

Эффективность применения аллогенного костно-пластического материала при трепанации черепа

А.А. Офицеров^{✉1}, Н.В. Боровкова^{1,2}, А.Э. Талыпов^{1,2}, О.В. Лещинская¹, Н.Е. Кудряшова¹,
А.С. Миронов¹, М.С. Макаров¹, И.Н. Пономарев¹, А.С. Кожанов³, А.А. Будаев¹

¹ ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,
129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

² ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ,
117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³ ООО «Сеть Семейных Медицинских Центров № 1» (Клиника «Семейная»),
121059, Россия, Москва, Брянская ул., д. 3

✉ Автор, ответственный за переписку: Андрей Аркадьевич Офицеров, научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, ofitserovaa@sklif.mos.ru

Аннотация

Актуальность. При проведении костно-пластической трепанации черепа возникает необходимость в заполнении диастаза между костями свода черепа и выпиленным костным фрагментом. Трансплантаты на основе аллогенной костной крошки и аллогенного коллагена (костно-пластический материал) представляются перспективными для репарации плоских костей свода черепа в области диастаза.

Цель. Оценить безопасность и клиническую эффективность костно-пластического материала при проведении костно-пластической трепанации черепа.

Материал и методы. Ретроспективное и проспективное клиническое исследование проводилось в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с участием 12 пациентов, находившихся на лечении в отделении неотложной нейрохирургии, которым была выполнена костно-пластическая трепанация черепа. Аллогенный костно-пластический материал готовили с использованием 0,7–0,9% раствора коллагена I типа и костной крошки с размером фракции 315–630 мкм. Костно-пластический материал применяли интраоперационно на краниопластическом этапе операции после выполнения основных этапов. Эффективность и безопасность применения костно-пластического материала оценивали в раннем и позднем послеоперационном периодах клинически и рентгенологически.

Результаты. У обследованных пациентов в раннем послеоперационном периоде не было гнойных осложнений, болевого синдрома и выраженной отечности мягких тканей. При оценке компьютерной томографии пациентов группы сравнения (без костно-пластического материала) в раннем послеоперационном периоде визуализировались линии диастаза вдоль линии костного лоскута, у пациентов основной группы между костным фрагментом и черепом отчетливо визуализировался костно-пластический материал. На компьютерной томографии черепа через 6–9 месяцев и 12–18 месяцев в основной группе визуализировались признаки консолидации костной ткани. Рентгеновская плотность аутологичного костного лоскута в обеих группах не претерпевала видимых изменений на всех сроках наблюдения. В области диастаза значение рентгеновской плотности в основной группе было статистически значимо выше, чем в группе сравнения. Через 1–1,5 года у пациентов основной группы значения относительной рентгеновской плотности в области диастаза увеличивались в среднем в 1,95 раза ($p < 0,05$), в то время как у пациентов без костно-пластического материала этот параметр значимо не менялся в течение всего срока наблюдения.

Выводы. При проведении костно-пластической трепанации черепа с применением костно-пластического материала на основе аллогенных материалов у пациентов не было осложнений в раннем и позднем послеоперационном периоде. Наличие костно-пластического материала способствовало консолидации аутологичного костного лоскута и здоровой кости.

Ключевые слова: костно-пластический материал, диастаз, рентгеновская плотность, консолидация кости

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Финансирование Данное исследование выполнено при поддержке гранта автономной некоммерческой организации «Московский центр инновационных технологий в здравоохранении», соглашение № 1603-22/23

Для цитирования: Офицеров А.А., Боровкова Н.В., Талыпов А.Э., Лещинская О.В., Кудряшова Н.Е., Миронов А.С. и др. Эффективность применения аллогенного костно-пластического материала при трепанации черепа. *Трансплантология*. 2024;16(1):43–53. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-43-53>

© Офицеров А.А., Боровкова Н.В., Талыпов А.Э., Лещинская О.В., Кудряшова Н.Е.,
Миронов А.С., Макаров М.С., Пономарев И.Н., Кожанов А.С., Будаев А.А., 2024

The efficacy of using the allogeneic osteoplastic material in skull trepanation

A.A. Ofitserov^{✉1}, N.V. Borovkova^{1,2}, A.E. Talypov^{1,2}, O.V. Leshchinskaya¹, N.E. Kudryashova¹,
A.S. Mironov¹, M.S. Makarov¹, I.N. Ponomarev¹, A.S. Kozhanov³, A.A. Budaev¹

¹ N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,
1 Ostrovityanov St., Moscow 117997 Russia;

³ LLC "Network of Family Medical Centers No. 1" (Semeynaya Clinic),
3 Bryanskaya St., Moscow 121059 Russia

✉Corresponding author: Andrey A. Ofitserov, Research Associate of the Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, ofitserovaa@sklif.mos.ru

Abstract

Introduction. When performing osteoplastic craniotomy, there is a need to fill the diastasis between the skull bone and the explanted bone fragment. Grafts based on allogeneic bone chips and collagen (bone-plastic material) may be very effective for cranial bone repair in diastasis area.

Aim. To evaluate the safety and clinical efficacy of osteoplastic material during the osteoplastic craniotomy.

Material and methods. A retrospective and prospective clinical study was conducted at the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine and included 12 patients treated in Urgent Neurosurgery Department with diagnoses suggesting the need for craniotomy. Allogenic osteoplastic material was obtained from a 0.7–0.9% solution of type I collagen and spongy bone chips with a fraction size of 315–630 microns. Osteoplastic material grafts were used intraoperatively at the cranioplastic stage of the operation after the main stages had been completed. The efficacy and safety of the use of osteoplastic material were evaluated clinically and radiologically in the early postoperative period.

Results. In the early postoperative period, the study patients had no pyo-septic complications, severe pain or soft tissue swelling. All patients were discharged from the hospital in satisfactory condition to be followed-up by the physician or neurologist at the out-patient facility. The computed tomography performed in the early postoperative period visualized the diastasis lines along the bone flap line in the comparison group patients (without osteoplastic material); and in the main group, the osteoplastic material was clearly visualized. At computed tomography of the skull performed after 6–9 months and after 2–18 months, the signs of bone tissue consolidation were visualized in the patients of the main group. The radiodensity of the autologous bone flap in both groups did not significantly change at any periods. In the diastasis area, the radiodensity of diastasis in the main group was significantly higher than in the comparison group. After 1–1.15 years the radiodensity values in the diastasis area increased by average of 1.95 times ($p < 0.05$) in the patients of the main group, while in the patients without osteoplastic material, this parameter did not significantly change during the entire follow-up period.

Conclusions. In patients with intraoperative cranioplasty osteoplastic material grafts did not cause complications in the early and late postoperative period. Intraoperative cranioplasty performed with using osteoplastic allogeneic material caused no complications in either early or late postoperative periods. The presence of osteoplastic material contributed to the consolidation of the autologous bone flap and healthy bone.

Keywords: osteoplastic material, diastases, radiodensity, bone consolidation

CONFLICT OF INTERESTS Authors declare no conflict of interest

FINANCING

The study conduct was financially supported by the Grant from the Autonomous Non-profit Organization Moscow Center for Innovative Technologies in Healthcare, Agreement No. 1603-22/23

For citation: Ofitserov AA, Borovkova NV, Talypov AE, Leshchinskaya OV, Kudryashova NE, Mironov AS, et al. The efficacy of using the allogeneic osteoplastic material in skull trepanation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2024;16(1):43–53. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2024-16-1-43-53>

КПМ – костно-пластический материал
КТ – компьютерная томография
МКБ – международная классификация болезней

BMP – bone morphogenetic protein – костный морфогенетический белок
ROI – region of interest

Введение

При проведении трепанации черепа с использованием краниотома в области оперативного доступа образуются костные дефекты в виде

фрезевых отверстий и диастаза между черепом и выпиленным фрагментом кости [1, 2]. Наличие диастазов препятствует формированию костной мозоли, создает риск развития спаечных процессов, может приводить к нарушению гемо- и лик-

вороциркуляции и лизису костной ткани [3–5]. Свод черепа, представленный преимущественно пластинками компактного костного вещества, обладает низкой способностью к регенерации [1, 4]. Таким образом, восстановление целостности свода черепа после трепанации требует дополнительной стимуляции репаративных и регенеративных процессов.

Консолидация кости зависит от следующих аспектов: плотное прилегание костных фрагментов, их неподвижность и степень сопоставления, эффективное кровоснабжение области перелома. Одним из способов стимуляции остеогенеза является использование костно-пластического материала (КПМ), содержащего в своем составе аллогенные мелкодисперсные фрагменты кости, а именно костную крошку, содержащую костный морфогенетический белок (BMP-bone morphogenetic protein) и коллаген I типа человека [6, 7]. Показано, что коллаген обладает репаративным действием, в первую очередь за счет высокой кондуктивности (способности стимулировать миграцию клеток). Костная крошка обладает остеогенными и остеоиндуктивными свойствами и широко используется в смежных областях клинической практики. В настоящее время разрабатываются методики производства КПМ на основе коллагена и костной крошки. Широко известны изделия Bio-Oss и Inter-Oss, изготовленные с использованием тканей крупного рогатого скота [8]. По данным исследователей, материалы Bio-Oss и Inter-Oss стимулируют регенерацию кости, не вызывают выраженных воспалительных и иммунологических осложнений в эксперименте [8, 9]. Тем не менее, для практического применения более привлекательны КПМ, изготовленные на основе тканей человека, поскольку аллогенные материалы имеют потенциально меньшую иммуногенность по сравнению с ксеногенными. К настоящему моменту нет данных по эффективности таких КПМ в клинической практике при лечении дефектов свода черепа.

Цель. Оценить безопасность и клиническую эффективность костно-пластического материала на основе аллогенного коллагена I типа и аллогенной костной крошки при проведении костно-пластической трепанации черепа.

Материал и методы

Ретроспективное и проспективное клиническое исследование проводили в 2021–2023 гг. в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с участием

12 пациентов (2 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 25 до 69 лет, находившихся на лечении в отделении неотложной нейрохирургии, которым проводили костно-пластическую трепанацию черепа (I67.1; I60.2; Q28.0). В рамках проспективного исследования оценивали клиническую картину после трепанации с использованием КПМ, ретроспективного исследования – без использования КПМ.

Пациентов разделили на две группы в зависимости от применения КПМ в ходе оперативного вмешательства: в основную группу вошли 7 пациентов, у которых краниопластический этап операции проводили с использованием КПМ, группу сравнения составили 5 человек, у которых краниопластический этап операции выполняли без КПМ. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по гендерно-возрастным характеристикам, тяжести патологии и объему проводимой трепанации (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов с трепанацией черепа

Table 1. Characteristics of the studied patients with craniotomy

Параметры сравнения	Основная группа (лечение с КПМ)	Группа сравнения (лечение без КПМ)
Соотношение полов	6 жен. / 1 муж.	4 жен. / 1 муж.
Основная патология (код МКБ – число пациентов)	I67.1 – 4 Q28.0 – 2 I60.2 – 1	I67.1 – 4 I60.2 – 1
Возраст, лет	41 (40;65)	44 (30;61)
Площадь эксплантированного лоскута, см ²	42 (40;49)	40 (38;45)

Примечание: МКБ – международная классификация болезней

Исследование было проведено в соответствии с этическими нормами и одобрено решением Локального этического комитета (протокол № 3-19 от 19 августа 2019 года). Предварительно было получено согласие пациентов на участие в исследовании в письменной и устной формах.

Все пациенты до проведения оперативного вмешательства были обследованы в стандартном объеме с помощью лабораторных и инструментальных методов исследования (электрокардиография, компьютерная томография головного мозга, ангиография, ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей, флюорография, общий анализ крови и мочи, коагулограмма, биохимический состав крови).

Изготовление костно-пластического материала

Костно-пластический материал для заполнения дефектов костной ткани разработан в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». КПМ получали из 0,7–0,9% раствора аллогенного коллагена I типа и аллогенной спонгиозной костной крошки с размером фракции 315–630 мкм. Раствор коллагена I типа человека выделяли из сухожилий тканевых доноров путем кислотной экстракции в 0,01 М уксусной кислоты, костную крошку получали из губчатой кости тканевых доноров путем дробления и просеивания через фильтр. Смешивание раствора коллагена с костной крошкой осуществляли до получения однородной массы, после чего 100,0 мл полученной смеси равномерно распределяли по чашке Петри размером 10x10 см (рис. 1А). Готовую смесь помещали в лиофильную камеру VirTis ultra 2.0 (США). Лيوфилизацию осуществляли под вакуумом с охлаждением до -35°C в течение 30 мин, далее температуру постепенно поднимали до +36°C в течение 24 часов. Лيوфилизированный КПМ нарезали на фрагменты площадью от 5 до 10 см² (рис. 1В) и укладывали в двойные полипропиленовые пакеты, используя электрический запаиватель для вакуумной упаковки. Стерилизацию КПМ проводили путем радиационной обработки с дозой 25 кГр. Контроль стерильности осуществляли в микробиологической лаборатории института. Готовые стерилизованные образцы КПМ хранили при комнатной температуре. С момента заготовки КПМ до использования в клинике проходило 3–6 месяцев.

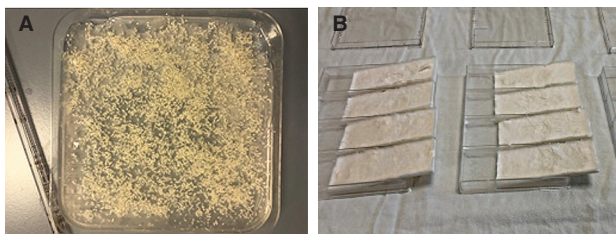


Рис. 1. Внешний вид смешанного костно-пластического материала в чашке Петри до лиофилизации (А) и после лиофилизации (В)

Fig. 1. The view of mixed osteoplastic material in a Petri dish before lyophilization (A) and after lyophilization (B)

Техника операции

Костно-пластический материал применяли после завершения основного этапа операции при установке и фиксации костного лоскута. После извлечения из стерильной упаковки КПМ непосредственно перед его применением помещали в

стерильную дистиллированную воду для достижения нейтральных значений pH. Экспозиция составляла 30 минут.

При помощи пинцета и шпателя КПМ в необходимом объеме плотно укладывали во фрезевые отверстия и по периметру костного фрагмента, что позволило практически полностью заполнить все образовавшиеся костные пустоты (рис. 2). Костный лоскут фиксировали титановыми пластинами на микровинтах.

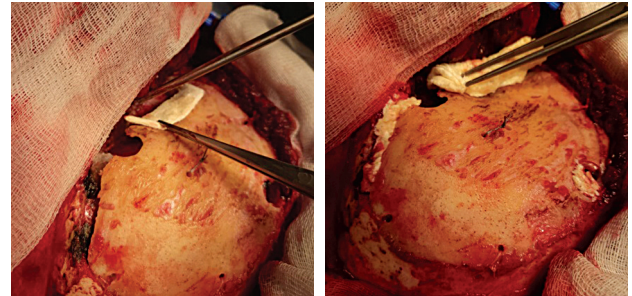


Рис. 2. Интраоперационная фотография. Заполнение костных дефектов костно-пластическим материалом

Fig. 2. Intraoperative photo. Filling bone defects with osteoplastic material

Методы оценки результатов

Эффективность и безопасность применения КПМ оценивали в раннем послеоперационном периоде (в течение 1-й недели после пластики черепа) с использованием клинических и рентгенологических исследований. Оценивали состояние кожного покрова вокруг послеоперационного шва, наличие гиперемии, отеков и раневого отделяемого. Компьютерную томографию (КТ) черепа проводили в течение первой недели с момента операции, через 6–9 месяцев и через 12–18 месяцев для оценки консолидации костной ткани, состояния костного лоскута, распределения КПМ. КТ проводили без контраста с толщиной среза 0,5–1 мм, в костном окне WL 1000/WW 3000. Измерение плотности костного вещества проводили округлым ROI (region of interest) с диаметром, соответствующим толщине кости в контралатеральном участке (здоровая кость, расположенная симметрично от зоны дефекта) без захвата мягкотканых областей и ликворного пространства. Оценивали рентгеновскую плотность здоровой кости, аутологичного костного лоскута и области диастаза. Для оценки сохранности костной ткани в составе аутологичного лоскута и регенерации кости в области диастаза рассчитывали коэффициент плотности $K = D_{\text{defect}} / D_{\text{native}} \times 100$, где

D_{defect} – средняя рентгеновская плотность кости в зоне дефекта, D_{native} – средняя рентгеновская плотность нативной кости, расположенной симметрично (костная ткань в контралатеральном участке). Коэффициент плотности K рассчитывали для оценки сохранности аутологичного костного лоскута ($K1$) и оценки восстановления кости в области диастаза ($K2$).

Статистическая обработка

Статистический анализ проводили с помощью пакета «Статистика» для Windows 11 (Microsoft, США). Вычисляли медиану (Me), 1-й и 3-й квартили (1 кв; 3 кв). Для сравнения данных между группами использовали критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости более 95% ($p < 0,05$).

Результаты

Ранний и поздний послеоперационный период в обеих группах протекал одинаково, гнойно-воспалительных осложнений не выявлено ни у одного пациента сравниваемых групп. В раннем послеоперационном периоде на 2-е–3-и сутки в обеих группах отмечалась незначительная гиперемия в области шва, что связано с хирургическим вмешательством. Послеоперационный отек мягких тканей в области раны сохранялся в обеих группах в течение 3–5 дней. Все пациенты были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача поликлиники или невролога. Таким образом, применение КПМ не приводило к развитию нежелательных реакций и побочных эффектов в раннем послеоперационном периоде.

У пациентов основной группы в раннем послеоперационном периоде вдоль линии опиления кости, по периметру уложенного на место костного лоскута, визуализировался КПМ, им же были заполнены фрезевые отверстия, отмечались элементы КПМ под костным лоскутом вдоль хода твердой мозговой оболочки. При оценке КТ пациентов группы сравнения (без КПМ) в эти сроки визуализировали диастаз вдоль границ костного лоскута шириной 1,0–3,0 мм, а также область фрезевых отверстий.

Через 6–9 месяцев после операции на КТ черепа у 6 пациентов основной группы из 7 и у 3 пациентов группы сравнения из 5 визуализировались признаки консолидации в виде появления локальных костных мостиков между лоскутом и опилом нативной кости. Помимо этого, в основной

группе у пациентов выявляли дополнительные зоны консолидации на участках диастаза, заполненного КПМ (рис. 3).

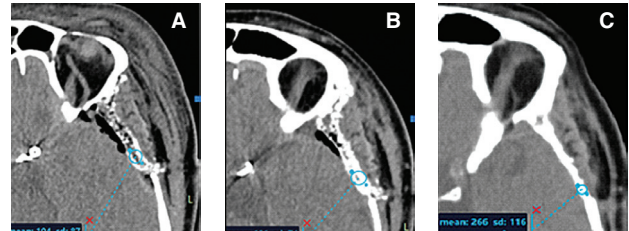


Рис. 3. Компьютерная томограмма черепа в аксиальной плоскости после костно-пластической трепанации черепа в левой лобно-височной области с использованием костно-пластического материала: А – на 1-е сутки; В – через 1 неделю; С – через 6 месяцев после операции. Отмечается постепенное нарастание костной плотности КПМ в области дефекта: в 1-е сутки плотность составляла 104 HU (значения плотности КПМ искажаются включениями газа), через 7 дней плотность составила 191 HU (уменьшилось содержание газа), через 6 месяцев отмечается компактизация КПМ с повышением плотности до 266 HU

Fig. 3. Computer tomogram of the skull in the axial plane after osteoplastic craniotomy in the left frontotemporal region using osteoplastic material: A, on day 1; B, after 1 week; C, at 6 months after surgery. There is a gradual increase in the bone radiodensity of the OPM in the area of the defect: on day 1, the radiodensity was 104 HU (the OPM radiodensity values of the are distorted by gas inclusions); after 7 days the radiodensity was 191 HU (the gas content decreased); after 6 months there was OPM compaction with an increase in density up to 266 HU

Через 12 месяцев у всех пациентов обеих групп при осмотре в зоне дефекта не наблюдалось признаков развития осложнений, таких как воспалительный процесс, отделение ликвора и гноя, расплавление прилежащих мягких тканей. Кожный покров в области оперативного вмешательства имел нормальную структуру, волосяной покров не нарушался. При пальпации оперированная область не отличалась от окружающих костей черепа, симметрия во всех случаях была сохранена. По данным КТ у пациентов основной группы отмечались участки краевого остеогенеза с прогрессирующим уменьшением диастаза между лоскутом и краем опиления кости, – вплоть до полной консолидации на отдельных участках, имелись признаки появления участков обызвествления вдоль хода твердой мозговой оболочки, отмечался более равномерный характер консолидации по периметру лоскута, чем у пациентов из группы сравнения (рис. 4).

Исключение составил 1 пациент, у которого одновременно отмечали признаки консолидации и краевого остеолизиса лоскута. В области остеолизиса наблюдалось истончение костного лоскута, увеличение диастаза между лоскутом и краем

нативной кости на отдельных участках, наличие дефектов кортикального слоя (рис. 5, 6).

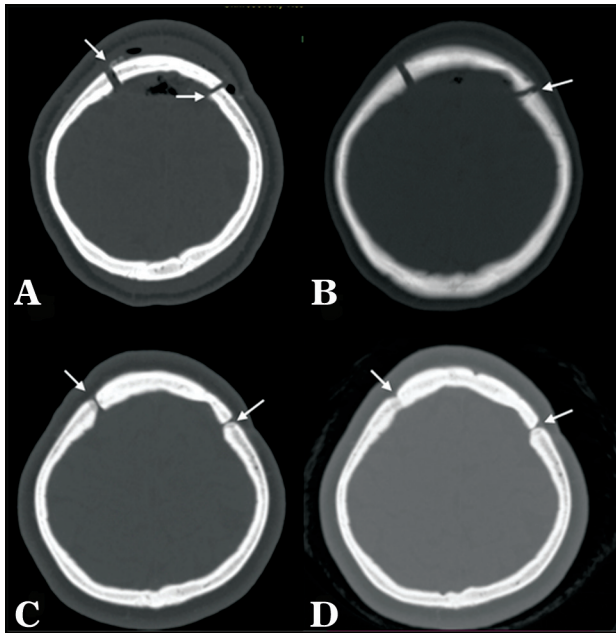


Рис. 4. Компьютерная томограмма черепа в аксиальной плоскости после костно-пластической трепанации черепа в лобной области с использованием костно-пластического материала: А – через 1 неделю после операции: прослеживается КПП по краям уложенного костного лоскута (стрелки), с послеоперационными включениями газа; В – через 3 месяца после операции: края костного лоскута и опилов сохраняют прежнюю конфигурацию, отмечаются начальные признаки остеогенеза в виде появления шпиговидного участка новообразованной костной ткани по краю опилов (стрелка); С – через 6 месяцев после операции: стрелками показано появление новообразованной костной ткани по краям лоскута и опилов со скруглением их контуров и уменьшением диастаза; D – через 15 месяцев после операции: продолжение остеогенеза с уменьшением диастаза (справа) и участком полной консолидации (слева)

Fig. 4. Computed tomography of the skull in the axial plane after osteoplastic craniotomy in the frontal region with using osteoplastic material: A, 1 week after surgery: OPM can be traced along the edges of the positioned bone flap (arrows), with postoperative gas inclusions; B, 3 months after surgery: the edges of the bone flap and bonesaw-line retain the same configuration, initial signs of osteogenesis are noted in the form of an appearing spike-shaped area of newly formed bone tissue along the edge of the bonesaw-line (arrow); C, 6 months after surgery: arrows show the appearance of newly formed bone tissue along the edges of the flap and bonesaw-line with rounding of their contours and a decrease in diastasis; D, 15 months after surgery: ongoing osteogenesis with a decrease in diastasis (right) and an area of complete consolidation (left)

Признаки перестройки губчатого вещества костного лоскута с появлением в нем кистовидных структур были отмечены у 2 пациентов. Один из них, описанный выше пациент основной группы с признаками остеолитического костного лоскута. У пациентки из группы сравнения, несмотря на

отсутствие статистически значимых признаков остеолитического компактного вещества лоскута, плотность его была снижена за счет наличия кистовидных участков разрежения костной ткани (рис. 7).

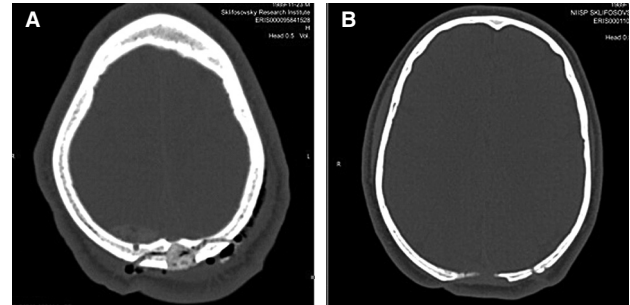


Рис. 5. Выявление признаков остеолитического лоскута после костно-пластической трепанации черепа. Компьютерная томограмма черепа в аксиальной плоскости: А – через 1 сутки после операции; В – через 12 месяцев. Спустя 12 месяцев виден участок краевого остеолитического костного лоскута в области трепанационного отверстия, изначально заполненного КПП, имеются признаки лизиса КПП в области пластики

Fig. 5. Identifying the signs of autologous flap osteolysis after osteoplastic craniotomy. Computed tomography image of the skull in the axial plane: A, 1 day after surgery; B, after 12 months. After 12 months, an area of marginal osteolysis of the bone flap is visible in the area of the burr hole, initially filled with OPM; there are signs of lysis in the area of plastic surgery

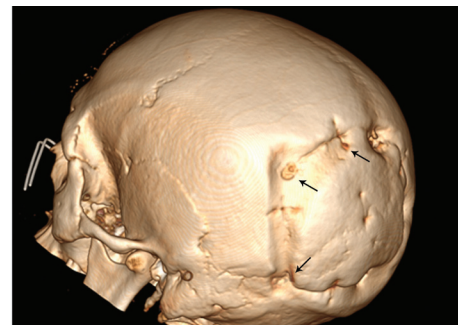


Рис. 6. Реконструкция черепа с признаками остеолитического лоскута с помощью техники объемной визуализации (VRT – volume rendering technique): на фоне консолидации костного лоскута видны участки краевого остеолитического в области фрезевых отверстий (показаны стрелками) с истончением костного лоскута по периферии

Fig. 6. Reconstruction of the skull with the signs of autologous flap osteolysis using volume rendering technique (VRT): against the background of the bone flap consolidation, the areas of edge osteolysis are visible at the sites of the burr holes (shown by arrows) with thinning of the bone flap along the periphery

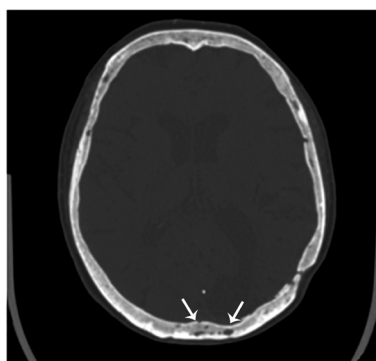


Рис. 7. Выявление участков кистовидной перестройки аутологичного лоскута у пациента через 12 месяцев после костно-пластической трепанации черепа (показаны стрелками). Компьютерная томограмма черепа в аксиальной плоскости. Участки кистовидной перестройки выявляются на фоне консолидации лоскута без краевого остеолизиса и без наличия дефектов замыкающих пластинок

Fig. 7. Identification of areas of geode restructuring of the autologous flap in a patient at 12 months after osteoplastic craniotomy (shown by arrows). Computed tomography image of the skull in the axial plane. Areas of geode restructuring are revealed against the background of flap consolidation without edge osteolysis and without the presence of endplate defects

За исключением двух вышеописанных пациентов (рис. 5–7), рентгеновская плотность аутологичного костного лоскута в обеих группах не претерпевала видимых изменений на всех сроках наблюдения. Это говорит о сохранности общей структуры аутоотрансплантата, отсутствии его декальцинации и выраженной деградации матрикса.

В то же время в области диастаза значение рентгеновской плотности и коэффициента K2 в основной группе было статистически значимо выше, чем в группе сравнения (табл. 2). Через 1–1,5 года у пациентов основной группы зна-

чения K2 увеличивались в среднем в 1,95 раза по сравнению с аналогичным значением через 1 неделю после операции ($p < 0,05$). Напротив, у пациентов без КПМ параметр K2 значимо не менялся в течение всего срока наблюдения. Таким образом, наличие КПМ в диастазе способствовало росту костной ткани в области диастаза. При этом через 1–1,5 года консолидация костной ткани аутологичного лоскута со здоровой костью не была завершена у всех пациентов.

Обсуждение

Процесс восстановления функционального состояния и архитектоники костной ткани при массивном ее повреждении представляет собой важную задачу в регенеративной медицине [1–4, 10]. На экспериментальных моделях показана высокая способность трансплантатов на основе коллагена и компонентов кости к стимуляции остеогенеза и интеграции в здоровую губчатую кость [11–14]. Стоит отметить, что описанное в литературе остеогенное действие разных типов КПМ отмечали главным образом в тканях с высокой плотностью сосудов и способностью к активному ангиогенезу – как на моделях *in vivo*, так и при клиническом использовании КПМ [8, 9, 13, 14]. Репарация кортикальной кости с помощью коллаген-костных биоконструкций и трансплантатов изучена гораздо в меньшей степени. Многие авторы отмечают, что в клинических условиях краниопластика с использованием любых типов трансплантатов на основе биологических тканей или полимеров имеет большие сложности [2–5]. Во многом это обусловлено особенностями строения кости свода черепа. В кортикальных слоях кости возможность сосудистой миграции клеток заметно снижена, что создает необходи-

Таблица 2. Значения рентгеновской плотности у пациентов с использованием и без костно-пластического материала на различных сроках динамического наблюдения

Table 2. Radiodensity values in patients with and without the use of osteoplastic material at various periods of follow-up

Рентгеновская плотность, Нп	Пациенты с использованием КПМ Ме (1 кв;3 кв)		Пациенты без КПМ Ме (1 кв;3 кв)	
	Через 1 неделю	Через 1–1,5 года	Через 1 неделю	Через 1–1,5 года
Костный лоскут в зоне трепанации	1342 (1171;1470)	1377 (1268;1434)	1453 (1184;1438)	1290 (1160;1450)
Костная ткань в контралатеральном участке	1325 (1170;1450)	1348 (1180;1406)	1467 (1130;1640)	1304 (1188;1454)
В области диастаза	258 (138;407)	502 (192;623)*	67 (50;75)*	57 (52;77)*
Коэффициент K1	1,01	1,02	0,99	0,99
Коэффициент K2	0,19	0,37*	0,04*	0,04*

* статистически значимо относительно пациентов с костно-пластическим материалом на той же стадии анализа при $p < 0,05$

+ статистически значимо относительно значений через 1 неделю при $p < 0,05$

мость повышения биологической кондуктивности в зоне костного лоскута [15]. Для этого могут быть использованы высокоадгезивные компоненты, факторы роста, ангиогенные факторы в составе различных биологических конструкций и трансплантатов [16–18]. Эффективность таких изделий показана на примере экспериментальных моделей *in vivo*, однако в клинической практике эти изделия еще не нашли широкого применения в силу сложности их изготовления и недостаточной стандартизации. В настоящее время при краниопластике широко используют трансплантаты на основе гидроксиапатита (основной минеральный компонент кости). Гидроксиапатитные изделия могут иметь разную форму, являются нетоксичными и обладают остеогенным потенциалом [19]. Трансплантаты на основе гидроксиапатита получают как искусственным путем, так и при использовании костной ткани тканевых доноров, поэтому в ряде статей гранулированные гидроксиапатитные трансплантаты и костную крошку рассматривают как идентичные изделия [6, 8–10]. Эффективность остеointеграции при использовании гидроксиапатитных трансплантатов разные исследователи оценивают от 80 до 95% [19, 20]. Есть мнение, что для эффективной краниопластики необходимо полностью замещать костный лоскут имплантатом на основе гидроксиапатита [20]. Однако такой подход требует очень высокой материальной и технологической оснащенности. Кроме того, в работе с гидроксиапатитными трансплантатами для заполнения диастазов используют костный цемент, который препятствует активной миграции клеток и росту сосудов. Напротив, КПМ на основе коллагена и костной крошки состоит из биоразлагаемых материалов, является адгезивным для клеток человека, может быть дополнительно насыщен факторами роста и другими биологически активными веществами [7]. В данном исследовании мы не использовали дополнительные биологические препараты для стимуляции остеокондуктивных и остеогенных процессов. Тем не менее, в группе лечения КПМ у 6 пациентов из 7 отмечали клиническое и рентгенологическое своевременное сращение костного лоскута с собственной костью черепа, что свидетельствовало об эффективной интеграции КПМ и стимуляции остеогенеза. КПМ на основе аллогенных материалов не вызывал гнойно-воспалительных осложнений и нежелательных побочных эффектов. Мы считаем, что трансплантаты КПМ,

изготовленные по предложенной нами методике [7], потенциально могут быть использованы не только при краниопластике, но и при лечении других дефектов костной ткани.

Заключение

Проведенное исследование показало перспективность использования разработанного нами костно-пластического материала на основе аллогенных материалов для устранения дефектов свода черепа, что может стать хорошей альтернативой применения синтетических или ксеногенных материалов. Ограничением нашего исследования является небольшое число пациентов, поэтому требуется проведение дальнейшей работы по данному направлению, включая оценку аутологичного лоскута и зоны диастаза на стадии 2 года и более с момента операции, определение времени полного сращения аутологичного лоскута со здоровой костью, оценку влияния индивидуальных особенностей пациента при восстановлении свода черепа с использованием костно-пластического материала.

Выводы

1. Использование костно-пластического материала при трепанации черепа у пациентов является безопасным и не приводит к развитию осложнений как в раннем, так и позднем послеоперационных периодах.
2. У пациентов, в лечении которых применяли костно-пластический материал, относительная рентгеновская плотность в области диастаза по сравнению с пациентами группы сравнения была увеличена в 3,9 раза через 1 неделю после операции и в 8,9 раза через 1–1,5 года после операции.
3. Применение костно-пластического материала стимулировало регенерацию кости в области диастаза. Относительная рентгеновская плотность в области диастаза у пациентов с использованием костно-пластического материала через 1–1,5 года увеличивалась в среднем в 1,95 раза по сравнению со значениями через 7–10 дней после операции.
4. Наличие костно-пластического материала в диастане способствовало консолидации аутологичного костного лоскута и здоровой кости через 6–18 месяцев после операции.

Список литературы/References

1. Andrabi S, Sarmast AH, Kirmani AR, Bhat AR. Cranioplasty: Indications, procedures, and outcome – an institutional experience. *Surg Neurol Int.* 2017;8:91. PMID: 28607825 https://doi.org/10.4103/sni.sni_45_17 eCollection 2017
2. 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>
3. Liu L, Lu ST, Liu AH, Hou WB, Cao WR, Zhou C, et al. Comparison of complications in cranioplasty with various materials: a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg.* 2020;34(4):388–396. PMID: 32233810 <https://doi.org/10.1080/02688697.2020.1742291>
4. Alkhaibary A, Alharbi A, Alnefaie N, Oqalaa Almubarak A, Aloraidi A, Khairy S. Cranioplasty: a comprehensive review of the history, materials, surgical aspects, and complications. *World Neurosurgery.* 2020;139:445–452. PMID: 32387405 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2020.04.211>
5. Morton RP, Abecassis LJ, 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;3(125):766–770. PMID: 26771856 <https://doi.org/10.3171/2015.8.JNS151390>
6. van de Vijfeijken SE, Münker TJ, Spijker R, Karssemakers LH, Vander-top WP, Becking AG, et al. Autologous bone is inferior to alloplastic cranioplasties: safety of autograft and allograft materials for cranioplasties, a systematic review. *World Neurosurgery.* 2018;117:443–452.e8. PMID: 29879511 <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.05.193>
7. Офицеров А.А., Макаров М.С., Сто-рожева М.В., Боровкова Н.В., Поно-марев И.Н. Оптимизация методики изготовления костно-пластического материала на основе коллагена человека 1-го типа и аллогенной костной крошки. *Трансплантология.* 2023;15(2):177–187.
8. Ofitserov AA, Makarov MS, Storozheva MV, Borovkova NV, Ponomarev IN. Optimization of the technique for manufacturing the osteoplastic material based on type 1 human collagen and allogeneic bone chips. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2023;15(2):177–187. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2023-15-2-177-187>
9. Jain G, Blaauw D, Chang SJ. A comparative study of two bone graft Substitutes-InterOss® collagen and OCS-B collagen®. *J Funct Biomater.* 2022;13(1):28. PMID: 35323228 <https://doi.org/10.3390/jfb13010028>
10. Fan Q, Zeng H, Fan W, Wu T, Sun J, Yan Q, et al. Ridge preservation of a novel extraction socket applying Bio-Oss® collagen: an experimental study in dogs. *J Dent Sci.* 2021;16(3):831–839. PMID: 34141096 <https://doi.org/10.1016/j.jds.2021.03.005>
11. Li J, von Campe G, Pepe A, Gsaxner C, Wang E, Chen X, et al. Automatic skull defect restoration and cranial implant generation for cranioplasty. *Med Image Anal.* 2021;73:102171. PMID: 34340106 <https://doi.org/10.1016/j.media.2021.102171>
12. Ryan A, Gleeson JP, Matsiko A, Thompson EM, O'Brien FJ. Effect of different hydroxyapatite incorporation methods on the structural and biological properties of porous collagen scaffolds for bone repair. *J Anat.* 2015;227(6):732–745. PMID: 25409684 <https://doi.org/10.1111/joa.12262>
13. Walsh W, Oliver RA, Christou C, Lovric V, Walsh ER, Prado GR, et al. Critical Size Bone Defect Healing Using Collagen-Calcium Phosphate Bone Graft Materials. *PLoS ONE.* 2017;12(1):e0168883. PMID: 28045946 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168883> eCollection 2017
14. Degidi M, Daprile G, Nardi D, Piat-telli A. Buccal bone plate in immediately placed and restored implant with Bio-Oss® collagen graft: a 1-year follow-up study. *Clin Oral Implant Res.* 2012;24(11):1201–1205. PMID: 22882574 <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02561.x>
15. Wong R, Rabie A. Effect of Bio-Oss® collagen and collagen matrix on bone formation. *Open Biomed Eng J.* 2010;4:71–76. PMID: 20461225 <https://doi.org/10.2174/1874120701004010071>
16. Barou O, Mekraldi S, Vico L, Boivin G, Alexandre C, Lafage-Proust MH. Relationships between trabecular bone remodeling and bone vascularization: a quantitative study. *Bone.* 2002;30(4):604–612. PMID: 11934653 [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00677-4](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00677-4)
17. Zhang C, Liu J, Yao Y, Yu ECJ, Javier ML, Zhao Z, et al. Nano porous polycarbonate membranes stimulating cell adhesion and promoting osteogenic differentiation and differential mRNA expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2023;638:147–154. PMID: 36459878 <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.11.022>
18. Shirosaki Y, Furuse M, Asano T, Kinoshita Y, Kuroiwa T. Skull bone regeneration using chitosan-siloxane porous hybrids-long-term implantation. *Pharmaceutics.* 2018;10(2):70. PMID: 29890682 <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020070>
19. Sugimori E, Shintani S, Ishikawa K, Hamakawa H. Effects of apatite foam combined with platelet-rich plasma on regeneration of bone defects. *Dent Mater J.* 2006;25(3):591–596. PMID: 17076332 <https://doi.org/10.4012/dmj.25.591>
20. Zaed I, Cardia A, Stefini R. From reparative surgery to regenerative surgery: state of the art of porous hydroxyapatite in cranioplasty. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5434. <https://doi.org/10.3390/ijms23105434>
21. Stefini R, Esposito G, Zanotti B, Iaccarino C, Fontanella MM, Servadei F. Use of “custom made” porous hydroxyapatite implants for cranioplasty: postoperative analysis of complications in 1549 patients. *Surg Neurol Int.* 2013;4:12. PMID: 23493459 <https://doi.org/10.4103/2152-7806.106290>

Информация об авторах

Андрей Аркадьевич Офицеров	научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», http://orcid.org/0000-0003-2170-0009 , ofitserovaa@sklif.mos.ru 14% – разработка концепции и дизайна исследования, анализ результатов, написание текста рукописи
Наталья Валерьевна Боровкова	д-р мед. наук, заведующая отделением биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, http://orcid.org/0000-0002-8897-7523 , borovkovanv@sklif.mos.ru 12% – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование черновика рукописи, проверка интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи
Александр Эрнестович Талыпов	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры фундаментальной нейрохирургии ФДПО ИНОПР ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, http://orcid.org/0000-0002-6789-8164 , talypovae@sklif.mos.ru 12% – разработка концепции и дизайна исследования, редактирование черновика рукописи, проверка интеллектуального содержания и окончательное утверждение рукописи
Ольга Валерьевна Лещинская	врач-рентгенолог, научный сотрудник отделения радиоизотопной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», http://orcid.org/0000-0002-6997-1986 , leschinskayaov@sklif.mos.ru 10% – участие в экспериментальной работе, обработка результатов
Наталья Евгеньевна Кудряшова	д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения лучевой диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», http://orcid.org/0000-0003-1647-1635 , kudryashovane@sklif.mos.ru 10% – участие в экспериментальной работе, обработка результатов
Александр Сергеевич Миронов	канд. мед. наук, заведующий отделением консервирования тканей и производства трансплантатов с операционным блоком ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», http://orcid.org/0000-0001-9592-7682 , mironovas@sklif.mos.ru 8% – участие в экспериментальной работе
Максим Сергеевич Макаров	канд. биол. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», http://orcid.org/0000-0002-2184-2982 , makarovms@sklif.mos.ru 10% – обработка результатов, редакция и корректировка текста
Иван Николаевич Пономарев	канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», http://orcid.org/0000-0002-2523-6939 , ponomarevin@sklif.mos.ru 8% – участие в экспериментальной работе
Андрей Сергеевич Кожанов	врач-рентгенолог ООО «Сеть Семейных Медицинских Центров № 1» (Клиника «Семейная»), http://orcid.org/0000-0002-6075-6198 8% – участие в экспериментальной работе
Антон Аркадьевич Будаев	научный сотрудник отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», http://orcid.org/0000-0002-5864-5683 , budaevaa@sklif.mos.ru 8% – участие в экспериментальной работе

Information about the authors

Andrey A. Ofitserov	Research Associate of the Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0003-2170-0009 , ofitserovaa@sklif.mos.ru 14%, development of the study concept and design, analysis of results, writing the text of the manuscript
Natalya V. Borovkova	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, http://orcid.org/0000-0002-8897-7523 , borovkovanv@sklif.mos.ru 12%, development of the study and design, editing the draft manuscript, checking the intellectual content, and final approval of the manuscript
Aleksandr E. Talypov	Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher of the Urgent Neurosurgery Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor at the Fundamental Neurosurgery Department, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, http://orcid.org/0000-0002-6789-8164 , talypovae@sklif.mos.ru 12%, development of the study concept and design, editing the draft manuscript, checking the intellectual content, and final approval of the manuscript
Olga V. Leshchinskaya	Radiologist, Research Associate of the Radionuclide Diagnosis Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0002-6997-1986 , leshchinskayaov@sklif.mos.ru 10%, participation in experimental research, obtained data processing
Natalya E. Kudryashova	Dr. Sci. (Med.), Major Researcher of the Diagnostic Radiology Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0003-1647-1635 , kudryashovane@sklif.mos.ru 10%, participation in experimental research, obtained data processing
Aleksandr S. Mironov	Cand. Sci. (Med.), Head of the Department for Tissue Preservation and Graft Production with Operation Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0001-9592-7682 , mironovas@sklif.mos.ru 8%, participation in experimental research
Maksim S. Makarov	Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0002-2184-2982 , makarovms@sklif.mos.ru 10%, processing of obtained data, editing and correcting the text
Ivan N. Ponomarev	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0002-2523-6939 , ponomarevin@sklif.mos.ru 8%, participation in experimental research
Andrey S. Kozhanov	Radiologist, LLC "Network of Family Medical Centers No. 1" (Semeynaya Clinic), http://orcid.org/0000-0002-6075-6198 8%, participation in experimental research
Anton A. Budaev	Research Associate of the Department of Biotechnologies and Transfusiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, http://orcid.org/0000-0002-5864-5683 , budaevaa@sklif.mos.ru 8%, participation in experimental research

Статья поступила в редакцию 21.11.2023;
одобрена после рецензирования 18.12.2023;
принята к публикации 27.12.2023

The article was received on November 21, 2023;
approved after reviewing December 18, 2023;
accepted for publication December 27, 2023