

ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТУБЕРКУЛЕЗНОГО ПОРАЖЕНИЯ

ЖУРАВЛЕВ В. Ю., БЕЛЯКОВ М. В., АРЧАКОВА Л. И., ГУСЕВА В. Н.,
ВИНОГРАДОВА Т. И., МУШКИН А. Ю., ВАСИЛЬЕВА И. Н., ВИШНЕВСКИЙ Б. И.,
член-корреспондент РАМН ЛЕВАШЕВ Ю. Н., ГОРДЕЕВ С. К.*

ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт
фтизиопульмонологии Росмедтехнологий»,

*ФГУП «Центральный научно-исследовательский институт материалов»,
Санкт-Петербург

Журавлев В. Ю., Беляков М. В., Арчакова Л. И., Гусева В. Н., Виноградова Т. И., Мушкин А. Ю., Васильева И. Н., Вишневский Б. И., Левашев Ю. Н., Гордеев С. К. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 4. С. 68–74. ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии Росмедтехнологий», 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2/4; ФГУП «Центральный научно-исследовательский институт материалов», Санкт-Петербург, 191014, Парадная, д.8.

Изучена возможность использования трехмерных наночипов для экспресс-диагностики лекарственной устойчивости *M. tuberculosis* к изониазиду (в генах katG, inhA, межрегуляторной области генов ahpC-oxyR),rifampicinu (ген rpoB). Исследована наследственная предрасположенность к туберкулезу органов дыхания на основе молекулярного генотипирования генов II класса главного комплекса гистосовместимости локусов HLA-DQB1* и HLA-DRB1*. Экспериментально показана эффективность применения в хирургии спондилитов имплантатов из углерод-углерода, изготовленных с применением наномолекулярного синтеза. Имплантаты обладают высокой прочностью, обеспечивают сохранение операционной коррекции кифоза и предотвращают его нарастание в отдаленные сроки, улучшают условия для сращивания свободных костных трансплантов.

Ключевые слова: туберкулез, диагностика, наночипы, резистентность, HLA-типирование, наследственная предрасположенность, углеродные наноматериалы, передний спондилодез, имплантат, туберкулезный спондилит, остеомиелит позвоночника.

Zuravlev V. Y., Belyakov M. V., Archakova L. I., Guseva V. N., Vinogradova T. I., Mushkin A. Y., Vasilieva I. N., Vishnevskiy B. I., Levashev Y. N., Gordeev S. K. Innovation technology in diagnostics and therapy of tuberculosis // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 4. P. 68–74. Scientific research institute of ftisiopulmonology, St. Petersburg, 191036; Central scientific research institute of materials, St. Petersburg, 191014.

The opportunity of use microchip for fast and specific diagnostics of multidrug resistant of *M. tuberculosis* to isoniazid (in genes katG, inhA, ahpC), to rifampicin (a gene rpoB) is studied. It is carried out research of hereditary predisposition to a tuberculosis of lungs on the basis of molecular HLA typing genes of II class of the main complex histocompatibility loci HLA-DQB1* and HLA-DRB1*. The possibilities to use in the surgery of TB and non-specific spondylitis the new carbon-carbon implants which prepared with nano-technologies, were examined in experimental and clinical studies. The new implants has a high stiffness, they can protect the spine from deterioration of kyphosis after surgery, they stimulate the bio-implants' adaptation in combine anterior fusion and they can used as a container for antibiotics with their long-time therapeutic concentration in plastic zone without complications and side effects. The combination of the given innovative approaches allows to identify simultaneously the mutations responsible for sensitivity of the activator of a tuberculosis to the basic antitubercular preparations, to generate at an early stage of group with the raised risk of a failure of tubercular defeat and purposefully to spend the strengthened, individualized therapy.

Key words: tuberculosis, diagnostics, microchip, resistivity, HLA-typing, hereditary predisposition, carbon nano-material, tuberculosis spondylitis, spinal osteomielitis, anterior fusion, implants.

Напряженная эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации обусловлена его поздней диагностикой, циркуляцией в популяции штаммов возбудителя с множественной резистентностью к противотуберкулезным препаратам, высокой заболеваемостью лекарственно-резистентными формами, недооценкой наследственной предрасположенности к туберкулезу и низкой эффективностью терапии.

Во фтизиатрии в настоящее время сложилась прадоксальная ситуация, когда для выявления патологического процесса у пациента все чаще используют современные лучевые методы, которые подкрепляют активным внедрением высокотехнологичных, мал инвазивных технологий получения диагностического материала и при этом верификация диагноза туберкулеза директивно основывается на применении мет-

дов этиологической диагностики конца XIX – начала XX в. При этом практически не учитываются индивидуальные «генетические» характеристики макроорганизма больного, что в итоге вносит негативный вклад в эффективность химиотерапии туберкулеза и нивелирует возможность раннего прогнозирования исхода заболевания.

Активное использование хирургических методов лечения туберкулезного поражения требует внедрения современных подходов, основанных на применении высокотехнологичных материалов. Полноценное замещение образующихся в ходе хирургического вмешательства обширных межтеловых диастазов остается одной из наиболее актуальных проблем современной хирургии воспалительных заболеваний позвоночника. Использование традиционных биологических трансплантатов и ряда небиологических имплантатов для переднего спондилодеза в 5,9–40% случаев сопровождается неудовлетворительными результатами, обусловленными их резорбцией, псевдоартрозами, несрастанием с донорским ложем и т. д. [2, 8, 19, 15], что требует поиска новых материалов для стабилизации позвоночника. Результатом одного из таких исследований стало создание в лаборатории углеродных и карбидных материалов ФГУП «Центральный НИИ материалов» углеродного композиционного материала, полученного с использованием технологий наномолекулярного синтеза.

Цель исследования:

- оценить вклад молекулярно-генетических методов в этиологической диагностике, оптимизации химиотерапии туберкулезного процесса и определении наследственной предрасположенности к туберкулезу органов дыхания;
- изучить возможность использования новых имплантантов из углерод-углерода, изготовленных с применением наномолекулярного синтеза, в хирургии воспалительных заболеваний позвоночника.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены возможности использования трехмерных наночипов для экспресс-диагностики генетической характеристики лекарственной устойчивости у 483 больных туберкулезом. ДНК из клинического материала (мокрота, промывные воды бронхов) выделяли с использованием коммерческого набора проба-НК фирмы «ДНК-технология» (Москва, Россия) согласно рекомендациям производителя. Биологический микрочип (рис. 1) «ТБ-Биочип», разработанный в Институте молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН (ИМБ РАН), позволяет одновременно определять дезоксирибонуклеиновую кислоту (ДНК) МБТ и идентифицировать мутации, ответственные за чувствительность возбудителя ту-

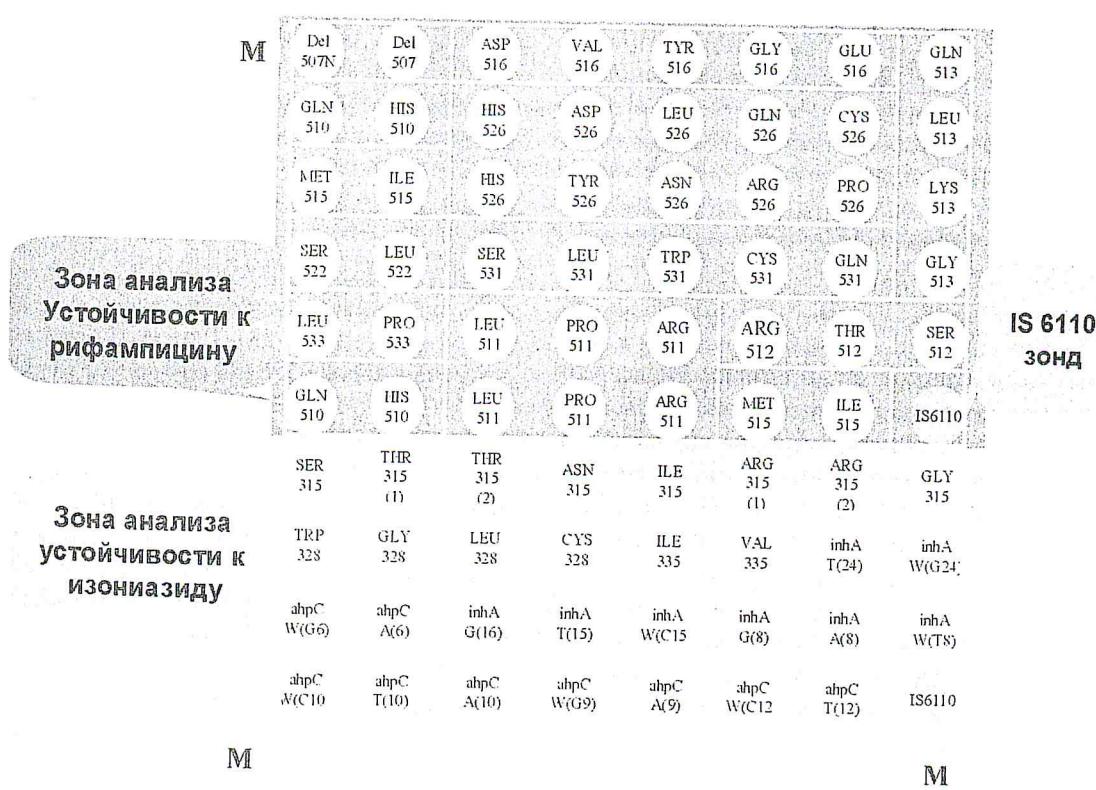


Рис. 1. Схема размещения дискриминирующих олигонуклеотидов на ТБ-Биочипе для одновременного обнаружения возбудителя туберкулеза и выявления мутаций, приводящих к устойчивости к рифампицину и изониазиду

беркулеза к изониазиду (H) и рифампицину (R), за максимально короткое время (24 ч).

Проведено молекулярное генотипирование аллелей локуса HLA-DRB1* у 114 больных туберкулезом легких и 434 здоровых людей методом полимеразно-цепной реакции (PCR-SSP) с использованием панели отечественных праймеров фирмы «ДНК-технология» (Москва, Россия). У 88 доноров одномоментно изучены аллельные варианты гена HLA-DQB1*. Результаты подвергнуты обработке с помощью непараметрического критерия χ^2 с поправкой Йетса. Показатель относительного риска развития заболевания (RR) определяли методом Вульфа. Показатель RR выше 1 принимали за значимый, при RR меньше 0,5 ассоциацию расценивали как достоверно отрицательную.

На основе комплексных исследований определены свойства углеродного имплантата (УИ) и обоснована возможность его применения для переднего спондилодеза у больных с воспалительными заболеваниями позвоночника. В экспериментальной части исследования, проведенного с соблюдением соответствующих требований, использованы 176 животных (кролики, белые нелинейные мыши и крысы, морские свинки). В клинике УИ применен у 51 больного туберкулезом и остеомиелитом позвоночника.

Санитарно-химические исследования и оценка биологического действия УИ проведены в соответствии с ГОСТ Р ИСО 10993-99. Возможность применения УИ как контейнера лекарственных средств определена на 55 кроликах в 4 сериях опытов. Изучена фармакокинетика R при введении его в контейнере в дозах 120, 60 и 30 мг с определением концентрации препарата в сыворотке крови, кости и окружающих имплантат мягких тканях.

Клиническая часть работы представлена результатами лечения 51 больного с туберкулезным (n=36) и остеомиелитическим (n=15) поражением позвонков на протяжении от C5 до S1 (основная группа). Основу хирургического лечения всех больных составили радикально-восстановительные операции, включающие абсцессотомию пре-, паравертебральных и эпидуральных абсцессов, резекцию тел пораженных позвонков и реконструкцию передней колонны позвоночника. В 23 случаях для переднего спондилодеза УИ применяли в варианте монокомпонентной пластики, в 28 — его сочетание с костными аутотрансплантатами (КАТ). Группу сравнения составил 61 больной с туберкулезным (n=46) и остеомиелитическим (n=15) генезом поражения, которым передний спондилодез выполнен традиционным КАТ.

У 28 больных (18 — туберкулезный спондилит, 10 — гематогенный остеомиелит)¹ УИ использован

как контейнер рифампицина (R). В торцевых отделах имплантата, соприкасающихся с остатками тел резецированных позвонков, создавали цилиндрические полости, заполнявшиеся интраоперационно 450 мг R. Имплантат внедряли в передние отделы диастаза, дополнительно устанавливая в центрально-задние отделы аутотрансплантаты. 20 пациентов контрольной группы получали R традиционными способами (регистрируя или парентерально) в суточной дозе 10 мг/кг.

Рентгенологическая оценка проводилась с использованием данных рентгенограмм, рентгеноометрии и компьютерной томографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее опасными в клиническом и эпидемиологическом плане являются штаммы *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью, характеризуемые одновременной устойчивостью к наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам первого ряда — R и H.

Мишенью рифампицина (R) является РНК-полимераза. В присутствии R РНК-полимераза не в состоянии удлинять дочернюю цепочку РНК после присоединения нескольких первых рибонуклеотидов, и синтезируются только очень короткие олигомеры. Мутации, вызывающие устойчивость к R, расположены в гене гроб [12]. Несмотря на довольно значительный размер белка — 1172 аминокислот — у МБТ, почти все мутации происходят в сегменте гена гроб, состоящем из 81 основания и кодирующем аминокислоты 507–533.

Мутации в гене гроб выявлены в 323 (67%) случаях. При этом чаще всего определяли замену в кодоне 531 — у 164 (50,8%), в том числе (Ser531-Leu) у 136 (42,3%) пациентов. Эта мутация наиболее распространена среди устойчивых к R штаммов в мире [12, 13].

Другие вариации мутаций в этом кодоне встречались значительно реже ($p < 0.05$): Ser531-Cys (5), Ser531-Gln (14), Ser531-Trp (9). На второй позиции — замена в кодоне 526 (43 случая), 533 (41), 513 (24), 516 (21), 512 (19) и 511 (11). Мутации в кодонах 531, 526 и 513 обеспечивают высокий уровень (более 50–64 мкг/мл), а в кодонах 516 и 533 — средний и низкий уровни резистентности к R *in vitro*.

Изониазид (H) попадает в бактерию в качестве про-лекарства, которое не действует, пока его не окисляет katG, бифункциональная каталаза/пероксидаза. Любая мутация, нарушающая способность katG окислять H, приводит к устойчивости к H. Лекарственная устойчивость к H, обусловленная мутациями в гене katG, выявлена в 250 (51,7%) случаях. Преобладала замена в 315 кодоне: в изолированном варианте — у 107 (42,8%) больных, в сочетании с заменой в кодоне 328 — 17 (6,8%), в кодоне 335 —

¹ Идея использовать имплантат для переднего спондилодеза и в качестве контейнера рифампицина принадлежала проф. А. Е. Гарбузу.

в елах
резе-
ские
0 мг
таза,
е от-
ьной
(рек
с ис-
ните-

мио-
гии
ной
ной
иово-
Э.
-по-
не в
осле
оти-
оли-
к R,
оль-
слот
енте
щем

слу-
з ко-
и) у
рас-
лире

тре-
(5),
щи-
(24),
531,
50-
зкий

стве
о не
рок-
ость
Ле-
ута-
аях.
ном
ли с
35 -

4 (1,6%). Однако потеря активности katG не проходит для бактерии бесследно; штаммы, не обладающие активностью каталазы/пероксидазы, менее вирулентны [14], и для бактерии выгодно вносить небольшие изменения, «точечные» мутации, которые бы приводили к возникновению устойчивости к изониазиду, но при этом не сопровождались бы потерей активности фермента. Именно это и наблюдается при мутации Ser315-Thr. Замена katG315AGC-ACC (Ser-Thr) была отмечена у 92 (36,8%) больных.

Преобладание штаммов с сочетанием мутаций гроB531 и katG315 еще раз подтверждает поддержание резервуара резистентных и мультирезистентных штаммов генотипа Beijing на территории северо-запада России в условиях широкого применения R и H [7].

Изониазид ингибитирует синтез миколовых кислот. Белок inhA участвует в синтезе миколовых кислот и придает устойчивость к H при мутациях или повышенной экспрессии. В гене inhA были обнаружены замены нуклеотидов у 84 (17,4%) больных. Мутации в inhA также придают устойчивость к этионамиду [10]. Ген inhA является мишенью препарата триклозана, часто используемого местного противомикробного средства. Возможно, в быстроте развития лекарственной устойчивости к H играет роль широкое использование данного вещества в быту и формирование ассоциированных мутаций.

В гене ahpC выявлено наименьшее количество мутаций – 26 (5,4%), идентифицированы в положении -6 и -10 относительно сайта инициации транскрипции. Ген ahpC кодирует алкилгидропероксидазу и отвечает за дополнительную защиту микробной клетки от пероксидов.

Следует отметить, что среди исследуемых штаммов МБТ выявлено только 9 (1,8%), имеющих мутации во всех изучаемых генах. В 3 генах мутации имели 77 (15,9%) штаммов, в 2 генах – 203 (42%), в 1 гене – 91 (18,8%). Штаммов без выявленных мутаций только 103 (21,3%).

Технологический подход на основе определения мутаций, ответственных за множественную лекарственную устойчивость, с помощью наночипов оказался более чувствительным методом при сравнении результатов, полученных в традиционном микробиологическом исследовании на плотных питательных средах. У 75 (15,5%) пациентов выявлены мутации, не получившие фенотипического отображения при посеве на плотные или жидкие питательные среды. Параллельно выполненные исследования на 127 штаммах МБТ подтвердили ранее полученные результаты при работе с клиническим материалом.

Развитие туберкулеза не только связано с биологическими свойствами микроорганизма, но и во многом определяется генетическими факторами [1,

4, 6]. К настоящему времени известно более 4000 моногенных болезней, являющихся следствием мутаций единичного гена, и более 600 хромосомных болезней, обусловленных изменением числа или структуры хромосом, однако доля их неизмеримо мала среди всей патологии у человека в сравнении с мультифакториальными заболеваниями, при которых пожизненный риск (lifetime risk) достаточно высок. Туберкулезную инфекцию можно отнести к этой группе заболеваний. Система HLA генов II класса является наиболее значимым звеном генетического контроля восприимчивости к инфекционным заболеваниям вообще и к туберкулезу в частности, так как в ней расположены гены иммунного ответа, ответственные за распознавание инфекта, кооперацию клеток и дальнейшее развитие иммунного ответа [5, 11].

Определение групп риска по параметрам возникновения и неблагоприятного течения туберкулеза органов дыхания очень важно и связано с идентификацией генов, от которых зависит восприимчивость или резистентность организма человека к туберкулезной инфекции, в частности генов II класса главного комплекса гистосовместимости локусов HLA-DQB1* и HLA-DRB1*.

Для локуса HLA-DRB1* известно 13 типов аллелей. Анализируя результаты, полученные при проведении исследования, можно констатировать, что 16-й аллель достоверно более часто фиксировался у больных туберкулезом органов дыхания (17,5% против 6,9% у здоровых, $p<0,05$). Относительный риск (RR) заболеть туберкулезом у здоровых лиц – носителей 16-го аллеля равен 2,9.

Для локуса HLA-DQB1* известно 5 типов аллелей. Данные генетического типирования частот встречаемости аллелей локуса HLA-DQB1* изучены у 114 больных туберкулезом легких и 88 здоровых доноров. Сопоставление результатов показало, что у больных туберкулезом легких значительно чаще встречается 05-й аллель (42,0%, $p<0,05$) по сравнению со здоровыми лицами (29,5%), относительный риск (RR) заболеть туберкулезом у здоровых лиц – носителей 05-го аллеля равен 3,3. Реже фиксировали 03-й аллель (44,7% против 62,5%, $p<0,05$, RR=0,3).

Таким образом, с наличием в генотипе 16-го аллеля HLA DRB1* и 05-го HLA-DQB1* связан риск развития туберкулеза легких (RR=2,9 и RR=3,3). Определена отрицательная ассоциация туберкулезной инфекции с 03-м аллелем локуса HLA-DQB1* (RR=0,3)

Изучение межлокусных взаимосвязей выявило, что для больных, имеющих в генотипе сочетание 05-го аллеля HLA-DQB1* и 16-го HLA-DRB1*, отмечены достоверные различия частот встречаемости сочетания данных маркеров – 36,7% против 11,5%

у здоровых лиц, при риске развития туберкулеза органов дыхания (RR), равном 4,3.

Анализ клинической картины специфической инфекции показал, что на фоне проводимого комплексного лечения при всех одинаковых клинических условиях и индивидуально подбранной химиотерапии выделялась группа больных (48 из 114) с замедленными темпами конверсии мазка мокроты, улучшения рентгенологической динамики, нередко с прогрессированием и формированием фиброзно-кавернозной формы.

У больных с неблагоприятным развитием заболевания фиксировали увеличение частоты встречаемости сочетания 05-го аллеля HLA-DQB1* и 16-го HLA-DRB1* до 48,0% при риске развития неблагоприятной динамики туберкулезной инфекции (RR), равном 6,8, против 25,0% ($R=2,4$) у пациентов с благоприятным течением и 11,5% – у здоровых лиц.

Анализ клинической картины больных с наличием 05-го аллеля HLA-DQB1* в сочетании с 16-м HLA-DRB1* установил наиболее неблагоприятный вариант развития заболевания: у 83,3% пациентов сформировался фиброзно-кавернозный туберкулез легких, нередко на фоне лечения отмечалось обострение специфического процесса.

В результате комплексного исследования свойств углерод-углеродных имплантатов установлено отсутствие цитотоксичности, гемолитического, пирогенного, раздражающего и сенсибилизирующего действия, в том числе при длительной имплантации.

В ходе механических испытаний выявлено, что УИ выдерживают существенно более высокие нагрузки, чем костные трансплантаты. Так, средняя предельная величина нагрузки при их сжатии в 5 раз превышает аналогичный показатель у трансплантатов из ребра и в 3 раза – из крыла подвздошной кости. При изгибе УИ выдерживали нагрузку в 3, 11 и 1,8 раза выше, чем соответственно фрагменты из угла ребра, его тела и крыла подвздошной кости.

Экспериментальное мониторирование биодоступности помещенного в имплантат R подтвердило его присутствие в бактериостатических в отношении микобактерий концентрациях в системном кровотоке в течение 24 ч, в окружающих имплантат мягких тканях – до 7 сут, в костной ткани – до 30 сут.

Клинически выявленное незначительное укорочение длительности операции и интраоперационной кровопотери при использовании УИ обусловлено отсутствием необходимости забора и моделирования костных аутотрансплантатов при монокомпонентной пластике.

Между основной и контрольной группами не отмечено различий по течению послеоперационного периода: на фоне затихания воспалительного

процесса после операции значительно улучшалось общее состояние пациентов, регрессировали или значительно уменьшались спинномозговые расстройства. Более высокие прочностные свойства УИ позволили начать реабилитационные мероприятия и вертикализировать больных в более ранние сроки, чем в контрольной группе ($27,0 \pm 0,6$ и $36,7 \pm 0,4$ дня соответственно, $p < 0,001$).

В сравниваемых группах не отмечено различий по величине и частоте достижения операционной коррекции кифоза: при ее среднем значении в группах в $2-3^\circ$, частичное исправление деформации отмечено у 66,7% и 65,6% пациентов соответственно, без достоверных различий по вмешательствам на грудном и поясничном отделах. Вместе с тем в отдаленном периоде у пациентов основной группы в большинстве случаев (64%) коррекция деформации сохранялась, в то время как при костной пластике у 75% больных отмечено нарастание кифоза, составившее 8,7 в грудном и 6,1 в поясничном отделах.

Существенные различия в группах установлены в течении восстановительных процессов в зоне спондилодеза: начальные признаки костного сращения концов аутотрансплантата при поликомпонентной пластике к концу 1 мес после операции отмечены у 70,6% пациентов (в контрольной группе у 47,5%); периостальное костеобразование в передних отделах тел блокируемых позвонков через 1 мес после операции обнаружено в основной группе в 64,7% случаев (в контрольной – в 50,8%), а через год – в 88,2% (в контрольной – в 75,4%). Сращение трансплантатов с ложем в основной группе через 1 год после операции отмечено у 94,1% (в контрольной группе у 77,1%). Уменьшение длины аутотрансплантатов, отмеченное у 5,9% больных основной группы, не выходило за пределы ошибки измерения (в среднем – на 0,1 см) и существенно отличалось от показателей группы контроля, где оно выявлено в 91,8% случаев при среднем уменьшении трансплантатов на $0,7 \pm 0,02$ см в грудном и на $1,0 \pm 0,06$ см в поясничном отделах.

Проведение повторных операций потребовалось при использовании УИ у 1 больного (1,9%) ввиду обострения процесса. В группе контроля повторные операции проведены 7 пациентам (11,5%), как из-за обострения спондилита (1), так и в связи с переломом и резорбцией аутотрансплантатов и развившейся нестабильностью (6 случаев).

При применении УИ в качестве контейнера R (рис. 2) установлено более редкое сохранение общей температурной реакции в первые 7 сут после операции (у 44,4% больных против 80,0% при введении антибиотика *per os* или парентерально, $p < 0,05$) и воспалительных изменений в клиническом анализе крови к концу 3-й нед (61,1% против 90,0% соответственно, $p < 0,05$).

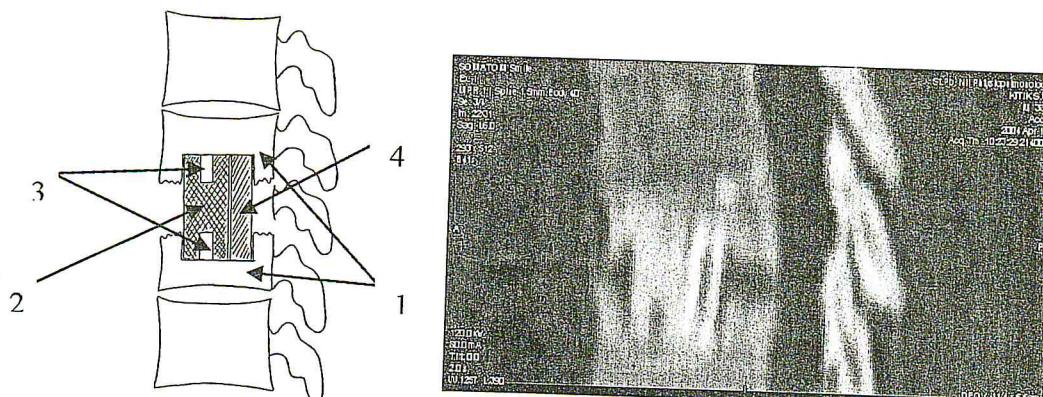


Рис. 2. Схема проведения и компьютерная томография переднего спондилодеза УУИ-контейнером и аутокостью по А. Е. Гарбузу.

А – схема способа переднего спондилодеза: 1 – остатки тел резецированных позвонков,
2 – углерод-углеродный имплантат, 3 – контейнеры сrifампицином, 4 – аутотрансплантат.

Б – компьютерная томограмма больного К., 43 года, оперированного по предложенному способу.
Диастаз в телах Th 8–9 в передних отделах замещен УУИ-контейнером и 4 аутотрансплантатами из ребра
в центрально-задних отделах

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование инновационных технологий на основе трехмерных наночипов позволяет в короткие сроки (до 24 ч) проводить одновременно этиологическую диагностику туберкулезного поражения на основе специфичных для микобактерий туберкулезного комплекса маркеров и определять наличие мутаций в генах, ответственных за реализацию резистентности к основным противотуберкулезным препаратам, что позволяет рано назначать адекватный режим химиотерапии.

Включение в комплекс первичного обследования пациента диагностики наследственной предрасположенности к развитию туберкулеза позволит на раннем этапе формировать группы с повышенным риском неблагоприятного исхода специфического поражения, целенаправленно проводить усиленную, индивидуализированную терапию с использованием резервных противотуберкулезных препаратов, широкого спектра патогенетического воздействия и, возможно, раннего хирургического лечения.

Комплексное экспериментальное и клиническое исследование показало возможность применения новых пластических материалов – углерод-углеродных имплантатов, изготовленных с использованием наномолекулярного синтеза, – в хирургическом лечении наиболее тяжелой категории больных воспалительными поражениями позвоночника. Установлены преимущества нового материала в сравнении с традиционной костной пластикой при переднем спондилодезе, доказана его биологическая совместимость, а также возможность применения в качестве носителя (депо) лекарственных препаратов. Полученные результаты явились основанием для выдачи Минздравсоцразвития России разрешения на применение

в медицинской практике разработанных имплантатов под названием «Имплантаты углеродные для компенсации костных дефектов композиционные ГАРГО» (№ ФСР 2008/03617). Исследование является первым этапом исследований углеродных наноматериалов в хирургической вертебрологии. В настоящее время апробируются новые поколения углеродных нанофрагментарных трехмерных тел, которые могут изготавливаться с заранее заданной формой и обладать способностью управляемой адсорбции и десорбции лекарственных препаратов [3], что открывает новые перспективы их применения при лечении костной патологии с возможностью использовать разнообразные полезные свойства.

Литература

1. Апт А.С. Генетические аспекты выявления групп риска по туберкулезу // Пробл. туб. 2001. № 7. С. 65–68.
2. Гарбуз А.Е., Тиходеев С.А., Олейник В.В. Костная пластика при туберкулезном спондилите // Пробл. туб. 1991. № 4. С. 38–41.
3. Гордеев С.К. Трехмерные углеродные наноматериалы: получение, свойства, перспективы применения // Нанотехника. 2005. № 2. С. 3–11.
4. Еремеев В.В., Майоров К.Б. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию // Пробл. туб. 2002. № 3. С. 54–57.
5. Кондакова М.Н., Павлова М.В., Скворцова Л.А. Аллельный полиморфизм гена HLA-DRB1* у подростков и его роль в выборе режима химиотерапии туберкулеза органов дыхания // Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза: Науч. труды Всерос. науч.-практ. конф. СПб., 2006. С. 274–277.

6. Маянский Н.А., Маянский А.Н. Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. 2006. № 1. С. 43–46.
7. Нарвская О.В., Мокроусов И.В., Лимеценко Е.В. и др. Характеристика циркулирующих на северо-западе России штаммов *Mycobacterium tuberculosis* с использованием сполиготипирования // Пробл. туб. и болезней легких. 2002. № 4. С. 44–47.
8. Никитин Г.Д., Салдун Г.П., Корнилов Н.В. и др. Костная и металлическая фиксация позвоночника при заболеваниях, травмах и их последствиях. СПб., 1998. 447 с.
9. Шаламов А.М., Лавруков А.М., Журавлев А.А. О новом подходе к лечению туберкулезного спондилита // Высокие технологии в травматологии и ортопедии: Организация, диагностика, лечение, реабилитация, образование: Материалы I съезда травматологов-ортопедов Уральского федерального округа. Екатеринбург, 2005. С. 178–179.
10. Banerjee A., Dubnau E., Quemard A. et al. *inhA*, a gene encoding a target for isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium tuberculosis* // Science. 1994. Vol. 263. P. 8235–8241.
11. Dubaniewicz A., Lewko B., Moszkowska G. et al. Molecular subtypes of the HLA-DR antigens in pulmonary tuberculosis // Int. J. Infect. Dis. 2000. Vol. 4. № 3. P. 129–133.
12. Jin D.J., Gross C.A. Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli rpoB* gene that lead to rifampicin resistance // J. Mol. Biol. 1988. Vol. 202. P. 45–58.
13. Telenti A., Imboden P., Marchesi F. et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in *Mycobacterium tuberculosis* // Lancet. 1993. Vol. 341. P. 647–650.
14. van Soolingen D., de Haas P.E.W., van Doorn H. et al. Mutation at amino acid position 315 at the *katG* gene are associated with high-level resistance to isoniazid, other drug resistance and successful transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in the Netherlands // J. Infect. Dis. 2000. Vol. 182. P. 1788–1790.
15. Hodgson A.R., Stock F.E. The Classic: Anterior spinal fusion: a preliminary communication on the radical treatment of Pott's disease and Pott's paraplegia. 1956 // Clin. Orthop. Relat. Res. 2006. Vol. 444. P. 10–15.