https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-234-243

CC BY 4.0

Современные материалы для реконструкции костей свода черепа

А.А. Офицеров*, Н.В. Боровкова, А.Э. Талыпов, И.Н. Пономарев

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им Н.В. Склифосовского ДЗМ»,

129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

*Контактная информация: Андрей Аркадьевич Офицеров – врач-хирург отделения консервирования тканей и производства трансплантатов НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, e-mail: 3930590@mail.ru

Введение. *Необходимость в проведении краниопластики возникает после удаления костных структур свода черепа. Краниотомия может выполняться как экстренно, в случае повышения внутричерепного давления, так и в плановом порядке при лечении новообразований онкологического генеза или абсцессов. Наличие в течение продолжительного времени обширного костного дефекта является причиной развития синдрома «трепанированного черепа». В настоящее время краниопластику осуществляют материалами синтетического или природного происхождения. К синтетическим материалам относят гидроксиапатит, трикальцийфосфат и полиметилметакрилат. К природным – ауто-, алло- и ксенотрансплантаты. Основным недостатком костных аутотрансплантатов остается их быстрый лизис. К наиболее перспективному решению данной проблемы может относиться метод лиофилизации с насыщением трансплантата факторами роста, источником которых может служить богатая тромбоцитами аутоплазма. Особо актуальным является разработка способов подготовки и сохранения аутотрансплантата, его модификации с целью повышения остеорепаративных свойств, что позволит вывести метод краниопластики природными трансплантатами на качественно новый уровень.*

Цель исследования. *Объединить актуальные данные и результаты всестороннего анализа преимуществ и недостатков существующих костно-пластических материалов.*

Ключевые слова: краниопластика, аутотрансплантат, аллотрансплантат, остеоиндукция, остеокондукция, нейрохирургия, аутопластика

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Офицеров А.А., Боровкова Н.В., Талыпов А.Э., Пономарев И.Н. Современные материалы для реконструкции костей свода черепа. Трансплантология. 2019;11(3):234–243. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-234-243

Modern materials for the reconstruction of the cranial vault bones

A.A. Ofitserov*, N.V. Borovkova, A.E. Talypov, I.N. Ponomarev
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia
*Correspondence to: Andrey A. Ofitserov, Surgeon of the Department for Tissue Preservation and Graft Production, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, e-mail: 3930590@mail.ru

Introduction. *The need for cranioplasty occurs after the removal of the bony structures of the cranial vault. Craniotomy can be performed both in emergency as in case of increased intracranial pressure, and as a planned operation in the treatment of neoplasms or abscesses. A long-lasting presence of an extensive bone defect is the cause of the "trephined skull" syndrome development. Currently, cranioplasty is performed with materials of synthetic or natural origin. Synthetic materials include hydroxyapatite, tricalcium phosphate, polymethyl methacrylate. The natural materials include the auto-, allo- and xenografts. The main disadvantage of bone autografts is their rapid lysis. The most promising solution to this problem may include a lyophilization method with transplant saturation with growth factors, the source of which can be autoplasma rich in platelets. Of particular relevance is the development of methods for the preparation and preservation of an autograft, its modification in order to increase osteoreparative properties, which will bring the cranioplasty method with natural transplants to a whole new level.*
The purpose of research. *Combine relevant data and the results of a comprehensive analysis of the advantages and disadvantages of existing bone-plastic materials.*

Keywords: cranioplasty, autograft, allograft, osteoinduction, osteoconduction, neurosurgery, autoplasty

Conflict of interests Authors declare no conflict of interest
Financing The study was performed without external funding

Ofitserov AA, Borovkova NV, Talypov AE, Ponomarev IN. Modern materials for the reconstruction of the cranial vault bones. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2019;11(3):234–243. (In Russ.). https://doi.org/10.23873/2074-0506-2019-11-3-234-243

Введение

Краниопластика (греч. kranion, череп + plastike, ваяние, пластика) – хирургическое лечение, направленное на восстановление целостности свода черепа. Необходимость в ее проведении возникает в случае удаления костных структур при травматических повреждениях, декомпрессионных операциях или лечении онкологического процесса, в области свода черепа [1]. Наличие обширного костного дефекта в течение длительного времени является причиной развития синдрома «трепанированного черепа». Наряду с этим пациенты предъявляют жалобы на боязнь повреждения мозга, чувство неполноценности, косметические проблемы, что приводит к депрессивным состояниям. Все вышеперечисленные клинические проявления объединены F.C. Grant and N.C. Norcross в понятие «синдром трепанированных». К причинам его развития в настоящее время относят пролабирование вещества головного мозга из-за изменения атмосферного давления, нарушение ликвородинамики, изменения мозгового кровотока, вызванные утратой жесткого барьера между веществом головного мозга и окружающей средой. К основным критериям для проведения краниопластики в настоящее время относят размеры и локализацию костного дефекта.

Первые научно обоснованные методы осуществления краниопластики были описаны итальянским врачом и анатомом Gabriele Falloppio в 1550–1560 гг. По мере накопления клинического опыта они претерпели большие изменения и уточнения, направленные на повышение эффективности оперативного лечения. Одним из ключевых факторов, обуславливающих успех операции, по-прежнему остается материал, используемый для краниопластики. По мнению специалистов, он должен обладать максимальной биологической совместимостью, сохранять объем при изменении температуры, быть устойчивым к биомеханической нагрузке, легко поддаваться моделированию по форме дефекта, не вызывать негативных реакций со стороны тканей мозга и его оболочек, а также отторжения трансплантата, нивелировать повышение внутричерепного давления [2]. Исходя из этого, в практику внедрены материалы, которые по своему происхождению можно разделить на две группы: природные и синтети-

ческие. К синтетическим относят гидроксиапатит, трикальцийфосфат, полиметилметакрилат, фосфат и сульфат кальция. Металлические конструкции создают из титана в виде перфорированных пластин или сеток. К естественным материалам относят – ауто, алло- и ксенотрансплантаты. Промежуточное положение занимают смешанные синтетические материалы с органическими субстанциями, например, с аллогенной костной стружкой, коллагеном, живыми клетками или композитами [2]. При этом технический прогресс обуславливает регулярное появление в клинической практике новых материалов. В итоге такой широкий ассортимент материалов создает сложность выбора одного из них. И, несмотря на признание специалистами значимости самой краниопластики, среди них нет единого мнения относительно материала для ее осуществления [3–6]. Целью данного обзора явилось объединение актуальных данных и комплексный анализ преимуществ и недостатков существующих костно-пластических материалов, применяемых для краниопластики.

Металлы и синтетические материалы

История широкого применения синтетических материалов в краниопластике начинается с XX века, когда стала развиваться химическая отрасль полимеров, так как ранее наибольшее распространение имели металлы, в первую очередь благодаря своей высокой прочности. Полимерные материалы, используемые в краниопластике, в основном берут свое начало в стоматологии. Среди полимеров, не содержащих кальций, наиболее распространенным является полиметилметакрилат. Он легко принимает заданную форму и во время отвердевания расширяется, что способствует фиксации трансплантата в костном дефекте [7]. Для улучшения его характеристик используют металлические сетки, повышающие прочность материала. Затвердевание полиметилметакрилата сопровождается интенсивным нагреванием, что может привести к термическому некрозу окружающих тканей и существенно ухудшить состояние пациента [8, 9].

Кальцийсодержащие материалы, такие как гидроксиапатит или трикальция фосфат, не обеспечивают немедленного прочного восстановления костей черепа. К преимуществам таких материалов можно отнести их вовлеченность в процессы остеоинтеграции, благодаря чему со временем формируется похожая на нормальную по архитектуре костная ткань [10]. Во многих областях хирургии широкое распространение получили биологически активные материалы на основе кальцийсодержащих матриксов. Они несут в себе сигнальные молекулы либо стволовые клетки, запускающие процессы регенерации кости, т.е. обладают сильным остеоиндуктивным действием [11–13]. К недостаткам подобных матеиалов относят их высокую уязвимость к переломам и сложности использования в местах мозговых синусов. Значительным преимуществом синтетических материалов является низкая вероятность переноса и развития инфекции, зависящая только от условий проведения операции [14].

Металлы, такие как золото, серебро, алюминий, обладают относительно низкой прочностью и могут оказывать токсическое действие [15]. Наиболее распространенным металлом, используемым в медицине, в настоящее время остается титан. Он имеет высокую механическую прочность, малый удельный вес, коррозионную устойчивость, «не ферромагнитен», что позволяет проводить инструментальные методы исследования, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография. В то же время ему присущи недостатки, к которым можно отнести трудоемкость интраоперационного моделирования, вероятность развития индивидуальной непереносимости материала, появление артефактов в результатах лучевых методов исследования и психологический дискомфорт у пациентов от наличия чужеродного тела, что важно с точки зрения качества жизни. Однако, несмотря на его инертность, у пациентов с гиперчувствительностью к металлам значимо ухудшается приживаемость конструкций из титана [16]. Как и другие металлы, титан подвержен тепловому расширению. Кроме того, металлические пластины нарушают равномерность распределения воздействия лучевой терапии, что актуально при краниопластике после удаления внутримозговых опухолей [17].

Ауто-, алло- и ксенотрансплантаты

Ряд исследователей в своих работах стремятся использовать аутологичную или аллогенную костную ткань [18]. Это обусловлено ее такими положительными качествами, как биологическая совместимость, наличие остеоиндуктивных и остеокондуктивных свойств [19, 20].

Донорские аллогенные трансплантаты представляют собой фрагменты тканей, взятые у других людей, чаще всего – посмертно. Во время Первой мировой войны для краниопластики использовали трупную хрящевую ткань, которая в последующем не подвергалась окостенению. Опыты с аллотрансплантатами костей черепа в то время оказались безуспешными из-за высокой частоты осложнений, несмотря на все предпринимаемые меры [21]. В настоящее время известно, что костная ткань может быть источником большого числа бактериальных и вирусных инфекций. Кроме того, сохранение клеток и клеточных мембран ведет к развитию реакции отторжения трансплантата. В этой связи современные методы обработки аллотрансплантатов подразумевают разрушение клеточных элементов кости для снижения ее антигенности, но высокий риск резорбции трансплантата ограничивает частоту использования аллогенной костной ткани для краниопластики. Костные аллотрансплантаты, активно применяемые в травматологии, ортопедии и челюстно-лицевой хирургии, в краниопластике используются редко, что связано с трудоемкостью интраоперационного моделирования и высокой частотой лизиса трансплантата [17].

Костные ксенотрансплантаты – это материал, полученный от крупного рогатого скота. Несмотря на то, что эксперименты по их использованию в качестве костно-пластического материала проводили на протяжении многих десятилетий в различных областях медицины, результаты никогда не были достаточно хорошими, чтобы преодолеть высокие риски отторжения и низкую биосовместимость [2].

Использование в краниопластике аутологичных трансплантатов имеет ряд неоспоримых преимуществ: они физиологичны, отсутствует риск развития несовместимости, исключен перенос инфекции от донора, удобны в использовании, соответствуют форме и размеру дефекта, относительно не дорогие. При проведении трепанации черепа эксплантированный костный лоскут также может быть использован в качестве аутотрансплантата – как сразу после операции, так и отсроченно [22]. В этом случае существует необходимость длительного хранения костного лоскута. С этой целью могут использовать методы криоконсервации или лиофилизации. Каждый из названных методов хранения трансплантата имеет свои достоинства и недостатки [23].

Наиболее часто применяют метод криоконсервирования аутологичного костного лоскута, заготовленного ранее при краниотомии. Криоконсервация костной ткани требует наличия в лечебном учреждении локального банка костной ткани. Обязательным условием является соблюдение строгих правил асептики. Распространенная температура хранения – от −80 °C до −196 °C. Основным преимуществом метода является сохранение жизнеспособности кости, что способствует скорейшему приживлению трансплантата. К недостаткам можно отнести риск развития инфекционных осложнений. R. Morton et al. провели исследование результатов 754 краниопластических операций с использованием криоконсервации аутотрансплантата на протяжении 10 лет. Медианное время между краниотомией и краниопластикой составило 123 дня, частота инфекционных осложнений – 6,6%. В 123 образцах костей, забранных до криоконсервации, были обнаружены микроорганизмы, однако они не соответствовали вызвавшим инфекционные осложнения впоследствии [24]. В исследовании D.Y. Chan et al. при хранении 18 костных образцов в течение 4–55 месяцев показано, что в 5 случаях (27,8%) зафиксирован рост бактериальных культур: Pasteurella multocida у 3 и метициллин-резистентный S. aureus – у 2. При этом инфицированные образцы в среднем хранились в течение более длительного времени и имели большую площадь [25]. Кроме того, авторы продемонстрировали, что ни один из костных лоскутов не сохранил жизнеспособных остеобластов после размораживания. S. Jin et al., проанализировавшие данные 57 аутотрансплантаций, также обнаружили, что частота развития инфекционных осложнений (в среднем составившая 12%) зависит от длительности хранения костной ткани, также как и вероятность развития ее значимой резорбции [26].

Лиофилизация аутотрансплантата с последующей стерилизацией позволяет снизить частоту инфекционных осложнений. Подготовленный таким образом трансплантат сохраняет стерильность и не требует специальных условий хранения. В исследовании D. Anto et al., включавшем 72 пациента, у 62 (86,11%) из них был достигнут хороший клинический результат. У 4 пациентов развился остеомиелит, у 1 пациента наблюдалась значительная резорбция костной ткани, у 5 – переломы и повреждение кости в течение 3 лет [27].

Еще один метод сохранения костного аутотрансплантата может быть осуществлен путем подсаживания его в подкожно-жировую клетчат-

ку передней брюшной стенки [28–30]. B. Corliss et al. провели анализ литературных данных и сравнили результаты внешнего и внутреннего хранения трансплантата после краниотомии. Среди 4096 пациентов среднее время хранения составило 69,9 суток для группы криоконсервации и 69,7 суток – для группы абдоминальной имплантации. При внешнем и внутреннем хранении аутотрансплантата частота развития инфекционных осложнений (7,3% против 7,1%) и значимой резорбции костной ткани (9,7% против 7,7%) значимо не различались. Ревизионные операции понадобились в 15,9% и 7,6% случаев соответственно [31]. Таким образом, при подсаживании костного трансплантата в жировую ткань брюшной стенки успешность последующей краниопластики напрямую связана с длительностью «хранения». A.C. Alves Junior et al. указывают, что частота инфекционных осложнений и резорбции имплантата уменьшается при ранней пластике с использованием данного метода [32].

Нередко травматические повреждения и опухоли головного мозга разрушают кости черепа, в этом случае требуется трансплантация костной ткани из других участков скелета. В качестве аутотрансплантата могут быть использованы фрагменты большеберцовой кости, ребер, лопатки, грудины и подвздошной кости [33, 34]. Во всех случаях забор аутотрансплантата может сопровождаться кровотечениями, инфекционными осложнениями, нарушением функции кости, из которой он был получен, и длительным периодом восстановления. Для изъятия трансплантата требуется отдельное хирургическое вмешательство. Кроме того, при закрытии больших дефектов костей черепа использование аутотрансплантатов приводит к высокому риску их резорбции, частота которой, по некоторым данным, достигает 35% [35].

Сравнительная характеристика показателей ремоделирования трансплантатов

Большое количество научных работ посвящено сравнительному анализу результатов краниопластики с использованием аутологичных костных и синтетических трансплантатов. В ряде исследований показано использование синтетических индивидуальных протезов, которые имеют ряд преимуществ перед трансплантатами аутокости [36, 37]. Gilardino et al. проанализировали эффективность восстановления костей черепа с использованием аутопластики криоконсервированной костной тканью черепа, ребер и подвздошной кости в сравнении с пластикой полимерными синтетическими материалами, спроектированными с помощью компьютерных программ. При одинаковой средней стоимости, использование синтетического материала характеризовалось значимо меньшей частотой развития осложнений и длительностью операции [38]. В работе S. Honeybul et al. из 64 пациентов у 31 имплантировали титановые пластины и у 33 провели аутологичную краниопластику. В первой группе на протяжении 12 месяцев не было отмечено признаков несостоятельности протеза, а во второй 7 пациентам потребовалась срочная вторичная краниопластика в связи со значительной резорбцией аутотрансплантата [39]. В метаанализе J.G. Malcolm et al., включавшем данные 1586 имплантаций из 11 исследований, аутологичные имплантаты несли существенно больший риск развития резорбции, чем синтетические (отношение шансов 1,91, 95% доверительный интервал 1,4–2,61). В 41% случаев резорбции аутотрансплантатов осложнялись развитием инфекционных осложнений. Среди пациентов, имплантаты которых не подверглись резорбции, частота инфицирования и других послеоперационных осложнений между группами статистически значимо не различались [40].

J.H. Kim et al. исследовали частоту развития резорбции имплантата после аутологичной краниопластики у 91 пациента, которым провели операцию в период с 2004 по 2016 г. У 35,1% развилась асептическая резорбция трансплантата, среднее время до ее диагностики составило 136 суток. Основными факторами риска резорбции оказались размер имплантата и период времени, прошедший между первичной операцией и краниопластикой [35]. В исследовании T.K. Korhonen et al. из 41 пациента, перенесшего аутологичную краниопластику с сохранением имплантата методом криопрезервации, у 37 (90,2%) в какой-либо степени были диагностированы признаки резорбции костной ткани в течение в среднем 3,8 года. У 13 пациентов размер костного участка уменьшился по крайней мере до 80% от исходной площади [41, 42]. Так, P. Krishan et al. описали клинический случай почти полной резорбции аутологичного костного трансплантата, сохранение которого проводилось в жировой ткани брюшной стенки [43].

В ряде исследований аутологичная краниопластика и восстановление с использованием синтетических материалов показали близкие

результаты по эффективности и частоте осложнений. R. Leao et al. провели метаанализ 11 исследований, включавших данные 1256 пациентов, из которых аутологичный материал использовали в 408 случаях, полиметилметакрилат – в 379 и титановые сетки – в 151. Период наблюдения составил от 63 сут до 54,3 мес, при этом частота развития осложнений во всех группах значимо не различалась. В подгруппах пациентов с травматическими и нетравматическими причинами проведения краниопластики значимых различий между методами не наблюдалось [44]. A.W. Plum et al. сравнили эффективность краниопластики с использованием костного аутотрансплантата, костного цемента и деминерализованного костного матрикса. Удовлетворенность пациентов результатами операции оказалась ниже при использовании естественного материала. Инфекционные осложнения чаще возникали в группе пациентов, которым краниопластику проводили с помощью костного цемента [19].

K. Fu et al. в исследовании, включавшем 41 ребенка, показали, что в педиатрической практике использование аутологичных и синтетических трансплантатов одинаково безопасно. В течение 3 лет наблюдения статистически значимого различия частоты развития отторжения и инфекционных осложнений не выявлено [45]. В работе S. Mohamad et al. при аутологичной краниопластике и смешанной краниопластике с использованием аллопластических материалов с полиметилметакрилатом вероятность развития инфекционных осложнений достоверно не различалась. При этом после 172 оперативных вмешательств зафиксировано только 5 случаев инфицирования в двух группах [46].

Использование кальцийсодержащих синтетических материалов также несет риски осложнений. D. Lidner et al., сравнивая краниопластику с использованием титановых сеток с гидроксиапатитными материалами, обнаружили, что последние имеют существенно меньшую частоту инфекционных осложнений, но повышают риски развития субдуральных гематом [47]. A. Moles et al. показали, что трансплантаты из гидроксиапатита обладают лучшими косметическими свойствами, но существенно меньшей прочностью, и риск повреждения протеза достигает 20,8% [48].

M.S. Gilardino et al. провели сравнение эффективности и стоимости использования трансплантатов аутокости и индивидуальных синтетических имплантатов. Исследование включило данные 27 пациентов. Длительность пребывания в стационаре и количество случаев необходимости в трансфузиях статистически значимо между двумя группами не различались. Среди пациентов, которым имплантировали синтетические материалы, время проводимой операции оказалось значимо ниже, как и необходимость в переводе в отделение интенсивной терапии. Средняя стоимость лечения составила 25 797$ для аутологичной трансплантации и 28 560$ для синтетических имплантатов, т.е. разница составила 10% [38]. В исследовании B. Lethaus et al. средняя стоимость остеопластики аутологичной костной тканью составила 10 850€, при создании индивидуального синтетического имплантата – 15 532€, что в 1,43 раза больше [49].

Перспективные технологии в костной пластике основываются на использовании аутологичных стволовых клеток. Мезенхимальные мультипотентные клетки способны дифференцироваться в клетки костной ткани, что в теории может стать основой для полного восстановления кости. [50]. Смесь мезенхимальных стволовых клеток, сигнальных молекул и необходимых для формирования костей веществ некоторые авторы называют «жидкой костью». Первые клинические исследования показали принципиальную возможность использования данного метода, однако в крупных клинических испытаниях его эффективность еще не доказана.

Обсуждение

На сегодняшний день, несмотря на многолетний опыт в проведении краниопластических операций, общепринятого и лидирующего материала не выбрано. Из синтетических материалов для проведения краниопластики в первую очередь используют пластины и сетки из титана. В зависимости от типа сплава различные виды металлических протезов имеют свои собственные специфические осложнения. Частота успешных операций сравнима с использованием аутотрансплантатов, но синтетические конструкции увеличивают стоимость самой операции, возникает риск дополнительных осложнений.

Отдельного упоминания заслуживают современные методы изготовления персонифицированных трансплантатов. Развитие и внедрение в клиническую практику трехмерного прототипирования позволяет с высокой степенью точности изготовить необходимый трансплантат как из синтетических, так и природных материалов. Эффективность металлических и твердых поли-

Таблица. Сравнительная характеристика материалов для реконструкции костей свода черепа
Table. Comparative characteristics of materials for the reconstruction of the cranial vault bones

Материал	Положительные свойства	Недостатки
Аллотрансплантат	Остеокондуктивен, биосовместим, относительно дешевый	Высокий риск инфекции и резорбции
Аутотрансплантат	Остеокондуктивен, полностью совместим	Высокий риск резорбции
Титановые пластины	Инертен, не токсичен, устойчив к коррозии, пластичен, высокая механическая прочность, малый удельный вес, не ферромагнитен	Риск отторжения, взаимодействуют с излучением, относительно дорогие, обладают электропроводностью
Гидроксиапатит и трикальцийфосфат	Схожи по минеральному составу с костной тканью, остеоиндуктивны, доступны	Низкая прочность, риск отторжения, относительно дорогие
Полиметилметакрилат	Прост в применении, дешевый, доступный	Термическое повреждение мягких тканей, риск отторжения, необходимость дополнительного использования боров и фрез

мерных материалов существенно возросла после внедрения индивидуального изготовления протезов на основе трехмерной модели [51]. Данные компьютерной томографии позволяют получить точные размеры дефекта, а современное оборудование для изготовления протезов достаточно компактно для их установки. Значительную роль в работе современных хирургов играют методы стереолитографии – изготовления протезов по точной трехмерной модели существующего дефекта. Относительно долгое время существует практика точного моделирования титановых протезов, а распространение 3D-принтеров упростило стереолитографию пластин из полимерных материалов [52].

Аллотрансплантация костной ткани относительно распространена в реконструктивной травматологии и ортопедии, однако при краниопластике не нашла широкого применения и имеет множество побочных эффектов. Краниопластика аутологичным трансплантатом является экономически выгодным и наиболее физиологичным методом закрытия трепанационных дефектов. Аутотрансплантат является физиологичным и биосовместимым, нетоксичным, с низким уровнем тепло- и электропроводимости, а также обладает остеокондуктивным эффектом.

По-прежнему остается актуальным вопрос стимуляции процессов регенерации кости. Перспективным путем его решения может быть насыщение аутотрансплантата цитокинами и факторами, способствующими миграции клеток, их пролиферации и дифференцировке. Одним из наиболее известных и доступных материалов, используемых для этой цели, является коллаген 1-го типа человека. Известно, что он способствует привлечению в область костного дефекта клеток соединительной ткани и их пролиферации, стимулирует прорастание сосудов, способствует адгезии иммобилизирующих конструкций и имплантатов. При этом коллаген выполняет, главным образом, остеокондуктивную функцию, т.е. является проводником для клеток, способствует их миграции и росту будущей костной ткани. В то же время коллаген сам по себе не обладает остеоиндуктивными свойствами. Стимулировать регенеративные процессы непосредственно в области дефекта кости можно с использованием различных ростовых факторов – тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора роста фибробластов (FGF), трансформирующего фактора роста (TGF-1), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), факторов роста сосудов и эндотелия (VEGF, VGF). Все указанные факторы содержатся в гранулах (секреторных везикулах) биологически полноценных тромбоцитов [53]. К настоящему времени показано, что тромбоциты человека обладают весьма высокими репаративным и регенераторным потенциалами, которые могут быть использованы для восстановления повреждений костной ткани, в том числе костей черепа.

Заключение

Таким образом, особо актуальным является разработка способов подготовки и сохранения аутотрансплантата, его модификации с целью повышения остеорепаративных свойств, что позволит вывести метод краниопластики на качественно новый уровень. При этом есть основание полагать, что насыщение аутотрансплантата коллагеном и тромбоцитами позволит значительно ускорить регенерацию костного дефекта.

Литература / References

1. Andrabi S, Sarmast AH, Kirmani AR, Bhat AR. Cranioplasty: Indications, procedures, and outcome – An institutional experience. *Surg Neurol Int*. 2017;8(1):91. PMID: 28607825 https://doi.org/10.4103/sni.sni_45_17

2. Aydin S, Kucukyuruk B, Abuzayed B, Aydin S, Sanus GZ. Cranioplasty: Review of materials and techniques. *J Neurosci Rural Pract*. 2011;2(2):162–167. PMID: 21897681 https://doi.org/10.4103/0976-3147.83584

3. Ang CY, Loh DS, Chaw HW, Chin PL. Simple Novel Bone Bank Storage: The Singapore General Hospital Experience. *Biopreserv Biobank*. 2012;10(6):526–528. PMID: 24845139 https://doi.org/10.1089/bio.2012.0048

4. Still M, Kane A, Roux A, Zanello M, Dezamis E, Parraga E, et al. Independent Factors Affecting Postoperative Complication Rates After Custom-Made Porous Hydroxyapatite Cranioplasty: A Single-Center Review of 109 Cases. *World Neurosurg*. 2018;114:e1232–e1244. PMID: 29625304 https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.181

5. van de Vijfeijken SECM, Münker TJAG, Spijker R, Spijker R, Karssemakers LHE, Vandertop WP, et al. Autologous bone is inferior to alloplastic cranioplasties Safety of autograft and allograft materials for cranioplasties, a systematic review. *World Neurosurg*. 2018;117:443–452.e8. PMID: 29879511 https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.193

6. Zanotti B, Zingaretti N, Verlicchi A, Robiony M, Alfieri A, Parodi PC. Cranioplasty: Review of Materials. *J Craniofac Surg*. 2016;27(8):2061–2072. PMID: 28005754 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003025

7. Muñoz XM, Bonardi JP, Silva LF, Reis EN, Pires WR, Fabris AL, et al. Cranioplasty With Poly-Methyl Methacrylate Resin. *J Craniofac Surg*. 2017;28(1):294–295. PMID: 27906847 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003226

8. Khader BA, Towler MR. Materials and techniques used in cranioplasty fixation: A review. *Mater Sci Eng C*. 2016;66:315–322. PMID: 27207068 https://doi.org/10.1016/j.msec.2016.04.101

9. Pikis S, Goldstein J, Spektor S. Potential neurotoxic effects of polymethylmethacrylate during cranioplasty. *J Clin Neurosci*. 2015;22(1):139–143. PMID: 25085727 https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.06.006

10. Tian Y, Lu T, He F, Xu Y, Shi H, Shi X, et al. β-tricalcium phosphate composite ceramics with high compressive strength, enhanced osteogenesis and inhibited osteoclastic activities. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2018;167:318–327. PMID: 29679808 https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.04.028

11. Chen TM, Tsai JC, Burnouf T. Cranioplasty Using Osteoconductive Scaffold and Platelet Glue. *J Trauma*. 2008;65(6):1321–1327. PMID: 19077621 https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3181574edf

12. Karamese M, Toksoz MR, Selimoglu MN, Akdağ O, Toy H, Tosun Z. Comparison of Bone Dust With Other Types of Bone Grafts for Cranioplasty. *J Craniofac Surg*. 2014;25(4):1155–1158. PMID: 25006886 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000000765

13. Tseng CL, Chang GW, Ou KL, Chou WT, Wu TH, et al. Cranioplasty Using a Novel Osteoconductive Scaffold and Platelet Gel. *Ann Plast Surg*. 2016;76(Suppl 1):S125–S129. PMID: 26808739 https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000000696

14. Feroze RA, Agarwal N, Sekula RF. Utility of Calcium Phosphate Cement Cranioplasty following Supraorbital Approach for Tumor Resection. *Int J Neurosci*. 2018;128(12):1199–1203 PMID: 29952679 https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1492573

15. Feroze AH, Walmsley GG, Choudhri O, Lorenz HP, Grant GA, Edwards MS. Evolution of cranioplasty techniques in neurosurgery: historical review, pediatric considerations, and current trends. *J Neurosurg*. 2015;123(4):1098–1107. PMID: 25699411 https://doi.org/10.3171/2014.11.JNS14622

16. Sun Y, Hu Y, Yuan Q, Yu J, Wu X, Du Z, et al. Association between metal hypersensitivity and implant failure in patients who underwent titanium cranioplasty. *J Neurosurg*. 2018 Jul 1:1–7. PMID: 29979123 https://doi.org/10.3171/2018.1.JNS171804 [Epub ahead of print].

17. Shah AM, Jung H, Skirboll S. Materials used in cranioplasty: a history and analysis. *Neurosurg Focus*. 2014;36(4):E19. PMID: 24684331 https://doi.org/10.3171/2014.2.FOCUS13561

18. Missori P, Morselli C, Domenicucci M. Transplantation of autologous cranioplasty in Europe as part of bone organ. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014;156(10):2015–2016. PMID: 25160852 https://doi.org/10.1007/s00701-014-2207-5

19. Plum AW, Tatum SA. A comparison between autograft alone, bone cement, and demineralized bone matrix in cranioplasty. *Laryngoscope*. 2015;125(6):1322–1327. PMID: 25641743 https://doi.org/10.1002/lary.25158

20. Sahoo NK, Tomar K, Thakral A, Rangan NM. Complications of Cranioplasty. *J Craniofac Surg*. 2018;29(5):1344–1348. PMID: 29533253 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004478

21. Carson LV, Goodrich JT, Prestigiacomo CJ. Introduction: History of craniotomy, cranioplasty, and perioperative care. *Neurosurg Focus*. 2014;36(4):Introduction. PMID: 24684341 https://doi.org/10.3171/2014.2.FOCUS1470

22. Beainy F, El Amm C, Abousleimane Y, Mapstone T, Beidas O, Workman M. Biomechanical Effects of Cranioplasty for Defects Using Autogenous Calvarial Bone. *J Craniofac Surg*. 2012;23(2):e152–e155. PMID: 22446454 https://doi.org/10.1097/SCS.0b013e31824cdc0d

23. Mrad MA, Murrad K, Antonyshyn O. Analyzing the Cost of Autogenous Cranioplasty Versus Custom-Made Patient-Specific Alloplastic Cranioplasty. *J Craniofac Surg*. 2017;28(5):1260–1263. PMID: 28582300 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003708

24. Morton RP, Abecassis IJ, Hanson JF, Barber J, Nerva JD, Emerson SN, et al. Predictors of infection after 754 cranioplasty operations and the value of intraoperative cultures for cryopreserved bone flaps. *J Neurosurg*. 2016;125(3):766–770. PMID: 26771856 https://doi.org/10.3171/2015.8.JNS151390

25. Chan DYC, Mok YT, Lam PK, Tong CSW, Ng SCP, Sun TFD, et al. Cryostored autologous skull bone for cranioplasty? A study on cranial bone flaps' viability and microbial contamination after deep-frozen storage at −80°C. *J Clin Neurosci*. 2017;42:81–83. PMID: 28431953 https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.04.016

26. Jin S, Kim SD, Ha SK, Lim DJ, Lee H, You HJ. Analysis of the factors affecting surgical site infection and bone flap resorption after cranioplasty with autologous cryopreserved bone: the importance of temporalis muscle preservation. *Turk Neurosurg*. 2018;28(6):882–888. PMID:

29165749 https://doi.org/10.5137/1019-5149.JTN.21333-17.2
27. Anto D, Manjooran RP, Aravindakshan R, Lakshman K, Morris R. Cranioplasty using autoclaved autologous skull bone flaps preserved at ambient temperature. *J Neurosci Rural Pract*. 2017;8(4):595–600. PMID: 29204021 https://doi.org/10.4103/jnrp.jnrp_270_17
28. Mracek J, Hommerova J, Mork J, Richtr P, Priban V. Complications of cranioplasty using a bone flap sterilised by autoclaving following decompressive craniectomy. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(3):501–506. PMID: 25588749 https://doi.org/10.1007/s00701-014-2333-0
29. Wui S-H, Kim KM, Ryu YJ, Kim I, Lee SJ, Kim J, et al. The Autoclaving of Autologous Bone is a Risk Factor for Surgical Site Infection After Cranioplasty. *World Neurosurg*. 2016;91:43–49. PMID: 27032525 https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.03.066
30. Zhang J, Peng F, Liu Z, Luan J, Liu X, Fei C, et al. Cranioplasty with autogenous bone flaps cryopreserved in povidone iodine: a long-term follow-up study. *J Neurosurg*. 2017;127(6):1449–1456. PMID: 28186447 https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS16204
31. Corliss B, Gooldy T, Vaziri S, Kubilis P, Murad G, Fargen K. Complications After In Vivo and Ex Vivo Autologous Bone Flap Storage for Cranioplasty: A Comparative Analysis of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;96:510–515. PMID: 27647038 https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.09.025
32. Alves Junior AC, Hamamoto Filho PT, Gonçalves MP, Palhares Neto AA, Zanini MA. Cranioplasty: An Institutional Experience. *J Craniofac Surg*. 2018;29(6):1402–1405. PMID: 29554074 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004512
33. Nguyen H, Doan N, Wolfla C, Pollock G. Fenestration of bone flap during interval autologous cranioplasty. *Surg Neurol Int*. 2015;6:190. PMID: 26759735 https://doi.org/10.4103/2152-7806.172535
34. Sun J, Chen H, Wang J. Cranioplasty With Mandibular Outer Cortex Bone Grafts. *J Craniofac Surg*. 2017;29(1):153–155. PMID: 29194252 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004176
35. Kim JH, Kim JH, Kwon TH, Chong K, Hwang SY, Yoon WK. Aseptic Bone Flap Resorption after Cranioplasty with Autologous Bone: Incidence, Risk Factors, and Clinical Implications. *World Neurosurg*. 2018;115:e111–e118. PMID: 29626687 https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.03.197
36. Lemée J-M, Petit D, Splingard M, Menei P. Autologous bone flap versus hydroxyapatite prosthesis in first intention in secondary cranioplasty after decompressive craniectomy: A French medico-economical study. *Neurochirurgie*. 2013;59(2):60–63. PMID: 23414773 https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2012.10.138
37. Wolff A, Santiago GF, Belzberg M, Huggins C, Lim M, Weingart J, et al. Adult Cranioplasty Reconstruction With Customized Cranial Implants. *J Craniofac Surg*. 2018;29(4):887–894. PMID: 29489570 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000004385
38. Gilardino MS, Karunanayake M, Al-Humsi T, Izadpanah A, Al-Ajmi H, Marcoux J, et al. A Comparison and Cost Analysis of Cranioplasty Techniques. *J Craniofac Surg*. 2015;26(1):113–117. PMID:25534061 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000001305
39. Honeybul S, Morrison DA, Ho KM, Lind CRP, Geelhoed E. A randomised controlled trial comparing autologous cranioplasty with custom-made titanium cranioplasty: long-term follow-up. *Acta Neurochir (Wien)*. 2018;160(5):885–891. PMID: 29546554 https://doi.org/10.1007/s00701-018-3514-z
40. Malcolm JG, Mahmooth Z, Rindler RS, Allen JW, Grossberg JA, Pradilla G, et al. Autologous Cranioplasty is Associated with Increased Reoperation Rate: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2018;116:60–68. PMID: 29753896 https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.009
41. Korhonen TK, Salokorpi N, Niinimäki J, Serlo W, Lehenkari P, Tetri S. Quantitative and qualitative analysis of bone flap resorption in patients undergoing cranioplasty after decompressive craniectomy. *J Neurosurg*. 2018;130(1):312–321. PMID: 29473777 https://doi.org/10.3171/2017.8.JNS171857
42. Korhonen TK, Tetri S, Huttunen J, Lindgren A, Piitulainen JM, Serlo W, et al. Predictors of primary autograft cranioplasty survival and resorption after craniectomy. *J Neurosurg*. May 1: 1–8. PMID: 29749908 https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS172013 [Epub ahead of print].
43. Krishnan P, Kartikueyan R, Roychowdhury S. Near-total bone flap resorption following autologous bone cranioplasty in a child. *Pediatr Neurosurg*. 2016;51(2):109–110. PMID: 26674532 https://doi.org/10.1159/000441681
44. LEÃO RS, Maior JRS, Lemos CAA, Vasconcelos BCDE, Montes MAJR, Pellizzer EP, et al. Complications with PMMA compared with other materials used in cranioplasty: a systematic review and meta-analysis. *Braz Oral Res*. 2018;32:e31. PMID: 29898018 https://doi.org/10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0031
45. Fu KJ, Barr RM, Kerr ML, Shah MN, Fletcher SA, Sandberg DI, et al. An Outcomes Comparison Between Autologous and Alloplastic Cranioplasty in the Pediatric Population. *J Craniofac Surg*. 2016;27(3):593–597. PMID: 27035597 https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000002491
46. Mohamad SA, Mohd Haspani MS, Idris B. There are No Differences between Factors Determining Graft infection in Autologous Bone Flap Replacement and Acrylic Cranioplasty: A Prospective Observational Study at Hospital Kuala Lumpur. *Malaysian J Med Sci*. 2016;23(5):83–90. PMID: 27904429 https://doi.org/10.21315/mjms2016.23.5.11
47. Lindner D, Schlothofer-Schumann K, Kern BC, Marx O, Müns A, Meixensberger J. Cranioplasty using custom-made hydroxyapatite versus titanium: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 2017;126(1):175–183. PMID: 26918471 https://doi.org/10.3171/2015.10.JNS151245
48. Moles A, Heudes PM, Amelot A, Cristini J, Salaud C, Roualdes V, et al. Long-Term Follow-Up Comparative Study of Hydroxyapatite and Autologous Cranioplasties: Complications, Cosmetic Results, Osseointegration. *World Neurosurg*. 2018;111:e395–e402. PMID: 29277595 https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.12.082
49. Lethaus B, Bloebaum M, Koper D, Poort-Ter Laak M, Kessler P. Interval cranioplasty with patient-specific implants and autogenous bone grafts – Success and cost analysis. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2014;42(8):1948–1951. PMID: 25443869 https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.08.006
50. Thesleff T, Lehtimäki K, Niskakangas T, Huovinen S, Mannerström B, Miettinen S, et al. Cranioplasty with Adipose-Derived Stem Cells, Beta-Tri-

calcium Phosphate Granules and Supporting Mesh: Six-Year Clinical Follow-Up Results. *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(7):1576–1582. PMID: 28504874 https://doi.org/10.1002/sctm.16-0410

51. Piitulainen JM, Kauko T, Aitasalo KM, Vuorinen V, Vallittu PK, Posti JP. Outcomes of Cranioplasty with Synthetic Materials and Autologous Bone Grafts. *World Neurosurg*. 2015;83(5):708–714. PMID: 25681593 https://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.01.014

52. Morales-Gómez JA, Garcia-Estrada E, Leos-Bortoni JE, Delgado-Brito M, Flores-Huerta LE, De La Cruz-Arriaga AA, et al. Cranioplasty with a low-cost customized polymethylmethacrylate implant using a desktop 3D printer. *J Neurosurg*. 2018 Jun 1:1–7. PMID: 29905512 https://doi.org/10.3171/2017.12.JNS172574 [Epub ahead of print].

53. Макаров М.С., Пономарев И.Н. Роль богатой тромбоцитами плазмы в репарации дефектов костной ткани. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;(10):94-99. Makarov MS, Ponomarev IN. Platelet rich plasma in bones defects regeneration. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2015;(10):94–99. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia20151094-99

Информация об авторах

Андрей Аркадьевич Офицеров	врач-хирург отделения консервирования тканей и производства трансплантатов ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-2170-0009
Наталья Валерьевна Боровкова	д-р мед. наук, заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-8897-7523
Александр Эрнестович Талыпов	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6789-8164
Иван Николаевич Пономарев	канд. мед. наук, научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-2523-6939

Information about authors

Andrey A. Ofitserov	Surgeon of the Department for Tissue Preservation and Graft Production, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-2170-0009
Natalya V. Borovkova	Dr. Med. Sci., Head of the Scientific Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-8897-7523
Aleksandr E. Talypov	Dr. Med. Sci., Leading Researcher of the Urgent Neurosurgery Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6789-8164
Ivan N. Ponomarev	Cand. Med. Sci., Researcher of the Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-2523-6939

Статья поступила: 11.04.2019
Статья принята в печать: 29.04.2019

Received: April 11, 2019
Accepted for publication: April 29, 2019