

На правах рукописи



КОПОРУШКО
Николай Александрович

**РЕКОНСТРУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ДЕФЕКТАХ КОСТЕЙ
ЧЕРЕПА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ
ТИТАНОВЫХ ИМПЛАНТАТОВ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ МЕТОДОМ
ТРЕХМЕРНОЙ ПЕЧАТИ**

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск
2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ступак Вячеслав Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Кравец Леонид Яковлевич

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №39». Главный нейрохирург Приволжского Федерального округа, член Правления Ассоциации нейрохирургов России.

доктор медицинских наук

Шнякин Павел Геннадьевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра травматологии, ортопедии и нейрохирургии с курсом постдипломного образования, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» октября 2020 г. в 10:00 ч

на заседании диссертационного совета Д 208.064.02 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке

ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

по адресу: 630091, Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, и на официальном сайте организации.

Автореферат разослан «__»_____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Д. 208.064.02

д-р мед. наук Кирилова Ирина Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Ежегодно, ряду больных, имеющих различную патологию центральной нервной системы (ЦНС), выполняются оперативные вмешательства с краниэктомией, в результате чего у них формируются костные дефекты черепа. Нередко они имеют большие и обширные размеры. Такие пациенты самостоятельно обращаются к врачу с жалобами на наличие обезображивающего дефекта, головную боль, выпячивание внутричерепного содержимого. Кроме этого, в клинической картине у них имеются грубые очаговые неврологические симптомы и эпилептические припадки различного характера (Коновалов А. Н., 2012). С каждым годом число таких больных растёт. Наряду с соматической патологией, у этих больных нередко имеются и серьезные косметические проблемы. Чаще всего они возникают при локализации костных дефектов в лобно-височных областях, в местах не прикрытыми волосьяным покровом.

Таким больным с лечебной и косметической целью выполняются реконструктивные оперативные вмешательства, направленные на закрытие посттрепанационного дефекта (Кравец Л.Я., 2018; Потапов А. А., 2015; Шнякин П.Г., 2018; Andrabi S. M., 2017; Schimidek H. N., 2012). Чаще всего, пациенты, имеющие дефекты костей черепа – люди работоспособного возраста и в связи с имеющимися последствиями являются инвалидами (Виноградов А. А., 2013; Фейгин А. В., 2015; Moon J. W., 2017). Поэтому скорейшая реабилитация и возврат их к трудовой деятельности является важной социальной и экономической задачей медицины. России нет единого реестра и системы учета больных с приобретенными дефектами костей черепа. Нет данных о количестве больных, имеющих дефекты, нуждающихся в проведении реконструктивных операций для их закрытия. В настоящий период развития нейрохирургии в арсенале врачей имеется масса методов и материалов для проведения оперативных вмешательств, что свидетельствует о постоянном научно-технологическом поиске и совершенствовании хирургических методик. Однако и сегодня не существует однозначных алгоритмов выбора пластических материалов и сроков проведения оперативного вмешательства (Левченко О. В., 2010; Коновалов А. Н., 2012; Потапов А. А., 2012; Park J.-S., 2007).

Реконструктивные оперативные вмешательства при дефектах костей черепа выполняются с использованием двух типов имплантатов: стандартными и индивидуальными. Стандартные имплантаты формируются интраоперационно, вторые создаются на дооперационном этапе индивидуально для каждого пациента. История создания индивидуальных имплантатов началась с применения стереолитографии, её можно считать первой методикой трёхмерной печати (Коновалов А. Н., 2012). При этом в качестве материалов использовались как метилметакрилат, так и титановая пластина. На сегодняшний момент компьютерное моделирование и производство имплантатов основано на технологии CAD/CAM, разработанных в ряде лабораторий США, Австралии,

Японии и Европы (Абрамов С. С., 1998; Антонов А.Н., 1998; Dattilo D.J., 1994; Dujovny M., 1998; Dumbrigue H.V., 1998; Fallahi B., 1999; Ono I., 1993; Toennies K. D., 1990). В России в судебно-медицинской практике она использована при верификации останков царской семьи Романовых (Потапов А. А., 2012). А практическое использование данных технологий при проведении реконструктивных операциях на черепе в России начато в НИИ нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко в 90-х годах (Коновалов А. Н., 2012). Развитие компьютерного трёхмерного моделирования нашло своё применение в проектировании индивидуальных имплантатов: так процесс создания трёхмерной модели черепа, равно, как и создание имплантата, перекочевал в виртуальную среду (Mendez B. M., 2015; Winder J., 2005; Muelleman T. J., 2016). Применение промышленных установок аддитивного производства – 3D принтеров – создало почву для развития индивидуального, в том числе и медицинского, производства. Появление технологии DMLS - прямого лазерного спекания металлов (Direct Metal Laser Sintering) открыло возможности прямой печати имплантатов из титана – биосовместимого металла, используемого в медицине. Это позволяет отказаться от создания каких-либо промежуточных изделий для создания искомого имплантата. DMLS позволяет создавать цельные металлические детали любой сложной геометрической формы (Ciocca L., 2011; Slotwinski J.A., 2014; Mangano C., 2010; Mangano F., 2014; Chia H., 2015; Mangano, F. 2014; Verma A., 2015). Исходя из вышеописанного, нами сформулированы цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования: улучшение клинических результатов реконструктивных вмешательств у больных с дефектами костей черепа путем использования индивидуальных пластин, изготовленных из порошкового титана с применением компьютерных 3D технологий и трёхмерной печати.

Задачи исследования.

1. Изучить эпидемиологические показатели пациентов с приобретенными дефектами костей черепа в крупном промышленном городе (на примере города Новосибирска), определить причину возникновения и установить количество больных, нуждающихся в их закрытии.

2. Разработать способ изготовления имплантата и имплантат для замещения дефектов костей черепа при грубых косметических дефектах в височной области и в эксперименте исследовать изменения мягких тканей в области его установки, в сравнении со стандартной титановой перфорированной пластиной

3. Разработать шкалу оценки косметических результатов хирургического лечения больных с дефектами черепа.

4. Изучить косметические результаты реконструктивных операций на черепе с использованием индивидуальных и стандартных титановых имплантатов.

5. На основании комплексного обследования, включающего клинические данные (динамика клинических синдромов), нейровизуализационные (МСКТ, МРТ), послеоперационные осложнения, оценить полученные клинические результаты краниопластики у больных с дефектами черепа стандартными титановыми имплантатами и индивидуальными титановыми пластинами, изготовленными методом трехмерной печати

Научная новизна

1. Впервые на примере крупного промышленного города (Новосибирск) изучены эпидемиологические аспекты возникновения дефектов черепа, число их у больных с различной патологией головного мозга и количество пациентов, нуждающихся в их закрытии.

2. Впервые в РФ, были применены компьютерные технологии и трехмерная печать для создания индивидуальных имплантатов из титанового порошка для реконструктивных вмешательств при дефектах черепа.

3. В экспериментах на испытуемых животных впервые морфологически изучены реакции мягких тканей на индивидуальный имплантат, изготовленный из титанового порошка, путем трехмерной печати и произведена сравнительная их характеристика с имплантатами, изготовленными из листового перфорированного титана.

4. Для оценки косметических результатов хирургического лечения больных с дефектами черепа разработана шкала оценки косметических результатов.

5. Комплексными исследованиями, включающими клинические, косметические, современные нейровизуализационные (МРТ) и рентгенологические (МСКТ) методы, объективизированы полученные результаты реконструктивных вмешательств у больных с дефектами черепа, а так же выделены преимущества и недостатки индивидуальных имплантатов полученными путем 3D печати, по сравнению с имплантатами из перфорированного листового титана

6. Разработан «Способ изготовления имплантата для замещения дефектов костей черепа при грубых косметических дефектах в височной области и имплантат для замещения дефектов костей черепа при грубых косметических дефектах в височной области», на которые получены приоритетная справка на изобретение (регистрационный номер №2020107411) и имплантат, на который получено положительное решение о выдаче патента на полезную модель: «Имплантат для замещения дефектов костей черепа при косметических дефектах в височной области», заявка № 2020107398/14(011858); заявление от 18.02.2020; 21 с.

Практическое значение работы:

Проведенными исследованиями получены объективные данные о количестве больных в крупном промышленном городе, нуждающихся в проведении краниопластики с

целью закрытия дефектов черепа. Определены потребности МЗ региона в проведении реконструктивных операциях по ОМС ВМП и ВМП МЗ России. На основе комплексного экспериментального и клинического исследования получено полное объективное представление о безопасности и хорошей интеграции индивидуальных титановых пластин в зоне костного дефекта, что позволило рекомендовать их к широкому внедрению в нейрохирургические отделения и специализированные центры России.. Клиническое использование разработанного индивидуального имплантата, на который получено положительное решение о выдаче патента на полезную модель и способа его изготовления для замещения больших, обширных и грубых косметических дефектах при выраженной атрофии височной мышцы, позволит получить у больных хороший клинический и отличный косметический результат

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частой причиной возникновения приобретенных дефектов костей черепа, на примере крупного промышленного города (Новосибирск), является черепно-мозговая травма.

2. Биологическая фиксация индивидуального имплантата с окружающими мягкими тканями, приводит к ускорению регенеративных процессов и формированию зрелого соединительно-тканного рубца.

3. Закрытие больших и обширных дефектов черепа целесообразно проводить с использованием индивидуальных титановых имплантатов, изготовленных путём трехмерной печати, что позволяет получить отличные косметические и хорошие клинические результаты в раннем и позднем послеоперационном периодах.

Степень достоверности и апробация материалов диссертации. Достоверность полученных результатов определяется репрезентативным объёмом выборки, использованием современных методов исследования и адекватных методов статистической обработки результатов. Результаты диссертационной работы внедрены в научно-исследовательскую, клиническую и педагогическую практику ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» МЗ РФ. Основные положения работы доложены и обсуждены на научных форумах: Международная научная конференция «Новые оперативные технологии», Томск, 2017; Всероссийская конференция нейрохирургов «Поленовские чтения», 2018 г., 2019 г., (Санкт-Петербург); 2 Сибирский нейрохирургический конгресс 2018 г., Новосибирск; Всероссийская конференция «Цивьяновские чтения», 2017 г., 2019 г.

Публикации результатов исследования и сведения о внедрении в практику. По теме диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 7 – в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России, из них 3 публикации входящих в базы данных SCOPUS. Получено положительное решение о выдаче патента на полезную

модель. Материалы диссертационного исследования имеют научно-практическое значение и внедрены в практику ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» МЗ РФ.

Личный вклад автора. Автором изучены отечественные и зарубежные статьи и монографии по исследуемой проблеме, опубликованные за последние 20 лет. Участвовал в разработке полезной модели и оригинального способа изготовления имплантата. Самостоятельно выполнил все оперативные вмешательства на животных, принимал участие в качестве оперирующего хирурга и ассистента в операциях у 80% больных. Сформировал базу данных оперируемых пациентов, самостоятельно провел статистическую обработку полученных результатов. Диссертационная работа выполнена в рамках запланированной темы НИР (№ гос. регистрации 115071510022) в ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 176 страницах. Состоит из введения, 5-и глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка использованной литературы. Диссертация иллюстрирована 42 рисунками и 29 таблицами. Библиографический список содержит 168 источников, среди которых 27 отечественных и 141 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава (обзор литературы) посвящена актуальности и значимости рассматриваемой работы. Подробно изложены современные аспекты и новые стратегии в реконструктивной хирургии черепа, а также проведена описательная характеристика современных материалов и методов, используемых для их закрытия. Описан используемый метод аддитивной технологии, позволяющий изготавливать индивидуальный титановый имплантат, его преимущество перед другими доступными методами изготовления имплантатов. Проанализировано 168 литературных источников.

Во второй главе подробно охарактеризованы материалы и методы исследования.

Клинический материал и методы исследования в эксперименте. Эксперимент представлен 2 группами: группа №1 состояла 20 самцами крыс «Вистар», возрастом 3 месяца, весом 200-250 грамм, разделенных на три подгруппы, исходя из сроков наблюдения. Группа №2 - 10 самцов новозеландских белых кроликов, возрастом 4 месяца, весом 3000-3500 грамм, разделенных на три подгруппы, исходя из сроков наблюдения. Хирургическое вмешательство и послеоперационное наблюдение за животными проводилось в лаборатории фармакологических исследований ФГБУН "НИОХ СО РАН им. Н.Н.Ворожцова" г. Новосибирск. Сроки вывода из эксперимента: 7, 14 и 60 сутки с момента проведения операции. Каждому животному в ходе хирургического вмешательства устанавливали два типа изделий из титан-алюминий-ванадиевого сплава (далее по тексту - титановые имплантаты), отвечающих ГОСТу Р ИСО 5832-3-2014

«Имплантаты для хирургии. Металлические материалы»: фрагмент стандартного литого штампованного имплантата, имеющего гладкую поверхность, и имплантат, имеющий шероховатую поверхность, изготовленный по технологии прямого лазерного спекания металла (DMLS – Direct Metal Laser Sintering) на принтере EOS 290 из порошка титанового сплава с размером частицы от 20 до 45 мкм.

Методика проведения операций. Все операции на крысах проведены в стерильных условиях с использованием внутривенной анестезии раствора золетил-100 из расчета 30 мг/кг. Первым этапом в области грудопоясничного отдела позвоночника, парамедианно справа производили вертикальный разрез мягких тканей до апоневроза длиной 2 см. Формировали подкожный карман, в который укладывали и фиксировали за отверстия нерассасывающейся нитью 2/0 к мышцам спины фрагмент стандартного штампованного титанового имплантата. Кожу ушивали внутрикожным швом, накладывали асептическую повязку. Второй этап операции выполняли аналогично первому в области грудопоясничного отдела позвоночника парамедианно слева и в сформированный карман укладывали титановый имплантат, полученный методом трёхмерной печати. Вывод животных из эксперимента производили путем ингаляции избытка углекислоты в течение 15 минут, после чего выполнялся забор мягких тканей из области хирургического вмешательства с установленными имплантатами единым блоком, для дальнейшей морфологической оценки.

Кроликов (группа №2) наркотизировали тиопенталом натрия 1000 мг, разведенным на 10 мл. 0,9% NaCl из расчета 0,2 мг на 1 кг через ушную вену. Разрез мягких тканей черепа проводили по средней линии длиной 3,5 - 4 см, скелетировали лобную и теменную кости. При помощи высокооборотной дрели в левой и правой теменных костях формировали трепанационные окна размерами 1,5x1,5 см. Затем справа устанавливали внахлест кости фрагмент штампованного титанового имплантата и фиксировали клеевой композицией (сульфакрилат). Слева аналогичным образом устанавливали титановый имплантат, изготовленный методом трехмерной печати, и производили послойное закрытие раны. Вывод животных из эксперимента производили путем внутрибрюшинного введения летальной дозы тиопентала натрия, забор тканей из области хирургического вмешательства с установленными имплантатами проводили единым блоком, для дальнейшей морфологической оценки.

Морфологические методы исследования в эксперименте. Для морфологического исследования в группе №1 гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, толуидиновым синим, для выявления железа в клетках по Перлсу, по методу ШИК – гематоксилин – оранжевый G. Препараты исследовали в проходящем свете на микроскопе «Axioskop 40», микрофотографии сделаны фотокамерой AxioCam MRc5 (CarlZeiss, Германия). Образцы тканей в группе №2 в эпоксидных блоках

подвергали шлифовке и полировке на установке TegraPol-11 (Struers, США). Контрастирование цитратом свинца проводили по Рейнольдсу в течение 7 минут путем нанесения раствора на поверхность шлифованного образца с последующей его отмывкой бидистиллированной водой. Далее проводили напыление на полированную поверхность оксидных блоков углерода (толщина покрытия 10-15 нм) с помощью вакуумного напылительного поста (EM ACE200, Leica). Визуализацию структуры образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах проводили на электронном микроскопе Hitachi-S-3400N (Hitachi, Япония) в режиме BSECOMP при ускоряющем напряжении 10 кВ. С целью объективизации результатов исследования плотности васкуляризации сосудов до 15 мкм в диаметре проводилась их морфометрическая оценка на 1000 мкм². Наряду с этим, морфометрически исследовалась тканевая реакция в области имплантации, путем измерения ширины соединительной ткани. Данные анализировались с помощью программного обеспечения OLYMPUS Stream Версия 2.4.2.

Клинический материал. Клинический материал состоял из 161 больного с 165 костными дефектами черепа, оперированных в ФГБУ “Новосибирский НИИТО им. Я.Л.Цивьяна” МЗ РФ, которым был проведён проспективный анализ (2017 по 2019 годы) с захватом исторического контроля (2009 по 2016 годы) результатов реконструктивных операций, направленных на закрытие костного дефекта. Из 161 у 81 человека (группа сравнения) использовался стандартный имплантат из листового перфорированного титана, у 80 (группа исследования) – индивидуальный, изготовленный при помощи современных компьютерных технологий и трёхмерной печати из порошкового титана. Из 165 дефектов у 98 (59,4%) они сформированы в результате декомпрессивных трепанаций у больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ). Причиной возникновения 51 (30,9%) дефекта явились операции, направленные на удаления больших и гигантских конвекситальных и базальных супратенториальных менингиом, 11 (6,7%) возникли в результате обширных расширенных краниотомий у больных после эндоваскулярных вмешательств по поводу артериальных аневризм и артерио-венозных мальформаций, осложнившихся в послеоперационном периоде нарушением мозгового кровообращения с выраженным отеком головного мозга. Причиной возникновения 5 (3,0%) дефектов явились декомпрессивные трепанации у больных, которым удалялись абсцессы головного мозга. Больные с дефектами черепа в соответствии с классификацией, принятой в институте нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко (2012) распределены по причине возникновения дефекта, по расположению относительно к крыше и основанию черепа, по латерализации, локализации, размерам, количеству, состоянию окружающей костной ткани в зоне дефекта, характеру функционирования дефекта, состоянию мягких тканей в

области дефекта, сопутствующему мозговому субстрату и по ведущему клиническому синдрому в картине заболевания.

Таблица 1. Общая характеристика больных с приобретенными дефектами костей черепа, n=161 (100%)

Характеристики пациентов	Группы больных		Всего
	Исследуемая	Сравнения	
Общее число пациентов	80(49,69%)	81(50,3%)	161
Средний возраст (лет) $M \pm m$	$43,6 \pm 1,7$	$41,3 \pm 1,8$	$42,4 \pm 1,2$
Мужчин	44 (55%)	48 (59,3%)	92 (57,1%)
	$P_{\text{ТМФ}} > 0,05$		
Женщин	36 (45%)	33 (40,7%)	69 (42,7%)
	$P_{\text{ТМФ}} > 0,05$		
Сроки наблюдения после операции (мес.) $M \pm m$	$24,7 \pm 1,4$	$53,4 \pm 3,8$	$39,1 \pm 2,3$
	$P_u < 0,001$		

Примечание: P_u – критерий Манна – Уитни статистически достоверная разница при $p \leq 0,05$, $P_{\text{ТМФ}}$ – точный метод Фишера, * – при $P_{\text{ТМФ}} > 0,05$ статистической разницы не имеют.

Методы исследования в клинике. Оценка общего состояния пациентов проводилась с помощью анализа истории болезни перед операцией, в раннем послеоперационном и в отдалённом послеоперационном периоде при очном осмотре. Изучение тканевых изменений головного мозга и клинической картины заболеваний до и после проведения реконструктивных операций проводилось в соответствии классификацией, принятой в институте нейрохирургии им. Н.Н.Бурденко на основании данных МРТ и МСКТ изображений головного мозга и клинических синдромов заболевания. Изучены осложнения послеоперационного периода и ошибки при проведении краниопластики.

Оценка косметических результатов реконструктивных операций проведена с позиций оперированных. Для этого мы разработали модифицированную шкалу оценки косметических результатов, основанную на ряде известных шкал Американского пластического хирурга Ramsey Alsarraf, опубликованных в 2001 году (Alsarraf, R., 2001). Шкала включает в себя ряд вопросов и предлагаемые ответы, с прикреплением к ним определённое количество баллов. Шкала анализирована с целью определения надёжности ее с использованием расщепления теста, и вычисление коэффициента альфы Кронбаха (достоверность тестов 0,9). Таким образом, нами определено, что шкала валидирована и может применяться в практике для оценки косметических результатов лечения больных после закрытия дефектов черепа.

Современные методы нейровизуализации. У всех пациентов подтверждение диагноза выполнялось с использованием нейровизуализационных методов. МРТ-обследования головного мозга проводились на томографах Aperto «Hitachi» с напряженностью магнитного поля 0,4 Тл и Excelart Vantage «Toshiba» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. МРТ исследования проводились у 67 (41,6%) больных, у которых имелись костные дефекты, связанные с удалением церебральных менингиом, цереброваскулярной патологии и нейроинфекционных процессов. МСКТ - обследование выполнено у всех 161 оперированных к проведённой ранее МРТ. МСКТ проводилась в тканевом режиме, позволяющем визуализировать изменения мозга диффузного и очагового характера. Всем больным с целью точной локализации, характера повреждения и размеров костного дефекта на догоспитальном этапе проводилась МСКТ в режиме 3D реконструкции.

Методы изучения распространенности искусственных дефектов черепа. За пятилетний период (с 01.01.2013 г. по 31.12.2017 г. включительно), основываясь на результатах хирургической работы отделений и клиник города Новосибирска, оказывающих помощь больным с различной патологией центральной нервной системы, изучено число больных, у которых возникли после проведенной декомпрессивной краниотомии дефекты. В исследование были включены больные с онкологическими заболеваниями головного мозга, сосудистой патологией, аномалии развития черепа и головного мозга, ЧМТ и гнойно-воспалительными заболеваниями ЦНС. Анализ проведен: по возрасту, полу, числу больных и количеству проведенных им операций, числу дефектов, их средней площади, области трепанаций и исходов заболевания. Просчитано среднее количество больных с дефектами и количество самих дефектов на 100 000 населения города Новосибирска. Дефекты классифицированы по размерам в соответствии с предложенной градацией Ассоциации нейрохирургов от 2015 года.

Техника проведения операций с использованием стандартного имплантата. На первом этапе больным с дефектами костей черепа проводилась МСКТ головы в тканевом и в 3D изображении, визуализировался костный дефект черепа. На втором этапе проводился выбор жесткости и размера стандартного титанового имплантата. Исходя из размеров костного дефекта, определялось количество пластин, необходимых для закрытия дефекта. После чего пластина (пластины) подвергались последующей стерилизации в газовой (этиленоксидной) камере. Далее проводилось оперативное вмешательство, направленное на закрытие костного дефекта. При операциях использовалась тотальная внутривенная анестезия с эндотрахеальным наркозом. Оперативные вмешательства проводились с применением микрохирургической техники и операционного микроскопа «Carl Zeiss OPMI Vario 33» (Германия) с увеличением 6х – 10х. Выполнялся разрез мягких тканей по ходу старого послеоперационного рубца. Кожно-мышечно-апоневротический

лоскут отбрасывался к основанию черепа, выделялись края костного дефекта. Далее хирургом формировался имплантат, воссоздавая нормальную конфигурацию черепа. Учет анатомических особенностей костей черепа осуществлялся визуально в процессе операции без использования дополнительных методов исследования. Если размер пластины из перфорированного титана позволял полностью закрыть костный дефект, то его фиксировали 5-6 самосверлящими винтами внахлест к краям кости. Если размер одной пластины был недостаточен, то использовали две перфорированные пластины в нахлест, фиксированные в центре костного дефекта между собой нитями шелка. Изготовленный имплантат устанавливался в область костного дефекта и фиксировался к кости 10-12 самосверлящими винтами. Височная мышца укладывалась на поверхность пластины, после чего произведено послойное ушивание раны.

Техника операции и изготовление индивидуальных имплантатов. Появление технологии DMLS - прямого лазерного спекания металлов (Direct Metal Laser Sintering) открыло возможности прямой печати имплантатов из биосовместимого титана, используемого в медицине. Это позволяет отказаться от создания каких-либо промежуточных изделий для создания искомого имплантата. Технология практически не имеет ограничений по геометрической сложности построения, а высокая точность исполнения минимизирует необходимость механической обработки напечатанных изделий. Производственный процесс изготовления индивидуального имплантата выглядит следующим образом: на дооперационном этапе пациенту с дефектом костей черепа проводится МСКТ головы. Полученные послойные срезы черепа экспортируются в виде серии цифровых снимков в формате DICOM в программу для построения трехмерной модели. На втором этапе с использованием специализированного программного обеспечения создается объёмная модель черепа больного на основе МСКТ-снимков. Далее оператором по трехмерному моделированию формируется виртуальный имплантат для закрытия имеющегося дефекта. На третьем этапе производится изготовление имплантата методом DMLS печати из порошкового титана. В качестве двойного контроля на этом же этапе создавался фрагмент черепа больного в области его дефекта SLS методом из полиамида. Создание фантомной модели позволяло до операции убедиться в конгруэнтности получаемого имплантата. После чего изделие подвергалось ультразвуковой чистке и последующей стерилизации. Стерилизация проводилась в автоклаве (135⁰ С, 2 Атм., 90 минут), затем осуществлялся бактериологический контроль смывов с имплантата. Изделие повторно стерилизовалось накануне оперативного вмешательства и в вакуумной герметичной упаковке, доставлялось в операционный блок. При операциях использовалась тотальная внутривенная анестезия с эндотрахеальным наркозом. Все оперативные вмешательства проводились с использованием микрохирургической техники и применением операционного микроскопа «Carl Zeiss

ОРМІ Vario 33» (Германия) с увеличением $6^x - 10^x$. По старому рубцу рассекались мягкие ткани, кожно-апоневротическо-мышечный лоскут острым путем отделялся от твердой мозговой оболочки. Выделялись края костного дефекта. В области дефекта, индивидуальный имплантат, в зависимости от его размера фиксировался в 5 - 10-тью точках титановыми саморезами. Во время операции отмечалась полная конгруэнтность имплантата. Окончательный гемостаз. На рану накладывали послойные швы.

До проведения операции пациенты группы исследования достоверно были сопоставимы и не отличались друг от друга с оперированными группы сравнения по количеству больных, по полу, среднему возрасту, распределению в зависимости от количества, локализации имеющихся костных дефектов, по степени тканевых изменений головного мозга, выявленных с помощью методов нейровизуализации и по числу клинических синдромов, формирующих клиническую картину заболевания больных ($p > 0,05$). Имелись статистически значимые различия по числу обширных и средних дефектов в группе исследования, по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$).

Математическую обработку данных проводили при помощи непараметрических методов с использованием программных пакетов для статистической обработки Statistica 10.0 (StatSoft) для персональных компьютеров. Результаты вычислений описательной статистики представлены в виде средних арифметических величин (M) и ошибок средних (m). Для сравнения показателей между группами использовались непараметрические методы - точный критерий Фишера для категориальных переменных, а также критерий Манна – Уитни для числовых переменных (для сравнения парных выборок). Различия считались статистически значимыми при критическом уровне значимости $p \leq 0,05$.

В третьей главе изложен анализ результатов изучения числа больных с приобретенными дефектами черепа в крупном промышленном городе, на примере Новосибирска. Установлено что, в вышеуказанный период в г. Новосибирске больных с приобретенными дефектами было 1358, которым выполнено 1389 оперативных вмешательств с формированием 1389 посттравматических дефектов. Мужчин было 959, женщин – 399, средний возраст всех пациентов составил $49,6 \pm 0,44$ лет. Таким образом, исключая пациентов со злокачественными новообразованиями головного мозга и случаи с летальными исходами, число больных, нуждающихся в проведении реконструктивных операций по поводу дефектов, составило 819 человек, у которых имелось 832 дефекта. Из общего количества 819 больных 596 человек (72,7%) являлись трудоспособными людьми в возрасте от 18 до 60 лет. ЧМТ среди всех этиологических факторов является наиболее частой причиной возникновения дефектов у нейрохирургических больных. Среди 729 пациентов с ЧМТ, 752 выполнена краниоэктомия. Средний возраст больных составил $47,6 \pm 0,62$ лет, мужчин было 604, женщин – 125. Из общего числа, 299 случаев закончились летальными исходами, таким образом, 430 пациентов с 436 дефектами

выписаны для амбулаторного наблюдения и лечения. Нами определено, что в Новосибирске ежегодно у больных при различной патологии ЦНС формируются в среднем 166 дефектов черепа, а их число на 100 000 населения в среднем составляет 10,46. 72% больных с дефектами свода черепа - лица трудоспособного возраста. Ежегодно в городе 32% всех дефектов могут быть закрыты с помощью реконструктивных операций на региональном уровне по программе ОМС, а 68% – только по программе оказания высокотехнологичной медицинской помощи МЗ России.

Среди больных с ЧМТ, в среднем, в течение года формируются 87 дефектов костей черепа. Число вновь возникших дефектов у больных, оперированных с ЧМТ в среднем, соответствует 5,56 случаев на 100 000 населения. По нашим данным на региональном уровне по программе ОМС 22% больных, оперированных с тяжелой черепно-мозговой травмой, нуждаются реконструктивных операциях, 78% необходимо осуществлять высокотехнологичную медицинскую помощь МЗ России.

В четвертой главе описаны результаты морфологического исследования в эксперименте. Морфологическими методами установлено, что на сроке 7 суток с момента проведения операции в проекции контакта с мягкими тканями при использовании обоих имплантатов определялись участки с преобладанием фибропластической реакции и началом формирования упорядоченных соединительнотканых волокон, где так же определялись крупные удлинённые гиперхромные клетки. Одновременно в прилегающем слое поперечно-полосатой мускулатуры, наблюдался стромальный отек, плазморрагия и фокальный миолиз волокон. Наряду с этим, в значительной части исследуемой области при индивидуальном имплантате определялась преобладающая фибропластическая реакция. В таких местах выявлялась значительная очаговая ангиоматозная реакция из сосудов. В сроки 14 суток для стандартного имплантата приблизительно в половине участков рыхлая соединительная ткань, замещает слой поперечно-полосатой мускулатуры, преобладают сосуды удлинённой формы щелевидной формы, располагающиеся неравномерно, группами. Эндотелий сосудов резко гиперхромный, медиальный слой сосудистых стенок акцентирован. Гистологическая характеристика через 2 недели для индивидуального имплантата характеризовалась относительной мноморфной реакцией, имелась зрелая соединительная ткань с равномерно распределёнными сосудистыми образованиями, овальной формы, с диаметрами просветов не более 15-20мкм. Через 2 месяца с момента проведения операции со стандартным имплантатом характерной морфологической картиной явилось неоднородность формирование ткани. В ней определяются участки с зрелой соединительной ткани с незначительной васкуляризацией сосудами не более 10-15 мкм. Для индивидуального имплантата к этому сроку в зрелой соединительной ткани имелись толстостенные сосуды небольшого просвета того же диаметра. Использование имплантата с шероховатой

поверхностью приводит к выраженной биологической фиксации с прилегающими тканями, в сравнении со стандартным гладким, что приводит к максимальному сцеплению с ним и минимизирует дополнительное повреждение гладкомышечного слоя. В результате чего, идет ускорение регенеративных процессов и формирование зрелого соединительно-тканного рубца. Полученные результаты подтверждены объективными морфометрическими методами исследованиями плотности васкуляризации сосудов и изучением ширины соединительной ткани в зоне имплантации. Они свидетельствуют о статистически значимых различиях и преимуществе индивидуального имплантата, который быстрее и полноценнее интегрируется с окружающими мягкими тканями животных.

В пятой главе изложены результаты лечения больных с дефектами черепа.

Косметические результаты хирургии. Для оценки результатов реконструктивных оперативных вмешательств на черепе имеется опросник, разработанный Fischer С.М. (2012). Но авторы не приводят результаты бальной стратификации и валидации предложенной шкалы. Для решения этих задач нами использована разработанная шкала, основанная на известных шкалах Американского пластического хирурга Ramsey Alsarraf (Alsarraf, R.,2001). Предложенная нами шкала оценена для определения надёжности ее с использованием методом расщепления теста и вычисления коэффициента альфы Кронбаха достоверность которых составила 0,9. Было определено, что шкала валидирована и может применяться в практике для оценки косметических результатов лечения больных после закрытия дефектов черепа. Полученные данные тестирования больных показали, что косметические результаты лечения достоверно зависят от вида, используемого имплантат. Достоверно лучшие результаты хирургии в раннем послеоперационном периоде получены у больных, имеющих гигантские и большие дефекты, которые закрыты с использованием индивидуальных имплантатов. У всех этих больных получен 100% отличный косметический результат. У оперированных с использованием стандартного имплантата с обширными дефектами отличный результат достигнут у 68%, а при больших дефектах у 77,8% человек. Одни из самых тяжелых ситуаций в получении косметических результатов удовлетворяющих больных, были случаи с большими и обширными дефектами черепа в лобно-теменно-височной области с выраженной атрофией височной мышцы, у которых имелся значительный косметический дефект. Они составили от общего числа всей нашей серии 57,8% (n=93) и имели 96 дефектов черепа. Использование индивидуального имплантата у данной группы больных позволяет получить 100% отличный косметический результат. Применение стандартного имплантата приводило к отличному косметическому результату при обширных дефектах в 59,1% (n=13) и в 77,7% (n=14) случаев при закрытии больших дефектов. Таким образом, в этой ситуации индивидуальный имплантат является методом выбора для

реконструктивных операций на черепе. В отдаленном периоде наблюдения, из-за нагноения мягких тканей в месте оперативного вмешательства и удаления имплантатов, показатели косметических результатов снижались, но также оставались статистически достоверными: относительное число отличных косметических результатов 97,5%% (n=78) отмечено в группе с использованием индивидуальных имплантатов, в группе сравнения они были равны 75,6% (n= 59), ($P_{ТМФ} < 0,05$). Среди 93 человек с выраженной атрофией височной мышцы, приводящей к грубому косметическому дефекту к этому сроку наблюдения по этим же причинам происходит снижения числа отличных косметических результатов: в группе исследования со 100% до 98% и сравнения с 67,5% до 64,8% соответственно, ($P_{ТМФ} < 0,05$). Чем меньше размеры костного дефекта (средние и малые), тем косметические результаты хирургии менее зависят от используемого типа имплантата. Это объясняется тем, что малые размеры костного дефекта, можно быстро и с отличными косметическими результатами (82,8%) закрыть листовым титаном, который не требует его моделирования в соответствии с анатомическими особенностями черепа, а просто внахлест крепится к краям кости.

Данные нейровизуализационных исследований.

До оперативного вмешательства у всех 161 больных выявлены 272 случая изменений мозгового вещества. У 32 (11,7%) диагностирован по имеющимся МРТ и КТ изображениям один тип тканевых изменений, у 129 (80,3%) -несколько типов. Основные типы были представлены гидроцефалией, кистозными процессами, рубцово-спаечными, диффузно-атрофическими изменениями и порэнцефалией. В группе исследования из 80 человек, имеющих 144 случая тканевых нарушений у 16 (19,8%) имелся один тип, 65 (90,2%) больных - сочетание нескольких из 128 случаев. У больных, оперированных со стандартным имплантом из 81 человек, имеющих 128 случаев тканевой патологии, у 17 (20,9%) имелся один вид тканевых изменений. У 64 (79,1%) - сочетание от 2 до 3 таких видов (в общей сложности 111 таких случаев). Проведенные реконструктивные вмешательства на черепе приводят лишь к небольшим изменениям количественных и качественных показателей тканевых повреждений головного мозга, в виде стабилизации прогрессирования гидроцефалии и атрофических процессов, обусловленных сосудистыми нарушениями в головном мозге. Имеющиеся морфологические нарушения в мозге не зависят от вида используемого имплантата. У всех 161 человек в сроки 2 года (поздний послеоперационный период) с момента проведения операции легкие тканевые изменения сохранялись у 35 (21,7%) больных, средние – увеличились на 3 и равнялись 67 (41,6%), а тяжелые уменьшились на 3 и отмечены у 59 (36,6%) человек. В эти сроки наблюдения после проведения краниопластики, число тканевых изменений не зависит от характера используемого имплантата, но их количество зависит от размера костного дефекта черепа.

Наибольшее число тяжелых и средних тканевых повреждений имеется у оперированных с большими и обширными костными дефектами черепа.

Результаты хирургии в зависимости от имеющихся клинических синдромов.

Среди 161 больных до операции, в клинической картине заболевания диагностировано 320 клинических синдромов. У 75 (46,6%) человек он был единственным, у 86 (53,4%) больных их было несколько. Наиболее частым был пирамидный, он диагностирован в 81 (25,3%) случае, астенический в 75 (23,3%), метеозависимый в 64 (20,0%), психопатологический в 46 (14,4%), афатический в 32 (10,0%) и в 7% (n=22) эпилептический синдром. Группа исследования и группа сравнения по количеству и видам ведущих клинических синдромов статистически значимо не отличались. У 80 больных, где использован индивидуальный имплантат, до операции диагностировано 167 синдромов. У 39 (48,8%) человек он был единственным, у 41 (51,2%) в клинической картине их было несколько – 128. У 81 больного группы сравнения до операции диагностировано 153 синдрома. 36 (44,4%) человек в клинической картине имели только один, у 45 (55,6%) их диагностировано несколько – 117. Закрытие костного дефекта приводят к значительному улучшению клинической картины заболевания и снижению количества ведущих синдромов с 320 до 211 (65,9%). Улучшение клинического состояния оперированных связано с тем, что больные стали менее метеозависимыми: метеозависимый синдром, по сравнению с дооперационным уровнем, снизился в 4 раза и встретился в 16 (7,6%) случаях, астенический синдром уменьшился в 2 раза (с 86 до 40 (18,9%) случаев). Наряду с этим, улучшение клинических результатов хирургии способствовало уменьшению числа пирамидных синдромов с 81 до 79 (37,4%), психопатологических с 46 до 36 (17,1%), эпилептических с 22 до 15 (7,1%) и афатических синдромов с 32 до 25 (11,8%). У 80 оперированных с использованием индивидуальных имплантатов после проведенной операции отмечено снижение общего числа ведущих клинических синдромов с 167 до 98 (58,7%). В этой группе у 39 (48,8%) человек, в клинической картине заболевания он был единственным. У 41 (51,2%) оперированного их было несколько, а общее число значительно уменьшилось с 128 до 59 (60,0%). У 81 больного, где использован стандартный имплантат, установлено также снижение числа ведущих синдромов с 153 до 113. 30 (37,0%) человек в клинической картине имели только один ведущий синдром. У 51 (62,9%) больного клиническая симптоматика проявлялась несколькими, но общее число их также заметно снизилось с 113 до 83. В позднем послеоперационном периоде также отмечено, что вид используемого импланта статистически значимо не влияет на снижение общего количества ведущих клинических синдромов, как во всей серии, так и в двух группах исследования. Но при этом отчетливо прослеживается преобладание меньшего числа клинических синдромов в клинической картине заболевания в группе исследования, по сравнению с группой сравнения: 98 и 113

соответственно ($P=0,3$), что свидетельствует о имеющихся лучших клинических результатах хирургии и преимуществе использования индивидуального импланта над стандартным. По-прежнему число клинических синдромов зависит от размеров костного дефекта. Чем больше размеры дефектов и степень повреждения мозга, подтвержденных МРТ и КТ исследованиями, тем тяжелее клиническая картина, проявляющаяся несколькими синдромами.

Оценка послеоперационных осложнений. В послеоперационном периоде после проведенных 169 оперативных вмешательств со стороны мягких тканей развилось 19 (11,2%) осложнений. Они были представлены расхождением краев раны, поверхностным инфицированием мягких тканей и краевым некрозом кожи. Ни одно из них не привело к возникновению внутричерепных гнойных процессов и явилось бы причиной летального исхода. У 5 (3,0%) человек в области операционного шва возникли нагноения мягких тканей, с которыми не удалось справиться консервативно, что привело к дополнительному вмешательству и удалению имплантатов. В группе с использованием индивидуальных имплантатов проведено 84 оперативных вмешательства, при этом у них развилось 4 осложнения, что составило 4,8%. У 2 (2,3%) оперированных из-за прогрессирования местного гнойного процесса проведено удаление имплантата. При использовании стандартных имплантатов среди 85 операций диагностировано 15 (17,6%) осложнений. Из них у 3 (3,5%) оперированных в области операционного шва произошло развитие и прогрессирование гнойного процесса, что привело к удалению имплантата. Гнойный процесс у больных с индивидуальными имплантатами носил локальный характер – только в месте дефекта кожи и подлежащего имплантата. Из-за хорошей интеграции имплантата и формирования в этой зоне рубцов по всей площади свободное пространство на наружной и внутренней его поверхности отсутствовало. Это и не позволяло распространяться гнойному отделяемому вдоль имплантата. Гнойный процесс при индивидуальном имплантате, из-за отсутствия выраженного рубцового процесса на границе имплантат-мягкие ткани, распространялся вдоль его по всему ложу. Опираясь на наши данные, можно говорить, что наибольшее число послеоперационных осложнений со стороны мягких тканей возникает после реконструктивных операций при обширных дефектах черепа, а также от вида имплантата. Этот факт можно объяснить большей травматизацией мягких тканей и большим временем проведения операции. Время проведения реконструктивного вмешательства при использовании стандартного имплантата для закрытия обширного дефекта черепа в 1,5 раза больше, чем с использованием индивидуального. Исходя из этого, методом выбора является индивидуальный имплантат. У ряда больных при закрытии обширных дефектов черепа возникает однотипная ошибка. Она заключается в неполном закрытии дефекта. В нашем

клиническом материале это выявлено только у оперированных с использованием стандартных титановых имплантов у 5 (6,2%) из 81 человек.

ВЫВОДЫ

1. В крупном промышленном городе (Новосибирск) ежегодно у больных при различной патологии центральной нервной системы формируются в среднем 166 артифициальных дефектов черепа, а их число на 100 000 населения составляет 10,46, среди них 72% больных лица трудоспособного возраста. Наиболее частой причиной возникновения дефектов является черепно-мозговая травма, число вновь возникших дефектов у них соответствует 5,56 случаев на 100 000 населения.

2. Экспериментально, установка индивидуального имплантата у животных приводит к максимальному сцеплению его с мягкими тканями в зоне имплантации, ускорению регенеративных процессов и формированию зрелого соединительно-тканного рубца.

3. Разработана и валидирована шкала, позволяющая оценить косметические результаты хирургического лечения больных с дефектами черепа после их закрытия.

4. Использование индивидуального имплантата при дефектах черепа позволяет в раннем послеоперационном периоде получать в 100%, а позднем в 97,5% случаев отличный косметический результат. Применением стандартного имплантата достигается отличный результат в раннем послеоперационном периоде у 76,5%, а в поздних сроках наблюдения в 75,6% случаев.

5. Индивидуальный имплантат, изготовленный методом трехмерной печати, является методом выбора при реконструктивных операциях для закрытия обширных и больших дефектов черепа, позволяющий достигать, по сравнению со стандартными имплантатами, лучших клинических результатов у оперированных больных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Ежегодно в крупном промышленном городе (Новосибирск) 32% всех костных дефектов черепа могут быть закрыты с помощью реконструктивных операций на региональном уровне по программе ОМС, а 68% – по программе оказания высокотехнологичной медицинской помощи МЗ России. На региональном уровне по программе ОМС ВМП 22% больных, оперированных с тяжелой черепно-мозговой травмой, нуждаются в реконструктивных операциях, 78% необходимо осуществлять высокотехнологичную медицинскую помощь МЗ России. Противопоказаниями для проведения реконструктивных операций на черепе с использованием индивидуального имплантата являются: 1. общие: как для любого оперативного вмешательства на мозге, в виде тяжелой соматической патологии, 2. местные: в виде имеющихся гнойно-воспалительных процессов в месте оперативного вмешательства. При имеющихся обширных, больших и грубых косметических дефектах с атрофией височной мышцы индивидуальный имплантат является методом выбора для реконструктивных операций на черепе.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи:

1. Мишинов, С. В. Использование трехмерного моделирования и трехмерной печати в обучении нейрохирургов / С. В. Мишинов, В. В. Ступак, Т. З. Мамуладзе, Н. А. Копорушко, Н. В. Мамонова, А. А. Панченко, А. В. Новокшенов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* – 2016. – № 11-6. – С. 1063–1067.
2. Ступак, В. В. Современные материалы, используемые для закрытия дефектов костей черепа / В. В. Ступак, С. В. Мишинов, М. А. Садовой, Н. А. Копорушко, Е. В. Мамонова, А. А. Панченко, И. Б. Красовский // **Современные проблемы науки и образования.** – 2017. – № 4. – С. 38–38.
3. Мишинов, С. В. Реконструктивные нейрохирургические вмешательства с использованием индивидуальных титановых имплантатов / С. В. Мишинов, В. В. Ступак, Н. А. Копорушко, А. Г. Самохин, А. А. Панченко, И. Б. Красовский, А. С. Киселев // **Медицинская техника.** – 2018. – № 3 (309). – С. 5–7.
4. Мишинов, С. В. Краниопластика: обзор методик и новые технологии в создании имплантатов / С. В. Мишинов, В. В. Ступак, Н. А. Копорушко // **Политравма/Polytrauma.** – 2018. – № 4. – С. 82–89. (Scopus)
5. Копорушко, Н. А. Этиология и эпидемиология приобретенных дефектов костей черепа, полученных при различной патологии центральной нервной системы и число больных, нуждающихся в их закрытии на примере крупного промышленного города / Н. А. Копорушко, В. В. Ступак, С. В. Мишинов, К. Ю. Орлов, С. В. Астраков, В. К. Вардосанидзе, А. В. Голобоков, А. Г. Бобылев // **Современные проблемы науки и образования.** – 2019. – № 2, ст. 120. – С. 1–10. DOI:10.17513/spno.28660.
6. Ступак, В. В. Эпидемиологические данные приобретенных дефектов черепа у больных, перенесших черепно-мозговую травму на примере крупного промышленного города (Новосибирска) / В. В. Ступак, Н. А. Копорушко, С. В. Мишинов, А. К. Гузев, С. В. Астраков, В. К. Вардосанидзе, А. В. Голобоков, А. Г. Бобылев // **Политравма/Polytrauma.** – 2019. – № 1. – С. 6–10. (Scopus)
7. Копорушко, Н. А. Косметические результаты реконструктивных нейрохирургических вмешательств на черепе / Н. А. Копорушко, С. В. Мишинов, А. Э. Кангельдиев, В. В. Ступак // **Политравма/Polytrauma.** – 2020. – № 1. – С. 35–43. (Scopus)
8. Пат. 198798 Российская Федерация, МПК А61F2/28, А61В17/80. Имплантат для замещения дефектов костей черепа при грубых косметических дефектах в височной области / Копорушко Н.А., Ступак В.В., Мишинов С.В.; патентообладатель Федеральное государственное учреждение Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «ННИИТО Я.Л. Цивьяна Минздрава России») (RU). – № 2020107398; заявл. 18.02.2020; опубл. 28.07.2020, **Бюл.** № 22.

Тезисы:

1. Mishinov, S. Cranioplasty with individual titanium implants / S. Mishinov, V. Stupak, M. Sadovoy, E. Mamonova, N. Koporushko, V. Larkin, A. Novokshonov, D. Dolzhenko, A. Panchenko, I. Desyatykh, I. Krasovsky // *AIP Conference Proceedings.* – 2017. – № 1882, art. 020049. – P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.5001628>.
2. Копорушко, Н.А. Современные материалы, используемые для закрытия дефектов костей черепа / Н.А. Копорушко, В. В. Ступак, С. В. Мишинов, М.А. Садовой, Е.В. Мамонова,

- А.А.Панченко, И. Б. Красовский, И.В. Десятых // Цивьяновские чтения : сборник материалов X Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых с международным участием (Новосибирск, 24-25 нояб. 2017 г.).– Новосибирск, 2017.– Т. 1. – С. 199 – 205.
3. Копорушко, Н. А. Этиология приобретенных дефектов костей черепа, нуждающихся в их закрытии, на примере крупного промышленного города / Н. А. Копорушко, В. В. Ступак, С. В. Мишинов, С. В. Астраков, В. К. Вардосанидзе, А. Г. Бобылев // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2018. – Т. 10, прил. – С. 124.
 4. Мишинов, С. В. Применение индивидуальных титановых имплантатов, полученных методом трехмерной печати / С. В. Мишинов, В. В. Ступак, Н. А. Копорушко, А. А. Панченко, И. Б. Красовский, И. В. Десятых // Второй Сибирский нейрохирургический конгресс (Новосибирск, 17-20 июля 2018 г.) : сборник тезисов. –Новосибирск, 2018. – С. 82.
 5. Мишинов, С. В. Трехмерное моделирование и печать в нейрохирургии / С. В. Мишинов, В. В. Ступак, Н. А. Копорушко, А. А. Панченко, И. Б. Красовский, И. В. Десятых // VIII Всероссийский съезд нейрохирургов (Санкт-Петербург, 18-22 сентября 2018 г.) : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 169.
 6. Копорушко, Н. А. Черепно-мозговая травма и число больных, нуждающихся в закрытии приобретенных дефектов черепа, на примере крупного промышленного города / Н. А. Копорушко, В. В. Ступак, С. В. Мишинов // VIII Всероссийский съезд нейрохирургов (Санкт-Петербург, 18-22 сентября 2018 г.) : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 125–126.
 7. Копорушко, Н. А. Эпидемиология больных с приобретенными дефектами костей черепа, полученными при черепно-мозговой травме и число больных, нуждающихся в их закрытии на примере крупного промышленного города / Н. А. Копорушко, В. В. Ступак, С. В. Мишинов // Технологические инновации в травматологии, ортопедии и нейрохирургии: интеграция науки и практики : сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Саратов, 2018. – С. 120–121.
 8. Копорушко, Н. А. Эпидемиология и этиология приобретенных дефектов костей черепа на примере крупного промышленного города / Н. А. Копорушко, В. В. Ступак, С. В. Мишинов, К. Ю. Орлов, С. В. Астраков, В. К. Вардосанидзе, А. В. Голобоков, А. Г. Бобылев // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 11, прил. – С. 209–210.
 9. Копорушко, Н.А. Этиологические аспекты пациентов с посттравматическими дефектами черепа в городе Новосибирске / Н. А.Копорушко, Е. И.Пендюрина // Морфологические науки фундаментальная основа медицины : материалы IV Международной морфологической научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых. –Новосибирск, 2019. –С. 118–120.
 10. Копорушко, Н. А. Этиология и эпидемиология пациентов с приобретенными дефектами костей черепа в Новосибирске / Н. А. Копорушко, В. В. Ступак, С. В. Мишинов, В. К. Вардосанидзе // Цивьяновские чтения : материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Новосибирск, 2019. – С. 108–110.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВМП – Высокотехнологичная медицинская помощь
- МЗ РФ – Министерство здравоохранения Российской Федерации
- МРТ – Магнитно-резонансная томография
- МСКТ – Мультиспиральная (мультисрезовая) компьютерная томография
- ОМС – Обязательное медицинское страхование
- ЦНС – Центральная нервная система
- ЧМТ – Черепно-мозговая травма
- CAD (Computer-aided design) – Компьютерная помощь в проектировании (моделировании)
- CAM (Computer-aided manufacturing) – Компьютерная помощь в производстве
- DICOM (Digital imaging and communications in medicine) – Цифровая визуализация и коммуникация в медицине
- DMLS (Direct Metal Laser Sintering) – Прямое лазерное спекание металла
- SLS (Selective laser sintering) – Выборочное лазерное спекание

Подписано в печать «14» августа 2020 г.
Формат 60x90/16. Объем 1,50 п.л., 1,25 авт.л.
Бумага офсетная. Гарнитура Times New Roman
Заказ Тираж 130 экз.

Отпечатано в полном соответствии с авторским оригиналом
в типографии ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России
Новосибирск, ул. Фрунзе, 17, телефон: 8-383-373-32-01
E-mail: niito@niito.ru