

Применение ген-активированного остеопластического материала при лечении несращения бедренной кости: клинический случай

В.В. Хоминец¹, Р.В. Деев², А.Л. Кудяшев¹, С.В. Михайлов¹, Д.А. Шакун¹,
А.В. Комаров¹, И.Я. Бозо^{3,4}, А.В. Шукин¹, И.В. Фоос¹

¹ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ «Государственный научный центр РФ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, г. Москва, Россия


⁴ ООО «Гистографт», г. Москва, Россия

Реферат

Актуальность. При переломах дистального отдела бедренной кости несращения составляют около 6% случаев и трудно поддаются лечению. Многофакторные причины несращения переломов требуют индивидуального подбора лечения в соответствии с «бриллиантовой» концепцией. Стандартный протокол лечения пациентов с атрофическими несращениями предполагает применение костных аутоотрансплантатов, однако возможности формирования необходимых по размеру, форме, качеству и количеству аутоотрансплантатов ограничены. Остеопластические материалы с остеоиндуктивной (ангиогенной) и остеокондуктивной активностью допустимо использовать в качестве биорезорбируемых имплантатов в сочетании с аутогенной губчатой костью при лечении несращений длинных костей конечностей. **Описание клинического случая.** Пациент, 63 года, поступил в клинику по поводу несращения с дефектом костной ткани нижней трети бедренной кости, фиксированного пластиной. При обследовании выявлены перелом пластины, миграция винтов (III группа по системе Non-Union Scoring System). Объем предполагаемого костного дефекта составил около 8,5 см³. Выполнена операция: удаление металлоконструкции, обработка зоны несращения, пластика дефекта бедренной кости костным аутоотрансплантатом в комбинации с ген-активированным остеопластическим материалом «Гистографт» в соотношении 1:1, остеосинтез бедренной кости двумя пластинами. Через 6 мес. посредством контрольной компьютерной томографии определена консолидация (4 балла по шкале REBORNE). Болевой синдром практически отсутствовал (NRS-2). Амплитуда движений в коленном суставе: сгибание — 80°, разгибание — 180°, по шкале Knee Society Score (KSS) — 68 баллов. **Заключение.** В представленном клиническом случае использования ген-активированного остеопластического материала на основе октакальцевого фосфата и плазмидной ДНК с геном VEGF-A полное сращение было достигнуто на сроке 6 мес.: 4 балла по шкале REBORNE. При этом не наблюдалось нежелательных явлений, что подтверждает безопасность и эффективность изделия и позволяет продолжить клиническое исследование.

Ключевые слова: костная пластика, ложный сустав, несращение, костный аутоотрансплантат, остеопластический материал, костный дефект.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

 Хоминец В.В., Деев Р.В., Кудяшев А.Л., Михайлов С.В., Шакун Д.А., Комаров А.В., Бозо И.Я., Шукин А.В., Фоос И.В. Применение ген-активированного остеопластического материала при лечении несращения бедренной кости: клинический случай. *Травматология и ортопедия России*. 2021;27(1):66-74. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1-66-74>.

Cite as: Khominets V.V., Deev R.V., Kudyashev A.L., Mikhailov S.V., Shakun D.A., Komarov A.V., Bozo I.Y., Schukin A.V., Foos I.V. [Treatment of Femoral Non-Union with the Gene-Activated Osteoplastic Material: A Case Report]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2021;27(1):66-74. (In Russian). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2021-27-1-66-74>.

 Комаров Артем Владимирович / Artem V. Komarov; e-mail: komart23@gmail.com

Рукопись поступила/Received: 03.02.2021. Принята в печать/Accepted for publication: 24.03.2021.

© Хоминец В.В., Деев Р.В., Кудяшев А.Л., Михайлов С.В., Шакун Д.А., Комаров А.В., Бозо И.Я., Шукин А.В., Фоос И.В., 2021

Treatment of Femoral Non-Union with the Gene-Activated Osteoplastic Material: A Case Report

Vladimir V. Khominets¹, Roman V. Deev², Alexey L. Kudyashev¹, Sergey V. Mikhailov¹, Dmitry A. Shakun¹, Artem V. Komarov¹, Ilya Y. Bozo^{3,4}, Alexey V. Schukin¹, Ivan V. Foos¹

¹ Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

² Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

⁴ LLC “Histograft”, Moscow, Russia

Abstract

Background. Non-unions of distal femur fractures are difficult to treat and occur in about 6% of cases. Multifactorial causes of fractures non-unions require individual treatment for each patient in accordance with the “diamond” concept. The standard protocol for patients with atrophic non-unions treatment involves bone autografts using, but there are limitations of size, shape, quality and quantity of autografts. Osteoplastic materials with osteoinductive (angiogenic) and osteoconductive activity can be used as bioresorbable implants in combination with autogenous spongy bone in the treatment of extremities long bones non-unions. **Clinical case description.** A 63-year-old patient was admitted to the clinic for non-union of distal third of the femur with bone defect, fragments were fixed with a plate. The examination revealed plate fracture, screws migration (group III according to the Non-Union Scoring System). The volume of supposed bone defect was about 8.5 cm³. The surgery was performed: plate removal, debridement of the non-union zone, femur defect replacement with a bone autograft in combination with the gene-activated osteoplastic material “Histograft” in a ratio of 1:1, osteosynthesis of the femur with two plates. After 6 months. during the control computed tomography, consolidation was determined (4 points on the REBORNE scale). Pain was practically absent (NRS-2). The range of motion in the knee joint: flexion — 80°, extension — 180°. According to the Knee Society Score (KSS) — 68 points. **Conclusion.** In this case report the complete fracture fusion was achieved in patient within 6 months — 4 points on the REBORNE scale. No adverse events were observed. It confirms the safety and efficacy of described method and allows to continue the clinical trials.

Keywords: bone grafting, non-union, bone autograft, osteoplastic material, bone defect.

Funding: state budgetary funding.

Введение

Переломы дистального отдела бедренной кости встречаются у пациентов любого возраста и составляют 3–6% переломов бедренной кости у взрослых и 0,4% всех переломов [1]. Несращения при переломах дистального отдела бедренной кости составляют около 6% [2] и трудно поддаются лечению [3, 4]. Они могут возникать после хирургического вмешательства и консервативного лечения [2, 3, 4].

Основными причинами несращения дистального отдела бедренной кости являются нарушение кровоснабжения зоны перелома из-за травмы мягких тканей, неадекватная фиксация отломков, не обеспечивающая должной стабильности, инфекция, сопутствующая патология [2, 5, 6].

Многофакторные причины несращения переломов требуют индивидуального подбора лечения для каждого пациента, которое включает использование ряда «инструментов», формирующих так называемую «бриллиантовую» концепцию: остеокондуктивные матриксы, васкуляризация, факторы роста, остеогенные клетки и механическая стабильность [7]. При лечении стоит проанализировать потребность в каждом из них. Согласно этой концепции, при лечении атрофического и олиготрофического несращения по классификации В.Г. Вебер и О. Геч [8] приоритетны стимуляция ангиогенеза в зоне несращения и повторный остеосинтез с прочной, механической стабильной фиксацией [9, 10, 11].

Общепринятый стандартный протокол лечения атрофических несращений предполагает при-

менение костных аутотрансплантатов, однако их получение сопряжено с рисками развития осложнений (0,8–15,0%) [12, 13], таких как воспаление, гематома, хроническая боль в донорской области [14, 15]. Качество костных аутотрансплантатов может варьировать в зависимости от пола и возраста пациентов, что ограничивает клиническое применение [16]. Кроме того, существуют ограничения по размеру, форме и количеству аутотрансплантатов [17].

Остеопластические материалы с остеоиндуктивной (ангиогенной) и остеокондуктивной активностью можно использовать как биорезорбируемые имплантаты в сочетании с аутогенной губчатой костью для уменьшения потребности в последней [18] и предотвращения убыли объема костного регенерата. Такая методика является перспективной для лечения несращений и дефектов длинных костей.

Представленный случай лечения пациента с несращением дистального отдела бедренной кости с применением ген-активированного остеопластического материала является первым в нашей стране.

Исходя из вышеизложенного, нами поставлена цель — оценить эффективность применения ген-активированного материала на основе октакальциевого фосфата, обладающего ангиогенной активностью за счет входящих в его состав молекул плазмидной ДНК, несущей ген сосудистого эндотелиального фактора роста-A165 (VEGFA), при лечении пациентов с атрофическими и олиготрофическими несращениями конечностей.

Клинический случай

Пациент, 63 года, без грубой сопутствующей патологии, поступил в клинику по поводу несращения и дефекта костной ткани нижней трети диафиза с переходом на метаэпифиз левой бедрен-

ной кости, фиксированного пластиной, перелома пластины, миграции винтов. По шкале Non-Union Scoring System [19] данное несращение относится к III группе (54 балла): механической проблемой является нарушение стабильности фиксации отломков, биологическую проблему составляет нарушение кровоснабжения в зоне несращения. Пациент был включен в клиническое исследование. Выполнены рентгенография бедренной кости с захватом коленного сустава в стандартных переднезадней и боковой проекциях и компьютерная томография (рис. 1).

На основании рентгенологических исследований определен размер предполагаемого костного дефекта после коррекции положения и резекции концов отломков, требующий замещения (около 8,5 см³). Осуществлено предоперационное планирование с выбором аутотрансплантата для совмещения с ген-активированным материалом и пластики дефекта. Пациенту выполнена операция: удаление металлоконструкции, обработка зоны несращения, пластика дефекта бедренной кости, остеосинтез бедренной кости двумя пластинами.

Техника операции

В положении пациента на спине из латерального доступа длиной 10,0 см и медиального доступа длиной 8,0 см в области средней и нижней трети бедра удалена металлоконструкция (пластина и винты), из рубцовой ткани выделены отломки бедренной кости. Выполнены экономная резекция костных концов зоны несращения, рассверливание костномозгового канала. Костные дефекты несращения и дефекты, образовавшиеся после резекции, заполнены аутотрансплантатами — двумя блоками из гребня подвздошной кости размерами 1,00×1,25×1,50 см (3,75 см³), костными фрагментами, полученными в ходе резекции концов несра-

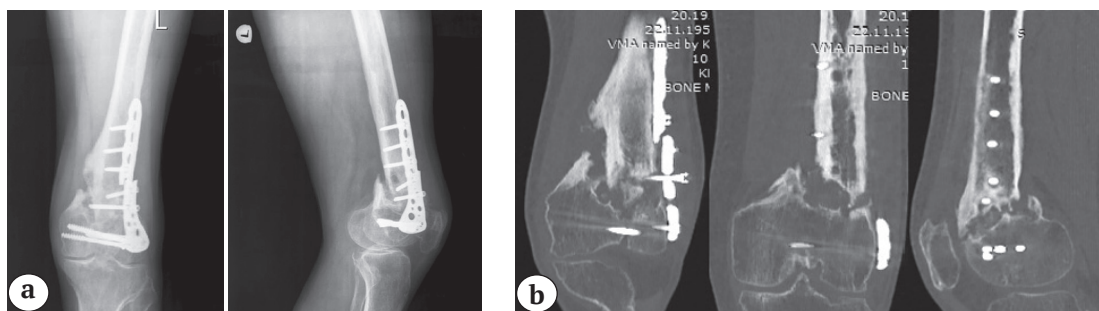


Рис. 1. Рентгенограммы (а) и компьютерные томограммы (б) дистального отдела бедренной кости: несращение с дефектом костной ткани нижней трети диафиза с переходом на метаэпифиз левой бедренной кости, фиксированной пластиной; перелом пластины; миграция винтов

Figure 1. X-rays (a) and computed tomograms (b) of the patient L distal femur: non-union with a bone defect of the lower third of shaft with transition to metaepiphysis of the left femur, fixed by a plate; plate fracture; screws migration

щения (около 1 см³) и ген-активированным остеопластическим материалом «Гистографт» объемом 3,75 см³ в виде гранул диаметром 0,5–1,0 мм, смешанных с венозной кровью пациента (рис. 2). Соотношение костного аутотрансплантата и ген-активированного остеопластического материала составило 1:1.

Выполнена фиксация отломков бедренной кости пластиной с угловой стабильностью винтов по минимально инвазивной методике (проксимальные винты введены через отдельные проколы

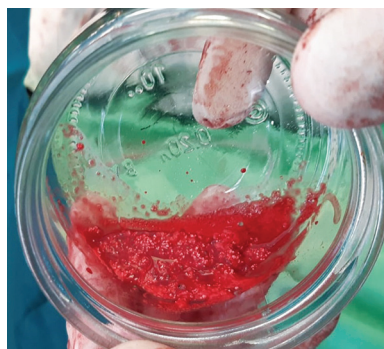


Рис. 2. Ген-активированный остеопластический материал, смешанный с венозной кровью пациента

Figure 2. The gene-activated osteoplastic material mixed with the patient's venous blood

кожи). Затем через медиальный доступ выполнена механическая стабилизация костных отломков и гранул ген-активированного остеопластического материала реконструктивной пластиной (рис. 3). Раны послойно ушиты. Нижняя конечность иммобилизирована тугором. Выполнена послеоперационная рентгенография дистального отдела бедренной кости (рис. 4). Послеоперационный период протекал без особенностей.

Рентгенологически костное сращение оценивали на сроках 3 и 6 мес. при помощи шкалы REBORNE (табл. 1) [20, 21] с использованием стандартных рентгенограмм и компьютерных томограмм (КТ). Медиальный и латеральный кортикальные слои оценивали на переднезадней рентгенограмме и на аксиальной и поперечной КТ секциях. Передний и задний кортикальные слои оценивали на боковой рентгенограмме и на сагиттальной и поперечной КТ секциях.

Анализ томограмм проводили стандартными инструментами в программном обеспечении RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польша). Оценивая полученные изображения на томограммах в аксиальной, сагиттальной, поперечной проекциях, определяли плотность образованного регенерата (в единицах Хаунсфилда, HU) с использованием инструмента ROI (region of interest), точно позиционируя эллипс в области аутотрансплантатов и гранул «Гистографт» (рис. 5).

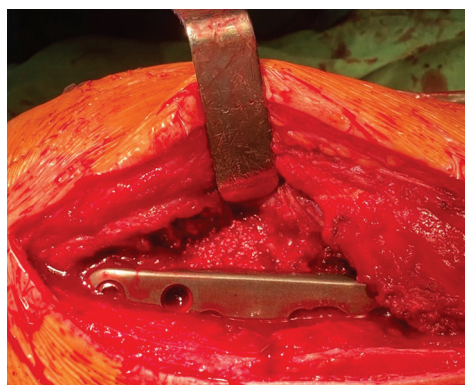
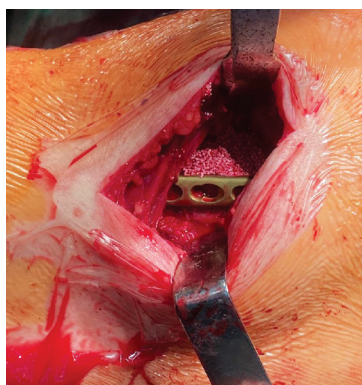


Рис. 3. Внешний вид раны: костные отломки бедренной кости, гранулы ген-активированного материала, костный аутотрансплантат фиксированы пластинами

Figure 3. Appearance of the wound: femur bone fragments, granules of gene-activated material, bone autograft are fixed with plates

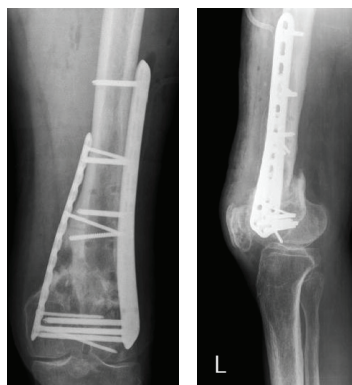


Рис. 4. Рентгенограммы дистального отдела бедренной кости: дистальный отдел бедренной кости фиксирован двумя пластинами, дефекты заполнены костным аутотрансплантатом и ген-активированным остеопластическим материалом в соотношении 1:1.

Положение отломков и металлоконструкции удовлетворительное

Figure 4. X-rays of the distal femur, fixed with two plates, the defects are filled with bone autograft and the gene-activated osteoplastic material in the ratio of 1:1. The position of the fragments and the plates is satisfactory

Шкала оценки консолидации REBORNE

Балл	Стадия
1	Перелом без изменений*
2	Костная мозоль, но не непрерывная
3	Костная мозоль непрерывная, но перелом все еще очевиден
4	Костная мозоль такой же плотности, как нормальный кортикальный слой
0	Не интерпретируемо / не визуализируется

* По сравнению с предоперационным исследованием.

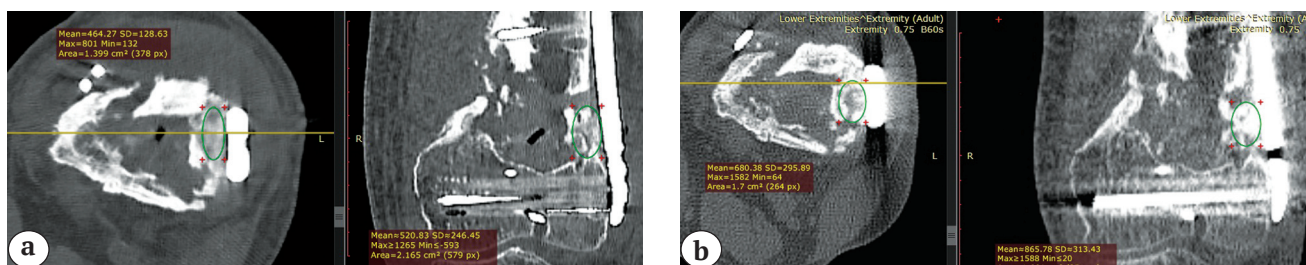


Рис. 5. Интерфейс рабочей области программы RadiAnt DICOM Viewer в момент определения плотности регенерата. Выделена область измерения, ROI :

a — сразу после операции; b — через 6 мес. после операции

Figure 5. Interface of the working area of the RadiAnt DICOM Viewer program at the time of determining the regenerate density. The measurement area, ROI is highlighted:

a — density measurement immediately after the operation; b — 6 months after surgery

Болевой синдром оценивали при помощи шкалы Numeric Rating Scale (NSR) [22] во время контрольного визита пациента через 1,5; 3 и 6 мес. Функцию коленного сустава и нижней конечности оценивали по шкале Knee Society Score (KSS) [23].

В течение 3 нед. после операции сохраняли иммобилизацию специальным ортезом (туто-

ром) в нейтральном положении коленного сустава. Дозированная нагрузка была разрешена через 3 мес. после выполнения контрольной КТ области дистального метаэпифиза бедренной кости (2 балла по шкале REBORNE). Через 6 мес. при контрольной рентгенографии и компьютерной томографии определено полное сращение (4 балла по шкале REBORNE) (рис. 6).

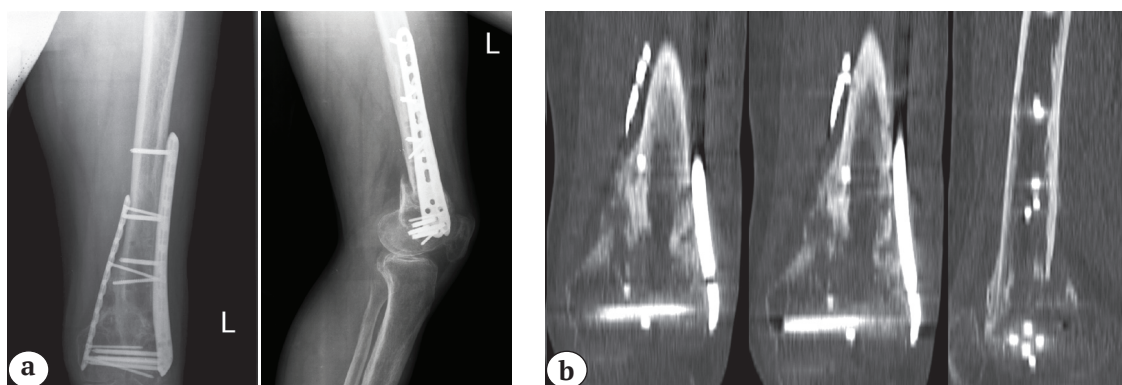


Рис. 6. Рентгенограммы (a) и компьютерные томограммы (б) дистального отдела бедренной кости: определяется консолидация отломков

Figure 6. X-rays (a) and computed tomograms (b) of the distal femur: consolidation of fragments is determined

Плотность тканей в области пластики ген-активированным остеопластическим материалом «Гистографт» составляла 521,2 HU после операции и 867,7 HU через 6 мес. Отчетливо прослеживалась положительная динамика изменения плотности тканей в зоне костного дефекта, обусловленная репаративным остеогенезом.

Болевой синдром практически отсутствовал (NRS-2). Амплитуда движений в коленном суставе: сгибание — 80°, разгибание — 180°. Функция коленного сустава и нижней конечности по шкале KSS — 68 баллов. Таким образом, показана эффективность данного метода лечения с использованием ген-активированного остеопластического материала для стимуляции ангиогенеза в зоне несращения.

Обсуждение

Лечение несращений дистального отдела бедренной кости является непростой задачей для травматолога-ортопеда. В литературе описана фиксация различными имплантатами с использованием костных аутоотрансплантатов [10, 24] или остеопластических материалов [9, 25, 26], что подтверждает отсутствие единого мнения об оптимальном лечении несращений дистального отдела бедренной кости [1, 2, 3, 4, 5].

Наиболее распространенные протоколы лечения атрофических несращений дистального конца бедренной кости включают применение структурных аутоотрансплантатов из подвздошной кости и фиксации пластиной с угловой стабильностью винтов [10, 24, 27]. Также описаны варианты использования нескольких имплантатов для увеличения стабильности отломков [9, 27]. Известно, что в случаях нестабильных переломов дистального отдела бедренной кости остеосинтез двумя пластинами более устойчив к циклическим деформациям [9].

В рассматриваемом клиническом случае мы выполнили фиксацию двумя пластинами с угловой стабильностью винтов. Поскольку при несращениях III типа по шкале Non-Union Scoring System критическим фактором является биологическая проблема — нарушение кровоснабжения и остеогенная недостаточность [28, 29, 30], то был использован ген-активированный остеопластический материал, обладающий ангиогенным эффектом благодаря плазмидной ДНК с геном VEGFA. Выбор материала продиктован необходимостью обеспечить стимуляцию ангиогенеза формирования сосудов в зоне атрофического несращения.

Ранее этот ген-активированный материал показал безопасность и высокую эффективность в костной пластике челюстей. В клиническом исследовании участвовали 20 пациентов с атрофией и дефектами альвеолярного гребня. Через 6 мес.

после костнопластической операции у пациентов определялся регенерат костной плотности в зоне вмешательства. В дальнейшем в область регенерата устанавливались дентальные имплантаты, и одновременно забирались трепанобиоптаты, подтвердившие формирование костного регенерата вокруг гранул имплантированного ген-активированного материала [31].

На сегодняшний день в клинической практике как «активирующие» компоненты чаще всего используются факторы роста: костные морфогенетические белки (BMP-2, BMP-7) [32, 33], трансформирующий фактор роста бета (TGF-β1), сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) [34, 35, 36].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF-A) играет ключевую роль в развитии ангиогенеза, как физиологического, так и патологического. Поэтому при наличии у пациента онкологических заболеваний не рекомендуется использовать «Гистографт», хотя экспериментально доказано отсутствие системного эффекта при локальном введении лекарственного препарата на основе плазмидной ДНК с геном VEGF [37].

Некоторые авторы используют активированные материалы в чистом виде [32], другие — в комбинации с костными аутоотрансплантатами [10, 18, 24]. В частности, S. Naski с соавторами достигли хороших результатов лечения несращений диафизов большеберцовой и бедренной костей (92,3% случаев сращения на сроке до 8 мес.) за счет применения остеопластического материала, содержащего BMP-7 в чистом виде [33]. Не выявлено существенной разницы с контрольной группой, в которой применяли костный аутоотрансплантат. В. J. Allsopp с соавторами и R. V. Kanakeshwar с соавторами также сообщали, что эффект костной индукции активированными материалами не превосходит аутоотрансплантацию кости [38, 39]. Материалы с костным морфогенетическим белком могут приводить к более медленной консолидации, чем применение костных аутоотрансплантатов, хотя разница не была статистически значимой.

Комбинация остеопластического материала, содержащего BMP-7, и костных аутоотрансплантатов продемонстрировала высокий уровень успеха (92,6%) при лечении атрофических несращений длинных костей [40]. Данный факт подтверждает возможность применения материалов в комбинации с аутоотрансплантатами.

J. D. Conway с соавторами сравнили результаты лечения пациентов с несращениями длинных костей, которым провели хирургическое вмешательство с применением остеопластических материалов, содержащих BMP-2 и BMP-7. Представленные данные показали, что пациенты переносили полную осевую нагрузку на конечность в среднем через 15 и 23 недели соответственно. Кроме того,

в группе BMP-2 (93%) оказалось больше сращенных сегментов конечностей, чем в группе BMP-7 (70%) [41].

Стоит отметить, что применение комбинации остеопластических материалов с костными ауто-трансплантатами при инфицированном несращении также доказало свою эффективность, хотя доля сращения составила около 60% [42].

Заключение

В представленном клиническом случае использования ген-активированного остеопластического материала на основе октакальцевого фосфата и плазмидной ДНК с геном VEGF-A полное сращение было достигнуто на сроке 6 мес.: 4 балла по шкале REBORNE. При этом не наблюдалось нежелательных явлений, что подтверждает безопасность и эффективность изделия и позволяет продолжить клиническое исследование.

Этическая экспертиза

Протокол клинического исследования был зарегистрирован в международном регистре clinicaltrials.gov (NCT04705857). Предметом данной статьи стал результат лечения первого из включенных в исследование пациентов (исследование соответствует требованиям Хельсинкской декларации пересмотра 2013 г.).

Литература [References]

- Khan A.M., Tang Q.O., Spicer D. The epidemiology of adult distal femoral shaft fractures in a central London major trauma centre over five years. *Open Orthop J.* 2017; 11:1277-1291. doi: 10.2174%2F1874325001711011277.
- Peschiera V., Staletti L., Cavanna M., Saporito M., Berlusconi M. Predicting the failure in distal femur fractures. *Injury.* 2018;49 Suppl 3:S2-S7. doi: 10.1016/j.injury.2018.10.001.
- Yoon B.-H., Park I.K., Kim Y., Oh H.-K., Choo S.K., Sung Y.B. Incidence of nonunion after surgery of distal femoral fractures using contemporary fixation device: a meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2021;141(2):225-233. doi: 10.1007/s00402-020-03463-x.
- Gangavalli A.K., Nwachuku C.O. Management of Distal Femur Fractures in Adults: An Overview of Options. *Orthop Clin North Am.* 2016;47:85-96. doi: 10.1016/j.ocl.2015.08.011.
- Lou S., Lv H., Wang G., Zhang L., Li M., Li Z., Zhang L., Tang P. The Effect of Teriparatide on Fracture Healing of Osteoporotic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6040379. doi: 10.1155/2016/6040379.
- Vellingiri K., Nagakumar J.S. Infected Non-Union of the Distal Femur. *Cureus.* 2021;13(1):e12613. doi: 10.7759/cureus.12613.
- Calori G.M., Giannoudis P.V. Enhancement of fracture healing with the diamond concept: the role of the biological chamber. *Injury.* 2011;42(11):1191-1193. doi: 10.1016/j.injury.2011.04.016.
- Weber B.G., Gech O. Pseudoarthrosis: Pathology, Biomechanics, Therapy, Results. Berne: Hans Huber Medical Publisher; 1976. 323 p.
- Беленький И.Г., Сергеев Г.Д., Майоров Б.А., Семенов С.Г., Бенин А.В. Экспериментальное и теоретическое обоснование двухколонной теории остеосинтеза при переломах дистального отдела бедренной кости. *Травматология и ортопедия России.* 2017;23(3): 86-94. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-86-94.
- Belenky I.G., Sergeev G.D., Mayorov B.A., Semenov S.G., Benin A.V. [Experimental and theoretical validation of double column internal fixation theory for distal femoral fractures]. *Travmatologija i ortopedija Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2017; 23(3):86-94. doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-3-86-94. (In Russian).
- Eisenstein E.D., Waterman B.R., Kanlic E.M., Abdelgawad A.A. A New Technique for Obtaining Bone Graft in Cases of Distal Femur Nonunion: Passing a Reamer/Irrigator/Aspirator Retrograde Through the Nonunion Site. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2016;45(7):E493-E496.
- Koso R.E., Terhoeve C., Steen R.G., Zura R. Healing, nonunion, and re-operation after internal fixation of diaphyseal and distal femoral fractures: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2018;42(11):2675-2683. doi: 10.1007/s00264-018-3864-4.
- Arrington E.D., Smith W.J., Chambers H.G., Bucknell A.L., Dabino N.A. Complications of iliac crest bone graft harvesting. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 g;(329): 300-309. doi: 10.1097/00003086-199608000-00037.
- Le Baron M., Vivona J.P., Maman P., Volpi R., Flecher X. Can the Reamer/Irrigator/Aspirator System replace anterior iliac crest grafting when treating long bone nonunion? *Orthop Traumatol Surg Res.* 2019;105(3):529-533. doi: 10.1016/j.otsr.2018.12.011.
- Dimitriou R., Mataliotakis G.I., Angoules A.G., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. Complications following autologous bone graft harvesting from the iliac crest and using the RIA: a systematic review. *Injury.* 2011;42 Suppl 2:S3-15. doi: 10.1016/j.injury.2011.06.015.
- Nodarian T., Sariali E., Khiami F., Pascal-Mousselard H., Catonné Y. Iliac crest bone graft harvesting complications: A case of liver herniation. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2010;96(5):593-596. doi: 10.1016/j.otsr.2010.03.016.
- Dimitriou R., Kanakaris N., Soucacos P.N., Giannoudis P.V. Genetic predisposition to non-union: evidence today. *Injury.* 2013;44(Suppl 1):S50-53. doi: 10.1016/S0020-1383(13)70012-3.
- Singh R., Bleibleh S., Kanakaris N.K., Giannoudis P.V. Upper limb nonunions treated with BMP-7: efficacy and clinical results. *Injury.* 2016;47 Suppl 6:S33-S39. doi: 10.1016/S0020-1383(16)30837-3.
- Sasaki G., Watanabe Y., Miyamoto W., Yasui Y., Morimoto S., Kawano H. Induced membrane technique using beta-tricalcium phosphate for reconstruction of femoral and tibial segmental bone loss due to infection: technical tips and preliminary clinical results. *Int Orthop.* 2018;42(1):17-24. doi: 10.1007/s00264-017-3503-5.
- Calori G.M., Colombo M., Mazza E.L., Mazzola S., Malagoli E., Marelli N., Corradi A. Validation of the Non-Union Scoring System in 300 long bone non-unions. *Injury.* 2014;45 Suppl 6:S93-S97. doi: 10.1016/j.injury.2014.10.030.
- Regenerating Bone defects using New biomedical Engineering approaches. 2010. Available from: <https://cordis.europa.eu/project/rcn/92715/factsheet/en>. (Accessed 7 April 2019).
- Gómez-Barrena E., Padilla-Eguiluz N.G., García-Rey E., Hernández-Esteban P., Cordero-Ampuero J., Rubio-

- Suárez J.C. REBORNE and ORTHOUNION Research Consortia. Validation of a long bone fracture non-union healing score after treatment with mesenchymal stromal cells combined to biomaterials. *Injury*. 2020;51 (Suppl 1):S55-S62. doi: 10.1016/j.injury.2020.02.030.
22. Karcioğlu O., Topacoglu H., Dikme O., Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*. 2018;36(4):707-714. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.008.
 23. Scuderi G.R., Bourne R.B., Noble P.C., Benjamin J.B., Lonner J.H., Scott W.N. The new Knee Society Knee Scoring System. *Clin Orthop Relat Res*. 2012;470(1):3-19. doi: 10.1007/s11999-011-2135-0.
 24. Moghaddam-Alvandi A., Zimmermann G., Buchler A., Elleser C., Biglari B., Grutzner P.A. et al. Ergebnisse der Pseudarthrosenbehandlung mit "bone morphogenetic protein 7" (BMP-7) [Results of nonunion treatment with bone morphogenetic protein 7 (BMP-7)]. *Der Unfallchirurg*. 2012;115(6):518-526. (In German). doi: 10.1007/s00113-011-2100-0.
 25. Özkan S., Nolte P.A., van den Bekerom M.P.J., Bloemers F.W. Diagnosis and management of long-bone nonunions: a nationwide survey. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2019;45(1):3-11. doi: 10.1007/s00068-018-0905-z.
 26. Brinker M.R., Trivedi A., O'Connor D.P. (2017) Debilitating effects of femoral nonunion on health-related quality of life. *J Orthop Trauma*. 2017;31(2):e37-e42. doi: 10.1097/BOT.0000000000000736.
 27. Jiang Y., Guo Y.-F., Meng Y.-K., Zhu L., Chen A.-M. A report of a novel technique: The comprehensive fibular autograft with double metal locking plate fixation (cFALP) for refractory post-operative diaphyseal femur fracture non-union treatment. *Injury*. 2016;47(10):2307-2311. doi: 10.1016/j.injury.2016.07.026.
 28. Deev R.V., Drobyshev A.Y., Bozo I.Y., Isaev A.A. Ordinary and Activated Bone Grafts: Applied Classification and the Main Features. *Biomed Res Int*. 2015;2015:365050. doi: 10.1155/2015/365050.
 29. Deev R.V., Drobyshev A.Yu., Bozo I.Y. [Ordinary and Activated Osteoplastic Materials]. *Vestnik travmatologii i ortopedii imeni N.N. Priorova* [N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics]. 2015:51-69. doi: 10.32414/0869-8678-2015-1-51-69. (In Russian).
 30. Гололобов В.Г. Рассредоточенный камбий, «остеогенная недостаточность» при остеорепарации. *Морфология*. 2018;153(3):78. Gololobov V.G. [Dispersed cambium, "osteogenic insufficiency" during osteoreparation]. *Morfologija* [Morphology]. 2018;153(3):78. (In Russian).
 31. Bozo I.Y., Drobyshev A.Y., Redko N.A., Komlev V.S., Isaev A.A., Deev R.V. Bringing a Gene-Activated Bone Substitute Into Clinical Practice: From Bench to Bedside. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021;9:599300. doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.599300>.
 32. Zhou Y.-Q., Tu H.-L., Duan Y.-J., Chen X. Comparison of bone morphogenetic protein and autologous grafting in the treatment of limb long bone nonunion: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):288. doi: 10.1186/s13018-020-01805-4.
 33. Hackl S., Hierholzer C., Friederichs J., Woltmann A., Bühren V., von Rüden C. Long-term outcome following additional rhBMP-7 application in revision surgery of aseptic humeral, femoral, and tibial shaft nonunion. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017;18(1):342. doi: 10.1186/s12891-017-1704-0.
 34. Zimmermann G., Müller U., Löffler C., Wentzensen A., Moghaddam A. [Therapeutic outcome in tibial pseudarthrosis: bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) versus autologous bone grafting for tibial fractures]. *Unfallchirurg*. 2007;110:931-938. doi: 10.1007/s00113-007-1347-y. (In German).
 35. Moghaddam A., Elleser C., Biglari B., Wentzensen A., Zimmermann G. Clinical application of BMP-7 in long bone non-unions. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2010;130(1):71-76. doi: 10.1007/s00402-009-0982-x.
 36. Moghaddam A., Ermisch C., Schmidmaier G. Non-Union Current Treatment Concept. *Shafa Ortho J*. 2016;3(1):e4546. doi: 10.17795/soj-4546.
 37. Yudin M., Plaksa I., Mzhavanadze N., Krakovskii M.A., Bykov V.N., Mavlikeev M.O. et al. Assessment of the systemic distribution and angiogenic effect of pl-VEGF165 in the limb ischemia model. *Circ Pathol Card Surg*. 2015;19:33-42.
 38. Allsopp B.J., Hunter-Smith D.J., Rozen W.M. Vascularized versus Nonvascularized Bone Grafts: What Is the Evidence? *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(5):1319-1327. doi: 10.1007/s11999-016-4769-4.
 39. Kanakeshwar R.B., Jayaramaraju D., Agraharam D., Rajasekaran S. Management of resistant distal femur non-unions with allograft strut and autografts combined with osteosynthesis in a series of 22 patients. *Injury*. 2017;48:S14-S17. doi: 10.1016/S0020-1383(17)30488-6.
 40. Calori G.M., Capanna R., Colombo M., De Biase P., O'Sullivan C., Cartaveglia V. et al. Cost effectiveness of tibial nonunion treatment: A comparison between rhBMP-7 and autologous bone graft in two Italian centres. *Injury*. 2013;44(12):1871-1879. doi: 10.1016/j.injury.2013.08.012.
 41. Conway J.D., Shabtai L., Bauernschub A., Specht S.C. BMP-7 versus BMP-2 for the treatment of long bone nonunion. *Orthopedics*. 2014;37(12):e1049-e1057. doi: 10.3928/01477447-20141124-50.
 42. Moghaddam A., Ermisch C., Fischer C., Zietzschmann S., Schmidmaier G. Tibial defects and infected non-unions: Treatment results after Masquelet technique. *Orthopade*. 2017;46(3):263-274. doi: 10.1007/s00132-016-3305-2. (In German).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хоминец Владимир Васильевич — д-р мед. наук, профессор, начальник кафедры военной травматологии и ортопедии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
Khominecs_62@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7000-6614>

AUTHORS' INFORMATION:

Vladimir V. Khominets — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Military Traumatology and Orthopedics, Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia
Khominecs_62@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7000-6614>

Деев Роман Вадимович — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
romdey@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Кудяшев Алексей Леонидович — д-р мед. наук, доцент, заместитель начальника кафедры военной травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
a.kudyashev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4556-7203>

Михайлов Сергей Владимирович — канд. мед. наук, ассистент кафедры военной травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
msv06@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3738-0639>

Шакун Дмитрий Анатольевич — канд. мед. наук, преподаватель кафедры военной травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
shakun72@gmail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2723-3707>

Комаров Артем Владимирович — старший ординатор клиники военной травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
komart23@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8260-0311>

Бозо Илья Ядигерович — канд. мед. наук, челюстно-лицевой хирург отделения челюстно-лицевой и костно-пластической хирургии, ФГБУ «ГНЦ — Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России; генеральный директор ООО «Гистографт», г. Москва, Россия
bozo.ilya@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0138-5614>

Шукин Алексей Вячеславович — канд. мед. наук, начальник отделения клиники военной травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
ossa.76mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3423-8367>

Фоос Иван Владимирович — заведующий отделением клиники военной травматологии и ортопедии, ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
foosiv@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7845-2133>

Roman V. Deev — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia
romdey@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

Alexey L. Kudyashev — Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Deputy Head of the Department of Military Traumatology and Orthopedics, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
a.kudyashev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4556-7203>

Sergey V. Mikhailov — Cand. Sci. (Med.), Assistant Lecturer of the Department of Military Traumatology and Orthopedics, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
msv06@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3738-0639>

Dmitry A. Shakun — Cand. Sci. (Med.), Teacher of the Department of Military Traumatology and Orthopedics, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
shakun72@gmail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2723-3707>

Artem V. Komarov — Senior Resident of the Clinic of Military Traumatology and Orthopedics, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
komart23@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8260-0311>

Ilya Y. Bozo — Cand. Sci. (Med.), State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; General Director of LLC “Histograft”, Moscow, Russia
bozo.ilya@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-0138-5614>

Alexey V. Schukin — Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of the Clinic of Military Traumatology and Orthopedics, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
ossa.76mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3423-8367>

Ivan V. Foos — Head of the Department of the Clinic of Military Traumatology and Orthopedics, Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia
foosiv@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7845-2133>

Заявленный вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.