международные непатентованные наименования лекарственных средств или при отсутствии таких наименований химические, группировочные наименования, если объектом закупки являются лекарственные средства. За-

казчик при осуществлении закупки лекарственных средств, входящих в перечень лекарственных средств, закупка которых осуществляется в соответствии с их торговыми наименованиями, а также при осуществлении закупки лекарственных препаратов в соответствии с пунктом 7 части 2 статьи 83 настоящего Федерального закона вправе указывать торговые наименования этих лекарственных средств. Указанный перечень и порядок его формирования утверждаются Правительством Российской Федерации. В случае, если объектом закупки являются лекарственные средства, предметом одного контракта (одного лота) не могут быть лекарственные средства с различными международными непатентованными наименованиями или при отсутствии таких наименований с химическими, группировочными наименованиями при условии, что начальная (максимальная) цена контракта (цена лота) превышает предельное значение, установленное Правительством Российской Федерации, а также лекарственные средства с международными непатентованными наименованиями (при отсутствии таких наименований с химическими, группировочными наименованиями) и торговыми наименованиями;

7) поставляемый товар должен быть новым товаром (товаром, который не был в употреблении, в ремонте, в том числе который не был восстановлен, у которого не была осуществлена замена составных частей, не были восстановлены потребительские свойства) в случае, если иное не предусмотрено описанием объекта закупки.

2. Документация о закупке в соответствии с требованиями, указанными в части 1 настоящей статьи, должна содержать показатели, позволяющие определить соответствие закупаемых товара, работы, услуги потребностям заказчика. При этом указываются максимальные и (или) минимальные значения таких показателей, а также значения показателей, которые не могут изменяться.

3. Не допускается включение в документацию о закупке (в том числе в форме требований к качеству, техническим характеристикам товара, работы или услуги, требований к функциональным характеристикам (потребительским свойствам) товара) требований к производителю товара, к участнику закупки (в том числе требования к квалификации участника закупки, включая наличие опыта работы), а также требования к деловой репутации участника закупки, требования к наличию у него производственных мощностей, технологического оборудования, трудовых, финансовых и других ресурсов, необходимых для производства товара, поставка которого является предметом контракта, для выполнения работы или оказания услуги, являющихся предметом контракта, за исключением случаев, если возможность установления таких требований к участнику закупки предусмотрена настоящим Федеральным законом.

4. Требования к гарантийному сроку товара, работы, услуги и (или) объему предоставления гарантий их качества, к гарантийному обслуживанию товара, к расходам на эксплуатацию товара, к обязательности осуществления монтажа и наладки товара, к обучению лиц, осуществляющих использование и обслуживание товара, устанавливаются заказчиком при необходимости. В случае определения поставщика машин и оборудования заказчик устанавливает в документации о закупке требования к гарантийному сроку товара и (или) объему предоставления гарантий его качества, к гарантийному обслуживанию товара, к расходам на обслуживание товара в течение гарантийного срока, а также к осуществлению монтажа и наладки товара, если это предусмотрено технической документацией на товар. В случае определения поставщика новых машин и оборудования заказчик устанавливает в документации о закупке требования к предоставлению гарантии производителя и (или) поставщика данного товара и к сроку действия такой гарантии. Предоставление такой гарантии осуществляется вместе с данным товаром.

5. Особенности описания отдельных видов объектов закупок могут устанавливаться Правительством Российской Федерации.

6. Особенности описания объектов закупок по государственному оборонному заказу могут устанавливаться Федеральным законом от 29 декабря 2012 года № 275-ФЗ «О государственном оборонном заказе».

Статья 34. Контракт.

1. Контракт заключается на условиях, предусмотренных извещением об осуществлении закупки или приглашением принять участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя), документацией о закупке, заявкой, окончательным предложением участника закупки, с которым заключается контракт, за исключением случаев, в которых в соответствии с настоящим Федеральным законом извещение об осуществлении закупки или приглашение принять участие в определении поставщика (подрядчика, исполнителя), документация о закупке, заявка, окончательное предложение не предусмотрены.

2. При заключении контракта указывается, что цена контракта является твердой и определяется на весь срок исполнения контракта, а в случаях, установленных Правительством Российской Федерации, указываются ориентировочное значение цены контракта либо формула цены и максимальное значение цены контракта, установленные заказчиком в документации о закупке. При заключении и исполнении контракта изменение его условий не допускается, за исключением случаев, предусмотренных настоящей статьей и статьей 95 настоящего Федерального закона.

3. Особенности определения цены государственного контракта на поставку товара, выполнение работы, оказание услуги по государственному оборонному заказу с учетом требований, предусмотренных частью 2 настоящей статьи, могут устанавливаться Федеральным законом от 29 декабря 2012 года N 275-ФЗ «О государственном оборонном заказе».

4. В контракт включается обязательное условие об ответственности заказчика и поставщика (подрядчика, исполнителя) за неисполнение или ненадлежащее исполнение обязательств, предусмотренных контрактом.

5. В случае просрочки исполнения заказчиком обязательств, предусмотренных контрактом, а также в иных случаях ненадлежащего исполнения заказчиком обязательств, предусмотренных контрактом, поставщик (подрядчик, исполнитель) вправе потребовать уплаты неустоек (штрафов, пеней). Пени начисляются за каждый день просрочки исполнения обязательства, предусмотренного контрактом, начиная со дня, следующего после дня истечения установленного контрактом срока исполнения обязательства. Такая пеня устанавливается контрактом в размере одной трехсотой действующей на дату уплаты пеней ставки рефинансирования Центрального банка Российской Федерации от не уплаченной в срок суммы. Штрафы начисляются за ненадлежащее исполнение заказчиком обязательств, предусмотренных контрактом, за исключением просрочки исполнения обязательств, предусмотренных контрактом. Размер штрафа устанавливается контрактом в виде фиксированной суммы, определенной в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

6. В случае просрочки исполнения поставщиком (подрядчиком, исполнителем) обязательств (в том числе гарантийного обязательства), предусмотренных контрактом, а также в иных случаях ненадлежащего исполнения поставщиком (подрядчиком, исполнителем) обязательств, предусмотренных контрактом, заказчик направляет поставщику (подрядчику, исполнителю) требование об уплате неустоек (штрафов, пеней).

7. Пени начисляются за каждый день просрочки исполнения поставщиком (подрядчиком, исполнителем) обязательства, предусмотренного контрактом, начиная со дня, следующего после дня истечения установленного контрактом срока исполнения обязательства, и устанавливается контрактом в размере, определенном в порядке, установленном Правительством Рос-

сийской Федерации, но не менее чем одна трехсотая действующей на дату уплаты пени ставки рефинансирования Центрального банка Российской Федерации от цены контракта, уменьшенной на сумму, пропорциональную объему обязательств, предусмотренных контрактом и фактически исполненных поставщиком (подрядчиком, исполнителем).

8. Штрафы начисляются за ненадлежащее исполнение поставщиком (подрядчиком, исполнителем) обязательств, предусмотренных контрактом, за исключением просрочки исполнения поставщиком (подрядчиком, исполнителем) обязательств (в том числе гарантийного обязательства), предусмотренных контрактом. Размер штрафа устанавливается контрактом в виде фиксированной суммы, определенной в порядке, установленном Правительством РФ.

9. Сторона освобождается от уплаты неустойки (штрафа, пени), если докажет, что неисполнение или ненадлежащее исполнение обязательства, предусмотренного контрактом, произошло вследствие непреодолимой силы или по вине другой стороны.

10. Допускается заключение контрактов на поставки технических средств реабилитации инвалидов, создание нескольких произведений литературы или искусства, выполнение научно-исследовательских работ либо оказание услуг в сфере образования или услуг по санаторно-курортному лечению и оздоровлению, услуг по организации отдыха детей и их оздоровления, в том числе по предоставлению путевок, с несколькими участниками закупки. При этом право заключения контракта с несколькими участниками закупки устанавливается заказчиком в документации о закупке.

11. Для осуществления заказчиками закупок федеральные органы исполнительной власти, Государственная корпорация по атомной энергии «Росатом», осуществляющие нормативно-правовое регулирование в соответствующей сфере деятельности, разрабатывают и утверждают типовые контракты, типовые условия контрактов, которые размещаются в единой информационной системе и составляют библиотеку типовых контрактов, типовых условий контрактов. Порядок разработки типовых контрактов, типовых условий контрактов, а также случаи и условия их применения устанавливаются Правительством Российской Федерации.

12. Если контракт заключается на срок более чем три года и цена контракта составляет более чем сто миллионов рублей, контракт должен включать в себя график исполнения контракта.

Продолжение следует

ГОРЯЧАЯ ЛИНИЯ «ШАГИ»

8 800 200 5555



**НА ЛИНИИ ДЕЖУРЯТ ВИЧ-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЕ
КОНСУЛЬТАНТЫ**

ВСЕ ЗВОНКИ БЕСПЛАТНЫ

МЫ ЗНАЕМ, КАК С ЭТИМ ЖИТЬ

- **1 раз в день наивным пациентам**
- **без связи с приемом пищи**
- **сочетается с терапией ВГС и ЖКТ**