

# Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 3. Применение аутологичного красного костного мозга человека

А.М. Файн<sup>1,2</sup>, А.Ю. Ваза<sup>1</sup>, С.Ф. Гнетецкий<sup>1,2</sup>, К.И. Скуратовская<sup>✉1</sup>,  
В.Б. Бондарев<sup>1</sup>, Ю.А. Боголюбский<sup>1</sup>, Р.С. Титов<sup>1</sup>, А.Ю. Сергеев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Кафедра травматологии, ортопедии и медицины катастроф  
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,  
127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1

✉ Автор, ответственный за переписку: Кристина Ивановна Скуратовская, младший научный сотрудник  
отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата НИИ скорой помощи  
им. Н.В. Склифосовского, SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru

## Аннотация

В предыдущих двух статьях было описано про применение богатой тромбоцитами плазмы и тромбоцитарного лизата. В данной части литературного обзора рассматривается механизм действия красного костного мозга, показания и противопоказания к его применению, описаны результаты лечения при нарушении консолидации переломов костей. Гемопозитические стволовые клетки дают начало всем клеточным компонентам циркулирующей крови, таким как эритроциты, лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты. Наиболее рациональным для стимуляции костной регенерации является использование собственного биологического материала пациента. Целью данной статьи является обобщение результатов лечения с использованием аутологичного красного костного мозга для улучшения регенераторного потенциала в травматологии.

**Ключевые слова:** остеогенез, красный костный мозг, костная пластика, ангиогенез, стволовые клетки

## Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## Финансирование

Государственное бюджетное финансирование. Работа включена в научно-исследовательский план ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

**Для цитирования:** Файн А.М., Ваза А.Ю., Гнетецкий С.Ф., Скуратовская К.И., Бондарев В.Б., Боголюбский Ю.А. и др. Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 3. Применение аутологичного красного костного мозга человека. *Трансплантология*. 2022;14(3):344–356. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-344-356>

## Available methods to enhance regenerative potential of plastic materials for bone defects replacement in orthopedics.

### Part 3. Use of autologous human red bone marrow

A.M. Fayn<sup>1,2</sup>, A.Yu. Vaza<sup>1</sup>, S.F. Gnetetskiy<sup>1,2</sup>, K.I. Skuratovskaya<sup>✉1</sup>,  
V.B. Bondarev<sup>1</sup>, Yu.A. Bogolyubskiy<sup>1</sup>, R.S. Titov<sup>1</sup>, A.Yu. Sergeev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Department of Traumatology, Orthopedics, and Disaster Medicine,  
A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,  
20 Bldg. 1 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia

✉Corresponding author: Kristina I. Skuratovskaya, Junior Researcher, Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru

#### Abstract

The previous two articles described the use of platelet-rich plasma and platelet lysate. This part of the literature review examines the mechanism of red bone marrow action, indications and contraindications for its use. The results of treatment for delayed consolidation of bone fractures are also described. Hematopoietic stem cells give rise to all cellular components of the circulating blood, such as red blood cells, lymphocytes, neutrophils, and platelets. The most rational way to stimulate bone regeneration is to use the patient's own biological material. The aim of this article is to summarize the results of treatment using autologous bone marrow to improve bone regenerative potential in orthopaedics.

**Keywords:** osteogenesis, bone marrow, bone grafting, angiogenesis, stem cells

**CONFLICT OF INTERESTS** Authors declare no conflict of interest

**FINANCING** Financed from the State budget. The study has been included in the Research Plan of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine

**For citation:** Fayn AM, Vaza AY, Gnetetskiy SF, Skuratovskaya KI, Bondarev VB, Bogolyubskiy YuA, et al. Available methods to enhance regenerative potential of plastic materials for bone defects replacement in orthopedics. Part 3. Use of autologous human red bone marrow. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(3):344–356. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-3-344-356>

ККМ – красный костный мозг

МСК – мезенхимальные стволовые клетки

#### Введение

В двух предыдущих статьях: «Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 1. Использование аутологичной богатой тромбоцитами плазмы крови» и «Доступные способы повышения регенераторного потенциала пластического материала в неотложной травматологии. Часть 2. Использование аутологичного тромбоцитарного лизата человека» мы рассмотрели общие вопросы, механизм действия и способы применения богатой тромбоцитами плазмы и тромбоцитарного лизата. В данной статье будет рассказано про действие красного костного мозга (ККМ), принципах его использования и результатах лечения.

Поддержание костной ткани в нормальном физиологическом состоянии происходит за счет строгого баланса между костеобразованием и резорбцией. После повреждения любая ткань замещается соединительной, формируя рубец. Кость и печень – исключение. После повреждения костная ткань и ткань печени восстанавливаются полностью.

Заживление костной раны – это сложный многоступенчатый процесс, в котором задействованы разные типы клеток, внеклеточный матрикс и множество сигнальных молекул. В процессе восстановления после повреждения кости для достижения сращения участвуют нескольких типов клеток и тканей. К сожалению, у 10–15% пациентов с переломами наблюдается нарушение

процесса регенерации, что приводит к замедленному сращению или к несращению [1].

Процесс костного сращения можно разделить на 5 отдельных, но частично совпадающих фаз: 1 – образование гематомы, 2 – фаза воспаления, 3 – образование мягкой мозоли, 4 – образование твердой мозоли, 5 – ремоделирование [2–6]. Образование гематомы происходит в результате повреждения сосуда. Первыми в область перелома попадают тромбоциты, эритроциты, клетки врожденного иммунитета (нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, базофилы, макрофаги, дендритные клетки, NK-клетки) [7–9]. Основываясь на своем профиле секреции, клетки врожденного иммунитета создают провоспалительное состояние, в результате которого в область повреждения привлекаются клетки адаптивного иммунитета (способность организма обезвреживать чужеродные и потенциально опасные микроорганизмы), которые уже попадали в организм ранее) и мезенхимальные стромальные клетки. Для нормального течения репаративного процесса необходим переход от провоспалительной к противовоспалительной фазе. Переход в противовоспалительное состояние инициирует реваскуляризацию в области перелома, что является еще одним условием успешного сращения [10]. На следующем этапе фиброзно-хрящевая ткань заполняет область перелома и образует мягкую мозоль для первичной стабилизации места перелома. Хрящевая ткань созревает и гипертрофируется, начинается ее минерализация. Твердая костная мозоль образована недавно сформированной костной тканью, которая замещает гипертрофированные хондроциты. Последний этап заключается в ремоделировании места перелома [11]. У людей этот процесс может длиться до нескольких лет в зависимости от общего состояния пациента, типа и локализации перелома [12].

**Цель:** обобщить имеющиеся сведения о современных подходах к способам улучшения регенераторного потенциала в неотложной травматологии.

#### Стратегия поиска литературных источников

Поиск источников проводили в открытых электронных базах научной литературы PubMed и eLibrary. Для поиска использовали ключевые слова: bone healing stimulation, autologous bone marrow, bone graft, PRP, lysate и соответствующие им термины на русском языке. Глубина поиска – 20 лет. Для проведения анализа и оценки литературных данных были определены кри-

терии включений источников в аналитическое исследование.

Критерием включения источников в исследование являлось наличие полного или структурированного текста статьи с указанием конкретных количественных данных реферата.

Критерии исключения: клинические примеры, тезисы докладов, неопубликованные работы, исследования, имеющие признаки дублирования (схожий протокол исследования, группы, число пациентов и др.). В случае обнаружения дублирующих статей выбирали более поздний по дате публикации источник.

#### Основная часть

Скелет взрослого человека имеет два типа костного мозга: желтый и красный. Желтый костный мозг подвергается жировой инволюции и неактивен. ККМ содержит две известные популяции взрослых стволовых клеток – гемопоэтические и мезенхимальные (стромальные). Гемопоэтические стволовые клетки дают начало всем клеточным компонентам циркулирующей крови, таким как эритроциты, лимфоциты, нейтрофилы и тромбоциты. Другая популяция стволовых клеток состоит из мезенхимальных стволовых клеток (МСК), которые также известны как стромальные клетки костного мозга. МСК могут дифференцироваться в клетки соединительной ткани, такие как остеобласты, остециты, адипоциты и хондроциты, могут размножаться *in vitro*. Способность МСК дифференцироваться в клетки, продуцирующие кость, обуславливает возможность их клинического использования при ортопедических травмах для улучшения сращения переломов и лечения дефектов костей. Наилучшим подходом является использование собственного биологического материала пациента для стимуляции костной регенерации. Результаты экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о положительном влиянии трансплантации МСК на течение репаративного процесса [13]. Выявлено, что вследствие их остеогенной дифференцировки увеличивается пул остеобластов, объем новообразованной костной ткани и сокращаются сроки восстановления целостности кости [14].

Важнейшим компонентом аспирата костного мозга для использования при ортопедической травме является популяция остеопрогениторных клеток. Термин «предшественники соединительной ткани» был предложен более 2 десятилетий назад после того, как стал доступным анализ

образования колоний МСК *in vitro*, т.е. определение количества стволовых и прогениторных клеток данной ткани путем культивирования совместно с их активаторами и клетками, ускоряющими пролиферацию [15]. Это определение предполагает не только оценку нативных стволовых клеток, полученных из расширенных клеточных популяций, но также описывает общий подход, охватывающий все многообразие нативных клеточных популяций. Таким образом, прогениторные клетки соединительной ткани включают в себя все разнородные нативные популяции прогениторных и стволовых клеток, которые действуют в одной или более соединительных тканях: костной, жировой, хрящевой, фиброзной, мышцах. Более того, термин «прогениторы соединительной ткани» включает в себя и колониеобразующие клетки, которые являются нативными стволовыми или прогениторными клетками, присутствующими в тканях. МСК находятся в костном мозге и представляют собой мультипотентные клетки со способностью дифференцироваться в клетки-остеопрогениторы или хондропрогениторы на основе молекулярных сигналов из их местного окружения. Затем клетки-остеопрогениторы могут дифференцироваться в остеобласты под влиянием цитокинов и факторов роста [16]. Дифференцировка клеток-остеопрогениторов и их способность стимулировать формирование костной ткани усиливаются остеоиндуктивными факторами, также содержащимися в аспирате костного мозга [17]. Даже при внутривенном введении МСК достигают места повреждения и привлекают костеобразующие клетки-предшественники в место между отломками. Dreger et al. оценили действие МСК при переломах бедренных костей мышей [18]. Было обнаружено, что время применения МСК является ключевым фактором для успешного результата лечения. В другом исследовании анализировали результаты применения МСК при несросшихся переломах у мышей. Культивированные МСК мышей вводили внутривенно через 24 часа после перелома и наблюдали улучшение костеобразования.

При применении костного мозга у людей для местной стимуляции остеогенеза возникает вопрос, откуда целесообразнее получать МСК: из костей или из жировой ткани и какая необходима концентрация для восстановления нарушенного процесса заживления. P. Hernigou et al. в своем исследовании определили необходимую концентрацию клеток-предшественников в аутологичном костном мозге человека для успешного лече-

ния несращений. Она составила более 1500 прогениторных клеток/см<sup>3</sup>. В данном исследовании в аспирате присутствовали не только клетки-предшественники остеобластов, но и другие моноклеарные клетки, также стимулирующие костную регенерацию [19]. В настоящее время в ортопедии наиболее часто аутологичный костный мозг, забранный в виде аспирата, применяют как основу клеточной терапии [20]. T.S. Lindholm и M.R. Urist одни из первых добавили необработанный аспират костного мозга к костному матриксу для улучшения костного сращения [21]. Позже J.F. Connolly et al. опубликовали исследование об успешном клиническом применении необработанного аспирата костного мозга для лечения несращений большеберцовой кости путем чрескожного введения [22]. Существует много исследований об использовании аспирата костного мозга при остеонекрозе, несращениях, дефектах костной ткани, при хирургическом артродезе, при дистракционном остеогенезе, при хондральных дефектах, артритах, тендинопатиях с целью улучшения заживления после и при восстановлении сухожилий. Несмотря на полученные результаты, массового применения клеточных популяций аспирата костного мозга не наблюдается.

Полноценное течение процессов регенерации на уровне тканей может быть обеспечено только на клеточном уровне. Более того, все ткани (костная, хрящевая, мышечная, жировая) содержат редкие и часто гетерогенные популяции прогениторных клеток, пролиферация которых может быть активирована для последующей дифференцировки и образования новой соединительной ткани. При культивировании *in vitro* клетки, полученные из популяции колониеобразующих прогениторных клеток соединительной ткани, при их соответствии определенным критериям могут быть отнесены к мезенхимально-стромальному или стволовому. В международном обществе клеточной терапии было принято определение стандартной терминологии, а также минимальные критерии, когда можно считать культивированные клетки стромальными МСК – на основании способности адгезии при соблюдении стандартных условий культивирования. Другими критериями для того, чтобы отнести эти клетки к мезенхимальным стромально-стволовым является наличие поверхностных маркеров CD70, CD90, CD105, отсутствие гемопоэтических маркеров CD44, CD45, CD14, CD19 и HLA-DR, а также их



возможность дифференцировки в остеобласты, адипоциты и хондробласты *in vitro* [19].

С клинической точки зрения одним из факторов, замедляющих регенерацию костной и хрящевой ткани, является относительная потеря или недостаток местных стволовых и прогениторных клеток [23]. Поэтому для стимуляции остеогенеза часто используют трансплантацию остеогенных стволовых и прогениторных клеток в место, где необходимо образование новой ткани [24]. Для этого нужен губчатый аутооттрансплантат. Обычно его забирают из гребня подвздошной кости. Это вмешательство выполняется в течение десятилетий и является прототипом пересадки клеток и остается оптимальным для стимуляции костной регенерации [25, 26]. Губчатый аутооттрансплантат включает в себя костный матрикс, который обладает остеокондуктивным эффектом, обеспечивая матрицу, по которой клетки могут мигрировать. Также он содержит растворимые стимуляторы, которые воздействуют на клетки внутри губчатого аутооттрансплантата и на прилежащие ткани, ускоряя пролиферацию, миграцию и дифференцировку местных прогениторных клеток, что способствует остеобразованию. Однако наиболее важным биологическим компонентом губчатого трансплантата является наличие прогениторных клеток соединительной ткани с возможностью дифференцировки в новые остеобласты (также известные как остеогенные прогениторные клетки соединительной ткани) [26]. В связи со значимой хирургической инвазией при заборе аутооттрансплантата, а также риском боли в месте забора, кровотечением, возможностью развития инфекционных осложнений многие хирурги выбрали альтернативный способ для получения остеогенных клеток прогениторов соединительной ткани [27–30]. Забор стволовых клеток осуществляют с помощью специальной иглы, которую вводят непосредственно в тазовую кость, где располагается основной резервуар костного мозга. Такой способ лишен описанных выше недостатков, а в сочетании с аллотрансплантатом или другим подходящим каркасным материалом показывает сходные свойства с губчатым аутооттрансплантатом практически по всем параметрам. Кроме того, созданы другие системы для забора костного мозга губчатой кости и жира из костномозгового канала длинных костей, например система RIA DePuy-Synthes (пример-ирригатор-аспиратор) [31].

Попытки улучшить регенерацию хряща основаны на пересадке прогениторных клеток соеди-

нительной ткани, из которых может образоваться хрящевая ткань (известные как хондрогенные прогениторные клетки соединительной ткани). При микрофрактурировании происходит стимуляция костного мозга, физически создаются условия для миграции прогениторных клеток соединительной ткани из субхондрального слоя и костного мозга в сустав для замещения хрящевого дефекта путем образования хрящевой или фибрознохрящевой ткани.

Пересадка костно-хрящевых столбиков обычно цилиндрической формы в область дефекта включает оба механизма: действие прогениторных клеток соединительной ткани из костного мозга и из хрящевой ткани [32]. Оба способа предполагают внедрение клеток, обладающих способностью пролиферации и дифференцировки, в область дефекта для его замещения.

Также применяют концентрат ККМ, для приготовления которого используют промышленные установки. Концентрация клеток костного мозга после обработки в  $4,5 \pm 0,5$  раза превышает концентрацию таковых в забранном аспирате. Большинство исследований, в которых описаны результаты применения ККМ, последний использовали при лечении хрящевых дефектов с хорошим результатом.

В многочисленных фундаментальных научных исследованиях на животных изучали способность МСК стимулировать формирование костей. В систематическом обзоре A. Gianakos et al. обобщены результаты 35 исследований на животных, в которых концентрат аспирата костного мозга (ВМАС – bone marrow aspirate concentrate) применяли для лечения дефектов костей критического размера [33]. В рассмотренных исследованиях использовали различные модели животных, включая кроликов, крыс, мышей, коз, собак, овец и свиней. Они обнаружили, что в исследованиях, где проводили статистическую обработку, в 100% (14/14) случаев выявлены явные рентгенологические признаки усиленного остеогенеза, в 81% (13/16) – больший средний объем кости при использовании микрокомпьютерной томографии и в 90% (19/21) случаев определяли более интенсивное костеобразование при гистологическом анализе по сравнению с контрольными группами. Ограничениями этих исследований являются широкое разнообразие используемых моделей дефектов животных и костей, а также неизвестная применимость полученных результатов в клинической практике на людях. Тем не менее, были опубликованы многочисленные исследо-

вания клинических исходов, и их результаты сопоставимы с результатами этих моделей на животных [33].

#### **Техника забора аутологичного костного мозга из гребня подвздошной кости**

Наибольшее количество публикаций по поводу забора костного мозга из гребня подвздошной кости принадлежит Р. Hernigou и его исследовательской группе. Благодаря скрупулезному подходу и анализу, они разработали несколько методов техники забора костного мозга для получения максимально возможной концентрации МСК [24]. Обычно забор костного мозга производят следующим образом:

- В зависимости от места забора и предполагаемого места введения пациента укладывают на операционном столе на спину, на бок или на живот.

- Обе области гребней подвздошных костей и конечность (куда будут вводить костный мозг) укрывают и обрабатывают стандартным образом.

- Используют одноразовую или многоразовую троакарную иглу со срезанным кончиком (например, Jamshidi or Lee-Lok-иглы), которую вводят через небольшой кожный разрез вдоль гребня подвздошной кости.

- Иглу вводят вручную через кортикальную пластину гребня подвздошной кости вращательными движениями либо путем поколачивания по игле на глубину приблизительно 6 см.

- Гепаринизированный 10 мл шприц присоединяют к концу иглы (5000 МЕ гепарина, разведенного в 5 мл физиологического раствора, которым омывают шприц для предотвращения свертывания аспирата).

- Забирают костный мозг, вращая иглу на 45 градусов с каждой аспирацией, постепенно выходя концом иглы из области забора, набирая 1–2 мл за полный оборот. Если выполнен полный поворот иглы на 180 градусов, ее вынимают на 1–2 см и повторяют процедуру.

- Для следующего забора иглу переставляют по гребню подвздошной кости приблизительно на 2 см от места предыдущего забора и также производят забор с вращением иглы.

- В зависимости от количества необходимого костного мозга забор производят из 2–5 точек гребня подвздошной кости.

- Аспират обычно используют в необработанном виде или концентрируют с применением центрифугирования.

- Под контролем электронно-оптического преобразователя той же иглой, которой производили забор либо спинальной иглой, забранный костный мозг вводят в место перелома.

- На основании предоперационного планирования введение производят в место наибольшего расхождения отломков или костного дефекта.

- Аспират вводят медленно со скоростью приблизительно 20 мл в минуту, пока не начнет ощущаться значимое сопротивление.

- Аспират должен быть введен вокруг периферических отломков.

- Общий объем аспирата может варьировать от 20 до 80 мл в зависимости от локализации перелома. В литературе описано введение до 150 мл аспирата, однако следует соблюдать большую осторожность при введении таких объемов [34].

- Далее иглу медленно удаляют и на место введения оказывают непосредственное давление (сдавливают).

- В послеоперационном периоде конечность иммобилизируют и ограничивают нагрузку от 4 до 6 недель, чтобы предотвратить механическое нарушение процесса костного заживления. Далее после 6 недель начинают разрешать постепенную нагрузку на конечность.

#### **Выбор анатомической области для аспирации и рекомендованные места забора костного мозга**

Когда требуется наибольшее количество клеток костного мозга и прогениторных клеток, важно выбрать правильное место аспирации с наибольшим содержанием данных элементов. У взрослых таковыми являются кости, где происходит гемопоэз (таз, крестец, тела позвонков, ребра и грудина). Из всех этих костей таз, а особенно передний и задний гребни подвздошных костей наиболее доступны.

Обнаружено, что аспират костного мозга из заднего гребня подвздошной кости имеет самый высокий концентрат МСК, его можно забирать из любого места вдоль гребня от передней верхней до задней верхней подвздошной ости. В среднем, расстояние от передней до задней верхней подвздошной ости вдоль гребня подвздошной кости составляет примерно 24 см [34]. Проводить забор костного мозга можно из любой точки на этом промежутке.

С использованием скальпеля с лезвием № 11 выполняют разрез/прокол параллельно силовым линиям кожи (Langer). Для переднего отдела гребня подвздошной кости разрез делают

приблизительно на 4–5 см кзади и кнаружи к передней верхней ости подвздошной кости, чтобы избежать повреждения латерального бедренного кожного нерва и внешней подвздошной артерии. Для заднего отдела гребня подвздошной кости разрез производят приблизительно на 4 см кнаружи от задней верхней ости.

После выполнения этих двух разрезов иглу можно продвигать в разных направлениях для перфорации наружной кортикальной пластинки гребня подвздошной кости над вертлужной впадиной.

Несмотря на точку входа, аспирацию следует производить не более чем на 3–4 см ниже под гребнем подвздошной кости, потому что кзади толщина подвздошной кости уменьшается и остается минимальной в ее центральной части. Иглу для аспирации костного мозга располагают перпендикулярно гребню подвздошной кости, и кончик иглы проводят вместе с obturatorом, используя небольшие вращательные и поступательные движения для позиционирования кончика иглы непосредственно на наружную кортикальную пластинку. После аспирации троакар аспирационной иглы вводят вновь, и иглу продвигают приблизительно на 5 мм от места первичной аспирации к новой зоне забора.

Введение иглы ограничивается внутренней кортикальной пластинкой. Продвигая иглу на 5–10 мм и изменяя точку входа в кортикальные пластинки на 5–10 мм, забирают образцы, которые существенно различаются [35]. Процедуру необходимо проводить с осторожностью, чтобы не допустить проваливания иглы через внутреннюю кортикальную пластинку. Для этого необходимо работать двумя руками, с одной рукой, находящейся на пациенте. Игла лучше контролируется и не проваливается за внутреннюю кортикальную пластинку при использовании жесткого ограничителя.

Существует другой способ забора костного мозга – параллельный. При этом способе иглу вводят между наружным и внутренним краями передней верхней или задней ости подвздошной кости. Затем игла может быть продвинута с использованием троакара с 5 мм интервалами через плоскую часть переднего или заднего края крыла подвздошной кости на глубину до 6–8 см, после этого момента иглу нужно повернуть, чтобы осуществить забор свежего материала.

Из заднего гребня подвздошной кости получают аспират более богатый соединительнотканными прогениторными клетками по сравнению

с забранным из переднего отдела гребня подвздошной кости [34]. Метод полного введения иглы с последующим ее поворотом без повторного введения иглы теоретически уменьшает риск инфицирования, развития местного воспаления и кровотечения из места аспирации [34].

#### Выбор диаметра иглы

Не обнаружено различия при заборе аспириата иглой 11 или 8 калибра. Иглы 8 калибра жестче, их лучше контролировать, что позволяет использовать иглы большей длины. Длинные иглы (17,8 см) особенно удобны для пациентов с ожирением. Представлено большое количество игл и систем для забора аспириата, в том числе однопросветные, двухпросветные, со специальными держателями, градуированные и неградуированные [34].

#### Размер шприца

Может показаться, что объем шприца для выполнения аспирации костного мозга не имеет большого значения. В одном из проведенных исследований было доказано, что объем шприца влияет на количество забранных МСК. J. Hernigou et al. сравнили концентрацию стволовых клеток в аспирате при использовании 10 мл и 50 мл шприца [34]. У 30 пациентов забирали костный мозг из обоих крыльев подвздошных костей. С одной стороны, производили множественные заборы в стандартных точках, используя 10 мл шприцы, с другой стороны, согласно тому же протоколу, использовали 50 мл шприцы. В 10 мл шприц забирали 1–2–4–10 мл аспириата, в 50 мл – 5–10–20–50 мл. Затем провели сравнение и анализ аспириата в забранных с помощью двух разных типов шприцов. Было выявлено, что концентрация МСК в 3 раза больше у пациентов, которым производили аспирацию костного мозга 10 мл шприцом при одинаковом объеме забора аспириата. Выдвинута гипотеза, что при одинаковой силе аспирации поршень меньшего диаметра образует большее отрицательное давление. Именно поэтому удается забрать мезенхимальные клетки в большей концентрации. Поэтому рекомендуется производить аспирацию шприцами малого объема и выполнять забор из разных точек [35].

#### Объем аспирации и разведение

Небольшие объемы аспирации лучше (от 1 до 2 мл каждый) для увеличения выхода ядросодер-

жащих клеток и предшественников соединительной ткани на миллилитр [36].

Забираемый объем аспирата влияет на концентрацию получаемых МСК. G.F. Muschler et al. первый изучил влияние объема аспирата забираемого за один раз, сравнивая 1, 2 и 4 мл образцы [35]. Было обнаружено, что общее количество МСК увеличивалось при большем забираемом объеме. Также увеличивалось количество периферической крови в образце. Концентрация МСК снижалась на 28% (1451–1051 мск/мл) в 2 мл образцах по сравнению с 1 мл и на 38% (1418–882 мск/мл) в 4 мл по сравнению с 2 мл образцами. Авторы рекомендуют ограничить объем аспирата – менее 1 мл из одного места забора, если интраоперационно не используются методы концентрации полученных растворов МСК. Схожие результаты получены Р. Hernigou et al., которые сравнивали концентрацию полученных МСК при помощи аспирации разных объемов, используя шприц одного объема из одной точки забора [37]. Было установлено, что МСК в больших концентрациях получают при малых аспирационных объемах. Так, при использовании 10 мл шприца концентрация МСК снижалась в среднем на 82% при полном заполнении шприца по сравнению с забором 1 мл с 2062 до 376 мск/мл. Исследователи сделали вывод, что оптимальным является заполнение 10–20% шприца при заборе костного мозга. При увеличении аспирируемого объема концентрация МСК снижается из-за разбавления периферической кровью.

#### Отрицательное давление при аспирации

При получении аспирата для контроля забранного объема и силы аспирации рекомендуется использовать 10 мл шприц с фиксированной на нем иглой. При полностью вытянутом штоке 10 мм шприца создается разрежение –441 мм рт. ст.

Несмотря на то что шприцы большего размера могут создать большее разрежение, все они при смещении штока и заборе 1 мл генерируют примерно одинаковое разрежение. При использовании 20 мл шприца, где максимальная степень разрежения достигает 517 мм рт.ст., требуется в 2 раза большее усилие, чем при использовании 10 мл шприца, поэтому его гораздо сложнее контролировать.

Теоретически при вращении наконечника иглы на 360° при аспирации можно улучшить эффективность последней, однако в исследованиях значимой разницы не выявлено. Необходимо

создание мягкотканого валика в месте аспирации для предотвращения забора воздуха в шприц.

Большинство опубликованных работ, касающихся результатов клинического применения аутологичного костного мозга, имеют низкую степень доказательности – небольшие серии случаев несращений, особенно большеберцовой кости. Однако костный мозг можно использовать не только при замедленно срастающихся или несросшихся, но и в случаях свежих переломов.

Использование аспирата ККМ в ортопедии находится на ранней стадии развития [38]. Хотя в увеличивающемся количестве публикаций на эту тему отмечаются хорошие клинические результаты, общепризнанных показаний для использования костного мозга не определено [39]. Очевидные преимущества применения аспирата костного мозга заключаются в том, что он легко доступен, имеет место низкая степень риска развития осложнений в области забора и представляет собой простой и быстро воспроизводимый метод в сочетании с аллотрансплантатом либо при инъекции в место перелома [34]. В настоящее время в большинстве публикаций детально описывается использование костного мозга при лечении асептических и атрофических несращений без значимого смещения отломков или большого дефекта в месте перелома [40–41]. Необходимы исследования для расширения показаний к применению аспирата костного мозга при лечении других типов несращений, а также его использование при острой травме. Для определения роли аспирата костного мозга при лечении пациентов травматологического профиля необходимы исследования в сравнении с обычными методами лечения, такими как использование аутоотрансплантата из крыла подвздошной кости.

#### Заключение

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что аутологичная плазма, обогащенная тромбоцитами, красный костный мозг и аутологичный тромбоцитарный лизат обладают рядом бесценных свойств, таких как остеостимуляция, противо- и провоспалительное, ангиопротекторное действие. Данные продукты несложно получить в условиях многопрофильного стационара. Применение аутологичного костного мозга наиболее доступно, поскольку для заготовки требуется лишь игла большого диаметра, а для лизата и PRP нужна центрифуга, в программе которой заложены соответствующие параметры – ско-



рость вращения и время центрифугирования. Также необходима морозильная камера, которая также есть в любом крупном стационаре. Для того чтобы использовать богатую тромбоцитами плазму и тромбоцитарный лизат, их нужно заготовить заранее. В определенном проценте случаев необходимость в костной пластике выясняется лишь интраоперационно. Тогда применяют наиболее доступный в операционной в этот момент пластический материал – аутологичный костный мозг. В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского для костной пластики используют аллогенную кость и специально разработанные трансплантаты на основе или содержащие аллогенный коллаген 1-го типа, который является носителем для биологически активных веществ. Для костной пластики и стимуляции остеогенеза планируется использовать вышеуказанные материалы с тромбоцитарным лизатом, богатой тромбоцитами плазмой и красным костным мозгом. Для рутинного применения богатой тромбоцитами плазмы в травматологии не хватает доказательной базы – хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований. Необходимо

отметить, что активность тромбоцитов зависит от индивидуальных особенностей пациента, у которого забирали кровь. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования для стандартизации процедуры, определения необходимого объема и концентрации богатой тромбоцитами плазмы для улучшения костной регенерации.

Высококачественные крупные клинические исследования, предстоящие в ближайшем будущем, будут иметь решающее значение для формирования подробного понимания о свойствах богатой тромбоцитами плазмы, лизата и костного мозга и их роли в процессе регенерации костной ткани. Неоднородность препаратов богатой тромбоцитами плазмы как в настоящее время, так и в историческом плане, не позволяет создать полноценные клинические рекомендации относительно его применения. Эта неоднородность также усложнила интерпретацию существующих исследований. Необходимо продолжение исследований с целью определения наиболее эффективного метода стимуляции при разных типах перелома или несращения.

## Список литературы/References

1. Marzona L, Pavolini B. Play and players in bone fracture healing match. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2009;6(2):159–162. PMID: 22461167.
2. Schlundt C, Bucher CH, Tsitsilonis S, Schell H, Duda GN, Schmidt-Bleek K. Clinical and research approaches to treat non-union fracture. *Curr Osteopor Rep.* 2018;16(2):155–168. PMID: 29536393 <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0432-1>
3. Haas NP. Callus modulation – fiction or reality? *Chirurg.* 2000;71(9):987–988. PMID: 11043113 <https://doi.org/10.1007/s001040051171>
4. Zeckey C, Mommsen P, Andruszkow H, Macke C, Frink M, Stubig T, et al. The aseptic femoral and tibial shaft non-union in healthy patients – an analysis of the health-related quality of life and the socioeconomic outcome. *Open Orthop J.* 2011;5:193–197. PMID: 21686321 <https://doi.org/10.2174/1874325001105010193>
5. Hak DJ, Fitzpatrick D, Bishop JA, Marsh JL, Tilp S, Schnettler R, et al. Delayed union and nonunions: epidemiology, clinical issues, and financial aspects. *Injury.* 2014;45(2):3–7. PMID: 24857025 <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.04.002>
6. Schell H, Duda GN, Peters A, Tsitsilonis S, Johnson KA, Schmidt-Bleek K. The hematoma and its role in bone healing. *J Exp Orthop.* 2017;4(1):5. PMID: 28176273 <https://doi.org/10.1186/s40634-017-0079-3>
7. Kolar P, Schmidt-Bleek K, Schell H, Gaber T, Toben D, Schmidmaier G, et al. The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng Part B Rev.* 2010;16(4):427–434. PMID: 20196645 <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2009.0687>
8. Opal SM. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit Care Med.* 2000;28(9):S77–80. PMID: 11007204 <https://doi.org/10.1097/00003246-200009001-00017>
9. Hoff P, Maschmeyer P, Gaber T, Schutze T, Raue T, Schmidt-Bleek K, et al. Human immune cells' behavior and survival under bioenergetically restricted conditions in an in vitro fracture hematoma model. *Cell Mol Immunol.* 2013;10(2):151–158. PMID: 23396474 <https://doi.org/10.1038/cmi.2012.56>
10. Gaber T, Haupl T, Sandig G, Tykwin-ska K, Fangradt M, Tschirschmann M, et al. Adaptation of human CD4+ T cells to pathophysiological hypoxia: a transcriptome analysis. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2655–2669. PMID: 22870988 <https://doi.org/10.1186/ar4011>
11. Schmidt-Bleek K, Schell H, Lienau J, Schulz N, Hoff P, Pfaff M, et al. Initial immune reaction and angiogenesis in bone healing. *J Tissue Eng Regen Med.* 2014;8(2):120–130. PMID: 22495762 <https://doi.org/10.1002/term.1505>
12. Schmidt-Bleek K, Petersen A, Dienelt A, Schwarz C, Duda GN. Initiation and early control of tissue regeneration – bone healing as a model system for tissue regeneration. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(2):247–259. PMID: 24397854 <https://doi.org/10.1517/14712598.2014.857653>
13. Bhattacharyya T, Bouchard KA, Phadke A, Meigs JB, Kassarian A, Salamipour H. The accuracy of computed tomography for the diagnosis of tibial nonunion. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88(4):692–697. PMID: 16595457 <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.00232>
14. Xue G, He M, Zhao J, Chen Y, Tian Y, Zhao B, et al. Intravenous umbilical cord mesenchymal stem cell infusion for the treatment of combined malnutrition nonunion of the humerus and radial nerve injury. *Reg Med.* 2011;6(6):733–741. PMID: 22050525 <https://doi.org/10.2217/rme.11.83>
15. Корж Н.А., Воронцов П.М., Вишнякова И.В., Самойлова Е.М. Инновационные методы оптимизации регенерации кости: мезенхимальные стволовые клетки (обзор литературы). *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2018;(1):105–116. Korzh NA, Vorontsov PM, Vishnyakova IV, Samoylova EM. Innovatsionnye metody optimizatsii regeneratsii kosti: mezenkhimal'nye stvolovye kletki (obzor literatury). *Ortopediya, travmatologiya i protezirovaniye.* 2018;(1):105–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.15674/0030-598720181105-116>
16. Cheung WH, Chin WC, Wei FY, Li G, Leung KS. Applications of exogenous mesenchymal stem cells and low intensity pulsed ultrasound enhance fracture healing in rat model. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(1):117–125. PMID: 23062370 <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.08.015>
17. Crane JL, Cao X. Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-beta signaling in bone remodeling. *J Clin Invest.* 2014;124(2):466–472. PMID: 24487640 <https://doi.org/10.1172/JCI70050>
18. Schmidmaier G, Herrmann S, Green J, Weber T, Scharfenberger A, Haas NP, et al. Quantitative assessment of growth factors in reaming aspirate, iliac crest, and platelet preparation. *Bone.* 2006;39(5):1156–1163. PMID: 16863704 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.05.023>
19. Hernigou P, Flouzat-Lachaniette CH, Delambre J, Poignard A, Allain J, Chevallier N, et al. Osteonecrosis repair with bone marrow cell therapies: state of the clinical art. *Bone.* 2015;70:102–109. PMID: 25016964 <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.04.034>
20. Obermeyer TS, Yonick D, Lauing K, Stock SR, Nauer R, Strotman P, et al. Mesenchymal stem cells facilitate fracture repair in an alcohol-induced impaired healing model. *J Orthop Trauma.* 2012;26(12):712–718. PMID: 23010646 <https://doi.org/10.1097/BOT.0b013e3182724298>
21. Lindholm TS, Urist MR. A quantitative analysis of new bone formation by induction in composite grafts of bone marrow and bone matrix. *Clin Orthop Relat Res.* 1980;(150):288–300. PMID: 6448725.
22. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne R. Autologous marrow injection as a substitute for operative grafting of tibial non-unions. *Clin Orthop Relat Res.* 1991;(266):259–270. PMID: 2019059.
23. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87(7):1430–1437. PMID: 15995108 <https://doi.org/10.2106/JBJS.D.02215>
24. Pape HC, Evans A, Kobbe P. Autologous bone graft: properties and techniques. *J Orthop Trauma.* 2010;24(Suppl 1):S36–S40. PMID: 20182233 <https://doi.org/10.1097/BOT>
25. Piuze NS, Ng M, Chughtai M, Khlopas A, Ng K, Mont MA, et al. The stem-cell market for the treatment of knee osteoarthritis: a patient perspective. *J Knee Surg.* 2018;31(6):551–556. PMID: 28738432 <https://doi.org/10.1055/s-0037-1604443>
26. Younger EM, Chapman MW. Morbidity at bone graft donor sites. *J Orthop Trauma.* 1989;3(3):192–

195. PMID: 2809818 <https://doi.org/10.1097/00005131-198909000-00002>
27. Robertson PA, Wray AC. Natural history of posterior iliac crest bone graft donation for spinal surgery: a prospective analysis of morbidity. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26(13):1473–1476. PMID: 11458153 <https://doi.org/10.1097/00007632-200107010-00018>
28. Banwart JC, Asher MA, Hassanein RS. Iliac crest bone graft harvest donor site morbidity. A statistical evaluation. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(9):1055–1060. PMID: 7631235 <https://doi.org/10.1097/00007632-199505000-00012>
29. Loeffler BJ, Kellam JF, Sims SH, Bosse MJ. Prospective observational study of donor-site morbidity following anterior iliac crest bone grafting in orthopaedic trauma reconstruction patients. *J Bone Joint Surg*. 2012;94(18):1649–1654. PMID: 22878651 <https://doi.org/10.2106/JBJS.K.00961>
30. Qadan MA, Piuze NS, Boehm C, Bova W, Moos M, Midura RJ, et al. Variation in primary and culture expanded cells derived from connective tissue progenitors in human bone marrow space, bone trabecular surface and adipose tissue. *Cytother*. 2018;20(3):343–360. PMID: 29396254 <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2017.11.013>
31. Cole BJ, Pascual-Garrido C, Grumet RC. Surgical management of articular cartilage defects in the knee. *Instr Course Lect*. 2010;59:181–204. PMID: 20415379
32. Connolly JF, Guse R, Tiedeman J, Dehne JR. Autologous marrow injection for delayed unions of the tibia: a preliminary report. *J Orthopedic Trauma*. 1989;3(4):276–282. PMID: 2600692 <https://doi.org/10.1097/00005131-198912000-00002>
33. Gianakos A, Ni A, Zambrana L, Khlopas A, Ng K, Mont M, et al. Bone marrow aspirate concentrate in animal long bone healing: an analysis of basic science evidence. *J Orthop Trauma*. 2016;30(1):1–9. PMID: 26371620 <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000453>
34. Hernigou J, Alves A, Homma Y, Guissou I, Hernigou P. Anatomy of the ilium for bone marrow aspiration: map of sectors and implication for safe trocar placement. *Int Orthop*. 2014;38(12):2585–2590. PMID: 24781923 <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2353-7>
35. Muschler GF, Boehm C, Easley K. Aspiration to obtain osteoblast progenitor cells from human bone marrow: the influence of aspiration volume. *J Bone Joint Surg*. 1997;79(11):1699–1709. PMID: 9384430 <https://doi.org/10.2106/00004623-199711000-00012>
36. Patterson TE, Boehm C, Nakamoto C, Rozic R, Walker E, Piuze NS, et al. The efficiency of bone marrow aspiration for the harvest of connective tissue progenitors from the human iliac crest. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(19):1673–1682. PMID: 28976432 <https://doi.org/10.2106/JBJS.17.00094>
37. Hernigou P, Homma Y, Lachaniette FCH, Poignard A, Allain J, Chevallier N, et al. Benefits of small volume and small syringe for bone marrow aspirations of mesenchymal stem cells. *Int Orthop*. 2013;37(11):2279–2287. PMID: 23881064 <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2017-z>
38. Hernigou P. The history of bone marrow in orthopaedic surgery (part I trauma): trepanning, bone marrow injection in damage control resuscitation, and bone marrow aspiration to heal fractures. *Int Orthop*. 2020;44(4):795–808. PMID: 32060614 <https://doi.org/10.1007/s00264-020-04506-z>
39. Confalonieri D, Schwab A, Walles H, Ehlicke F. Advanced therapy medicinal products: a guide for bone marrow-derived MSC application in bone and cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev*. 2018;24(2):155–169. PMID: 28990462 <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2017.0305>
40. Zhang L, Jiao G, Ren S, Zhang X, Li C, Wu W, et al. Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells enhance fracture healing through the promotion of osteogenesis and angiogenesis in a rat model of nonunion. *Stem Cell Res Ther*. 2020;11(1):38. PMID: 31992369 <https://doi.org/10.1186/s13287-020-1562-9>
41. Palombella S, Lopa S, Gianola S, Zagra L, Moretti M, Lovati AB. Bone marrow-derived cell therapies to heal long-bone nonunions: a systematic review and meta-analysis – which is the best available treatment? *Stem Cells Int*. 2019;2019: 3715964. PMID: 31949437 <https://doi.org/10.1155/2019/3715964>

## Информация об авторах

**Алексей Максимович  
Файн**

д-р мед. наук, заведующий научным отделением неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,  
<https://orcid.org/0000-0001-8616-920X>, [FainAM@sklif.mos.ru](mailto:FainAM@sklif.mos.ru)  
 10% – анализ полученных данных, корректура и окончательное редактирование статьи

**Александр Юльевич  
Ваза**

канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0003-4581-449X>,  
[VazaAU@sklif.mos.ru](mailto:VazaAU@sklif.mos.ru)  
 15% – обработка полученного материала, написание статьи, корректура и редактирование статьи

**Сергей Феликсович  
Гнетецкий**

д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры травматологии, ортопедии и медицины катастроф ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ,  
<https://orcid.org/0000-0001-9932-1653>, [GnetetskiySF@sklif.mos.ru](mailto:GnetetskiySF@sklif.mos.ru)  
 10% – обработка полученной информации, аналитический обзор

**Кристина Ивановна  
Скуратовская**

младший научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
<https://orcid.org/0000-0003-3074-453X>, [SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru](mailto:SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru)  
 30% – обзор публикаций, написание статьи

**Василий Бриджевич  
Бондарев**

научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
<https://orcid.org/0000-0002-1183-3644>, [BondarevVB@sklif.mos.ru](mailto:BondarevVB@sklif.mos.ru)  
 10% – поиск литературы, обработка полученной информации

**Юрий Андреевич  
Боголюбский**

канд. мед. наук, научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-1509-7082>, [BogoljubskijUA@sklif.mos.ru](mailto:BogoljubskijUA@sklif.mos.ru)  
 10% – поиск литературы, обработка полученной информации

**Роман Сергеевич  
Титов**

канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», <https://orcid.org/0000-0002-2960-8736>,  
[TitovRS@sklif.mos.ru](mailto:TitovRS@sklif.mos.ru)  
 10% – поиск литературы, обработка полученной информации

**Александр Юрьевич  
Сергеев**

научный сотрудник отделения неотложной травматологии опорно-двигательного аппарата ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»,  
<https://orcid.org/0000-0001-9574-398X>, [SergeevAY@sklif.mos.ru](mailto:SergeevAY@sklif.mos.ru)  
 5% – поиск литературы, обработка полученной информации



## Information about the authors

<b>Aleksey M. Fayn</b>	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics, and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, <a href="https://orcid.org/0000-0001-8616-920X">https://orcid.org/0000-0001-8616-920X</a> , <a href="mailto:FainAM@sklif.mos.ru">FainAM@sklif.mos.ru</a> 10%, analysis of the obtained data, proofreading and final editing of the article
<b>Aleksandr Yu. Vaza</b>	Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0003-4581-449X">https://orcid.org/0000-0003-4581-449X</a> , <a href="mailto:VazaAU@sklif.mos.ru">VazaAU@sklif.mos.ru</a> 15%, processing of the obtained material, text writing, proofreading and editing of the article
<b>Sergey F. Gnetetskiy</b>	Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Traumatology, Orthopedics, and Disaster Medicine, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, <a href="https://orcid.org/0000-0001-9932-1653">https://orcid.org/0000-0001-9932-1653</a> , <a href="mailto:GnetetskiySF@sklif.mos.ru">GnetetskiySF@sklif.mos.ru</a> 10%, processing of the obtained information, analytical review
<b>Kristina I. Skuratovskaya</b>	Junior Researcher, Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0003-3074-453X">https://orcid.org/0000-0003-3074-453X</a> , <a href="mailto:SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru">SkuratovskayaKI@sklif.mos.ru</a> 30%, review of literature sources, text writing
<b>Vasilii B. Bondarev</b>	Researcher, Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0002-1183-3644">https://orcid.org/0000-0002-1183-3644</a> , <a href="mailto:BondarevVB@sklif.mos.ru">BondarevVB@sklif.mos.ru</a> 10%, literature search, processing of the obtained information
<b>Yuriy A. Bogolyubskiy</b>	Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0002-1509-7082">https://orcid.org/0000-0002-1509-7082</a> , <a href="mailto:BogolyubskiyUA@sklif.mos.ru">BogolyubskiyUA@sklif.mos.ru</a> 10%, literature search, processing of the obtained information
<b>Roman S. Titov</b>	Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0002-2960-8736">https://orcid.org/0000-0002-2960-8736</a> , <a href="mailto:TitovRS@sklif.mos.ru">TitovRS@sklif.mos.ru</a> 10%, literature search, processing of the obtained information
<b>Aleksandr Yu. Sergeev</b>	Researcher, Department of Emergency Traumatology of the Musculoskeletal System, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, <a href="https://orcid.org/0000-0001-9574-398X">https://orcid.org/0000-0001-9574-398X</a> , <a href="mailto:SergeevAY@sklif.mos.ru">SergeevAY@sklif.mos.ru</a> 5%, literature search, processing of the obtained information

Статья поступила в редакцию 5.10.2021;  
одобрена после рецензирования 23.05.2022;  
принята к публикации 29.06.2022

The article was received on October 5, 2021;  
approved after reviewing May 23, 2022;  
accepted for publication June 29, 2022