

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
«ЦЕНТРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
СТОМАТОЛОГИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ»
МИНИСТРЕСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Азаренков Егор Владимирович

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ
ПЕРЕВЯЗОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ
ОСТЕОМИЕЛИТОМ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ**

3.1.2. Челюстно-лицевая хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Чкадуа Тамара Зурабовна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиология и распространенность хронического остеомиелита челюстно-лицевой области.....	13
1.1.1. Оценка подходов к лечению хронического остеомиелита челюстно-лицевой области в период 2014–2024 гг.....	16
1.1.2. Основные факторы, осложняющие лечение хронического остеомиелита.....	19
1.2. Динамическое микробиологическое исследование: роль в оценке эффективности лечения.....	20
1.2.1. Состав микрофлоры при хроническом остеомиелите.....	20
1.2.2. Микробиологические исследования и контроль терапии.....	23
1.3. Ультразвуковое исследование: оценка изменений структуры и гемодинамики тканей при хроническом остеомиелите.....	26
1.3.1. Методы диагностики структурных и гемодинамических изменений тканей.....	26
1.3.2. Роль доплерографии в изучении кровотока в зоне поражения.....	29
1.4. Гистологическое исследование коллагена: динамика изменений в процессе лечения.....	32
1.4.1. Коллаген как маркер репаративных процессов.....	32
1.4.2. Методики изучения изменений в структуре коллагена.....	35
1.5. Выбор перевязочных материалов и сравнительная оценка их эффективности.....	39
1.5.1. Современные перевязочные материалы: классификация и характеристика.....	39
1.5.2. Факторы, влияющие на эффективность применения перевязочных материалов.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	51
2.1. Общая характеристика клинического материала.....	51
2.2. Клинические исследования.....	53
2.3. Принципы и объём оперативных вмешательств при хроническом остеомиелите челюстно-лицевой области.....	55
2.4. Методика применения турунд с 5% йодоформом.....	56
2.5. Методика применения салфеток «Колетекс-М» (салфетки).....	57
2.6. Методика применения салфеток «Колетекс-ДС» (салфетки и турунды).....	59
2.7. Ультразвуковое исследование.....	61
2.8. Микробиологическое исследование.....	65
2.9. Гистохимическое исследование.....	70
2.10. Определение скорости эпителизации.....	73
2.11. Статистическая обработка материала и оценка достоверности полученных данных.....	74
2.12. Фотометрический метод обследования.....	75
2.13. Статистический анализ.....	75

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	77
3.1. Причины и особенности течения хронического остеомиелита челюстно-лицевой области.....	77
3.2. Оценка антимикробной эффективности перевязочных материалов in vitro.....	82
3.3. Результаты обследования пациентов.....	84
3.3.1. Результаты микробиологического исследования.....	84
3.3.2. Результаты гистохимического исследования.....	88
3.3.3. Результаты ультразвукового исследования.....	90
3.4. Клинические примеры.....	94
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	120
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	129
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Хронический остеомиелит челюстно-лицевой области (ХОЧЛО) представляет собой одну из наиболее тяжелых и терапевтически резистентных форм воспалительных заболеваний костной ткани. ХОЧЛО характеризуется длительным и рецидивирующим течением, разрушением костной структуры, формированием гнойных очагов (абсцессов, свищей, секвестров), а также вовлечением в патологический процесс окружающих мягких тканей. Последствия заболевания оказывают как функционально значимое, так и выраженное психологическое воздействие на пациента: хронический болевой синдром, деформация лица, ограниченное открывание рта, трудности при приеме пищи, нарушенная речь и эстетический дискомфорт — все это существенно снижает качество жизни [92].

Особое значение данное заболевание приобретает в иммунокомпрометированных группах населения, включая пациентов с сахарным диабетом, хроническими вирусными инфекциями, аутоиммунными и онкологическими заболеваниями. По последним данным, частота остеомиелита челюстно-лицевой области увеличивается, в том числе вследствие осложненного течения системных инфекций, таких как COVID-19, что указывает на необходимость более пристального внимания к ранней диагностике и профилактике заболевания [74].

Актуальность выбранной темы определяется тем, что ХОЧЛО представляет серьезную клинико-социальную проблему. В отсутствие своевременного и адекватного лечения заболевание может прогрессировать с развитием тяжелых осложнений, таких как флегмоны, некротизирующий фасциит, септические воспаления, патологические переломы, генерализованные инфекции и инвалидизация пациента [11, 25].

Современные терапевтические подходы к лечению хронического остеомиелита базируются на многоэтапной комплексной тактике, которая включает радикальную хирургическую санацию очага, системную антибактериальную терапию, иммуностимулирующие и патогенетически обоснованные средства [17, 24]. Однако большой интерес в последние годы вызывает локальная терапия, в частности — применение современных перевязочных материалов, обладающих многокомпонентным действием [4].

Особое внимание уделяется раневым покрытиям, сочетающим антибактериальные и терапевтически активные свойства. В первую очередь речь идет о материалах, содержащих ионы серебра, йод, хлоргексидин, а также биомиметические и биологически активные компоненты: коллаген, гиалуроновую кислоту, хондроитинсульфаты, факторы роста и антимикробные пептиды [3].

Применение таких материалов позволяет не только обеспечить санацию инфицированной раневой поверхности, но и запустить репаративные процессы — ангиогенез, пролиферацию фибробластов, синтез компонентов внеклеточного матрикса, формирование грануляционной ткани.

При этом одной из актуальных проблем остается необходимость разработки и внедрения более эффективных перевязочных средств, сочетающих выраженное антимикробное действие с потенциалом стимуляции физиологической регенерации, особенно в условиях хронического воспаления. Основные задачи современных научных исследований в этой области заключаются в поиске материалов с контролируемым высвобождением активных веществ, способных действовать при наличии биопленки, снижать бактериальную нагрузку и активировать восстановление тканей даже в зоне длительно существующего дефекта [21].

Таким образом, исследование эффективности современных перевязочных материалов в лечении ХОЧЛО представляет собой важное научное направление, в котором сочетаются аспекты клинической практики,

экспериментальной морфологии и регенеративной медицины. Проведение сравнительного анализа характеристик различных отечественных и зарубежных перевязочных средств, а также изучение факторов, влияющих на их эффективность при остеомиелите челюстно-лицевой области, является необходимым шагом к созданию оптимальных протоколов лечения.

Настоящая работа направлена на систематизацию современных представлений о свойствах перевязочных материалов, анализ их влияния на регенерацию тканей и клинические исходы у пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой локализации.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время в отечественной и зарубежной научной литературе представлено значительное количество исследований, посвящённых лечению гнойно-воспалительных заболеваний в области лица и шеи, а также оптимизации методов ведения осложненных ран различной этиологии. Особое внимание уделяется созданию перевязочных материалов с улучшенными биологическими и физико-химическими свойствами, направленных на ускорение заживления и снижение риска инфицирования. Работы последних лет демонстрируют очевидный интерес научного сообщества к проблеме местной раневой терапии, в том числе с применением гидрогелей, альгинатов, повязок с антисептическими и антибактериальными компонентами, коллагеном и другими активными веществами.

Несмотря на имеющееся количество публикаций, посвящённых лечению ран в челюстно-лицевой области, вопросы, касающиеся выбора наиболее эффективных перевязочных средств именно при хроническом остеомиелите, остаются недостаточно изученными. Существенная часть литературных источников описывает общие принципы ведения ран, не акцентируя внимание на особенностях патогенеза, морфологии и микробной составляющей остеомиелитов челюстно-лицевой локализации. Немногие

исследования содержат систематизированные сведения о применении конкретных отечественных перевязочных материалов с доказанной клинической эффективностью.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области посредством разработки и внедрения в клиническую практику нового отечественного перевязочного материала.

Задачи исследования

1. Провести анализ причин и особенностей развития хронического остеомиелита ЧЛО у пациентов, получивших лечение в ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России в период с 2021 по 2024 гг.
2. Оценить антимикробную активность нового отечественного перевязочного материала при лечении пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области путем микробиологического исследования раневого отделяемого.
3. Провести морфометрический анализ коллагена I и III типов и оценить степень влияния новых перевязочных материалов на процесс заживления кости и мягких тканей при хроническом остеомиелите челюстно-лицевой области.
4. Оценить динамику структурных изменений и показателей локальной гемодинамики раневой поверхности до и после применения отечественных перевязочных материалов на основе УЗ- исследования.
5. Провести сравнительную оценку клинической эффективности нового отечественного перевязочного материала и разработать протокол проведения местной терапии при лечении пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику новый отечественный перевязочный материал на основе альгина натрия, диметилсульфоксида, азотнокислого серебра, углекислого натрия, для лечения хронического остеомиелита челюстно-лицевой области, обладающий пролонгированным антимикробным, антимикотическим действием и стимулирующий регенерацию.

Впервые предложен комплексный подход к оценке эффективности лечения пациентов с хроническим остеомиелитом ЧЛО с использованием перевязочных материалов, включающий в себя УЗ-критерии (динамики регенерации тканей, гемодинамики и структурных изменений), морфометрический анализ соотношения коллагенов I/III типов, как объективный показатель качества регенерации, и микробиологический мониторинг.

Впервые установлены количественные закономерности влияния нового перевязочного материала на сокращения сроков заживления раны, за счет увеличения площади эпителизации на 33.6% за период наблюдения в 10 дней, что выше, чем в группах 1 и 2 (22.4% и 23,1% соответственно).

Впервые изучена антимикробная активность нового отечественного перевязочного материала в том числе по отношению к дрожжевым грибам рода *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*) и возбудителям мукормикоза — (*Rhizopus arrhizus*, *Mucor spp*), которые часто ассоциированы с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Формирование алгоритма эффективного лечения хронического остеомиелита челюстно-лицевой области базировалось на данных клинического наблюдения, микробиологической, функциональной

диагностики и морфологического анализа течения раневого процесса. Разработанная схема включает использование отечественных перевязочных средств, обладающих антисептическими и регенеративными свойствами, с индивидуальным подбором материала в зависимости от стадии воспаления и состояния тканей.

Такой подход позволил оценить эффективность комплексного воздействия на микробную флору и ткани в различные фазы инфицированного остеомиелитического процесса.

Полученные данные свидетельствуют о более быстрой эпителизации и ускорении скорости регенерации, при применении комбинированных отечественных перевязочных средств.

Разработан и клинически апробирован протокол проведения местной терапии с использованием нового отечественного перевязочного материала у пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области.

Предложенный протокол продемонстрировал клиническую эффективность: сокращение сроков заживления. Он может служить основой для повышения качества оказания помощи пациентам с хроническими воспалительными поражениями костей челюстно-лицевой области и рекомендован к внедрению в практику.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с принципами и правилами доказательной медицины. Используются клинические, микробиологические, ультразвуковые, рентгенологические морфометрические и статистические методы исследования. Объектом изучения выступили 45 пациентов в возрасте от 18 до 75 лет с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области.

Предмет исследования – эффективность применения отечественных перевязочных материалов в комплексной терапии хронического остеомиелита челюстно-лицевой области.

Положения, вносимые на защиту

1. Применение современного отечественного перевязочного материала на основе композиции альгината натрия, диметилсульфоксида (5%), азотнокислого серебра (0,1%) и бикарбоната натрия (2%) обеспечивает синергический лечебный эффект у пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области.

2. Выявлена высокая сорбционная активность перевязочного материала на основе композиции альгината натрия, диметилсульфоксида (5%), азотнокислого серебра (0,1%) и бикарбоната натрия (2%). По данным УЗИ полная регрессия жидкостных гипозоногенных включений происходит к 10-м суткам у 100% пациентов.

3. Выраженное антимикробное действие нового перевязочного материала определено по отношению к *S. Aureus*. Медиана редукции бактериальной нагрузки составила 4,90 КОЕ/см³; «стерильные/клинически безопасные» посевы у 60% и полная элиминация *S. aureus* у 100% исходно положительных случаев к 10-м суткам наблюдения.

4. Применение нового перевязочного материала на основе композиции альгината натрия, диметилсульфоксида (5%), азотнокислого серебра (0,1%) и бикарбоната натрия (2%) приводит к улучшению микроциркуляции в области раневого процесса, что выражается в увеличении индекса резистентности с 0,55 до 0,65; (медианная $\Delta RI +0,06$) и ускорению созревания внеклеточного матрикса мягких тканей (рост соотношения коллаген I/III до 1,96 [1,90;2,02] на 10-е сутки).

Степень достоверности и апробации результатов

Степень достоверности определяется достаточным количеством пациентов в группах исследования (45 человек) с остеомиелитом различной

этиологии, адекватными и современными методами исследования. Добровольное участие пациентов подтверждалось их письменным согласием.

Было проведено 90 ультразвуковых обследований с расчётом индекса резистентности (RI) по трём последовательным спектрам на зону. Выполнено 90 микробиологических исследований раневого отделяемого. Стандартизованный забор на 1-е и 10-е сутки у каждого пациента с количественным учётом КОЕ/см². Проведено 90 биопсий мягких тканей по 2 биоптата у каждого пациента на 1-е и 10-е сутки. Проанализировано не менее 900 полей зрения с расчётом индекса зрелости коллагена (I/III) в Image J. В предклинической части выполнены стандартизированные диско-диффузионные тесты для трёх перевязочных композиций на пяти референтных микроорганизмах с учётом динамики зон ингибирования на 2–8-е сутки.

Результаты исследования доложены на международной научно-практической конференции посвященной 75-летию РязГМУ «Болезни слизистой оболочки рта, профилактика, диагностика, лечение. Онконастороженность»– 23 мая 2024 г.

Диссертационная работа апробирована в ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России на совместном заседании сотрудников отделений реконструктивной челюстно-лицевой и пластической хирургии, челюстно-лицевой хирургии, отделения госпитальной ортодонтии, отделения хирургического лечения аномалий черепно-челюстно-лицевой области, челюстно-лицевой хирургии (детское), отделения лучевых методов диагностики (11.09.2025 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены в клиническую практику отделения реконструктивной челюстно-лицевой и пластической хирургии, челюстно-лицевой хирургии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ»

Минздрава России, а также в образовательный процесс (в программу подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности «Челюстно-лицевая хирургия») ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России.

Личный вклад автора и выполненные работы

Автор принимал непосредственное участие на всех этапах данного исследования: анализ научной литературы по выбранной теме, отбор пациентов, самостоятельно выполнил комплексное обследование пациентов с применением клинико-рентгенологических и функциональных методов.

Автор участвовал в оперативном лечении пациентов с последующим наблюдением за пациентами, проводил статистический анализ и обработку полученных результатов. Написание и оформление статей, тезисов, докладов, патентов, диссертации и автореферата выполнено автором в полном объеме.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 работы, 4 – в изданиях, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации, получен 1 патент на изобретение № 230 578 от 21.06.2024 г., подана заявка на 1 патент.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 144 страницы машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений, списка литературы. Список использованной литературы включает 142 источника (28 отечественных и 114 зарубежных). Диссертация иллюстрирована 20 таблицами, 52 рисунком.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология и распространенность хронического остеомиелита челюстно-лицевой области

Хронический остеомиелит (ХО) представляет собой тяжелое инфекционно-воспалительное заболевание с прогрессирующим деструктивным поражением костной ткани и окружающих ее анатомических структур [48, 88]. В основе заболевания лежит длительно текущий воспалительный процесс, охватывающий костный мозг (медулярный компонент), губчатое и компактное вещество кости, а также надкостницу и прилежащие мягкие ткани. Первоначально термин «остеомиелит» был предложен французским медиком Морис Огюст Габриэль Рейнуа (в ряде источников — Рейн) и первоначально использовался исключительно для обозначения воспаления костного мозга. В дальнейшем, с углублением представлений о морфологии и патогенезе заболевания, границы клинического понятия существенно расширились и охватили все структурные компоненты кости [134].

Согласно данным исследований остеомиелит встречается в среднем в 1 случае на 10 000 населения в год, а его хронические формы развиваются у 5–15% пациентов с острой стадией, особенно в условиях несвоевременного или неадекватного лечения [51]. Ряд авторов считают [5], что хронический остеомиелит челюстно-лицевой области (ХОЧЛО), как особая региональная форма, составляет около 5–10% от общего числа случаев заболевания, при этом отличается рядом клинических и микробиологических особенностей. Повышенная васкуляризация и анатомическая сложность области лицевого скелета определяют склонность к распространению инфекции, формированию множественных септических очагов, переходу воспаления на мягкотканые структуры и развитию сочетаемой сопутствующей патологии.

В научной литературе отмечается, что чаще всего ХОЧЛО диагностируют у мужчин трудоспособного возраста (30–60 лет), что связано как с повышенным уровнем травматизма в этой группе, так и с высоким распространением одонтогенной инфекции и стоматологических вмешательств [74, 70]. Помимо пола и возраста, среди факторов риска можно выделить хронические воспалительные заболевания зубочелюстной системы, черепно-лицевые травмы, оперативное вмешательство при лечении опухолей челюстей и иммунодефицитные состояния, включая ВИЧ, сахарный диабет и онкогематологические заболевания.

В ряде работ подчеркивается, что снижение уровня заболеваемости остеомиелитом в целом отмечается благодаря достижениям в области антибиотикотерапии, улучшению санитарных условий и усовершенствованию хирургических подходов. Вместе с тем, проблема хронического течения сохраняет свою актуальность, что связано с резким увеличением антибиотикорезистентности, ростом числа пациентов с иммунодефицитами и сложностью ранней диагностики скрытых форм [98].

Этиология хронического остеомиелита многокомпонентна и включает широкий спектр патогенных и условно патогенных микроорганизмов. Согласно результатам микробиологических исследований, грамположительная и грамотрицательная флора, а также смешанные инфекции составляют более 50% клинических случаев. Ведущим патогеном остается *S. aureus*, выделяемый примерно у 39% пациентов. Считается, что особенно тревожным является высокий уровень антибиотикорезистентности: в одном из исследований было установлено, что 83% штаммов *S. aureus* устойчивы к оксациллину, что свидетельствует о значительной распространенности метициллин-резистентного штамма (MRSA) [55,98].

Помимо инфекционного компонента, в патогенезе болезни важную роль играют аутоиммунные изменения. Современные исследования фиксируют участие гуморального звена иммунной системы в развитии процесса. Так, у ряда пациентов с остеомиелитом — как острым, так и

хроническим — фиксируется повышение уровня антинейтрофильных цитоплазматических антител (ANCA) и антител к двум цепям ДНК (dsDNA). Эти иммунологические перемены коррелируют с фазой активности заболевания и могут выступать в роли маркеров неблагоприятного течения и прогноза [103].

По мнению ученых не менее значимым фактором, отягощающим течение ХОЧЛО, является формирование эндогенной интоксикации, обусловленной накоплением в организме продуктов клеточного распада, микробных эндотоксинов и медиаторов воспаления [47]. В условиях хронической инфекции активируются компенсаторные механизмы, в том числе системы неспецифического иммунитета. Однако при затяжном течении наступает истощение резервов организма, что приводит к снижению общей резистентности и формированию схемы «порочного круга»: воспаление — интоксикация — иммуносупрессия — усиление воспаления [103, 124].

На морфологическом уровне при хроническом остеомиелите обнаруживаются некротические участки кости, наличие реструктуризации остеонов и выраженные признаки нарушения кровоснабжения. В научной литературе отмечается, что эти изменения возникают уже на ранних этапах воспаления, еще до манифестации тяжелой клинической симптоматики, что подчеркивает необходимость ранней диагностики [105].

Отмечается, что возрастной фактор также оказывает существенное влияние на характер течения заболевания. У детей наиболее часто выявляется острая форма остеомиелита, преимущественно в возрасте от 2 до 9 лет, в то время как у взрослых заболевание чаще приобретает хронический рецидивирующий характер. Объясняется это как улучшенными остеорегенераторными способностями растущего организма, так и лучшей кровоснабжаемостью у детей [51].

На эпидемиологическую характеристику заболевания также накладывают отпечаток социально-экономические и географические факторы. Согласно последним исследованиям в отдаленных регионах, при

отсутствии специализированных медицинских центров, нередко встречаются запущенные, хронические формы остеомиелита, несмотря на общую доступность антибиотикотерапии. Низкий уровень медицинской грамотности, позднее обращение за медицинской помощью, ограниченное количество квалифицированных специалистов и необходимых ресурсов диагностики создают значительные препятствия на пути эффективного лечения пациентов с данной патологией [98].

1.1.1. Оценка подходов к лечению хронического остеомиелита челюстно-лицевой области в период 2014–2024 гг.

Историческое развитие представлений о лечении остеомиелита прошло долгий путь — от примитивных хирургических вмешательств, предполагающих резекцию, дренирование и в ряде случаев ампутации, до современных комбинированных стратегий, включающих консервативные, хирургические и иммунотерапевтические методы. Еще в XIX веке введение принципов антисептики Джозефом Листером ознаменовало эру асептической хирургии и стало важным этапом в борьбе с инфекциями костной ткани [116]. С середины XX века — с развитием антибиотикотерапии — стратегический фокус в лечении остеомиелита сместился к сохранению пораженного сегмента при одновременном подавлении патогенной микрофлоры [28].

На современном этапе, в период с 2014 по 2024 гг., наблюдается активное развитие и внедрение интегрированных терапевтических стратегий, основное направление которых заключается в минимизации травматичности вмешательств, усилении антибактериального эффекта и активации естественных механизмов регенерации костных тканей. На первый план выходят принципы персонифицированного лечения, основанные на микробиологической, молекулярной и морфофункциональной оценке воспалительного процесса.

По данным литературы современные подходы к лечению хронического остеомиелита условно делятся на две взаимодополняющие категории: хирургические вмешательства и консервативные методы. Вместе они формируют модульную структуру лечения, которая адаптируется к конкретной клинической ситуации и сочетанной патологии пациента [48, 94].

Хирургическая санация очага инфекции, согласно мнению ряда ученых, остается тактикой выбора в лечении ХОЧЛО. При этом особое значение приобретают щадящие, структуросохраняющие оперативные вмешательства, позволяющие предотвратить обширную резекцию костных фрагментов и сохранить функциональность челюстно-лицевой системы.

Одним из значительных достижений последнего десятилетия является внедрение малоинвазивных технологий, такие методики, как эндоскопическая санация [88]. Лазерная и ультразвуковая обработка очагов воспаления [127] позволяют эффективно удалять инфицированные и некротические ткани с минимальной травматизацией прилежащих анатомических структур [23, 130].

Для стабилизации костных отломков и сохранения анатомических контуров широко применяются остеосинтетические конструкции, изготовленные из биосовместимых материалов — преимущественно титана и биodeградируемых полимеров. Размер, форма и нагрузочные характеристики конструкций подбираются индивидуально, с учетом дефекта и программы дальнейшей реабилитации [129].

Особый интерес представляют методики направленной регенерации кости, включая использование аутологических трансплантатов, остеоиндуктивных матриц и клеточных технологий. Применение таких техник обосновано у пациентов с крайне выраженными костными дефектами, где восстановление возможно только с привлечением стимуляторов остеогенеза и описано в ряде научных публикаций [42]. В настоящее время успешно внедряются биоинженерные конструкции, сочетающие способность к регенерации и антибактериальный эффект.

Также внимание уделяется локальной доставке антибиотиков, особенно в случае инфекций, вызванных полирезистентными штаммами. Используемые материалы (костные цементы, гидрогели и т.п.) пропитываются антибактериальными препаратами (в частности, гликопептидами или карбапенемами), что дает высокую концентрацию действующего вещества в очаге воспаления при минимальных системных побочных эффектах [131].

Принципиально новым направлением становится развитие 3D-печати многофункциональных остеоконструктивных матриц, которые комбинируют пространственную архитектуру костной ткани с возможностью поэтапного высвобождения антибактериальных веществ позволяет не только закрывать дефекты, но и формировать вокруг дефекта иммунозащищенную зону с минимальными рисками рецидива [31].

Медикаментозная терапия остается важной составной частью мультимодального подхода. Современные рекомендации ориентированы на длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, с учетом чувствительности выделенных патогенов. В ряде публикаций отмечают, что особую значимость приобрели линезолид, карбапенемы и другие резервные препараты, применяемые в условиях идентификации MRSA или полирезистентной флоры [41].

Широкое внимание ученых уделяется альтернативным формам антибактериального воздействия, включая фотодинамическую терапию, лазерную обработку и применение пробиотиков — подходов, которые способствуют локальному подавлению патогенов при минимальном системном воздействии [9].

Как показывают результаты последних исследований эффективность лечения повышается при использовании иммуномодулирующих препаратов, в том числе активаторов костного ремоделирования (кальций, витамин D, силикатные и прочие микроэлементы), которые усиливают остеогенез и улучшают репаративные процессы [62].

Инновационным подходом стало включение в алгоритм лечения ХО возможностей молекулярной диагностики. Выделение конкретных патогенных штаммов, их резистентных и вирулентных свойств с помощью ПЦР- и NGS-методов позволяет подбирать индивидуальную антимикробную терапию, учитывающую профиль мутаций генов резистентности [57].

Важное значение придается также поддерживающим методам, включая гипербарическую оксигенацию (ГБО), которая улучшает микроциркуляцию, повышает тканевую оксигенацию в зоне воспаления и стимулирует активность остеобластов, фибробластов и макрофагов. Комбинированное использование ГБО и системной антибиотикотерапии в клиническом случае продемонстрировало ускорение ремиссии и снижение рисков рецидивов [72].

1.1.2. Основные факторы, осложняющие лечение хронического остеомиелита

Несмотря на значительный прогресс в понимании этиопатогенеза и совершенствование методов лечения хронического остеомиелита, данная патология по-прежнему сопряжена с высокими рисками рецидивов, инвалидизирующих последствий и сниженного качества жизни пациентов.

Одним из главных препятствий к успешному излечению остается антибиотикорезистентность, формирующаяся как следствие бесконтрольного применения антимикробных препаратов. В ряде клинических случаев на первый план выходит мультиустойчивость возбудителей, что требует использования препаратов последнего резерва с высоким профилем токсичности [80].

Другая важная проблема - нарушение репаративной регенерации костной ткани. Воздействие хронического воспаления приводит к разрушению костных балок, некрозу и микрососудистой ишемии, что затрудняет процессы остеогенеза даже после проведения санации [101].

Кроме органических нарушений, отмечается, что многие пациенты сталкиваются с иммунным истощением, сопровождающимся снижением как гуморального, так и клеточного звена иммунитета, особенно при многолетнем течении инфекции [118].

Не менее значимыми являются психологические, социальные и экономические последствия заболевания. Продолжительность восстановительного периода, необходимость повторных вмешательств, снижение трудоспособности, а также изменения внешности могут вызывать тяжелые психоэмоциональные расстройства, депрессию, нарушения социальной адаптации и тревожные расстройства [111].

Одним из часто недооцененных факторов лечения остается выбор перевязочных материалов. Стандартные средства не всегда обеспечивают контроль над инфекцией при глубоком инфицировании. В последние годы акцент сделан на использовании перевязочных систем с антисептическими, сорбирующими и антибактериальными свойствами, которые активно включаются как в госпитальную, так и в амбулаторную фазу лечения [115].

1.2. Динамическое микробиологическое исследование: роль в оценке эффективности лечения

1.2.1. Состав микрофлоры при хроническом остеомиелите

Одним из ключевых патогенетических факторов, определяющих развитие и течение хронического остеомиелита, является бактериальная инфекция. Видовой состав микрофлоры в значительной степени влияет на клинико-морфологические формы патологии, особенности течения воспаления и эффективность проводимой терапии.

Современные микробиологические исследования подтверждают, что хронизация остеомиелита напрямую связана с персистенцией отдельных бактериальных агентов, их способностью к биопленкообразованию, а также развитием устойчивости к антибактериальным препаратам [97].

Наиболее частым возбудителем остеомиелита остается *Staphylococcus aureus*, обнаруживаемый у большинства пациентов независимо от возраста и формы воспалительного процесса. Уникальной особенностью данного микроорганизма является наличие целого комплекса вирулентных факторов, включая продукцию токсинов, выраженные адгезивные свойства, биопленкообразование, а также высокую ферментативную активность (коагулаза, гемолизины и др.), направленную на разрушение тканей [96]. Благодаря адаптационным механизмам, *S. aureus* демонстрирует устойчивость к β -лактамам антибиотикам и часто представляет собой MRSA-штаммы (метициллин-резистентные разновидности), значительно осложняющие выбор рациональной терапии [97].

Особую микробиологическую сложность представляют штаммы, образующие биопленку— трехмерную микробную структуру, окруженную внеклеточным матриксом, препятствующую проникновению антибиотиков и иммунных клеток. Присутствие *S. aureus* в биопленочной форме способствует длительной персистенции инфекции и требует применения специфических антимикробных агентов, способных разрушать матрикс или блокировать устойчивые механизмы патогена [96].

Не меньшую клиническую значимость имеют и стрептококки— преимущественно β -гемолитические виды (группы А, В и др.), ассоциированные с посттравматическими и послеоперационными формами остеомиелита. Патогенность *Streptococcus* spp. определяется высокой способностью к инвазивному росту, продуцированию цитолитических токсинов и индуцированию системного воспаления. При этом в условиях недостаточной санации инфекционного очага острая стрептококковая инфекция часто трансформируется в хроническую форму [44, 107, 125].

Среди грамотрицательных бактерий особое значение имеют *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*. Первый представитель, благодаря наличию развитой системы резистентности и способности к формированию биопленок, представляет большую сложность в терапии, особенно при

наличии остеосинтетического материала или имплантатов в зоне воспаления. *P. Aeruginosa* характеризуется выраженными адгезивными свойствами, высокой выживаемостью в агрессивной среде и умеренной чувствительностью к большинству антибиотиков, что делает необходимым проведение комбинированной терапии с включением препаратов-резерва [110].

Escherichiacoli, напротив, чаще обнаруживается при гематогенном пути инфицирования или при осложнениях вследствие травмы слизистых и кожного покрова.

Несмотря на признание *E. Coli* как потенциально менее вирулентного возбудителя, ее значимость возрастает у пациентов с коморбидным фоном и сниженным иммунным статусом [35].

Важной составляющей микрофлоры при хронических остеомиелитах являются анаэробные бактерии: *Bacteroidesspp.*, *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.* и др., которые активизируются в условиях тканей с низким уровнем кислорода, некроза и васкулопатии. Они особенно часто диагностируются у пациентов с синдромом диабетической стопы, трофическими язвами и гнойно-некротическими процессами [36, 64]. В большинстве случаев анаэробное воспаление сопровождается смешанной инфекцией, которая характеризуется кооперацией между родами бактерий, усилением общей вирулентности, и резким снижением эффективности стандартной терапии.

Чрезвычайно трудно поддается лечению полимикробный остеомиелит, в котором одновременно участвуют аэробные и анаэробные штаммы, образующие биопленочные ассоциации с перекрестной защитой от терапии. Такого рода инфекции требуют агрессивной антибактериальной тактики, включающей широкоспектровые препараты, хирургическую санацию и применение локальных антимикробных материалов [109].

Клиническая практика демонстрирует, что у пациентов с иммунодефицитными состояниями (на фоне диабета, ВИЧ-инфекции,

химиотерапии злокачественных новообразований и др.) микробиологический спектр воспаления значительно расширяется. Помимо типичных бактерий могут быть выделены атипичные возбудители, в том числе малоизученные анаэробы и внутриклеточные патогены, что накладывает определенные требования к диагностическому алгоритму и лечебной тактике [103, 118].

Хронические очаги остеомиелита, особенно при наличии секвестров и некроза, формируют уникальную микросреду, в которой бактерии могут выживать длительное время, ослабляя эффекты стандартной терапии. Это определяет необходимость многоуровневой диагностики, включающей не только стандартные посевы, но и выявление биопленок, молекулярную идентификацию и анализ устойчивости к антибиотикам на уровне генов.

1.2.2. Микробиологические исследования и контроль терапии

Рациональный подход к лечению хронического остеомиелита абсолютно невозможен без точной микробиологической диагностики, позволяющей выявить непосредственного возбудителя, определить его чувствительность к антимикробным препаратам и зафиксировать изменения микрофлоры в динамике. Своевременное проведение бактериологических и молекулярно-генетических исследований позволяет сделать лечение персонализированным, повысить эффективность терапии и минимизировать риск формирования антибиотикорезистентных штаммов. Особенно важна точная диагностика при подозрении на полимикробную флору, биопленкообразующие штаммы, а также в случаях неэффективности предшествующей терапии [37].

Хронические формы остеомиелита, особенно в челюстно-лицевой области, характеризуются выраженным микробным разнообразием, участием анаэробной флоры и высокой частотой полирезистентных инфекций. В таких условиях эмпирическая терапия, основанная на препаратах широкого спектра

действия, не только не приносит желаемого результата, но и способствует усилению резистентности микробных сообществ.

В ряде случаев применение стандартных посевов оказывается недостаточным для верификации возбудителя, а отсроченное начало этиотропного лечения ассоциируется с увеличением числа осложнений и рискованным формированием биопленочных инфекций [142].

Поэтому первичная и последующая микробиологическая верификация имеют решающее значение для выбора оптимальной лечебной тактики и коррекции терапии в динамике [96, 97]. Принятая сегодня клиническая практика предполагает проведение микробного анализа с помощью как классических, так и молекулярно-генетических методов. Основу традиционного бактериологического подхода составляет культуральная идентификация с последующим определением чувствительности к антибиотикам, при этом наиболее достоверные данные получаются при исследовании ткани секвестров, остеонекротических фрагментов и аспиратов [37, 136].

Считается, что значительно возрастают возможности исследования при включении молекулярной диагностики, в первую очередь — ПЦР-идентификации с определением как таксонов возбудителей, так и генов их устойчивости. Кроме того, использование real-time ПЦР, секвенирования 16S рРНК и комплексного метагеномного анализа позволяет получать данные с высокой степенью детализации даже при низком микробном титре, сопутствующей терапии или анаэробной микрофлоре, трудной для классического культивирования.

Объективизация инфекционного процесса при хроническом остеомиелите предполагает проведение посевов тканей из очага воспаления (секвестров, костной стружки, гнойных отделяемых), а также анализ биопленок при помощи микроскопии, ПЦР-диагностики и методов проточной цитометрии. В ряде статей отмечается, что применяется методика «direct-

from-specimen» — определение антибиотикочувствительности без этапа культивирования, что сокращает время до коррекции терапии [114].

Особое внимание уделяется динамике микробиологических показателей в ходе лечебного процесса. Повторные исследования позволяют оценить эффективность назначенной терапии, выявить появление новых возбудителей (суперинфекция), определить снижение численности патогенной флоры, а также проследить за формированием устойчивости. В публикациях отмечают, что, появление актуальных молекулярных решений, включая секвенирование 16S рРНК, метагеномный анализ и определение экспрессии генов резистентности, значительно расширило диагностические возможности и уровень детализации [37].

Ученые отмечают, что наибольшую клиническую значимость среди быстрых платформ занимает система AcceleratePheno™, способная выдавать данные о чувствительности уже через 6–8 часов после получения биологического образца [68].

В дополнение к молекулярной детекции, в случае подозрения на участие биопленкообразующих организмов и при хроническом течении инфекции целесообразно подключение визуализирующих методов, таких как сканирующая электронная и конфокальная лазерная микроскопия. Перечисленные методы дают возможность непосредственно визуализировать архитектуру микробной колонизации, наличие биопленок и степень инвазии патогенов в ткань. Их применение особенно оправдано при повторных инфекциях и наличии расхожих данных между микроскопией, посевами и клинической картиной [19, 20].

Объективизация инфекционного процесса при хроническом остеомиелите предполагает не только проведение первичной диагностики, но и регулярное динамическое наблюдение. Повторные исследования, проводимые в процессе лечения, позволяют оценить эффективность выбранной антибиотикотерапии, выявить появление новых возбудителей (в том числе в рамках суперинфекции), проследить за резистентными

мутациями и при необходимости реализовать своевременное переключение антибактериального режима. В литературе подчёркивается, что использование расширенной диагностики — включая метагеномный анализ и определение экспрессии генов резистентности с помощью next-generationsequencing (NGS) — существенно увеличивает чувствительность микробиологического мониторинга и позволяет получить максимум информации о функциональных характеристиках патогена [30, 113].

1.3. Ультразвуковое исследование: оценка изменений структуры и гемодинамики тканей при хроническом остеомиелите

1.3.1. Методы диагностики структурных и гемодинамических изменений тканей

Морфофункциональная диагностика поврежденных и воспаленных мягких тканей играет важную роль в современной клинической практике. Значение таких исследований особенно возрастает при хронических воспалительных заболеваниях, сопровождающихся структурными и сосудистыми изменениями, в том числе при патологии челюстно-лицевой области. Одним из наиболее перспективных направлений в данной области медицины является ультразвуковая визуализация, которая позволяет получать объективные, воспроизводимые и безопасные данные в режиме реального времени.

Сегодня УЗИ признано эффективным методом неинвазивной оценки тканей различной природы, включая мышечную, лимфатическую и жировую. Принцип работы основан на отражении высокочастотных звуковых волн от границ различных по плотности тканей, благодаря чему создаются изображения, отражающие анатомическую структуру исследуемой зоны [107]. Высокая чувствительность метода к мягкотканевым изменениям обуславливает его широкое распространение в травматологии, онкологии, внутренних болезнях, эндокринологии, хирургии и других областях.

Исследования последних лет подтверждают высокую диагностическую информативность данного метода. Так, по данным Hung E. и соавт., УЗИ обладает высокой точностью в детальной оценке поверхностных опухолей мягких тканей, позволяя проводить первичную дифференциальную диагностику между доброкачественными и злокачественными образованиями [32]. Эта особенность метода крайне ценна в условиях амбулаторного и послеоперационного наблюдения.

Ультразвуковая методика дает возможность визуализировать:

- толщину и структуру мягких тканей(подкожной жировой клетчатки, фасций, мышц, сухожилий, связок);
- границы и объемы воспалительно-некротических очагов;
- наличие полостей (гематомы, кистозные образования, абсцессы);
- интеграцию патологического процесса с окружающими анатомическими структурами;
- патологические образования в регионарных лимфатических узлах и коже.

Особое значение имеет применение аппаратов высокого разрешения с функцией цветового или энергетического доплеровского картирования, позволяющих не только оценить анатомию, но и сопоставить ее с состоянием регионарной гемодинамики [68]. Современные доплеровские методы, включая триплексное сканирование и энергетическое картирование, продемонстрировали возможность точной оценки степени регионарной перфузии, особенно в ранние и подострые фазы воспаления [82].

Благодаря техническому развитию ультразвуковых датчиков и программно-обеспечения, стало возможным создание трехмерных реконструкций и микрососудистой карты исследуемой области, что значительно повышает точность диагностики опухолевых и воспалительных процессов [137]. Исследователи считают, что микроскопия УЗ-изображений с высокой разрешающей способностью может быть эффективной даже при выявлении гипоксических участков в тканях [133].

Научные публикации подчеркивают, что УЗИ обладает рядом преимуществ перед многими другими методами визуализации:

- отсутствие ионизирующего излучения;
- возможность многократного повторного применения;
- высокая мобильность оборудования;
- быстрота проведения;
- минимальная потребность в специальной подготовке пациента;
- относительная дешевизна по сравнению с КТ и МРТ.

Эти качества делают ультразвук максимально доступным и безопасным инструментом оценки мягкотканевых изменений, что особенно актуально при длительном наблюдении хронического процесса [137]. Кроме того, признанная эффективность метода повышается при его сочетании с лабораторными и микробиологическими данными — в частности, уровнями провоспалительных маркеров (CRP, прокальцитонин), результатами ПЦР, культуральной или цитологической визуализации [135]. Применение его в сочетании с клинико-лабораторными и микробиологическими методиками дает клиницисту широкие возможности для мониторинга воспаления, оценки эффективности терапии и своевременного выявления осложнений.

Дополнительно, в определённых клинических случаях может применяться КТ (в частности, при подозрении на вовлечение костной ткани в процесс), а также МРТ с использованием STIR-последовательностей и DWI диффузионного картирования, что позволяет идентифицировать воспалительные инфильтраты, скопления жидкости и стадию фиброза. Однако из-за высокой стоимости и ограниченной повторяемости эти методы уступают УЗ-диагностике при динамическом амбулаторном наблюдении [123].

Помимо традиционного серошкального сканирования (В-режим), важную роль в исследовании системы микроциркуляции играет доплеровская визуализация, на которой подробно останавливаются в

следующем разделе. Вместе использование В-режима и доплерографии обеспечивает комплексное, интегральное понимание морфологии сосудистых характеристик зоны патологического процесса [82].

1.3.2. Роль доплерографии в изучении кровотока в зоне поражения

В современных условиях диагностики заболеваний мягких тканей одной из ключевых задач становится не только визуализация анатомических структур и очагов поражения, но и оценка функционального состояния микроциркуляторного русла. Для решения этой задачи активно используется доплерография — метод ультразвукового исследования, основанный на эффекте Доплера, позволяющем регистрировать параметры движения крови в сосудах в режиме реального времени. Благодаря применению этой технологии значительно расширяются диагностические возможности при исследовании воспалительных, опухолевых, травматических и дегенеративных процессов [16, 65].

Суть метода заключается в регистрации изменения частоты ультразвуковой волны при отражении от движущихся эритроцитов. Анализируя амплитуду, направление и скорость отраженного сигнала, возможно определить характер кровотока, степень его выраженности, наличие сосудистых нарушений — аномалий развития, окклюзий, коллатерального кровоснабжения и признаков патологического неоангиогенеза.

Доплерография является неотъемлемой частью интегрированной ультразвуковой оценки состояния мягких тканей, особенно в условиях хронического воспаления или деструктивных изменений, таких как остеомиелит или асептическое повреждение тканей. Исследование обеспечивает функционально-васкулярную характеристику очага поражения, что важно для дифференциальной диагностики, оценки степени активности

воспаления и планирования хирургического или консервативного лечения [65].

1. Ключевые направления применения доплерографии: оценка уровня кровоснабжения в зоне патологического процесса. Допплер позволяет дифференцировать зоны с активной гиперемией и участки с нарушенной перфузией. При воспалительных реакциях отмечается усиление кровотока (гиперваскуляризация), тогда как при ишемических изменениях или некрозе сосудистый рисунок может быть сглажен или отсутствовать вовсе. Это позволяет врачу не только локализовать активный очаг, но и установить стадию процесса (острая, подострая, хроническая) [16]. По результатам исследований, степень перфузии, определяемая по пиковой систолической скорости (PSV) и индексу резистентности (RI), статистически коррелирует с уровнем воспалительной активности и стадией заболевания [49].

2. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных процессов. Допплеровская визуализация сосудистой архитектуры используется для оценки неоваскуляризации — признака злокачественных опухолей. Последние характеризуются наличием хаотичной, обрывочной и гиперплазированной микроциркуляторной сети, тогда как для доброкачественных образований типичен более упорядоченный и ограниченный сосудистый рисунок [60]. Этот подход дополняет данные В-режима и существенно повышает точность диагноза. Введение энергетического и контрастного доплера позволило анализировать внутритканевую перфузию даже в микрососудах диаметром менее 0,3 мм, что особенно важно при ранней диагностике опухолевых образований [54].

3. Идентификация воспалительных процессов. Использование доплерографических методик при диагностике хронических воспалений, включая остеомиелит, позволяет уточнить границы активного воспаления, степень вовлечения окружающих тканей, а также в дифдиагностике с фиброзами или посттравматическими изменениями [83]. Усиленная перфузия, особенно в периферических отделах поражения, указывает на активное

течение воспалительного процесса. Отмечено, что высокая васкуляризация тканей при остеомиелите коррелирует с выраженным отёком и повышением уровня провоспалительных биомаркеров, а угасание кровотока служит критерием купирования [99].

4. Изучение сосудистого ответа при травматических повреждениях и заживлении. Допплерография используется для анализа реактивных изменений кровотока после повреждений тканей, таких как ушибы, растяжения, разрывы мышц и связок, а также в послеоперационном периоде. Это дает информацию о фазе репарации, развитии новообразованных сосудов, оценке достаточности кровоснабжения, что критически важно для предотвращения вторичной ишемии или некроза [83]. Было показано, что параметры сосудистого кровотока в зоне травмы (включая скорость и индекс пульсации) обратно связаны с риском некротизации в послеоперационном периоде.

5. Контроль за динамикой регенеративного процесса и объемами дефектов. Допплерография позволяет измерять изменение размеров сосудистых систем поврежденного участка, контролируя эффективность вмешательства или терапии. Новейшие методики (в том числе триплексное картирование) дают возможность наблюдать васкулярную трансформацию очага поражения в течение курса лечения, что особенно важно при препаратах с ангиогенными свойствами или при применении перевязочных материалов с сосудистоактивными компонентами [78]. Согласно мнению ряда исследователей функциональные УЗИ-протоколы, такие как SuperbMicrovascularImaging (SMI), обеспечивают невероятную чувствительность вплоть до капиллярного уровня, позволяя объективно оценить регенерацию в постнекротических областях [73].

6. Обнаружение сосудистых нарушений (тромбоз, ишемия, окклюзия). В ряде клинических случаев наличие завуалированного сосудистого осложнения может существенно повлиять на прогноз. С помощью доплерографии можно выявить патологический венозный застой, сдавление

артерий, раннюю стадию сосудистой непроходимости, что позволяет своевременно скорректировать тактику лечения, вплоть до хирургического вмешательства [106]. Актуальны также методики оценки венозного дренажа в условиях повышенного тканевого давления — например, при синдроме компартментов или в послеоперационном отёке, где венозная компрессия может приводить к вторичным нарушениям микроциркуляции и снижению эффективности терапии [81].

Допплеровская методика приобретает особую ценность в интерпретации структурно-функциональных изменений тканей после терапевтического воздействия — например, после применения перевязочных материалов, что будет рассмотрено в следующем разделе. Кроме того, внесены предложения по её стандартизированному применению в протоколах динамического наблюдения при остеомиелите, ранении сосудов, синдроме диабетической стопы, с учётом индексов RI, PI и степени турбулентности потока [59]. Высокое разрешение современных ультразвуковых систем в сочетании с программной оптимизацией карт визуализации кровотока позволяет получать трехмерную реконструкцию васкуляризации, что открывает возможности мониторинга.

1.4. Гистологическое исследование коллагена: динамика изменений в процессе лечения

1.4.1. Коллаген как маркер репарационных процессов

Коллаген является ключевым компонентом внеклеточного матрикса и играет определяющую роль в регуляции процессов тканевой регенерации. Его функция заключается не только в обеспечении механической прочности и устойчивости тканей, но и в участии в процессах клеточной сигнализации, координации миграции, пролиферации и дифференцировки в зоне повреждения. С учетом этих параметров коллаген следует рассматривать как важнейший маркер репарационных изменений, особенно при патологиях,

сопровожаемых хроническим воспалением и повреждением соединительной ткани [33, 95, 118].

Коллагеновые волокна участвуют в архитектурном и биохимическом формировании микросреды, от которой зависит поведение фибробластов, макрофагов и мезенхимальных клеток. На уровне межклеточного взаимодействия коллаген влияет на активацию рецепторов $\beta 1$ -интегринов, модулирующих экспрессию генов, участвующих в ангиогенезе, остеогенезе и фиброз [61].

На ранних стадиях репаративного ответа активируются фибробласты, продуцирующие основные формы «раннего» коллагена — преимущественно III типа. Этот тип обладает повышенной эластичностью и пониженной организованностью структуры, что необходимо для быстрого формирования первичной грануляционной ткани. Как правило, повышенный синтез коллагена III типа регистрируется уже в течение первых 3–7 суток после воздействия повреждающего агента. Его накопление свидетельствует о потребности организма во временной структуре, обеспечивающей закрытие раневого дефекта и подготовку основания для последующих фаз заживления [10].

Считается, что параллельно активируются металлопротеиназы (особенно MMP-1, MMP-8) — ферменты, обеспечивающие контролируемую деградацию существующего матрикса, создавая "пространство" для образования новой соединительной ткани [128].

На более поздних этапах регенерации происходит замещение коллагена III на коллаген I типа — наиболее зрелый и прочный структурный элемент соединительной ткани. Данный процесс начинается ориентировочно на 2–4 неделе при благоприятных условиях регенерации. Коллаген I образует плотные, линейно ориентированные волокна, восстанавливающие механическую прочность тканей. Уровень его зрелости и организация фибрилл во многом определяют финальное качество заживления и устойчивость вновь сформированных тканей [40]. Стадия "коллагенового

ремоделирования" продолжается в среднем до 6–12 недель и может затягиваться при наличии персистирующего воспаления, ишемии или микробного загрязнения [48].

Роль коллагена особенно значима при патологических состояниях, сопровождаемых дегенерацией тканей. Так, при нарушении заживления в условиях хронического воспаления может наблюдаться устойчивое преобладание коллагена III, что отражает задержку перехода из пролиферативной в ремоделирующую фазу. Анализ состава соединительной ткани в таких случаях демонстрирует дезорганизацию структуры коллагеновых волокон, увеличение числа незрелых фибрилл и недостаточную сшивку макромолекул, что снижает прочность вновь образованной ткани [10].

Отмечается, что с клинической точки зрения, такие признаки коррелируют с замедленным закрытием раны, образованием гипотрофических рубцов и развёртыванием хронической воспалительной реакции с участием фибринолитических метаболитов [67, 91].

В клинических и экспериментальных моделях воспалительно-деструктивных заболеваний, например, остеомиелита, гистологические исследования выявляют выраженное скопление фиброзной ткани, преобладание в ее составе коллагена III типа, уменьшение плотности структур коллагена I, а также нарушение общего волокнистого строения матрикса. Данные изменения наблюдаются на фоне активности провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β и фактор некроза опухолей- α , которые тормозят созревание коллагеновых волокон [75].

Также отмечается усиление экспрессии TGF- β 1 и α -SMA — факторов микрофибробластической трансформации и прогрессии фиброзных процессов, указывающих на неблагоприятную регуляцию коллагенового метаболизма в условиях хронической воспалительной стимуляции [79].

По мере проведения терапии, направленной на устранение инфекционно-воспалительного процесса, может наблюдаться положительная

динамика в архитектуре внеклеточного матрикса. Современные подходы, включающие антимикробную терапию и применение специализированных биоматериалов, способствуют восстановлению баланса между синтезом зрелых и незрелых форм коллагена. В частности, гистологические наблюдения указывают на постепенное увеличение плотности коллагена I и уменьшение доли коллагена III, что отражает переход к полноценному ремоделированию и регенерации поврежденной ткани [39].

Исследования регенеративной медицины показали, что использование факторов роста (FGF2, PDGF-BB) и имплантируемых матриксов на основе коллагена I стимулирует продукцию зрелого коллагена и ускоряет фибрилlogenез, даже в условиях остаточного воспаления [13].

Таким образом, состав и организация коллагеновых структур являются надежными критериями состояния и перспектив восстановления тканей при воспалительных заболеваниях, включая остеомиелит. Объективная оценка соотношения между его типами, уровня зрелости и архитектурной упорядоченности позволяет судить о фазах заживления и корректировать лечебную тактику при необходимости. Наличие зрелых коллагеновых структур коррелирует с завершением воспалительной фазы и переходом к стадии устойчивой и прочной регенерации [53].

В будущем возможно использование биомаркеров коллагена в клинико-лабораторной практике — например, определение циркулирующих фрагментов PICP и PIIINP (пропептидов I и III типов коллагена) в крови пациента как отражение активности соединительнотканной перестройки, особенно в условиях хронических воспалений костей и мягких тканей [22].

1.4.2. Методики изучения изменений в структуре коллагена

Изучение динамики коллагеновых изменений в тканях в процессе заживления и ремоделирования представляет собой важный аспект современной морфологической и патоморфологической диагностики.

Структура коллагена, его количественное соотношение, типоспецифичность и степень организованности являются ключевыми параметрами, отражающими не только этап репаративного процесса, но и эффективность применяемых терапевтических вмешательств. Исследования в этой области опираются на комплекс гистологических, морфометрических и биохимических методов, дающих возможность детально охарактеризовать внеклеточный матрикс.

Гистологические подходы к анализу коллагеновых волокон

Гистологические методы остаются наиболее доступными и информативными для исследования распределения и морфологических особенностей коллагеновых волокон в тканях. Наиболее широко используется окрашивание пикросириус-красным, особенно в сочетании с поляризационной микроскопией, что позволяет визуализировать количественные и качественные различия между коллагеном I и III типов. Под светом поляризованного света зрелый коллаген I выявляется в виде ярко-желтых и красных волокон с высокой степенью анизотропии, в то время как менее зрелые структуры коллагена III представлены более тонкими зелеными волокнами с пониженной анизотропией. Такое разделение крайне важно для точной оценки стадии заживления и степени зрелости вновь формируемой соединительной ткани [12].

Методика также может быть модифицирована с применением многоспектральной микроскопии, повышающей точность распознавания мелких и переплетённых волокон, что особенно важно при анализе рубцовой ткани малой площади или в условиях ограниченного количества биопсийного материала [58, 89, 90, 102].

Дополнительно применяется классическая окраска гематоксилином и эозином, обеспечивающая общее представление о клеточном составе и морфологической структуре ткани, а также выявляющая признаки воспаления, деструкции и формирования фиброзных участков в хронически измененной ткани. В сочетании с окраской пикросириусом, этот метод

позволяет комплексно оценивать стадии регенерации и моделирования тканей в различных условиях, включая острые и хронические инфекционные процессы [112].

Морфометрический анализ и цифровые технологии

Морфометрические методы позволяют перевести визуальные гистологические параметры в объективные количественные данные, что существенно повышает точность исследований. В частности, измеряются такие показатели, как толщина и плотность коллагеновых волокон, их протяженность, степень ориентации и плотность упаковки в тканевом срезе. При этом активно применяются системы автоматической цифровой морфометрии, основанные на анализе изображения с использованием специализированного программного обеспечения. Это дает возможность стандартизировать измерения, повысить воспроизводимость результатов и исключить субъективный фактор в интерпретации данных [1].

Современные морфометрические платформы, такие как Image J, Qu Path и Aperio, поддерживают встроенные алгоритмы коллагеновой сегментации, позволяющие рассчитывать процентное соотношение типов коллагена, индекс упорядоченности волокон и степень фибриллярной ориентации [87, 132, 140].

Кроме того, внедрение искусственного интеллекта и deeplearning-алгоритмов ускоряет анализ и даёт возможность автоматической классификации фаз заживления по цифровым моделям распределения коллагена в ткани [93, 122].

Цифровые методы анализа изображений особенно актуальны в случае изучения тканей, подвергшихся комплексному инфекционно-воспалительному процессу, например при хроническом остеомиелите, когда отличие между зрелым и незрелым коллагеном, а также оценка локального распределения волокон в зонах воспаления имеют критическое значение как для диагностики, так и для мониторинга эффективности лечения [93, 122].

Биохимические и иммуногистохимические методы

Для более точного дифференцирования типов коллагена и определения уровня его экспрессии на молекулярном уровне широко применяются иммуногистохимические методы. Использование специфических антител к коллагену I, III и IV типов позволяет определить их пространственное распределение, уровень экспрессии и степень участия в формировании внеклеточного матрикса в условиях нормального и патологического ремоделирования [63].

ИГХ-анализ может быть дополнен визуализацией с использованием хромогенных (DAB) или флуоресцентных меток, причём последний подход особенно полезен при одновременной оценке нескольких маркеров (например, коллаген I + MMP-1, коллаген III + TIMP-2), участвующих в деградации и ремоделировании внеклеточного матрикса [63, 52].

Дополнительно применяются биохимические методы количественного анализа содержания коллагена, включая спектрофотометрическую и колориметрическую оценку гидроксипролина — одного из ключевых аминокислотных компонентов коллагеновой структуры. Такие методы особенно информативны при динамическом отслеживании регенеративных процессов, а также при сравнении эффективности различных лечебных воздействий [43, 50].

Измерение уровня гидроксипролина в тканевых супернатантах или биоптатах используется как косвенный маркер суммарного коллагенового синтеза. Для изолированного анализа распределения отдельных типов коллагена также применяются процедуры энзимного или кислотного экстрагирования с последующим иммуноблоттингом и ВЕСТЕРН-анализом специфических коллагеновых цепей [43].

Наряду с локализованными тканевыми исследованиями, перспективным направлением является применение фибросканов и оптической когерентной томографии для оценки плотности и упорядоченности коллагеновых волокон *in vivo* в динамике, что может стать

основой неинвазивного мониторинга заживления после хирургического вмешательства или инфекционного разрушения тканей [50, 108].

Для достоверной и комплексной оценки коллагена в тканях необходимо использовать взаимодополняющее сочетание гистологических, морфометрических и молекулярных методов, каждый из которых предоставляет уникальную информацию о состоянии и динамике изменений внеклеточного матрикса.

1.5. Выбор перевязочных материалов и сравнительная оценка их эффективности

1.5.1. Современные перевязочные материалы: классификация и характеристика

Одним из важнейших факторов успешного ведения ран, в особенности осложненных инфекцией или хроническим воспалением, является грамотный выбор перевязочных материалов, основывающийся на клинικο-морфологических характеристиках самой раны, ее текущей фазе заживления, а также наличии осложняющих факторов (значительная экссудация, инфицирование, ишемия, несостоятельность грануляционной ткани).

Современные раневые покрытия выполняют не только механическую функцию, но и становятся активными агентами, воздействующими на клеточную среду, внеклеточный матрикс и микроциркуляцию в области повреждения [45].

Концепция «активной повязки», оказывающей не только защитную, но и терапевтическую функцию, впервые начала активно разрабатываться в 1960-х годах после публикаций George D. Winter, который в 1962 году экспериментально доказал важность влажной среды для заживления ран. Его работа («Formation of the scab and the rate of epithelialization of superficial wound in the skin of the young domestic pig») стала основой для создания новых повязочных систем, направленных на поддержку влажной среды [139].

Дальнейшее развитие идей влажного заживления привело к созданию новых классов перевязочных материалов — от полиуретановых пленок до биополимеров, основанных на коллагене и гиалуроновой кислоте.

Современные перевязочные средства классифицируются по типу основного материала, механизму действия и характеру лечебного воздействия. На сегодняшний день наибольшее клиническое значение имеют следующие группы: гидрогелевые, сорбционные, антисептические, гидроколлоидные, пленочные и биологически активные повязки. Каждая категория имеет как преимущества, так и ограничения, обуславливающие выбор в зависимости от клинической ситуации.

Гидрогелевые материалы характеризуются высокой водной насыщенностью и способностью поддерживать оптимальную влажную среду в зоне раневого дефекта. Они эффективно стимулируют аутолитическое очищение, уменьшают болевой синдром и позволяют достичь активной эпителизации, особенно у пациентов с сухими некротическими ранами и ожогами. Исследования последних лет, включая рандомизированное контролируемое исследование Huang, W. et al. (2020), подтверждают, что использование гидрогелевых материалов снижает риск инфицирования, ускоряет очищение и улучшает показатели заживления по сравнению с традиционными марлевыми повязками [29]. Зарубежные аналоги, такие как Acti Form Cool, продемонстрировали высокую эффективность в контролируемых клинических условиях, однако отечественные гидрогелевые повязки, например продукция «Апполо», обладают схожими свойствами при существенно меньших затратах [69].

Сорбционные материалы разработаны для ран с выраженной экссудацией. В ряде статей отмечается, что альгинатные повязки, созданные на основе солей альгиновой кислоты, не только абсорбируют патологический экссудат, но и формируют биологически активную среду, способствующую пролиферации клеток [138]. Первые медицинские альгинатные повязки стали применяться с конца 1980-х годов после исследований Thomas S. (1985–

1989), выявивших их уникальную способность ускорять грануляцию [18, 34]. С тех пор множество клинических испытаний, как, например, мета-анализ [141], подтвердили высокую эффективность альгинатных повязок при трофических язвах [34]. Такие материалы, как «Sorbast», отличающиеся высокой сорбционной емкостью и биоактивностью, успешно применяются при трофических язвах и пролежнях. Отечественные аналоги, например повязки «Колетекс-ДС» или продукция компании «Герофарм», демонстрируют удовлетворительные результаты по сорбции и скорости формирования грануляций в рамках российской клинической практики [126].

Широко применяются к лечению инфицированных ран благодаря содержанию бактерицидных компонентов (серебра, йода, хлоргексидина). Повязки типа Aquasel Ag обеспечивают продолжительное антисептическое действие и эффективны против широкого спектра патогенов [138]. Бактерицидные повязки, содержащие серебро, начали активно разрабатываться в 1990-х годах на волне растущей антибиотикорезистентности и впервые продемонстрировали эффективность против MRSA, согласно исследованиям Chen S. и др. (2024) [56]. Наряду с ними, все большее внимание уделяется отечественным антисептическим перевязочным материалам с ионами серебра или хлоргексидином, разработанных с учетом потребностей отечественного здравоохранения. Их эффективность подтверждена экспериментальными и малыми клиническими исследованиями [77]. Особого внимания заслуживают материалы, содержащие ионы серебра, обладающие выраженным антимикробным действием, включая активность против MRSA и multiresistant *Pseudomonasspp.* [38, 117].

Биологически активные повязки

Данная группа представляет собой передовые перевязочные средства, модифицированные регенеративно-активными биополимерами: коллагеном, гиалуроновой кислотой и факторами роста. Идея применения коллагенсодержащих матриц возникла в 1990-х годах после клинических

испытаний, проводимых Westreich M.J. et al., продемонстрировавших ускоренное формирование зрелых грануляций при использовании матриц на основе коллагена [86]. Позднее, в 2015–2021 годах, молекулярные исследования показали, что коллаген может выступать как матрица для миграции и пролиферации фибробластов [46]. Они активно стимулируют регенерацию тканей, ангиогенез и восстановление структуры внеклеточного матрикса. Такие материалы, как Collagen Dressing или Biobrane, широко применяются при хронических язвах и ожогах. Российские разработчики, включая «Нанолек», предлагают коллагеновые покрытия, способные конкурировать с зарубежными аналогами и обеспечивать стимулирующий эффект на уровне фибробластной активности и формирования зрелого коллагена [66].

Параллельно активно применяются гидрогелевые перевязки, обладающие сорбционными и регенеративно-стимулирующими свойствами. Такие материалы эффективно поддерживают влажную среду в области раны, обеспечивают отведение некротического экссудата и создают неблагоприятные условия для размножения анаэробной и аэробной микрофлоры (Таблица 1) [26]. При использовании подобного подхода в клинических условиях наблюдалось сокращение воспалительного периода, более быстрый переход к стадии очищения и эпителизации, а также статистически значимое снижение количества патогенных микроорганизмов. Также в исследовании Cheng, H. et al. (Acta Biomaterialia, 2021) было доказано, что комбинированные повязки с регенеративным потенциалом ускоряют заживление ран на 32% по сравнению с контролем [121].

Перевязочные материалы последнего поколения также могут влиять на биофизические параметры раны, включая pH, уровень кислорода, степень ионизации и концентрацию биомаркеров воспаления. Это делает возможным комплексное воздействие на микробиом инфицированной ткани. Данные концепции легли в основу создания "умных" повязок, способных в реальном

времени отслеживать параметры воспаления — данный подход активно апробируется в клиниках Германии и Японии с 2019 года [120].

На основании данных литературного анализа можно заключить, что динамическое микробиологическое наблюдение в сочетании с применением инновационных перевязочных и антибактериальных средств имеет решающее значение в клиническом управлении хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области [45].

Таблица 1 – Качество стандартизации. Технологические параметры производства не всегда соответствуют международным протоколам GMP (good manufacturing practice)

Тип перевязочного материала	Характеристика	Основные преимущества	Основные недостатки	Примеры
Гидрогелевые	Состоят из водополимерных матриц, удерживающих влагу. Поддерживают влажную среду в ране, способствуют аутолитическому очищению.	- Поддержание влажности. Уменьшение боли. Препятствуют образованию струпа	- Низкая абсорбционная способность — не подходят для сильно экссудующих ран	Hydrogel (зарубежный), "Апполо" (отечественный)
Сорбционные (альгинатные, пеноматериалы)	Поглощают избыточный экссудат, создают гелевую среду на ране. Используются для сильно экссудующих ран.	- Высокая абсорбционная способность. Быстрое очищение ран. Стимулируют грануляцию	- Требуют частой смены. Повышенная стоимость по сравнению с традиционными средствами	Alginate dressing (зарубежный), Альгинаты "Герофарм" (отечественные)
Антисептические	Содержат антибактериальные вещества (серебро, йод, хлоргексидин). Помогают бороться с инфекцией.	- Эффективны при инфицированных ранах. Предотвращают бактериальные осложнения. Пролонгированное действие	- Высокая стоимость. Возможность развития резистентности у бактерий	Aquacel Ag (зарубежный), серебросодержащие повязки "Нанолек" (отечественные)
Гидроколлоидные	Состоят из частиц, способных поглощать экссудат и	- Образуют герметичный барьер. Мягкое и	- Не подходят для сильно инфицированных ран.	Duoderm (зарубежный),

Тип перевязочного материала	Характеристика	Основные преимущества	Основные недостатки	Примеры
	образовывать гель. Используются для лечения поверхностных и умеренно экссудирующих ран.	безболезненное снятие. Стимулируют эпителизацию	Риск мацерации тканей вокруг раны	"Гидрокол" (отечественный)
Пленочные	Прозрачные повязки из полиуретана, не пропускают воду и бактерии, но воздухопроницаемы.	- Легкость наблюдения за раной. Создают барьер от бактерий. Подходят для закрытия мелких ран	- Низкая абсорбционная способность. Не подходят для глубоких или экссудирующих ран	Tegaderm (зарубежный), "Биогез" (отечественный)
Биологически активные	Включают компоненты, стимулирующие регенерацию: коллаген, гиалуроновую кислоту, факторы роста.	- Стимулируют заживление сложных и хронических ран. регенерацию тканей	- Высокая стоимость. Ограниченные возможности применения в острой фазе воспаления	Collagen Dressing (зарубежный), повязки на основе коллагена "Нанолек" (отечественные)
Гемостатические	Содержат вещества, способствующие свертыванию крови (хитозан, коагулянты). Используются для остановки кровотечения.	- Быстрое гемостатическое действие. Способствуют образованию защитного барьера	- Не подходят для длительного использования. Возможны аллергические реакции	Celox (зарубежный), хитозановые повязки "Хитозан-М" (отечественные)

1.5.2. Факторы, влияющие на эффективность применения перевязочных материалов

Эффективность применения перевязочных материалов при лечении ран определяется не только их физико-химическими характеристиками, но и способностью модулировать ключевые механизмы заживления, включая противомикробную защиту, поддержку адекватной влажности, а также стимуляцию клеточной регенерации и ремоделирования внеклеточного матрикса. Особенно актуально учитывать эти параметры при лечении сложных хронических и инфицированных ран, таких как при остеомиелите, где нарушены процессы заживления, ухудшена васкуляризация и затруднен ремоделирующий этап [85].

Выделяют три группы факторов, наиболее значимо влияющих на клиническую эффективность современных перевязочных средств: биосовместимость, устойчивость к микробной колонизации и способность стимулировать репаративные и тканевые процессы.

Биосовместимость как основа комплаентности тканей. Одной из основных характеристик эффективного перевязочного средства является его биосовместимость — способность материала взаимодействовать с тканями без индуцирования неблагоприятных реакций, таких как воспаление, аллергия или токсическое раздражение. Биосовместимые материалы не нарушают локальный иммунный гомеостаз, не ингибируют пролиферативную активность фибробластов и не замедляют эпителизацию.

Наивысшей степенью биосовместимости обладают материалы природного происхождения — коллагеновые, хитозановые, альгинатные повязки, широко применяемые в клинической практике и активно исследуемые в научной среде. Коллаген-фибронектиновые гидрогели, импрегнированные остеоиндуктивными молекулами (например, BMP-2), демонстрируют способность ускорять восстановление костной ткани, не вызывая реакции отторжения [7].

Синтетические изделия, такие как полиуретановые или пленочные повязки, обладают низкой биорезорбцией и в ряде случаев могут способствовать перегреву

и мацерации кожи вследствие ограниченной воздухопроницаемости. Это особенно существенно при инфицированных или плохо дренируемых ранах, где необходим свободный выход экссудата. Некоторые из этих материалов вызывают местные кожные реакции, особенно при длительном непрерывном применении [15].

Устойчивость к микробной контаминации: антимикробный потенциал перевязочных средств.

Профилактика и контроль инфицирования раневой поверхности являются ключевыми клиническими задачами при лечении хронических и плохо заживающих ран. Поверхностная и глубинная бактериальная колонизация (включая образование биопленок) препятствует переходу раны в фазу регенерации и значительно увеличивает риск хронизации воспаления. Особенно это характерно для ран при остеомиелите, часто колонизированных устойчивыми к антибиотикам штаммами, такими как MRSA или *Ps.aeruginosae*.

В связи с этим активное применение находят перевязочные материалы с антисептическими добавками — ионами серебра, хлоргексидином, йодом, а также их наноструктурированными формами. Серебросодержащие повязки, такие как Aquasel Ag, проявляют устойчивую противомикробную активность, при этом обладают низкой цитотоксичностью. Их длительное действие снижает бактериальную нагрузку и предотвращает прогрессирование воспалительного процесса.

Российские аналоги на основе хитозана и коллоидного серебра, в частности препараты «Наносепт» и «Наносеребро», демонстрируют сопоставимую эффективность при анализе *in vitro* и в маломасштабных клинических исследованиях. Биоцидные свойства поддерживаются в течение длительного времени, а комбинация с сорбционными компонентами обеспечивает удаление токсинов микробного происхождения [100].

Отдельного внимания заслуживают альгинатные и комбинированные повязки, обладающие не только высокой влагоудерживающей способностью, но и антимикробной активностью за счет своих компонентов (например, ионного

кальция и натрия). Они особенно применимы при инфицированных и активно экссудующих ранах [141].

Не менее значимым фактором является способность перевязочного материала оказывать воздействие на клетки макро- и микросреды, стимулировать неоангиогенез, эпителизацию, миграцию фибробластов и синтез внеклеточного матрикса. Биологически активные повязки нового поколения, включающие коллаген, гиалуроновую кислоту или факторы роста, становятся неотъемлемой частью комплексного подхода в лечении сложных и инфекционно-воспалительных ран.

Коллаген, как известно, служит основой внеклеточного каркаса, поэтому его локальное введение способствует ускоренному формированию грануляционной ткани и регенерации опорных структур [12]. Современные коллагеновые повязки отечественного производства показывают обнадеживающие результаты в клинической практике и сопоставимы по эффективности с зарубежными аналогами [6].

Перспективным направлением является использование биоразлагаемых перевязочных материалов, способных медленно высвобождать антибиотики или ростовые факторы непосредственно в зоне воспаления. Такие технологии позволяют проводить направленную терапию в условиях остеомиелита, сочетая санацию очага инфекции с одновременным запуском репаративных механизмов [85].

Результаты современных клинических наблюдений подтверждают, что наиболее эффективными при лечении хронического остеомиелита являются комбинированные перевязочные средства, сочетающие антимикробное и регенеративное действие. Так, многослойные повязки с серебром и коллагеном обеспечивают не только борьбу с инфекцией, но и стимулируют формирование зрелой соединительной ткани и костного матрикса [76, 84].

Комплексное воздействие на воспалительный процесс, микрофлору и восстановительные звенья позволяет существенно повысить эффективность

терапии остеомиелита, сократить длительность лечения и снизить риск хронического течения.

Данный обзор литературы отражает современное состояние клинических и научных представлений о патогенезе, диагностике и лечении хронического остеомиелита челюстно-лицевой области. Проведённый анализ отечественных и зарубежных источников показал, что несмотря на значительный прогресс в разработке терапевтических стратегий, данное заболевание остаётся крайне актуальной междисциплинарной проблемой. Высокая устойчивость патогенной микрофлоры, наличие полимикробных и биопленкоассоциированных инфекций, выраженные иммунные нарушения и органические поражения кости создают серьёзные препятствия для успешной и быстрой реабилитации пациентов.

Современные исследования подчёркивают, что ключевыми аспектами эффективного лечения выступают точная микробиологическая диагностика с применением ПЦР и NGS-технологий, персонализированный подбор антибиотикотерапии, а также комплексный подход, сочетающий микрохирургическое вмешательство, иммунотерапию и применение биоматериалов с остео- и антимикробными свойствами. Молекулярные методы и морфометрическая гистологическая оценка репаративных процессов, в том числе с акцентом на динамику коллагеновых структур, вносят существенный вклад в оценку эффективности лечения на тканевом уровне.

Особое внимание заслуживает внедрение высокотехнологичной ультразвуковой и доплерографической визуализации, позволяющей в режиме реального времени контролировать морфологическое и гемодинамическое состояние тканей, оценивать фазу воспаления и качество репаративной реакции. В то же время высокая частота рецидивов, отсутствие унифицированных клинических алгоритмов, а также ограниченная доказательная база для ряда новых методов лечения, например, использование локальной терапии с применением биоактивных перевязочных материалов, требуют дальнейшего научного переосмысления и стандартизации лечебных подходов.

Отсутствие единых регламентов, недостаток многоцентровых рандомизированных исследований и согласованных протоколов в лечении пациентов с ХОЧЛО указывают на противоположность подходов в разных учреждениях и странах, что подчеркивает актуальность разработки и внедрения собственных терапевтических моделей, основанных на современных технологиях, биомаркеров ремоделирования и индивидуальных анатомо-функциональных характеристиках пациента. В рассматриваемом контексте особую перспективу представляет систематизация и научное обоснование применения многоуровневого диагностико-лечебного алгоритма, включающего морфологическую оценку матрикса, микробиомную характеристику инфекции, а также мониторинг эффективности на всех этапах лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика клинического материала

В настоящем исследовании проанализированы результаты лечения и динамического наблюдения 45 пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области в возрасте от 18 до 75 лет. Все пациенты были информированы о целях исследования и дали свое письменное согласие на применение перевязочных материалов.

Пациенты были распределены на три группы, каждая из которых получала специфическое лечение, основанное на выбранных перевязочных материалах. В первую группу вошли 15 пациентов, лечение которым проводили с использованием перевязочного материала на основе 5% йодоформа. Во вторую группу вошли 15 пациентов, лечение которым проводили с использованием лекарственной композицией на основе альгината натрия и метронидазола, диметилсульфоксида. Третья группа пациентов состояла из 15 пациентов, лечение которым проводили с использованием материалов, содержащих альгинат натрия, диметилсульфоксид, азотнокислое серебро и гидрокарбонат натрия (Рисунок 1).

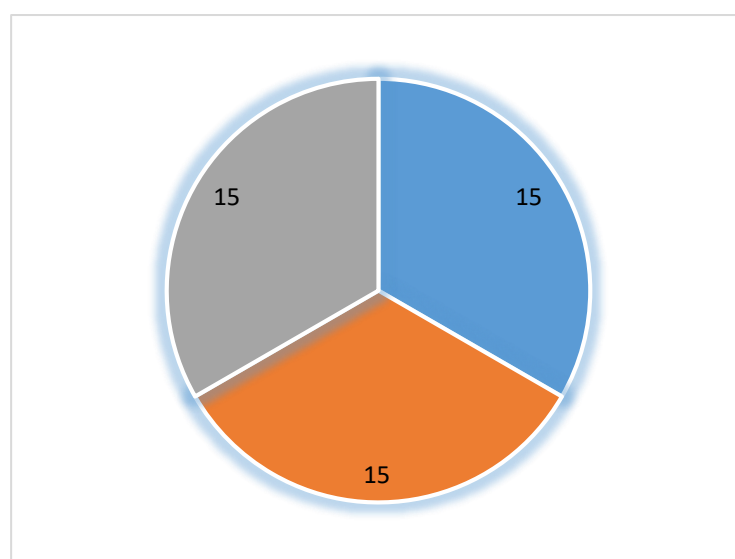


Рисунок 1 – Группы пациентов

Нерандомизированное проспективное исследование с параллельными группами; распределение материалов — по стандартизированному клиническому алгоритму

Группы были сформированы на основании критерия наличия хронического остеомиелита, что обеспечивало однородность в отношении основного заболевания и сопутствующих факторов. По охвату наблюдение было сплошным, по времени наблюдения — текущим, а по виду — непосредственным.

Из общего числа пациентов 29 (64,4%) составляли мужчины, а 16 (35,6%) — женщины (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Пол исследуемых

Средний возраст пациентов составил ± 42 года, с диапазоном от 18 до 75 лет.

Критерии включения и исключения

1. Возраст 18–75 лет.
2. Подтверждённый хронический остеомиелит челюстно-лицевой области (клиника + визуализация: рентген/КЛКТ/УЗИ $\pm$ интраоперационные данные; длительность процесса >4 недель/наличие свищей, секвестров, инфильтрата).

3. Готовность к стандартному мониторингу: УЗИ/доплер, количественные посевы (1-е и 10-е сутки), гистохимия (SiriusRed) при отсутствии противопоказаний.
4. Возможность проведения унифицированной системной терапии (стартовый цефтриаксон с последующей коррекцией) и ежедневных перевязок; отказ от ГБО/NPWT в 10-дневном окне наблюдения.
5. Гемодинамически стабильное состояние, отсутствие признаков системного сепсиса и необходимости экстренной реоперации в ближайшие 10 суток.
6. Подписанное информированное согласие; комплаентность (согласие на визиты/процедуры).
7. Сопутствующие заболевания допустимы при стабильной компенсации (СД, АГ и др.).

2.2. Клинические исследования

При обследовании пациентов с хроническим остеомиелитом были изучены жалобы, данные анамнеза заболевания, включая причины возникновения, течение и продолжительность заболевания до обращения в медицинское учреждение. Также учитывались результаты амбулаторного лечения, если таковое проводилось, начальная локализация и распространенность остеомиелита.

Обращали внимание на наличие сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания сердечнососудистой системы, гипертоническая болезнь, а также патологии легких и почек. Эти факторы могут существенно влиять на течение и исход заболевания. Учет пола и возраста пациентов, а также условий труда, также был важен для дальнейшего анализа.

Общее состояние пациентов оценивали на основании частоты пульса, величины артериального давления, температуры тела и лабораторных анализов крови и мочи. Особое внимание уделяли признакам интоксикации и общему состоянию здоровья.

Системная терапия была унифицирована для всех пациентов и не различалась в зависимости от группы. В качестве стартовой терапии назначали

эмпирическую антибиотикотерапию цефтриаксоном в дозе 1 г парентерально 1 раз в сутки в течение 5 дней с последующей коррекцией по результатам микробиологического исследования и антибиотикограммы. В качестве сопутствующей терапии применяли пробиотиклинекс по 1 капсуле 3 раза в сутки в течение 5 дней, анальгетик НПВП кеторолак — по 1 таблетке 2 раза в сутки (при необходимости парентерально 30 мг) до 5 дней, антигистаминный препарат тавегил (клемастин) по 1 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, а также гастропротекторомепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней. Перевязки проводились ежедневно в течение 10 дней: раневую поверхность промывали стерильным 0,9% раствором NaCl; агрессивные спиртосодержащие антисептики не применялись, при необходимости использовались водные антисептики, совместимые с исследуемыми перевязочными материалами, в соответствии с локальным протоколом. Местная терапия соответствовала принадлежности к группе: I — перевязочный материал на основе 5% йодоформа; II — композиция на основе альгината натрия и метронидазола; III — материалы с альгинатом натрия, диметилсульфоксидом, азотнокислым серебром и углекислым натрием. Гипербарическая оксигенация (ГБО) и отрицательное давление в ране (ОДР) в рамках данного протокола не применялись и упоминаются во введении как потенциальные методы лечения, не входившие в задачи настоящего исследования.

Местному статусу также придавалось большое значение: оценивали локализация, площадь поражения, консистенция воспалительного инфильтрата, наличие болезненности, степени поражения окружающих мягких тканей, нарушения функции и вовлечение периферических лимфатических узлов в воспалительный процесс.

Во время оперативного лечения фиксировались локализация и распространенность остеомиелита, количество гнойного отделяемого, наличие некротических изменений и отеков.

Динамику процесса заживления раны оценивали по срокам очищения раны от некротических тканей, появлению грануляций и краевой эпителизации. Также

проводили расчет площади раны и скорости заживления по установленным формулам.

2.3. Принципы и объём оперативных вмешательств при хроническом остеомиелите челюстно-лицевой области

Хирургическую тактику определяли клиническим вариантом хронического остеомиелита и состоянием окружающих тканей. Тактика была направлена на радикальную санацию инфекционного очага с восстановлением адекватного дренажа и жизнеспособности тканей. При наличии дефектов на реконструкцию. При «классическом» течении без критических сегментарных костных потерь выполняли санационные вмешательства в объёме секвестрэктомии, некрэктомии и иссечения свищевых ходов с ревизией и расширением полостей, декортикацией/фрезерованием склерозированных участков до «кровооточающей» кости (симптом «кровоавой росы») и удалением несостоятельных остеосинтетических конструкций при их вовлечении в инфекционный процесс. Критериями достаточности санации служили визуально-тактильные признаки жизнеспособности тканей, капиллярное кровотечение срезов, отсутствие гноя и некротических масс по стенкам полостей. Дренирование формировали широко, с обеспечением капиллярного оттока из глубины; рану закрывали первично, отсроченно-первично либо оставляли частично открытой при необходимости продолжения локальной санации. Интраоперационно осуществляли забор материала (секвестры, костная стружка, стенка полости, гнойное содержимое) для микробиологического исследования с определением чувствительности к антимикробным препаратам и для гистологической верификации.

При остеомиелите, сопровождающемся дефектами (мягкотканными, костными или комбинированными), стратегию строили по принципу «санация в первую очередь — реконструкция по показаниям», одномоментно либо этапно в зависимости от объёма поражения, выраженности воспаления, постлучевых изменений и состояния реципиентного сосудистого русла. Выбор

реконструктивного вмешательства определяли локализацией и размером дефекта, качеством окружающих тканей и функциональными задачами: применяли местные и регионарные лоскуты при ограниченных дефектах либо реваскуляризированные лоскуты при обширных и постлучевых поражениях для восстановления надёжного мягкотканного покрытия. Костную реконструкцию (аутокостные трансплантаты, направленная костная регенерация, индивидуальные пластины/шины) выполняли после купирования активной инфекции при наличии благоприятных местных условий. При риске обструкции дыхательных путей, больших объёмах вмешательства или необходимости защиты микроанастомозов обеспечивали безопасность дыхательных путей (в т.ч. трахеостомией) по клиническим показаниям.

2.4. Методика применения турунд с 5% йодоформом

Изделие представляло собой ленту/полоску из марлевой или трикотажной основы, пропитанную 5% йодоформом (СНІЗ) (Рисунок 3); предназначалось для одноразового применения.

Антисептический эффект реализовался, за счёт медленного высвобождения йодсодержащих компонентов, активных в отношении смешанной (в т.ч. анаэробной) флоры, характерной для гнойно-воспалительных процессов челюстно-лицевой области.

Методика применения соответствовала единому протоколу перевязок. После эвакуации экссудата и туалета раны стерильным 0,9% раствором NaCl, турунду укладывали по принципу «loosefill» без избыточной компрессии, с обязательным выводом наружного «хвоста» для безопасного удаления; глубину и направление укладки контролировали зондированием. Смену турунд осуществляли каждые 24–48 часов в зависимости от объёма экссудации или ранее при признаках смещения/ухудшения дренирования.

В нашей работе йодоформные турунды применяли в группе 1 как средство ранней санации и интракавитарного дренирования.



Рисунок 3 – Йодоформная турунда

2.5. Методика применения салфеток «Колетекс-М» (салфетки)

Во второй группе настоящего исследования для местной санации и ведения осложнённых ран у пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области применяли композиционный перевязочный материал «Колетекс-М». Изделие относится к лечебному текстилю с иммобилизованными активными компонентами и допущено к медицинскому применению: регистрационное удостоверение Министерства здравоохранения РФ № 77.01.12.939.Т.0043501.0 от 13.01.2000 г.

«Колетекс-М» представляет собой текстильную основу, на которую нанесены метронидазол, идиметилсульфоксидим мобилизованные в матрице натрия альгината (Рисунок 4). Комбинация обеспечивала пролонгированное высвобождение действующих веществ в очаг, активность в отношении типичных анаэробно-аэробных ассоциаций, потенцирование локального проникновения за счёт димексида, поддержание влажной среды и сорбцию экссудата. Текстиль хорошо драпировался, не распадается в ране, что снижает травматичность смен повязок и способствует формированию грануляций.

Форма применения включала аппликацию салфеток на поверхностные и умеренно глубокие дефекты, а при наличии полостей, туннелей или свищевых ходов из салфетки нарезали узкие полоски либо сворачивали её в мягкую турунду

для интракавитарного дренирования. После эвакуации содержимого и туалета раны стерильным 0,9% раствором NaCl или совместимым водным антисептиком материал накладывали рабочей стороной с плотным прилеганием к дну и краям дефекта, фиксировали вторичной повязкой и поддерживали во влажном состоянии за счёт раневого отделяемого либо путём периодического смачивания наружной поверхности без снятия. При турундировании укладку выполняли по принципу «loosefill» без избыточной компрессии, с обязательным выводом наружного хвоста для безопасного удаления; глубину и направление контролировали зондированием.

Смену перевязочного материала проводили каждые 24–48 часов в зависимости от объёма экссудации и клинической динамики. Все изделия применяли как стерильные одноразовые; использование допускалось только при целостной стерилизационной барьерной системе и в пределах срока годности. Такой подход обеспечивал снижение микробной нагрузки и объёма экссудата, уменьшение отёка и болезненности, формирование зрелого грануляционного ложа и стабильную краевую эпителизацию; при интракавитарном применении достигались равномерный капиллярный дренаж из глубины и профилактика преждевременного поверхностного закрытия при сохраняющейся глубокой полости.



Рисунок 4 – ПМ Колетекс-М

2.6. Методика применения салфеток «Колетекс-ДС» (салфетки и турунды)

В рамках настоящего исследования при лечении осложнённого раневого процесса у больных с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области в клиническом протоколе ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» применили для санации и дренирования глубоких, туннельных и свищевых ран зарегистрированный перевязочный материал нового поколения «Колетекс-ДС». Изделие разработано совместно с ООО «Колетекс» (НИОКР), защищено патентом РФ на изобретение № 230578 от 21.06.2024 и имеет регистрационное удостоверение Росздравнадзора № РЗН 2024/24274 от 23.12.2024 (ТУ 21.20.24-029-58223785-2023, класс потенциального риска 3) (Рисунок 5).

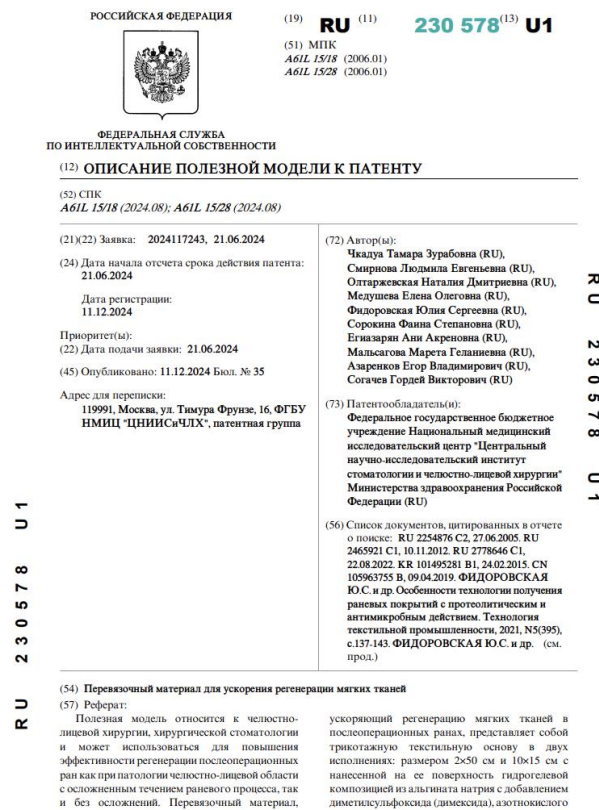


Рисунок 5 – РУ и Патент

«Колетекс-ДС» представляет собой трикотажную текстильную основу с нанесённой на рабочую (более тёмную) сторону гидрогелевой композицией альгината натрия с добавлением диметилсульфоксида (димексида) и азотнокислого серебра (Рисунок 6). Текстильная основа защищала раневую поверхность от внешних воздействий, препятствовала высыханию и сорбировала экссудат, а активный слой обеспечивал поддержание влажной среды, пролонгированную локальную антимикробную активность (ионы Ag^+) и потенцирование проникновения в очаг за счёт ДМСО. Форма выпуска — салфетка 6×15 см для аппликации и лента 2×50 см, которую при необходимости использовали в виде свернутых турунд (горе) для тампонирования полостей, туннелей и свищевых ходов.

Методика применения соответствовала инструкции по медицинскому изделию и единому центровому протоколу перевязок. После эвакуации содержимого и туалета раны стерильным 0,9% раствором NaCl , изделие накладывали рабочей (гидрогелевой) стороной с плотным прилеганием по всей поверхности дефекта. При использовании на наружных ранах рабочую сторону предварительно увлажняли физиологическим раствором, повязку фиксировали и поддерживали влажной; увлажнение обеспечивалось за счёт раневого отделяемого либо периодического смачивания наружной поверхности без снятия 3–4 раза в сутки. Для интракавитарного дренирования ленту 2×50 см сворачивали в мягкую турунду и заполняли ход по принципу «loosefill» без избыточной компрессии, обязательно оставляя наружный «хвост» для безопасного удаления; глубину и направление укладки контролировали зондированием и/или по данным УЗ-навигации. Смена изделия выполнялась не реже 1 раза в 24–48 часов в зависимости от объёма экссудации. Все изделия — стерильные, одноразовые; применение допускалось только при сохранении целостности стерилизационной барьерной системы и в пределах срока годности.



Рисунок 6 – ПМ Колетекс ДС

2.7. Ультразвуковое исследование

Ультразвуковую диагностику проводили всем пациентам в день поступления на многофункциональном ультразвуковом аппарате **MyLabTwice** (Италия; регистрационное удостоверение № ФСЗ 2011/09712 от 10.02.2017 г., бессрочно) с использованием линейного высокочастотного датчика 10–18 МГц и стандартизированных пресетов для поверхностных тканей и сосудов (Рисунок 7). Оценивали структуру мягких тканей в области патологического очага, размеры дефекта и параметры локальной гемодинамики. Исследование позволяло детально визуализировать воспалительно-изменённые и интактные участки, уточнять границы поражения, выявлять полости, скопления жидкости/гноя, а также оценивать выраженность отёка и инфильтрации. Размер дефекта фиксировали с применением калибровочных функций аппарата по максимальным поперечным и продольным размерам (Рисунок 9).

Оценку гемодинамики выполняли в режимах цветового и энергетического доплера с последующим импульсно-волновым спектральным анализом. Локализацией измерений служили перифокальные артериолы в зоне воспалительного инфильтрата и дренирующие вены той же зоны; индекс

резистентности (RI) рассчитывали только для артериального русла. Для каждого пациента в каждой зоне регистрировали три последовательных спектра, по каждому определяли пик систолической скорости (PSV) и конечную диастолическую скорость (EDV), после чего вычисляли RI по формуле $RI = (PSV - EDV)/PSV$; итоговое значение для зоны получали усреднением трёх измерений. В дренирующих венах оценивали фазность и скорость венозного оттока (без расчёта RI).



Рисунок 7 – Пациент перед проведением УЗ-исследования

Для оценки межнаблюдательной вариабельности индекса резистентности (RI) (Рисунок 8) выполняли дублированные измерения двумя независимыми специалистами ультразвуковой диагностики в тот же визит на одном и том же артериальном микрососудистом сегменте (перифокальные артериолы зоны воспалительного инфильтрата). Каждый оператор регистрировал три последовательных спектра с усреднением по трём сердечным циклам; итоговое значение RI для оператора рассчитывали как среднее из трёх измерений.

Настройки аппаратуры были стандартизованы: линейный датчик 10–18 МГц, пресет для поверхностных сосудов, угол инсонации $\leq 60^\circ$ (с коррекцией по оси кровотока), ширина спектрального окна 2–3 мм, минимально допустимый wall-filter (≤ 50 Гц), оптимизированный PRF без aliasing, минимальное давление датчиком. Порядок операторов рандомизировали; каждый был не осведомлен результатами другого. Межнаблюдательную надёжность оценивали с помощью коэффициента внутриклассовой корреляции ICC(2,1) (двухфакторная модель случайных эффектов, абсолютное согласие, одиночные измерения) с расчётом 95% доверительных интервалов. Дополнительно вычисляли внутриобъектный коэффициент вариации wCV (%) по формуле $wCV = (SD_{within} / Mean) \times 100$, где $SD_{within} = SD_{diff} / \sqrt{2}$, SD_{diff} — стандартное отклонение межоператорных разностей RI, Mean — среднее из двух операторов. Согласие между наблюдателями анализировали методом Бланда—Альтмана для пар средних значений RI (по оператору): определяли систематическое смещение (bias) и пределы согласия ($bias \pm 1,96 \times SD_{diff}$) с предварительной проверкой нормальности распределения разностей (Шапиро—Уилк); при отклонении от нормальности применяли бутстрэп-оценку доверительных интервалов. Интерпретацию ICC принимали следующей: $<0,50$ — низкая, $0,50–0,75$ — умеренная, $0,75–0,90$ — хорошая, $>0,90$ — отличная согласованность. Анализ выполняли на подвыборке не менее 30 сосудистых сегментов; статистические расчёты — в R (пакеты psych/irr) или Statistica/SPSS (Рисунок 8).

Клиническую интерпретацию RI в контексте воспаления мягких тканей выполняли с учётом формы спектра и клинических данных: снижение RI расценивали как признак уменьшения дистального сосудистого сопротивления и относительного усиления диастолического кровотока (реактивная вазодилатация/гиперемия), тогда как повышение RI — как отражение вазоспазма и/или отёка с ростом интерстициального давления и экстравазальной компрессией микроциркуляции (увеличение сосудистого сопротивления).

Повторное ультразвуковое исследование проводилось после курса ежедневных перевязок на протяжении 10 дней, с анализом тех же параметров



2.8. Микробиологическое исследование

Микробиологическое исследование проводили с целью оценки видового и количественного состава микробиоты раневой поверхности и динамики бактериальной нагрузки на фоне лечения. Перед забором материала рану очищали от поверхностных загрязнений и экссудата стерильным 0,9% раствором NaCl с щадящим механическим туалетом; выдерживали паузу 2–5 минут для минимизации эффекта разбавления. Забор выполняли по методике Levine: стерильный тампон-зонд (Рисунок 11, 12) с полистироловым наконечником прижимали к жизнеспособному участку дна раны и, создавая умеренное давление для экспрессии тканевой жидкости, вращательными движениями собирали материал в пределах стандартизированной площади 1 см² с использованием стерильного планиметрического шаблона (Рисунок 13). Для количественной оценки тампон немедленно помещали в пробирку с 1,0 мл стерильного физиологического раствора/фосфатного буфера (элюирование). Для аэробной и факультативно-анаэробной микрофлоры использовали транспортную среду Amies (при необходимости — с углём); для исследования на облигатные анаэробы применяли специализированные анаэробные транспортные системы (например, Port-A-Cul) с герметизацией и исключением доступа кислорода. Пробы доставляли в лабораторию в кратчайшие сроки, в течение 30 минут и не позднее 2 часов. Результаты, касающиеся анаэробной флоры, интерпретировались только при документированном соблюдении анаэробных условий на всех этапах забора, транспортировки и культивирования.

В лаборатории материал с тампона подвергали элюированию во взвеси (vortex 30 секунд) с последующим приготовлением десятикратных серийных разведений (10^{-1} – 10^{-4}) в стерильном буфере. Из каждого выбранного разведения по 0,1 мл вносили на поверхность соответствующих питательных сред с равномерным распределением стерильным шпателем Дригальского или посредством спирального засевателя; «перемешивание в чашке» не применялось. Для аэробов и факультативных анаэробов использовали кровяной агар (5% овечья

кровь) и агар МакКонки; по клиническим показаниям дополнительно выполняли посев на цетримидный агар (селективно для *Pseudomonas aeruginosa*) и хромогенные среды для детекции MRSA, а при подозрении на грибковую природу — на агар Сабуро. Для выделения облигатных анаэробов применяли агар Шедлера/Brucella Blood Agar, инкубацию проводили в анаэроостате/анаэробной банке с генераторами газа (GasPak) и контролем анаэробнозиса по индикатору (резазурин). Аэробные чашки инкубировали при 35–37 °C (первичная оценка через 18–24 часа, окончательная — до 48 часов; для требовательных штаммов кровяной агар выдерживали в 5% CO₂), анаэробные — при 35–37 °C в течение 48–96 часов. Учёт количественных посевов осуществляли на чашках с 30–300 колониями; при превышении диапазона выбирали ближайшее пригодное разведение.

Количественную бактериальную нагрузку выражали в КОЕ/см² с пересчётом по формуле $\text{КОЕ/см}^2 = N \times DF \times (V_{\text{элюата}}/V_{\text{посева}})/A$, где *N* — число колоний на чашке, *DF* — коэффициент разведения, *V*_{элюата} = 1,0 мл, *V*_{посева} = 0,1 мл, *A* = 1 см²; при указанной схеме расчёта $\text{КОЕ/см}^2 = N \times DF \times 10$. Нижний предел обнаружения составлял примерно 10 КОЕ/см² (одна колония при посеве 0,1 мл неразбавленного элюата), а нижний предел количественного учёта — около 300 КОЕ/см² (30 колоний на чашке). В ситуациях, когда стандартизованная планиметрия или количественный посев были невозможны, использовали полуколичественную четырёхуровневую шкалу роста (1+–4+) с последующей оценкой динамики либо фиксировали изменение суммарной бактериальной нагрузки в Δlog₁₀ КОЕ/см² между визитами.

Идентификацию возбудителей начинали с окраски по Граму и оценки морфологии колоний, далее проводили видовую верификацию методом MALDI-TOF MS (например, Bruker Biotyper/VITEK MS) с интерпретацией результатов по порогам, рекомендованным производителем; при отсутствии MALDI-TOF применяли валидированные биохимические тест-системы (API, VITEK 2 GN/GP и др.). Определение антимикробной чувствительности выполняли в соответствии с актуальными руководствами EUCAST/CLSI:

диско-диффузионным методом на агаре Мюллер–Хинтона (с необходимыми добавками для требовательных микроорганизмов) с категоризацией S/I/R и/или методом минимальных подавляющих концентраций (бульонная микроразведённая панель либо градиент-диффузионные полоски) (Рисунок 10). Для клинически значимых анаэробов МИК определяли по CLSI M11/EUCAST с использованием соответствующих условий культивирования. Антибиотиковые панели формировали с учётом предполагаемого спектра возбудителей и локальной антибиотикорезистентности. Ежедневно осуществлялся внутренний контроль качества процедур идентификации и АЧТ с применением стандартных штаммов ATCC (*S. aureus* 25923/29213, *E. coli* 25922, *P. aeruginosa* 27853, *E. faecalis* 29212; для анаэробов — *Bacteroides fragilis* 25285 и др.); результаты, выходящие за допустимые диапазоны, служили основанием для повторного тестирования и расследования причин несоответствий.

Повторный забор материала проводили на 10-е сутки тем же стандартизованным методом, в том числе с сохранением планиметрии 1 см², объёма элюирования и схемы разведений, а также идентичного набора питательных сред и инкубационных условий. Сопоставление первичных и повторных посевов позволило оценить клиническую динамику по изменению суммарной бактериальной нагрузки (включая $\Delta \log_{10}$ КОЕ/см² или переход между полуколичественными категориями), по трансформации состава клинически значимых патогенов и по изменениям их профилей чувствительности к антибиотикам (Рисунок 14). Утверждения о полной элиминации полирезистентных штаммов не формулировались без подтверждения молекулярными методами и/или пролонгированного наблюдения.

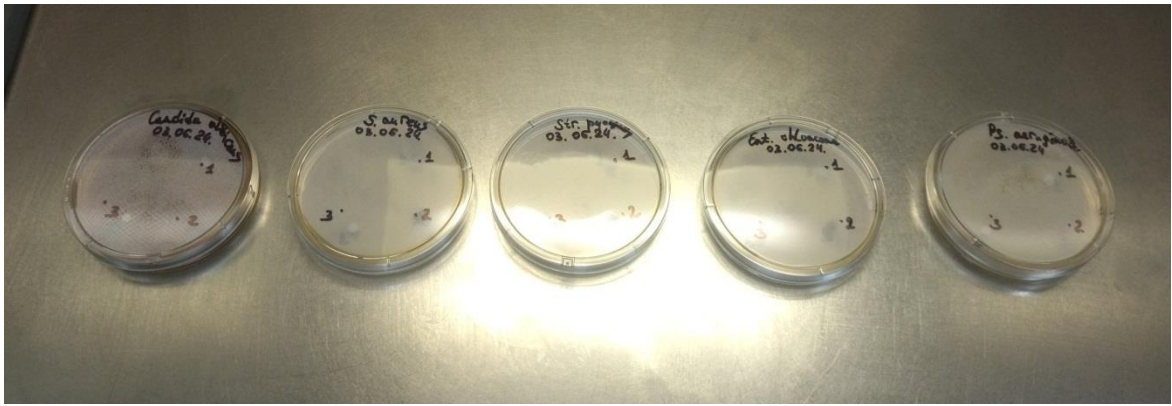


Рисунок 10 – Чашки Петри с микроорганизмами

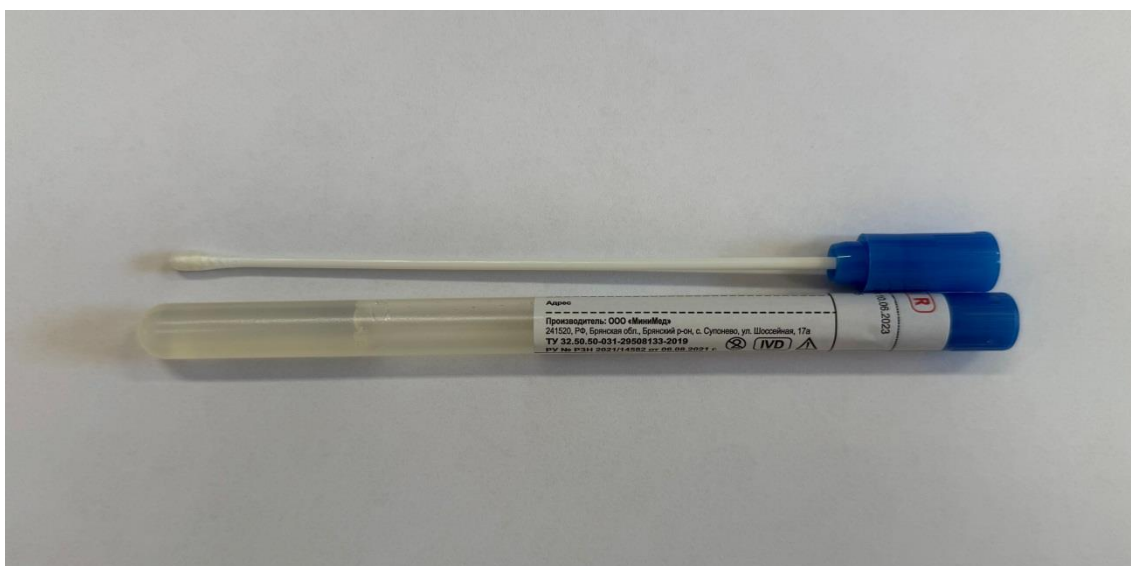


Рисунок 11 – Тампон-зонд с транспортной средой Эймса (вид спереди)



Рисунок 12 – Тампон-зонд с транспортной средой Эймса (вид сзади)



Рисунок 13 – Тампон-зонд в среде Эймса с биоматериалом

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии»
119991, Москва, ул. Тимур Фрунзе, 16

Лаборатория микробиологии
Протокол

исследований материала на микрофлору и чувствительность к антимикотикам

Дата поступления материала	_____
ФИО	_____
Возраст	_____
№ истории болезни	_____
Отделение	РЧЛХиПХ
Исследуемый материал	Мазок со слизистой оболочки полости рта
Диагноз:	Состояние после остеонекроза верхней челюсти

Анализ № 38

Культуральные исследования

Выделенная микрофлора:	кол-во	Единица измерения	Референсные значения
Candida stellatoides	10 ³	КОЕ/тампон	10 ²
Staphylococcus spp. КНС*	10 ²	КОЕ/тампон	10 ⁴

*КНС-коагулазо-негативный стафилококк
При обнаружении роста нормальной и условно-патогенной микрофлоры в низком титре и не имеющей диагностического значения, определение чувствительности к антибиотикам/бактериофагам не проводится.

Чувствительность к антимикотикам

№ п/п	Антимикотики	Результат исследования Candida stellatoides
1	Клотримазол	S
2	Амфотерицин	S
3	Итраконазол	I
4	Нистатин	I
5	Флюконазол	S
6	Кетоконазол	S
7	Вориконазол	S

S- чувствит. R-устойчив.

При обнаружении роста нормальной и условно-патогенной микрофлоры в низком титре и не имеющей диагностического значения, определение чувствительности к антибиотикам/бактериофагам не проводится.

Результаты исследований не являются диагнозом, необходима консультация специалиста.

Дата выдачи: _____

Врач-бактериолог _____

Заместитель директора по фундаментальным, прикладным и лабораторным исследованиям, заведующий лабораторией микробиологии, к.б.н. _____

Спиридонов И.И.
Владимирская О.С.

Рисунок 14 – Пример микробиологического протокола исследования

2.9. Гистохимическое исследование

Гистохимическое исследование проводили для оценки ремоделирования внеклеточного матрикса с фокусом на формирование зрелого коллагена I типа и динамическое уменьшение содержания незрелого коллагена III типа как маркеров интенсивности и качества регенерации тканей и эффективности лечения.

Биопсийный материал получали на 1-е и 10-е сутки после оперативного вмешательства; из каждого образца изготавливали парафиновые срезы толщиной 5 мкм (на пациента анализировали 2–3 среза с разных уровней блока для снижения систематической ошибки) (Рисунок 15).



Рисунок 15 – Биопсийный материал

Окрашивание выполняли реактивом Picro Sirius Red (Sirius Red, connectivetissue stain) строго по инструкции производителя с унификацией этапов депарафинизации и гидратации; для визуализации коллагеновых волокон использовали поляризационный микроскоп с перекрёстными поляризаторами, что обеспечивает дифференциальную биорефрентность: утолщённые волокна коллагена I типа визуализируются в красно-оранжевых тонах, тонкие волокна коллагена III типа — в зелёных.

Морфологическую оценку проводили при увеличении объектива $\times 40$ в поляризованном свете, выполняя цифровую фотодокументацию в неизменяемых условиях (стандартизированные настройки экспозиции, баланса белого, усиления

и освещённости, единый формат файлов TIFF). Для каждого среза случайной систематической выборкой анализировали 5–10 неперекрывающихся полей зрения, избегая краевых зон, явных артефактов, обширных некрозов и просветов сосудов; области интереса (ROI) задавали по единому правилу (перифокальные зоны грануляционной ткани), масштаб в Image J калибровали по микрометрической линейке.

Количественный морфометрический анализ выполняли в программе (Рисунки 16, 17) Image J 1.46 (NIH): после коррекции фона и фиксации единого пайплайна сегментации применяли либо пороговую сегментацию в цветовом пространстве HSB (инструмент Color Threshold) с верифицированными диапазонами оттенков для красно-оранжевых (коллаген I) и зелёных (коллаген III) тонов, либо алгоритм разложения цветов (Color Deconvolution, вектор Sirius Red) с последующей бинаризацией.

Для каждого поля вычисляли долю площади пикселей, соответствующих коллагену I (красно-оранжевые) и коллагену III (зелёные), в пределах ROI; на их основе рассчитывали интегральные метрики: отношение I/III (площадь красных к площади зелёных пикселей) и индекс доли зрелого коллагена $I/(I+III)$. Для каждого пациента получали усреднённые значения по трём срезам и по полям каждого среза, обеспечивая сопоставимость между временными точками. Для оценки воспроизводимости два независимых наблюдателя, ослеплённые к времени забора и клинической информации, проводили полный цикл сегментации на идентичном наборе изображений; межнаблюдательную согласованность оценивали коэффициентом внутриклассовой корреляции ICC (двухфакторная модель случайных эффектов, абсолютное согласие; для усреднённых метрик — ICC(2,k)) с расчётом 95% доверительных интервалов; дополнительно выполняли анализ Бланда—Альтмана.

При наличии возможности валидации на подвыборке (не менее 10 пациентов) проводили иммуногистохимическое окрашивание с антителами к COL1A1 и COL3A1, сопоставляя полученные показатели с поляризационными метриками (коэффициенты корреляции Пирсона/Спирмена).

Статистическую обработку цифровых данных выполняли в Statistica 10.0 (Windows 11): проверку нормальности — по W-критерию Шапиро—Уилка; сравнение между 1-ми и 10-ми сутками — парным t-критерием Стьюдента при нормальном распределении или критерием Уилкоксона при его отклонении; уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

```
import os
from PIL import Image
import tkinter as tk
from tkinter import filedialog

# Отключаем ограничение на количество пикселей
Image.MAX_IMAGE_PIXELS = None

def main():
    root = tk.Tk()
    root.withdraw()

    try:
        image_path = filedialog.askopenfilename(
            title="Выберите изображение",
            filetypes=[
                ("Изображения", "*.jpg *.jpeg *.png *.bmp *.gif *.tif *.tiff")
            ]
        )

        if not image_path:
            print("Файл не выбран.")
            input("Нажмите Enter для выхода...")
            return

        file_name = os.path.basename(image_path)
        im = Image.open(image_path)
        pixels = im.load()
        x, y = im.size

        red_pix = 0
        green_pix = 0
        total_pix = 0

        for i in range(x):
            for j in range(y):
                r, g, b = pixels[i, j][:3]

                total_pix += 1

                # Условие для красных оттенков:
                # R достаточно высокий и превышает G и B
                if r > 100 and r > g and r > b:
                    red_pix += 1

                # Условие для зеленых оттенков:
                # G достаточно высокий и превышает R и B
                elif g > 100 and g > r and g > b:
                    green_pix += 1

        print(f"Анализируемое изображение: {file_name}")
        print(f"Общее количество пикселей: {total_pix}")
        print(f"Красных пикселей: {red_pix}")
        print(f"Зеленых пикселей: {green_pix}")
        print(f"Процент красных: {round(red_pix / total_pix * 100, 3)}%")
        print(f"Процент зеленых: {round(green_pix / total_pix * 100, 3)}%")
    except Exception as e:
        print(f"Произошла ошибка: {e}")

    input("Нажмите Enter для выхода...")

if __name__ == "__main__":
    main()
```

Рисунок 16 — Код программы, считающей пиксели

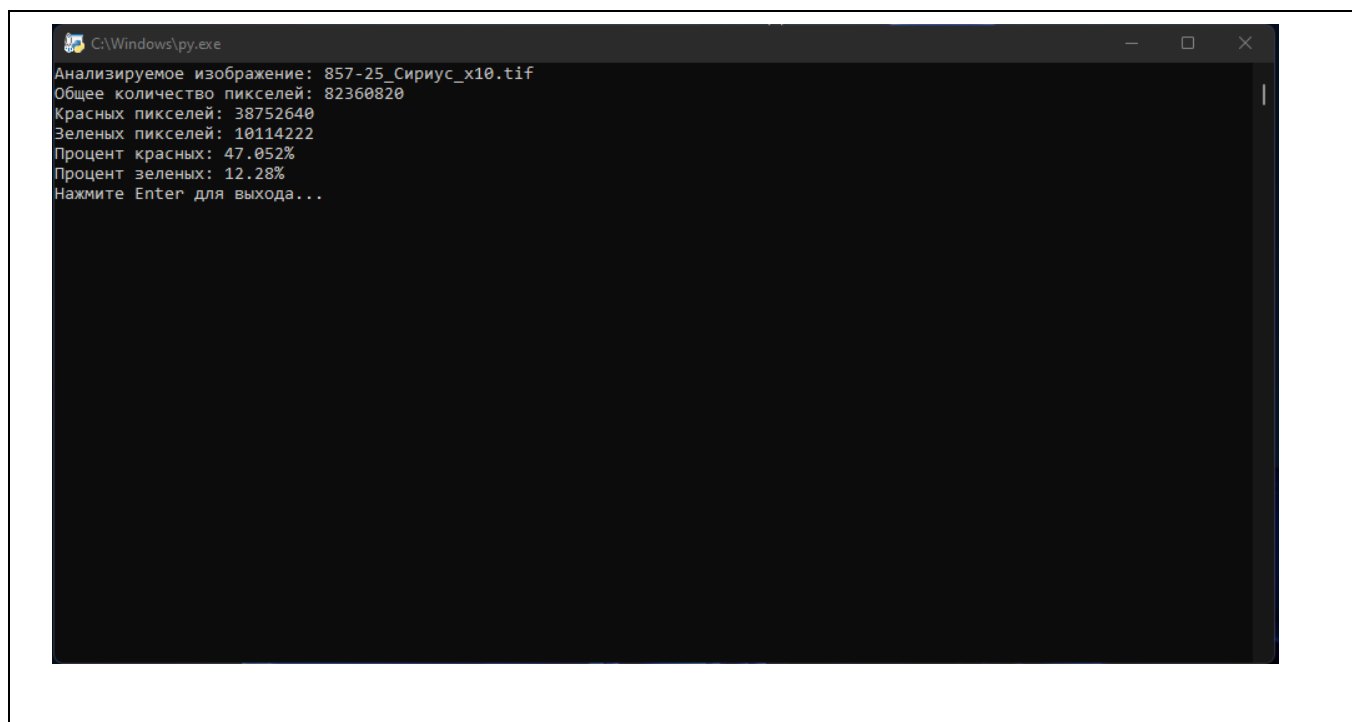


Рисунок 17 – Пример результата подсчета

2.10. Определение скорости эпителизации

Для отслеживания динамики эпителизации раневой поверхности применялся метод, разработанный Л.Н. Поповой в 1942 году.

Его суть заключается в серийном определении площади раневого дефекта: исходные размеры фиксировали до начала терапии, а затем повторяли измерения в процессе лечения.

Площадь дефекта (S , см²) определяли планиметрически по контуру в В-режиме УЗИ; при невозможности определения контура использовали эллиптическую аппроксимацию по максимальным продольному (L) и поперечному (W) размерам: $S \approx \pi \cdot (L/2) \cdot (W/2)$.

Для количественной оценки динамики использовались две метрики с однозначными единицами измерения:

Абсолютная скорость уменьшения площади, см²/сут: $v_{\text{см}^2/\text{сут}} = (S_0 - S_t) / t$

Относительная скорость уменьшения площади, %/сут: $v_{\%/\text{сут}} = [(S_0 - S_t) / S_0] \times 100 / t$,

где S_0 — исходная площадь (при первичном осмотре), S_t — площадь на момент t -х суток; t — количество суток между измерениями (в данном исследовании $t = 10$). Дополнительно рассчитывали суммарное относительное уменьшение площади к моменту t : $\Delta\% = [(S_0 - S_t) / S_0] \times 100$. Положительные значения v и $\Delta\%$ соответствуют уменьшению площади, отрицательные — её увеличению.

Измерение площади раневой поверхности выполняли следующим образом: стерильную полиэтиленовую пленку прикладывали непосредственно к поверхности раны и на ней аккуратно обводили контуры поражения. После этого полученное изображение переносили на миллиметровую бумагу, где подсчитывали количество квадратных миллиметров, приходящихся на пределы отмеченного контура.

Такой способ позволял объективно оценивать изменения размеров дефекта в динамике и определять темп эпителизации в единицу времени.

2.11. Статистическая обработка материала и оценка достоверности полученных данных

В предклинической части была проведена сравнительная оценка антимикробной и антимикотической активности трёх перевязочных материалов (ПМ) в условиях *invitro*: 1) бинт марлевый йодоформный; 2) ПМ с фурагином и альгинатомнатрия (гидрогелевая матрица); 3) ПМ из гидрогеля с димексидом и нитратом серебра. В качестве контроля использовали марлевый бинт, однократно пропитанный 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата (1 мл на образец). Все образцы готовили в асептических условиях и стандартизировали по диаметру 5 мм.

Антимикробную активность оценивали диско-диффузионным методом по зонам задержки роста на триптико-соевом агаре (для *S. aureus*, *Enterobacter cloacae*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*) и на агаре Сабуро (для *Candida albicans*). Инокулом составлял 1×10^5 КОЕ/мл, равномерно распределённый по

поверхности агара. Образцы ПМ укладывали на агаризированную поверхность; инкубацию проводили при 37 ± 1 °C (бактерии) и 30 ± 1 °C (*C. albicans*). Учет результатов осуществляли на 2–8-е сутки с измерением диаметров зон подавления роста.

2.12. Фотометрический метод обследования

В дополнение к визуальному осмотру каждому пациенту проводилось фотометрическое исследование. В рамках этого этапа выполнялись фотографии лица в прямой проекции, с улыбкой и без, а также снимки с использованием ретрактора в центральной окклюзии. Кроме того, осуществлялась фотосъемка профиля (с обеих сторон) как с улыбкой, так и без нее, а также фотографии под углом 3/4 справа и слева в обоих вариантах мимики.

Дополнительно фиксировали состояние полости рта: делали фронтальные и боковые (левая и правая стороны) снимки в окклюзионном положении, а также отдельные фотографии верхнего и нижнего зубных дуг.

Для макросъемки внутри рта применялась камера Canon 650D (Canon, Япония), а для портретных снимков — Canon 90D (Canon, Япония). Рекомендуемые параметры фотосъемки приведены в таблице 2.

Таблица 2 — Рекомендуемые параметры фотосъемки пациентов

Параметр	Портретные фотографии	Внутриротовые фотографии
ISO	400	200
Вспышка	1/1	1/1; 1/8
Выдержка (“f”)	125	125
Баланс белого (Kelvin)	5560	5560
Размер снимка	Large “L”	Large “L”

2.13. Статистический анализ

Статистический анализ проводили в Statistica 10.0 (TIBCO) и R 4.x: нормальность — Шапиро–Уилк; описательная статистика — Me [Q1–Q3]; межгрупповые сравнения — Краскела–Уоллиса с поправкой Holm; биномиальные

— χ^2 /Фишера; внутригрупповые — Уилкоксона; линейная модель с ковариатой для остаточной площади (ANCOVA); эффект-сайзы и 95% ДИ.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Причины и особенности течения хронического остеомиелита челюстно-лицевой области

Под нашим наблюдением находились 45 пациентов с клинико-инструментально подтверждённым хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области.

Типичными жалобами при поступлении были локальная боль и отёк, гиперемия и инфильтрация мягких тканей, ограничение открывания рта, затруднение жевания и речи, наличие свищей с гнойным отделяемым и неприятным запахом, участки оголения кости, дефекты и деформации челюстно-лицевой области.

У 70% пациентов хронический остеомиелит развился на фоне ранее перенесенных травм или хирургических вмешательств, что существенно способствовало развитию инфекционного процесса. У оставшихся 30% случаев остеомиелит возник на фоне нейротрофических нарушений (Рисунок 18).

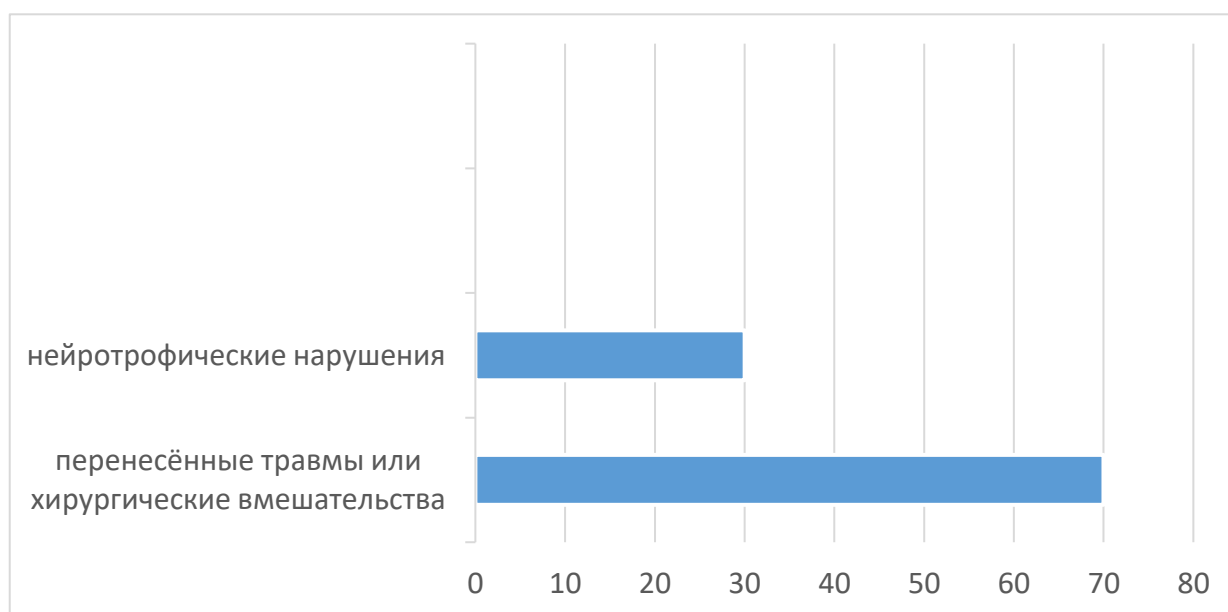


Рисунок 18 – Этиология остеомиелита

В настоящем исследовании основную часть выборки составили лица трудоспособного возраста (55%), что подчеркивает социальную значимость проблемы лечения хронического остеомиелита челюстно-лицевой области. Чаще всего остеомиелит наблюдали у пациентов в возрасте от 30 до 39 лет – 30 случаев (29%), а также в группе 40-49 лет – 27 случаев (26%).

В распределении больных по полу между тремя группами существенных различий не было зафиксировано. В первой группе, было 10 мужчин (66,7%) и 5 женщин (33,3%). Во второй, было 8 мужчин (53,3%) и 7 женщин (46,7%). В третьей группе, было 11 мужчин (73,3%) и 4 женщины (26,7%) (Рисунок 19).

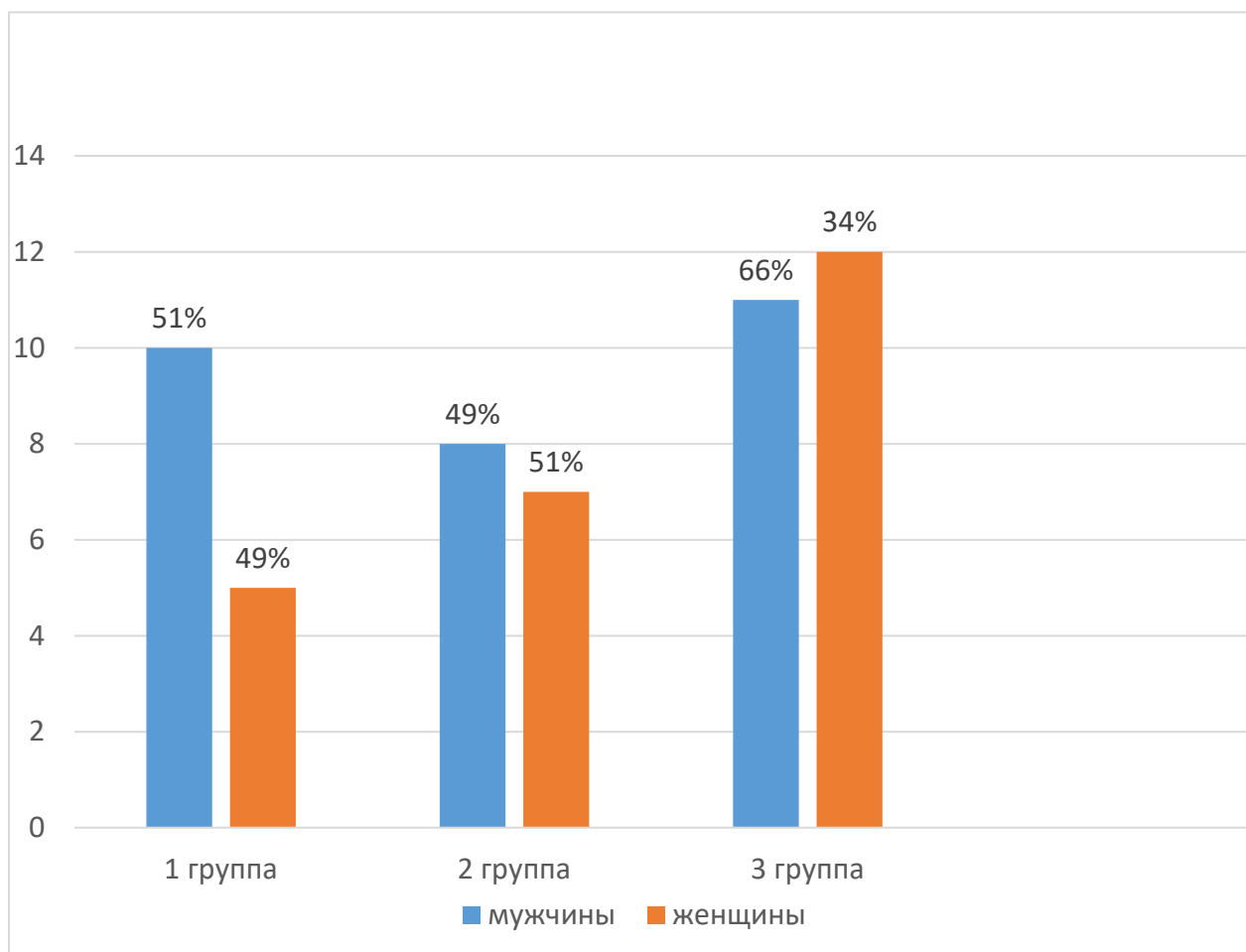


Рисунок 19 – Локализация воспалительного процесса в 1,2, 3 группах

Социальный состав больных оказался разнообразным. Наибольшее количество составили рабочие (65% наблюдений), далее следуют служащие (15%) и пенсионеры (20%).

Данные соотношения подчеркивают важность адресного подхода к лечению и необходимую адаптацию методов лечения для различных социальных групп.

При сравнительном анализе пациентов по локализации воспалительного процесса в первой группе было зарегистрировано 3 случая (20,0%) остеомиелита челюстно-лицевой области с локализацией на нижней челюсти, 8 случаев (53,3%) — на верхней челюсти и 4 случая (26,7%) — на других участках. Во второй группе остеомиелит на нижней челюсти наблюдался у 4 больных (26,7%), на верхней челюсти — у 6 (40,0%), на других участках — у 5 (33,3%). В третьей группе было зарегистрировано 5 случаев (33,3%) остеомиелита челюстно-лицевой области с локализацией на нижней челюсти, 6 случаев (40,0%) — на верхней челюсти и 4 случая (26,7%) — на других участках (Рисунок 20).

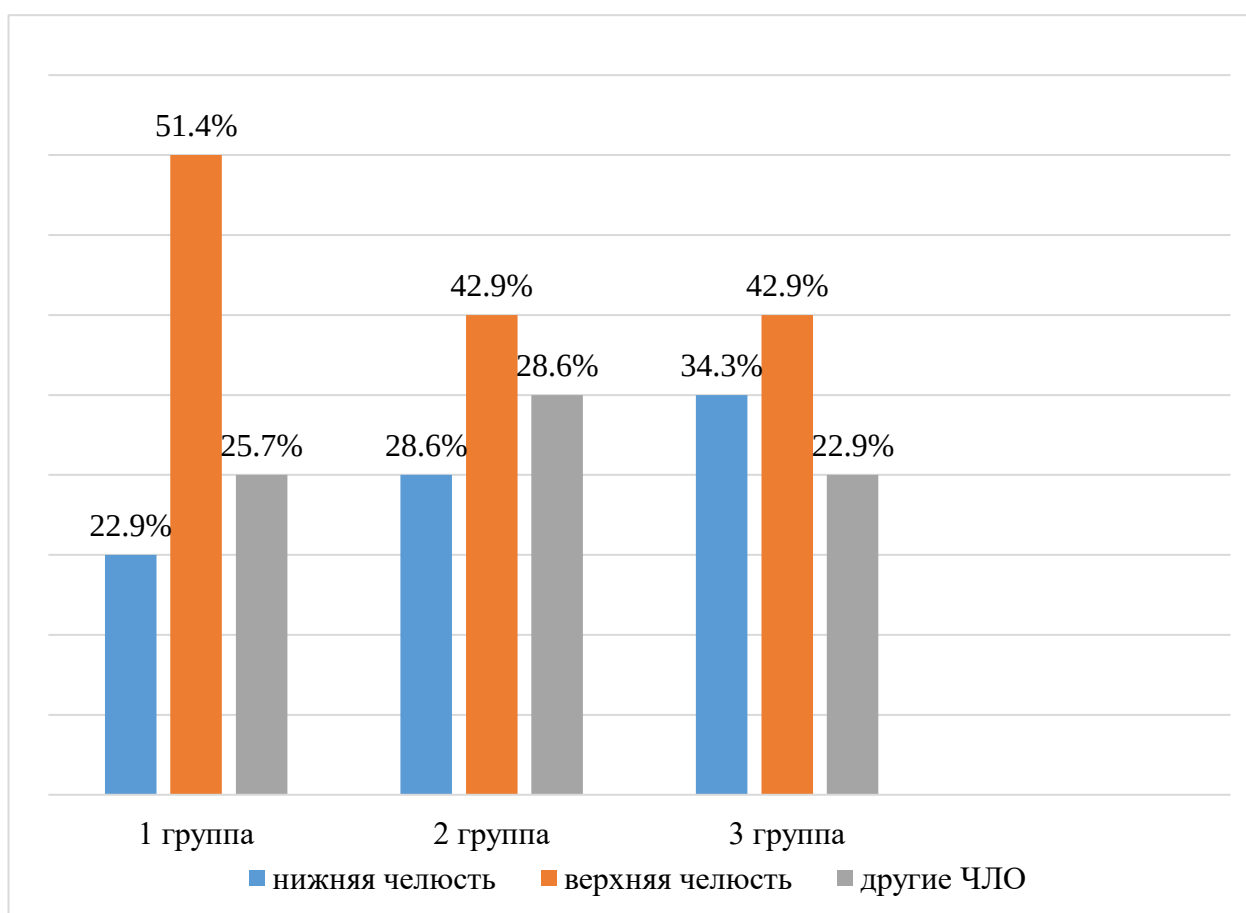


Рисунок 20 – Сравнительный анализ пациентов по локализации воспалительного процесса в группах

Большинство пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области поступили на стационарное лечение от трех до десяти месяцев после начала заболевания. Существенных различий по срокам госпитализации между тремя группами не наблюдалось.

Дополнительными причинами поздней госпитализации были несвоевременное обращение за медицинской помощью, а также самолечение, что также могло отрицательно влиять на течение заболевания (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение пациентов по срокам госпитализации, n (%)

Сроки госпитализации	Группа 1, n=15	Группа 2, n=15	Группа 3, n=15	Всего, n=45
1–5 месяцев	4 (26,7%)	5 (33,3%)	4 (26,7%)	13 (28,9%)
6–10 месяцев	6 (40,0%)	5 (33,3%)	6 (40,0%)	17 (37,8%)
11–15 месяцев	3 (20,0%)	3 (20,0%)	3 (20,0%)	9 (20,0%)
16–20 месяцев	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	3 (6,7%)
≥21 месяца	1 (6,7%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	3 (6,7%)
Итого	15 (100%)	15 (100%)	15 (100%)	45 (100%)

Межгрупповые различия распределения сроков госпитализации незначимы, $p=0,99$; тест — точный критерий Фишера (Монте-Карло) для таблицы 5×3 .

Сопутствующие заболевания существенно отягощают течение хронического остеомиелита. В исследуемой выборке были зарегистрированы следующие сопутствующие заболевания (Таблица 4).

Таблица 4 – Частота сопутствующих заболеваний у пациентов с хроническим остеомиелитомп (%)

Заболевание	Группа 1, n=15	Группа 2, n=15	Группа 3, n=15	Всего, n=45	p*
Ишемическая болезнь сердца	9 (60,0%)	8 (53,3%)	7 (46,7%)	24 (53,3%)	0,882
Артериальная гипертензия	6 (40,0%)	10 (66,7%)	5 (33,3%)	21 (46,7%)	0,368
Сахарный диабет	5 (33,3%)	7 (46,7%)	4 (26,7%)	16 (35,6%)	0,646
Хронические заболевания лёгких	4 (26,7%)	3 (20,0%)	5 (33,3%)	12 (26,7%)	0,779
Болезни суставов	3 (20,0%)	2 (13,3%)	6 (40,0%)	11 (24,4%)	0,306
Онкология	2 (13,3%)	1 (6,7%)	3 (20,0%)	6 (13,3%)	0,606

Проценты рассчитывались внутри группы: $n \text{ диагноза} / 15 \times 100\%$. Один пациент мог иметь >1 сопутствующее заболевание

Первое место в структуре сопутствующих заболеваний принадлежало ишемической болезни сердца: в группе 1, зарегистрировано 9 случаев (60,0%), в группе 2 — 8 случаев (53,3%), а в группе 3 — 7 случаев (46,7%).

Артериальная гипертензия также была распространенной проблемой среди пациентов: 6 (40,0%) в группе 1, 10 (66,7%) в группе 2 и 5 (33,3%) в группе 3. Сахарный диабет встречался у 5 (33,3%) пациентов в группе 1, у 7 (46,7%) в группе 2 и у 4 (26,7%) в группе 3.

Хронические заболевания легких были зарегистрированы у 4 (26,7%) пациентов в группе 1, 3 (20,0%) в группе 2 и 5 (33,3%) в группе 3.

При поступлении пациентов в стационар особое внимание уделялось выраженности местных признаков воспаления. При оценке местного статуса акцентировались на отек, гиперемию, болезненность при пальпации, нарушение функции, наличие флюктуации и распространенность воспалительного процесса. Полученные данные были проанализированы и представлены в таблице.

У больных с хроническим остеомиелитом наиболее часто наблюдали отек, гиперемию и болезненность при пальпации.

Хирургическое лечение носило этапный характер и определялось объёмом поражения и состоянием окружающих тканей. Базовым этапом для всех пациентов являлась радикальная санация очага: выполняли секвестрэктомия, некрэктомия, иссечение свищевых ходов с ревизией и расширением полостей, декорткацию/фрезерование склерозированных участков до признаков «крово́вой росы», при вовлечении — удаление несостоятельных остеосинтетических конструкций. Для предотвращения персистенции инфекции формировали адекватный интраполостной дренаж.

Для восстановления надёжного мягкотканного покрытия и герметизации сообщающихся полостей (ороназальные/орокутанные свищи) применяли местные/ротационные лоскуты при ограниченных дефектах и регионарные/свободные реваскуляризированные лоскуты при обширных и постлучевых поражениях, в том числе кожно-мышечные лоскуты большой

грудной мышцы и свободные перфорантные лоскуты по показаниям. Костная реконструкция (аутокостные трансплантаты, направленная костная регенерация, индивидуальные пластины/шины) как правило выполнялась отсроченно, после купирования активной инфекции и стабилизации мягкотканного покрытия.

3.2. Оценка антимикробной эффективности перевязочных материалов *in vitro*

Исследование поведено в условиях микробиологической лаборатории.

Исследована антимикробная активность 3-х перевязочных материалов, включенных в данное исследование 1) йодоформ, 2) фурагин + альгинат натрия, 3) альгинат натрия–димексид–нитрат серебра.

Среди факторов, влияющих на успех послеоперационной реабилитации пациентов, ключевыми являлись ранняя локальная санация очага, подавление полимикробных биоплёнок и контроль микотической составляющей с обеспечением пролонгированного эффекта без избыточной цитотоксичности. На предклиническом этапе была сопоставлена активность трёх перевязочных материалов, применённых в клинической части.

Йодоформ демонстрировал кратковременный эффект: у *S. aureus* зона задержки роста фиксировалась в первые 24 часа ($9,0 \pm 0,58$ мм), у *E. cloacae*, *S. pyogenes* и *P. aeruginosa* — до 48 часов ($6,0$ – $6,5$ мм). В отношении *C. albicans* минимальная зона ($6,0 \pm 0,11$ мм) отмечалась на 3-и сутки; в последующие сроки подавление роста отсутствовало.

Композиция фурагин + альгинат натрия проявляла антимикробную активность в течение всего периода наблюдения в отношении *S. aureus*, *E. cloacae*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*; наибольшие зоны отмечались у *S. aureus* ($13,5 \pm 0,44 \rightarrow 11,5 \pm 0,43$ мм) и *P. aeruginosa* ($12,0 \pm 0,67 \rightarrow 10,0 \pm 0,82$ мм). Для *C. albicans* регистрировалась лишь минимальная задержка роста на 3-и сутки ($5,5 \pm 0,15$ мм). По сравнению с контролем (0,05% хлоргексидин) активность данного ПМ была

ниже: примерно в 2 раза для *E. cloacae* и *S. pyogenes* и на ~2,6 мм — для *P. aeruginosa*.

Гидрогелевая композиция альгинат натрия–димексид–нитрат серебра демонстрировала устойчивый эффект на протяжении всего периода в отношении всех протестированных штаммов, с максимальной активностью против *C. albicans*: зона подавления роста на 2-е сутки составляла $12,0 \pm 0,67$ мм, на 7-е сутки — $8,0 \pm 0,71$ мм, что превосходило контроль (рис. 3.31). Для *S. aureus*, *E. cloacae*, *S. pyogenes* и *P. aeruginosa* зоны ингибирования оставались стабильными, но уступали 0,05% хлоргексидину, что ожидаемо для диско-диффузионной модели с быстро диффундирующим свободным антисептиком.

In vitro данные показывают: 1) кратковременность эффекта йодоформа, 2) устойчивое антибактериальное действие фурагина в альгинатной матрице при ограниченной активности против *Candida*, 3) широкий спектр и пролонгированную активность композиции альгинат–димексид–нитрат серебра с выраженным антикандида-эффектом (Рисунок 21).

Результаты поведенного исследования послужили основанием для изучения эффективности применения данных перевязочных материалов у пациентов в послеоперационном периоде для проведения местной терапии.

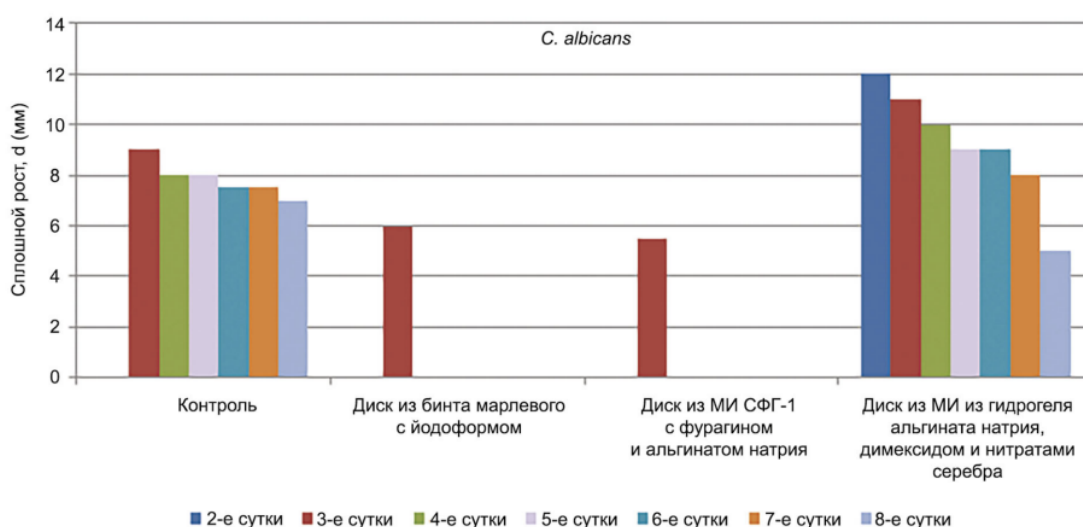


Рисунок 21–Уровень чувствительности *C. albicans* к компонентам перевязочных материалов

3.3. Результаты обследования пациентов

3.3.1. Результаты микробиологического исследования

Для объективизации динамики микробной колонизации применяли: агрегированную метрику нагрузки ($\Delta \log_{10}$ КОЕ/см²), доля стерильных/клинически безопасных посевов к 10-м суткам, видоспецифическую элиминацию из исходно положительных случаев и оценка полимикробности (число таксонов на посев). На старте группы были сопоставимы по частоте ключевых патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Escherichia coli*, *Candida albicans*; $p > 0,05$ по всем позициям; Таблица 5), что позволяет корректно интерпретировать различия в динамике как эффект терапии.

Таблица 5 — Сопоставимость групп по исходной флоре (частота выявления ключевых патогенов на старте), n/N (%)

Таксон (исходно)	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p (Fisher)
<i>Staphylococcus aureus</i>	7/15 (46,7%)	6/15 (40,0%)	7/15 (46,7%)	0,92
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4/15 (26,7%)	4/15 (26,7%)	4/15 (26,7%)	1,00
<i>Enterococcus</i> spp.	5/15 (33,3%)	5/15 (33,3%)	5/15 (33,3%)	1,00
<i>Escherichia coli</i>	4/15 (26,7%)	3/15 (20,0%)	4/15 (26,7%)	0,90
<i>Candida albicans</i>	4/15 (26,7%)	4/15 (26,7%)	4/15 (26,7%)	1,00

Комментарий: исходные группы сопоставимы по основным патогенам ($p > 0,05$).

К 10-м суткам регистрировалось достоверное снижение микробной нагрузки во всех группах (внутригрупповые $p < 0,001$). При этом медианные значения редукции различались между группами (Краскела–Уоллиса, $p < 0,001$): в группе 1 $\Delta \log_{10}$ составила $-2,20$ [$-3,00$; $-1,50$], в группе 2 — $-3,90$ [$-4,20$; $-3,60$], в группе 3 — $-4,90$ [$-5,20$; $-4,60$] (Таблица 6). Парные сравнения с поправкой Holm показали статистически значимые преимущества группы 3 по отношению к группам 2 и 1 ($p < 0,001$ во всех сопоставлениях), а также превосходство группы 2 над группой 1 ($p < 0,001$).

Таблица 6 — Снижение микробной нагрузки к 10-м суткам, $\Delta \log_{10}$ КОЕ/см² (Ме [Q1–Q3])

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p (Fisher)
Стерильные/безопасные посевы, n/N (%)	2/15 (13,3%)	2/15 (13,3%)	9/15 (60,0%)	0,006
Расчёт относительного риска: RR (гр.3 vs гр.1) = 4,50 (95% ДИ 1,16–17,43)				

Доля стерильных/клинически безопасных посевов к 10-м суткам также различалась (Fisher $p=0,006$): в группе 3 стерильность достигнута у 9 из 15 пациентов (60,0%) против 2 из 15 (13,3%) в группах 1 и 2 (Таблица 7). Относительный риск стерильности для группы 3 по сравнению с группой 1 составил 4,50 (95% ДИ 1,16–17,43), что подтверждает клиническую значимость различий.

Таблица 7 — Стерильные/клинически безопасные посевы к 10-м суткам

Показатель	Группа 1, n=15	Группа 2, n=15	Группа 3, n=15	p межгрупп. (Краскела–Уоллиса)
$\Delta \log_{10}$ (10-е – исходно)	–2,20 [–3,00; –1,50]	–3,90 [–4,20; –3,60]	–4,90 [–5,20; –4,60]	<0,001*,*
Примечания:				
— Внутригрупповые (Уилкоксона): все $p<0,001$.				
— Парные сравнения (Holm): * 1 vs 2 $p<0,001$; ** 2 vs 3 $p<0,001$; *** 1 vs 3 $p<0,001$.				

Анализ видоспецифической элиминации (из исходно положительных) показал, что наиболее выраженные межгрупповые различия приходятся на *S. aureus* (Таблица 8): снижение полимикробности³ (7/7; 100%), 83,3% в группе 2 (5/6) и 28,6% в группе 1 (2/7); $p=0,006$. Для *P. aeruginosa* отмечена тенденция к

лучшим результатам в группах 2–3 (по 75,0%) по сравнению с группой 1 (25,0%), однако статистическая значимость не достигнута ($p=0,18$). Для *Enterococcus* spp. и *E. coli* уровни элиминации были высокими в группах 2–3 (100%) и умеренными в группе 1 (80,0% и 50,0% соответственно), при граничной значимости для *E. coli* ($p=0,08$). *C. albicans* элиминировалась у всех исходно положительных пациентов во всех группах.

Таблица 8 — Видоспецифическая элиминация к 10-м суткам (из исходно положительных), n/N (%)

Таксон	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p межгрупп. (Fisher)
<i>S. aureus</i>	2/7 (28,6%)	5/6 (83,3%)	7/7 (100%)	0,006
<i>P. aeruginosa</i>	1/4 (25,0%)	3/4 (75,0%)	3/4 (75,0%)	0,18
<i>Enterococcus</i> spp.	4/5 (80,0%)	5/5 (100%)	5/5 (100%)	0,31
<i>E. coli</i>	2/4 (50,0%)	3/3 (100%)	4/4 (100%)	0,08
<i>C. albicans</i>	4/4 (100%)	4/4 (100%)	4/4 (100%)	1,00

Примечание: формула — «кол-во элиминированных к 10-м суткам» / «исходно положительные».

Полимикробность (число таксонов на посев) достоверно снижалась внутри каждой группы ($p<0,01$) и различалась между группами к 10-м суткам (Краскела–Уоллиса $p<0,001$): медиана составила 2 [1; 3] в группе 1, 1 [1; 2] — в группе 2 и 0 [0; 1] — в группе 3 (Таблица 9). В парных сравнениях (Holm) группа 3 превосходила группы 2 ($p=0,001$) и 1 ($p<0,001$), а группа 2 — группу 1 ($p=0,03$), что косвенно свидетельствует о разрыве устойчивых микробных ассоциаций в сторону моно- или малополимикробных сообществ при использовании многокомпонентной повязки.

Дополнительно оценена доля пациентов, достигших «безопасной нагрузки» ($\leq 1,5 \log_{10}$ КОЕ/см²) к 10-м суткам (Таблица 10). Наивысшие значения зарегистрированы в группе 3 (13/15; 86,7%), промежуточные — в группе 2 (10/15; 66,7%) и минимальные — в группе 1 (4/15; 26,7%); различия значимы (Fisher $p=0,002$).

Таблица 9 — Полимикробность (число таксонов на посев): исход vs 10-е сутки, Me [Q1–Q3]

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р межгрупп. (Краскела–Уоллиса)
Число таксонов, исходно	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,99
Число таксонов, 10-е сутки	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0 [0; 1]	<0,001*,*
Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р межгрупп. (Краскела–Уоллиса)
Число таксонов, исходно	3 [2; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 4]	0,99
Число таксонов, 10-е сутки	2 [1; 3]	1 [1; 2]	0 [0; 1]	<0,001*,*

Внутригруппово (Уилкоксона): $p < 0,01$ для всех. Парные сравнения (Holm): * 1 vs 2 $p = 0,03$; ** 2 vs 3 $p = 0,001$; *** 1 vs 3 $p < 0,001$

Таблица 10 — Доля «безопасной нагрузки» ($\leq 1,5 \log_{10}$ КОЕ/см²) к 10-м суткам

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	р (Fisher)
$\leq 1,5 \log_{10}$ к 10-м суткам, n/N (%)	4/15 (26,7%)	10/15 (66,7%)	13/15 (86,7%)	0,002

Как следует из представленных данных, локальная терапия с использованием многокомпонентного перевязочного материала (альгинат натрия + ДМСО + AgNO₃ + NaHCO₃) ассоциирована с:

максимальной редукцией суммарной микробной нагрузки (медиана $\Delta \log_{10}$ –4,90),

большой долей стерильных/клинически безопасных посевов к 10-м суткам (60,0%),

наиболее выраженной элиминацией *S. aureus*,

существенным снижением полимикробности (до 0 [0; 1]),

наивысшей долей пациентов с «безопасной нагрузкой» (86,7%).

Детальные видоспецифические ряды (Таблицы 5-10) подтверждают сводные результаты и иллюстрируют характер динамики по основным таксонам. В совокупности это свидетельствует о более полной и быстрой санации раневой поверхности при использовании многокомпонентной повязки в ранние сроки

послеоперационного периода по сравнению с йодоформом и композицией альгината натрия и метронидазола.

3.3.2. Результаты гистохимического исследования

Гистохимическую оценку коллагенового матрикса выполняли методом Picro-Sirius Red с анализом в поляризованном свете; количественным показателем служило отношение коллагена I/III (индекс зрелости), рассчитанное по стандартизированному протоколу цифровой морфометрии. На 1-е сутки (после радикальной санации очага и до начала местной терапии) во всех группах наблюдали преобладание тонковолокнистых структур, характерных для коллагена III типа (зелёно-желтая поляризация), при этом исходные значения индекса I/III были сопоставимы (Me: 1,56 [1,53; 1,60] — группа 1; 1,55 [1,50; 1,58] — группа 2; 1,52 [1,48; 1,58] — группа 3; $p=0,27$, критерий Краскела–Уоллиса; Таблица 11).

Таблица 11 — Соотношение коллагена I/III на 1-е и 10-е сутки, Me [Q1–Q3]

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=15)	Различия между группами
I/III, 1-е сутки	1,56 [1,53; 1,60]	1,55 [1,50; 1,58]	1,52 [1,48; 1,58]	$p=0,27$ (Краскела–Уоллиса), н/з
I/III, 10-е сутки	1,48 [1,45; 1,50]	1,46 [1,43; 1,48]	1,96 [1,90; 2,02]	$p<0,001$ (Краскела–Уоллиса)

Внутригрупповые различия (1-е vs 10-е): гр.1 $p<0,01$; гр.2 $p<0,01$; гр.3 $p<0,001$ (Уилкоксона). Парные межгрупповые (10-е сутки, Holm): 1 vs 2 $p=0,41$ (н/з); 2 vs 3 $p<0,001$; 1 vs 3 $p<0,001$.

К 10-м суткам зафиксирована разнонаправленная динамика индекса зрелости между группами. В группе 3 отмечено выраженное увеличение I/III до 1,96 [1,90; 2,02], что статистически превосходило значения в группах 1 и 2 (в группе 1 — 1,48 [1,45; 1,50]; в группе 2 — 1,46 [1,43; 1,48]; $p<0,001$ по Краскела–Уоллиса; попарные сравнения с поправкой Holm: группа 3 против 1 и 2 — $p<0,001$; группа 1 против 2 — $p=0,41$). Внутригрупповые изменения также были значимыми: в группах 1 и 2 индекс умеренно снизился ($p<0,01$ по Уилкоксону), тогда как в группе 3 — достоверно вырос ($p<0,001$), что отражает ускоренный

переход к ремоделирующей фазе у пациентов, получавших многокомпонентный перевязочный материал (альгинат натрия + ДМСО + AgNO₃ + NaHCO₃).

Анализ изменения индекса ($\Delta(I/III) = I/III_{10-e} - I/III_{1-e}$) подтвердил этот тренд: медиана $\Delta(I/III)$ составила $-0,08$ $[-0,10; -0,06]$ в группе 1, $-0,07$ $[-0,09; -0,06]$ в группе 2 и $+0,45$ $[+0,40; +0,49]$ в группе 3 ($p < 0,001$ по Краскела–Уоллиса; попарные сравнения: группа 3 против 1 и 2 — $p < 0,001$; группа 1 против 2 — $p = 0,78$; Таблица 12). Для клинической интерпретации выделен порог «зрелого профиля» матрикса ($I/III \geq 1,85$ на 10-е сутки): он достигнут у 80,0% пациентов группы 3 (12/15), у 13,3% — группы 2 (2/15) и у 6,7% — группы 1 (1/15) ($p < 0,001$, точный критерий Фишера; Таблица 13).

Таблица 12 — Изменение соотношения I/III к 10-м суткам: $\Delta(I/III) = (10-e - 1-e)$, Me [Q1–Q3]

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Различия между группами
$\Delta(I/III)$	$-0,08$ $[-0,10; -0,06]$	$-0,07$ $[-0,09; -0,06]$	$+0,45$ $[+0,40; +0,49]$	$p < 0,001$ (Краскела–Уоллиса)

Парные межгрупповые (Holm): 1 vs 2 $p = 0,78$ (н/з); 2 vs 3 $p < 0,001$; 1 vs 3 $p < 0,001$.

Таблица 13 — Доля пациентов с «зрелым профилем» коллагена ($I/III \geq 1,85$) на 10-е сутки

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Различия между группами
$I/III \geq 1,85$, n/N (%)	1/15 (6,7%)	2/15 (13,3%)	12/15 (80,0%)	$p < 0,001$ (точный Фишера)

Качественно морфологическая картина соответствовала полученной количественной динамике. В группе 3 к 10-м суткам в поляризованном свете преобладали толстые, слабоизвитые и частично ориентированные пучки коллагена I типа (красно-оранжевая поляризация) с формированием более упорядоченной волокнистой архитектуры по периферии дефекта; интерстициальная клеточность и выраженность отёка были ниже. В группах 1 и 2 сохранялось доминирование тонких волокон коллагена III типа с меньшей степенью упорядоченности и признаками незрелости пучков, что соответствует пролонгации пролиферативной фазы и более медленному переходу к фазе ремоделирования.

3.3.3. Результаты ультразвукового исследования

После радикальной санации очага, до начала местной терапии, первичное ультразвуковое обследование в 1 группе выявило, что средние размеры дефекта по данным ультразвуковой визуализации составляли: D1 — 1,3 см, D2 — 4,5 см. Среднее значение индекса резистентности (RI) сосудов составило 0,67. Эхоструктура тканей характеризовалась выраженной неоднородностью, наличием гипозоногенных включений, соответствующих скоплениям жидкости, а также сниженной васкуляризацией.

На 10-е сутки после вмешательства зафиксировано незначительное уменьшение линейных размеров дефекта (D1 — 1,1 см, D2 — 4,2 см). Индекс резистентности уменьшился до 0,62, что может свидетельствовать о сохраняющемся сосудистом спазме и недостаточном уровне восстановления микроциркуляции. При этом структура тканей оставалась неоднородной, сохранялась отёчность, и лишь небольшое уменьшение объёма жидкости указывало на начальную стадию репаративных процессов.

Структура ткани, выраженная неоднородность, гипозоногенные включения, скопления жидкости, снижена васкуляризация, неоднородность сохраняется, частичная регрессия отёка; снижение количества жидкости невыраженное, васкуляризация умеренно снижена (Таблица 14).

Первичное ультразвуковое обследование во 2 группе выявило следующие значения: D1 — 1,2 см, D2 — 4,8 см, индекс резистентности — 0,60. Эхоструктура тканей была менее разнородной по сравнению с группой 1, с участками умеренного отёка и слабой васкуляризации. Через 10 суток зафиксировано уменьшение D1 до 1,0 см и длины до 4,1 см. Индекс RI увеличился до 0,63, что расценивается как положительная сосудистая динамика — умеренное снижение сопротивления сосудов свидетельствует о восстановлении капиллярной перфузии. Структура тканей стала более однородной, с уменьшением участков гипозоногенности и улучшением микроциркуляции (Таблица 15).

Таблица 14 – Показатели УЗ-исследований у пациентов 1 группы

Показатель	Сразу после операции	Через 10 дней после вмешательства
D1 (см)	$\pm 1,3$	$\pm 1,1$
D2 (см)	$\pm 4,5$	$\pm 4,2$
Индекс резистентности (RI)	$\pm 0,67$	$\pm 0,62$
Структура ткани	Выраженная неоднородность; гипоэхогенные включения; скопления жидкости; снижена васкуляризация	Неоднородность сохраняется; частичная регрессия отёка; незначительное снижение количества жидкости; васкуляризация умеренно снижена

Таблица 15 – Показатели УЗ-исследований у пациентов 2 группы

Показатель	Сразу после операции	Через 10 дней после вмешательства
D1 (см)	$\pm 1,2$	$\pm 1,0$
D2 (см)	$\pm 4,8$	$\pm 4,1$
Индекс резистентности (RI)	$\pm 0,60$	$\pm 0,63$
Структура ткани	Умеренно неоднородная; умеренный отёк; слабая васкуляризация	Более однородная структура; уменьшение гипоэхогенных зон; улучшение микроциркуляции

Структура ткани, умеренно неоднородная, умеренный отёк, слабая васкуляризация, более однородная структура, уменьшение гипоэхогенных зон, улучшение микроциркуляции.

До вмешательства у пациентов в 3 группе средние размеры дефекта составляли: D1 — 1,2 см, D2 — 4,6 см, индекс резистентности сосудов — 0,55. Эхоструктура зоны вмешательства была выражено неоднородной, с наличием значительного количества гипоэхогенных включений, умеренным перифокальным отёком и признаками сниженной перфузии. На 10-е сутки после операции зафиксирована наилучшая сосудистая и тканевая динамика среди всех групп: размеры дефекта уменьшились до 0,7 см по D1 и 3,5 см по длине, индекс резистентности увеличился до 0,65, что свидетельствует о выраженном улучшении кровоснабжения на фоне снижения сосудистого тонуса и повышения микрососудистой проницаемости. Эхоструктура тканей нормализовалась — отёк регрессировал, жидкостные включения исчезли, эхогенность тканей по периферии дефекта восстановилась (Таблица 16).

Таблица 16 – Показатели УЗ-исследований у пациентов 3 группы

Показатель	Сразу после операции	Через 10 дней после вмешательства
D1 (см)	$\pm 1,2$	$\pm 0,7$
D2 (см)	$\pm 4,6$	$\pm 3,5$
Индекс резистентности (RI)	$\pm 0,55$	$\pm 0,65$
Структура ткани	Выраженная неоднородность; гипоэхогенные включения; перифокальный отёк; сниженная перфузия	Однородная структура; исчезновение жидкостных включений; нормализация васкуляризации и эхогенности; выраженная положительная динамика

Структура ткани, выраженная неоднородность, гипоэхогенные включения, перифокальный отёк, сниженная перфузия, однородная структура, исчезновение жидкостных включений, нормализация васкуляризации и эхогенности, яркая положительная динамика.

Индекс резистентности (ΔRI , 10-е сутки – исходно): медиана [Q1–Q3] составила в группе 1 -0,05 [-0,02; -0,08], в группе 2 +0,06 [+0,10; +0,02], в группе 3 +0,06 [+0,11; +0,01]. Различия между группами статистически значимы (критерий Краскела–Уоллиса, $p=0,002$); парные сравнения с поправкой Holm: группа 3 vs группа 1 — $p=0,0028$; группа 2 vs группа 1 — $p=0,0015$; группа 2 vs группа 3 — $p=0,81$ (н/з).

Гипоэхогенные включения на 10-е сутки: выявлены у 53,3% пациентов в группе 1 (8/15), у 100% в группе 2 (15/15) и отсутствовали в группе 3 (0/15); общие различия статистически значимы (χ^2 , $p<0,001$). Парные сравнения (точный критерий Фишера): группа 3 vs группа 2 — $p<0,001$; группа 3 vs группа 1 — $p=0,0006$; группа 2 vs группа 1 — $p=0,006$.

Сокращение размеров дефекта: относительное уменьшение площади дефекта (произведение двух линейных размеров) к 10-м суткам составило 28,2% в группе 1, 43,6% — в группе 2 и 69,8% — в группе 3. После поправки на исходный размер (ANCOVA с ковариатой S0) межгрупповой эффект сохранялся ($p<0,001$); пост-hoc: группа 3 > группа 2 > группа 1 ($p_{adj}<0,05$) (Таблицы 17, 18, 19, 20).

Таблица 17 – Сравнение показателей УЗ-исследований у трех групп пациентов

Группа	Динамика уменьшения дефекта	Изменение RI	Структурные изменения по данным УЗИ	Примечания
1 группа	Незначительная	Снижение (0,67 → 0,62)	Медленная нормализация эхогенности; устойчивый отёк и воспаление	Наименьшая положительная динамика
2 группа	Умеренная	Повышение (0,60 → 0,63)	Положительная динамика; частичное восстановление ткани и микроциркуляции	Умеренно выраженные улучшения
3 группа	Наиболее выраженная	Повышение (0,55 → 0,65)	Исчезновение отёка; нормализация васкуляризации	Наиболее благоприятная реакция

Таблица 18 — Индекс резистентности (ΔRI , 10-е сутки – исходно), Ме [Q1–Q3]

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	Группа 3 (n=15)	Различия между группами (Краскела–Уоллиса)
ΔRI	-0,05 [-0,02; -0,08]	+0,06 [+0,10; +0,02]	+0,06 [+0,11; +0,01]	p=0,002

Парные сравнения (Holm): 1 vs 2 p=0,0015; 1 vs 3 p=0,0028; 2 vs 3 p=0,81 (н/з).

Внутригрупповые различия (Уилкоксона): гр.1 p=0,04; гр.2 p=0,003; гр.3 p=0,004.

Таблица 19 — Гипоэхогенные включения на 10-е сутки (n/N, %)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Различия между группами
Гипоэхогенные включения (10-е сутки)	8/15 (53,3%)	15/15 (100%)	0/15 (0%)	χ^2 p<0,001

Fisher: 3 vs 2 p<0,001; 3 vs 1 p=0,0006; 2 vs 1 p=0,006.

Таблица 20 — Относительное сокращение площади дефекта к 10-м суткам, Ме [Q1–Q3]

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Межгрупповые различия
$\Delta S/S_0$, %	-28,2 [-35,0; -20,0]	-43,6 [-55,0; -32,0]	-69,8 [-78,0; -60,0]	ANCOVA (S0) p<0,001

Пост-хоc (по остаточной площади): 3 < 2 < 1; p_{adj} < 0,05

3.4. Клинические примеры

Клинический пример №1

Пациент Б., 1966 г.р., № МК 2645-24-С

Жалобы при поступлении на деформацию нижней зоны лица и шеи, дефект верхней и нижней губ, нижней челюсти, слюнотечение, затрудненный прием пищи, затрудненную речь, невозможность закрытия рта.

Диагноз при поступлении послеоперационный обширный комбинированный дефект мягких тканей нижней зоны лица и шеи, обширный дефект нижней челюсти, остеомиелит правой и левой ветвей нижней челюсти, рубцовая деформация нижней зоны лица и шеи, состояние после лечения рака дна полости рта и ряда реконструктивных операций от 2023 года (Т90.8).

Сопутствующие заболевания рак дна полости рта pT4aN0M0 IVA стадия (морфологически подтверждённый диагноз); хирургическое лечение в ноябре 2023 года по поводу злокачественной опухоли (C04.8), клиническая группа III; гипертоническая болезнь 2 степени, риск 2 (умеренный).гиперлипидемия, целевой уровень АД <130/80 мм рт.ст., скорость клубочковой фильтрации — 85 мл/мин/1.73 м²,предстадия хронической сердечной недостаточности, сохранённая фракция выброса ЛЖ — 63 %, ФК I (I11.9).

С 2020 года пациент страдал хроническим остеомиелитом нижней челюсти. В 2022 году на базе РКБ им. Н.А. Семашко было проведено хирургическое вмешательство с иссечением поражённого участка нижней челюсти. По результатам гистологического исследования диагностирована грануляционная ткань. Назначенная консервативная терапия оказалась неэффективной.

10 марта 2023 года пациенту провели секвестрэктомию и инцизионную биопсию ткани дна полости рта. По гистологическому заключению №5798 был подтверждён плоскоклеточный рак. С 7 ноября по 5 декабря 2023 года пациент находился на лечении в ГБУЗ «КРОКД им. В.М. Ефетова», где 10 ноября была выполнена резекция нижней челюсти с реконструкцией. Гистологически

подтверждён плоскоклеточный ороговевающий рак дна полости рта: pT4aN0L1V1Pn1R0. Послеоперационный период протекал без осложнений.

Пациент прошёл консультацию в ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России, где рекомендовали проведение высокотехнологичной медицинской помощи — устранение обширного дефекта двух и более анатомических областей с применением забралоовидного лоскута на сосудистой ножке.

Конфигурация лица была заметно изменена. Региональная асимметрия формировалась за счёт частичного дефекта верхней губы, дефекта щёк и тотального дефекта нижней губы. В подподбородочной области располагался массив мягких тканей — ранее ротационный лоскут с включением большой грудной мышцы, кожная площадка размерами 6×8 см. Отмечалось снижение чувствительности в этой зоне. В области поднижнечелюстной зоны определяли гипертрофический рубец до 7 см, сглаженность носогубных складок, симптоматическое слюнотечение. Мимическая активность сохранялась, но не в полном объёме: пациент не мог сомкнуть губы, надуть щёки, напрячь мышцы шеи. При осмотре регистрировался свищевой ход диаметром до 2 мм без отделяемого. В области передней поверхности шеи визуализировались послеоперационные линейные рубцы, в том числе в проекции бывшей трахеостомы. Кожа в зоне дистальных участков была гиперемирована и отёчна.

При первичном осмотре полости рта открывание рта составляло 2,5 см. Отсутствовал участок тела и угла нижней челюсти справа. Определялся открытый дефект слизистой оболочки дна полости рта справа, а также сообщение полости рта с наружной поднижнечелюстной областью. В местах прорезывания титановой конструкции регистрировалось серозно-гнойное отделяемое. Подвижная часть языка была ограничена за счёт участков фиброза. Определялись зоны некроза мягкотканого компонента справа, а также костное оголение слева у основания 3.1 зуба. Гигиена полости рта оценивалась как неудовлетворительная, слизистая — гиперемированная, отёчная (Рисунки 22, 24).

В условиях операционной выполнили трахеостомию, резекцию правой и левой ветвей нижней челюсти с экзартикуляцией правого и левого височно-

нижнечелюстных суставов, удаление ранее имплантированной металлической конструкции, устранение рубцовой деформации и закрытие дефекта ротированным кожно-мышечным лоскутом с включением большой грудной мышцы.

В послеоперационном периоде применяли ежедневные перевязки с использованием перевязочного материала на основе 5% йодоформа.

Оценка результатов лечения клинико-инструментальная оценка заживления операционной раны у пациента, перенёсшего радикальное вмешательство по поводу постлучевого остеорадионекроза нижней челюсти, с применением перевязочного материала на основе йодоформа, показала умеренно выраженную, но контролируемую динамику локального репаративного процесса.

В течение первых трёх суток наблюдали снижение проявлений воспаления, формирование грануляций и частичное высыхание ранозексудативной поверхности. К 6–7 суткам уменьшились признаки отека и клинический уровень боли. Общее состояние пациента стабилизировалось (Рисунок 23, 25).



Рисунок 22 – Внешний вид пациента до хирургического вмешательства (вид спереди)



Рисунок 23– Внешний вид пациента на 10-е сутки после операции (вид спереди)



Рисунок 24 – Внешний вид пациента до хирургического вмешательства (вид сбоку)

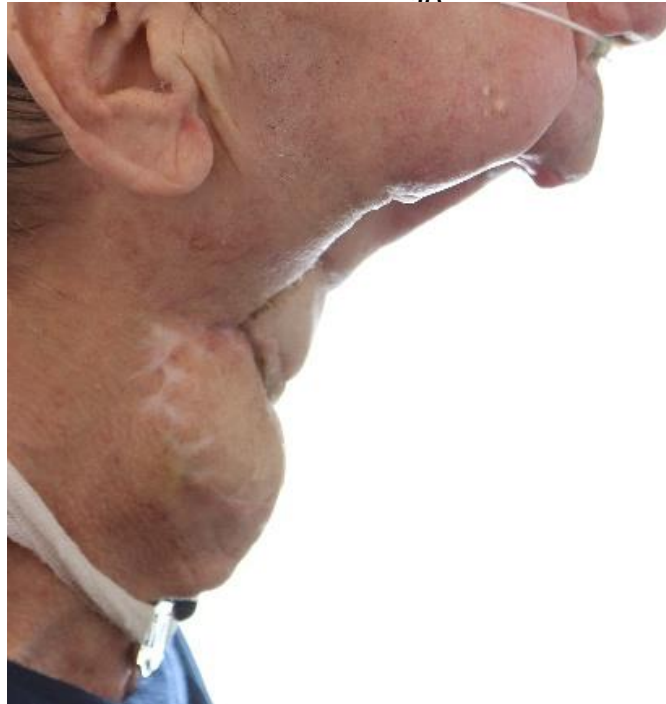


Рисунок 25– Внешний вид пациента на 10-е сутки после операции (вид сбоку)

По данным ультразвукового исследования, к 10 дню размеры воспалительно-инфильтративной зоны уменьшились с $22,2 \times 54,0$ до $15,0 \times 50,5$ мм (Рисунок 26, 27). Индекс сосудистого сопротивления снизился с 0,72 до 0,69.

Результаты исследования показали снижение гемомикроциркуляции (Рисунок 28, 29).



Рисунок 26 – Ультразвуковое исследование мягких тканей до начала лечения: размер дефекта Д1-22,2мм, Д2-54,0мм



Рисунок 27 – Ультразвуковое исследование мягких тканей до начала лечения: размер дефекта D1-15,0мм, D2-50,5мм



Рисунок 28 – УЗИ-изображение до лечения: выраженная гипозохогенность, RI 0,72



Рисунок 29 – Ультразвуковое исследование на 10 сутки: снижение RI 0,69

Бактериологическое исследование до лечения выявило наличие *Enterobacteraerogenes* в титре 10^3 КОЕ/см². По окончании 10 суток лечения рост специфической флоры не наблюдали. Отмечался лишь незначительный рост коагулазонегативного стафилококка как представители транзиторной микрофлоры.

В ходе морфологического анализа первых суток соотношение зрелого и незрелого коллагена составило 1,58 (Рисунок 30), а к 10 дню значение снижалось до 1,47 (Рисунок 31). Такой профиль указывает на преобладание фазы грануляции без выраженного формирования зрелого фиброзного матрикса. Преобладание коллагена III типа позволяет говорить о затяжной репаративной стадии без полноценного перехода к фазе ремоделирования.

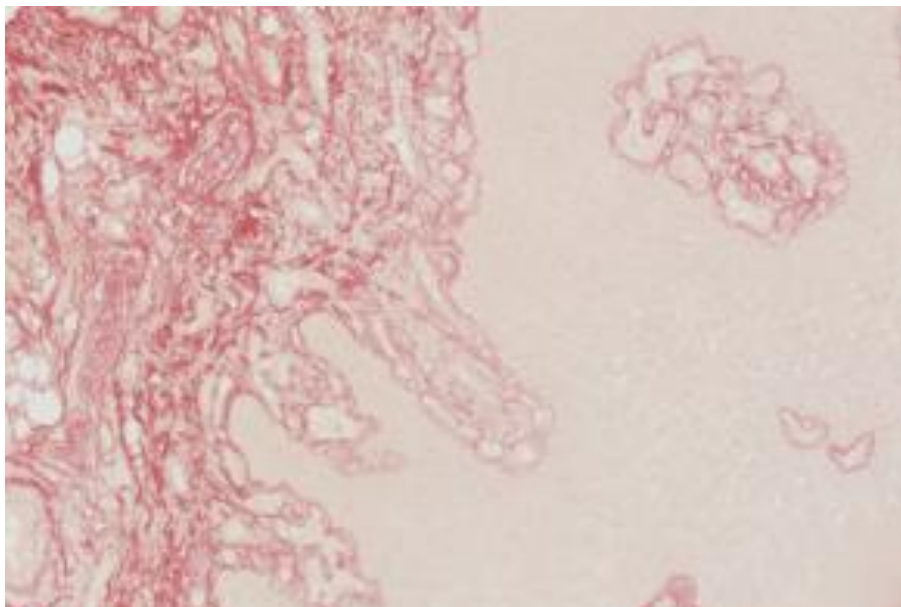


Рисунок 30 – Sirius Red, 1-е сутки: преобладание коллагена III типа

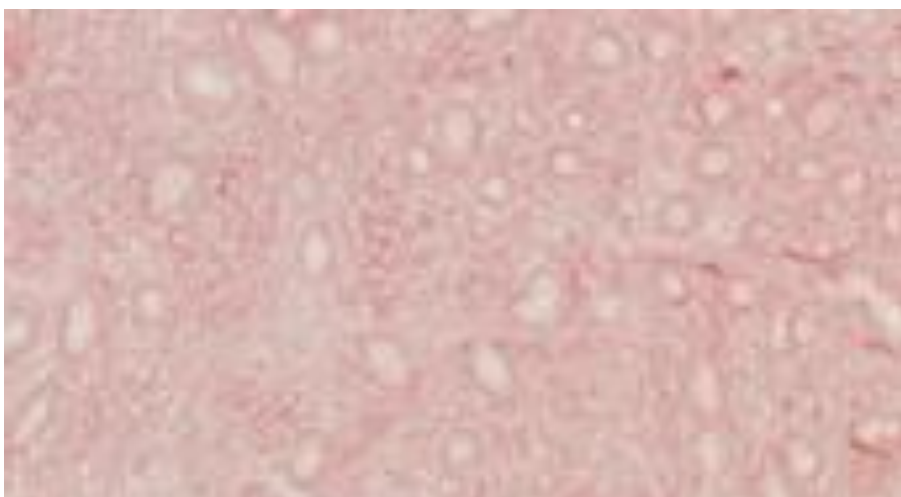


Рисунок 31 – SiriusRed, 10-е сутки: преобладание коллагена III типа. замедленное ремоделирование

Средняя скорость эпителизации по методу Л.Н. Поповой составила 3,2% в сутки (22,4% за 10 дней наблюдений). Эпителизация краев раны началась после 3 дня наблюдений. Процесс заживления проходил без образования гиперплазии, нагноения, признаков замедленной регенерации. Полость рта сохранилась клинически стабильной.

Таким образом, использование перевязочного материала, содержащего йодоформ, обеспечивало надёжную санацию и базовый уровень заживления ран. Однако морфологическая оценка показала его умеренное влияние на скорость и направленность соединительнотканной фазы, что позволяет позиционировать данный состав как эффективный антисептический компонент на ранних этапах лечения, но не как активный стимулятор ремоделирования или эпителиогенеза в системном понимании регенерации.

Клинический пример №2

Пациентка М., 1986 г.р., № МК 2015-25-С

Жалобы при поступлении на и рубцовую деформацию левой половины лица.

Диагноз при поступлении обширный послеоперационный дефект средней зоны лица слева. Послеоперационная рубцовая деформация левых щечной, скуловой, поднижнечелюстной областей. Дефект верхней челюсти слева, нижней и медиальной стенок левой глазницы, левой скуловой кости, костей носа слева. Анофтальм OS. Состояние после ряда операций по поводу остеомиелита на фоне инвазивного мукормикоза. Состояние после устранения обширного сквозного дефекта средней зоны лица слева реваскуляризированным торакодорзальным кожно-мышечным лоскутом от 26.02.2025г. и отсечения лоскута по поводу его некроза от 18.03.2025 г. (T90.2)

Сопутствующие заболевания мукормикоз неуточненный (B46.5).

Из предоставленного выписного эпикриза ВКБ №1: 01.10.2023г. появились боли в области верхней челюсти слева, стоматологических заболеваний не выявлено. 02.10.2023г. появился и стал быстро увеличиваться отек век OS; Обратилась к ЛОР-врачу в поликлинику по месту жительства, назначена антибактериальная, антигистаминная терапия и местное лечение без положительной динамики. 04.10.2023г. на повторном приеме выполнена Р-графия ОНП (гемисинусит слева). 05.10.2023г. больная направлена в ВКБ №1, госпитализирована экстренно в ЛОР отделение. С 05.10.2023 по 19.10.2023 г.

находилась на стационарном лечении в ГБУЗ ВКБ №1 с диагнозом: "J32.0, Хронический деструктивный гемириносинусит слева. Периостит орбиты слева. Экзофтальм слева. Офтальмоплегия слева. Слепота OS. Соп. Ds: Сахарный диабет 1 типа. Осложнения: Остановка сердечной деятельности по типу ФЖ 07.10.2023г. в 11ч. 25м. (СЛР 2 мин) и 19ч. 45м. (СЛР 2 мин). Постреанимационный синдром. СПОН. Сепсис." При поступлении выполнена КТ ОНП и КТ головного мозга с контрастированием: "Картина деструктивного гайморозтмоидита слева".

19.10.2023 была переведена в ГБУЗ ККБ №2 (доставлена каретой СМП) с диагнозом: "Основной: Мукормикоз. Осложнение основного: Грибковый инвазивный гемисинусит слева. Периостит левой орбиты. Остеонекроз верхней челюсти слева, верхней губы слева. Остановка сердечной деятельности по типу фибрилляции желудочков от 07.10.2023г. в 1:25 и 19:45. Постреанимационный синдром. СПОН. Фоновое заболевание: впервые выявленный сахарный диабет. Кетоацидоз от 05.10.2023г." Перенесла ряд операций: 21.10.2023г. сфеноидотомия, остеонекректомия, гастростомия с использованием видеоэндоскопических технологий. 27.10.2023г. - орбитотомия. 30.07.2023г. - орбитотомия. 02.11.2023г. - остеонекрэктомия, экзентерация глазницы. (на основании выписного эпикриза из ИБ № 2023/301-11532\900408622786 ГБУЗ ККБ №2 отделение челюстно-лицевой хирургии, г. Арсеньев от 24.12.2023г.).

По ТМК консультирована врачом челюстно-лицевым хирургом в ФГБУ НМИЦ "ЦНИИСиЧЛХ" МЗ РФ, рекомендована госпитализация с целью до обследования и определения тактики лечения.

26.02.2025г. Была выполнена реконструктивно-пластическая операция в объеме: "Устранение обширного сквозного дефекта средней зоны лица слева реваскуляризированным торакодорзальным кожно-мышечным лоскутом". В послеоперационном периоде отмечался некроз кожной площадки лоскута, отсутствие капиллярной реакции. Было принято решение о проведении ревизии.

18.03.2025 г. была выполнена ревизия и отсечение ранее пересаженного торакодорзально лоскута. Остеонекрэктомия. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений.

В апреле 2025г. в ФГБУ НМИЦ "ЦНИИСиЧЛХ" МЗ РФ был изготовлен и зафиксированы частично съемный протез obturator на верхнюю челюсть

В июле 2025г. в ФГБУ НМИЦ "ЦНИИСиЧЛХ" МЗ РФ был изготовлен эпитез левой подглазничной области комбинированный с глазницей.

Конфигурация лица не изменена, отмечалась асимметрия за счет обширного дефект средней зоны лица слева, где фиксирован эпитез левой подглазничной области комбинированный с глазницей удален. Анофтальм OS. В подглазничной области слева отмечается обширный сквозной дефект ~4,5x4 см сообщающийся с полостью носа, полостью рта и левой глазницей. При осмотре дефекта визуализировались носовые раковины правого носового хода, носоглотка, ротоглотка, язык. Отмечалась послеоперационная рубцовая деформация левого нижнего века. Сужение левого носового хода за счет дефекта и рубцовой деформации левого крыла носа. Рубцовая деформация мягких тканей левых височной, щечной, скуловой и поднижнечелюстной областей. В нижней трети шеи на 2см выше яремной вырезки определяется втянутый рубец неправильной формы, который был спаян с подлежащими тканями и трахеей после ранее проведенной трахеотомии. При выполнении мимических проб отмечался паралич мимической мускулатуры иннервируемой III и IV ветвями лицевого нерва; отмечались незначительные движения нижнего левого века. Региональные лимфатические узлы не пальпируются.

Открытие рта свободное до 3,5см, безболезненное. На верхней челюсти был установлен частичный съёмный протез-obturator удален. Слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. Отмечался дефект зубного ряда верхней челюсти: отсутствие 2.2-2.7 зубов. Обширный сквозной дефект верхней челюсти и твердого неба слева ~ 3x4см сообщающийся с полостью носа, левой глазницей. Края дефекта ровные, слизистая оболочка бледно-розового цвета, умеренно увлажнена. Язык розового цвета, чистый, влажный, в движении

не ограничен. Гигиеническое состояние полости рта удовлетворительное (Рисунок 32, 34).

В условиях операционной выполнили реконструктивно-пластическую операцию — Устранение дефектов и деформаций с использованием трансплантационных и имплантационных материалов. Секвестрэктомия.

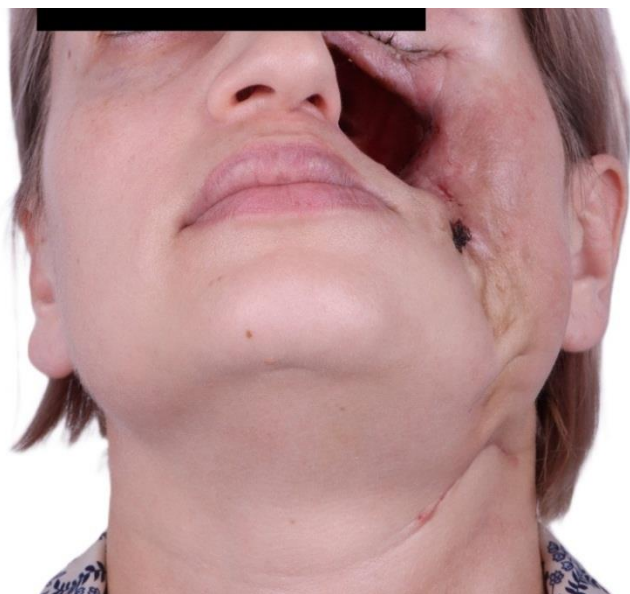


Рисунок 32 – Внешний вид пациентки до хирургического вмешательства (вид спереди)



Рисунок 33 – Внешний вид пациентки на 10-е сутки после операции (вид спереди)



Рисунок 34 – Внешний вид пациентки до хирургического вмешательства (вид сбоку)



Рисунок 35 – Внешний вид пациентки на 10-е сутки после операции (вид сбоку)

В послеоперационном периоде проводили ежедневные перевязки с использованием перевязочного материала на основе альгината натрия и метронидазола (группа 2).

С первых суток применения наблюдали быстрое очищение раневой поверхности, активное формирование грануляций и уменьшение объёма экссудата. Признаки вторичного воспаления, такие как мацерация краёв раны, гиперемия и болезненность при наложении материала, не отмечались. Клиническое течение оставалось стабильным, без признаков осложнений (Рисунок 33, 35).

По результатам ультразвукового исследования на 10-е сутки лечения размеры инфильтрата уменьшились с $18,4 \times 16,2$ мм до $12,2 \times 9,5$ мм (Рисунок 36, 37). Гипоэхогенные участки частично определялись. Индекс сосудистого сопротивления (RI) увеличился с 0,60 до 0,70. УЗИ-картина отражала умеренную нормализацию локального кровотока, завершение воспалительно-альтеративной фазы и формирование зрелых тканей с восстановлением глубокой соединительнотканной архитектуры (Рисунок 38, 39).



Рисунок 36 – УЗИ до лечения: размер дефекта Д1 – 18,4мм, Д2 –16,2 мм

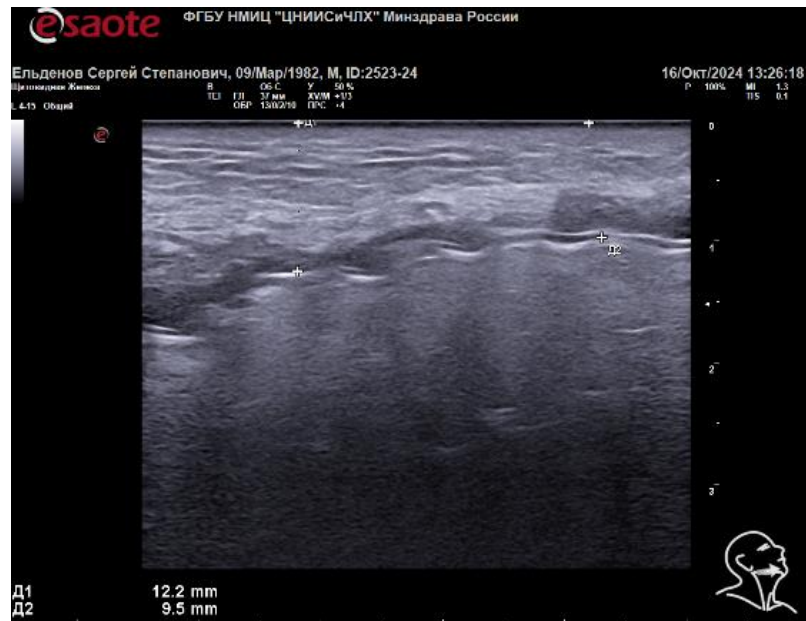


Рисунок 37 – УЗИ после лечения: размер дефекта Д1 – 12,2мм, Д2 – 9,5 мм



Рисунок 38 – УЗИ-изображение до лечения: выраженная гипоехогенность, RI = 0,60

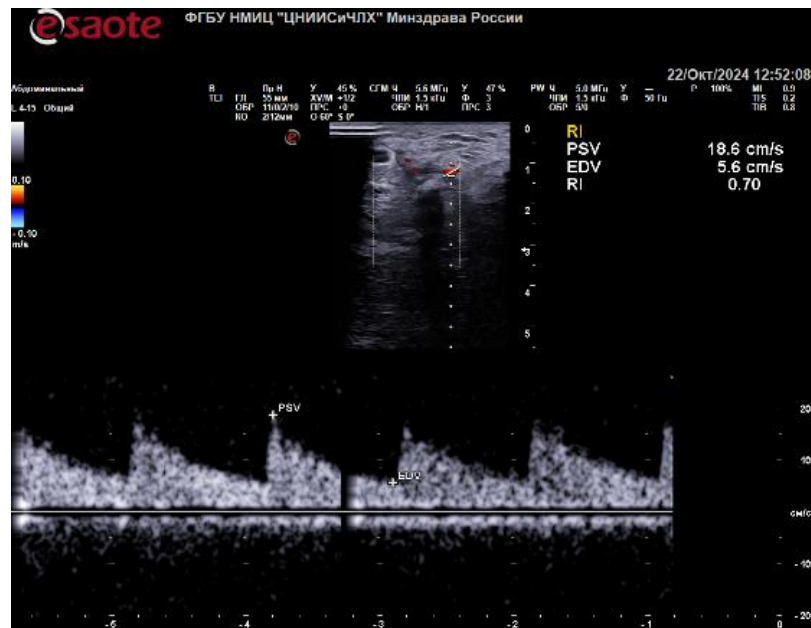


Рисунок 39 – УЗИ после лечения: остаток наличия гипозехогенности, RI = 0,70

До начала местной терапии по результатам микробиологического исследования были выявлены *Staphylococcus* spp. (KHC) в титре 10^1 КОЕ/см², *Enterococcus* spp. — 10^1 КОЕ, *Neisseria* spp. — 10^2 КОЕ, *Streptococcus* spp. — 10^1 КОЕ. Через 10 суток активного лечения патогенная флора не культивировалась, определялись лишь единичные транзитные *Streptococcus* spp. и *Neisseria* spp. в титре до 10^3 – 10^4 КОЕ/см², что расценено как остаточная резидуальная контаминация. Применяемый перевязочный материал обеспечил антибактериальную и фунгицидную защиту, тем самым, обеспечив стерильные условия для эпителизации.

В ходе гистохимического исследования на 1-е сутки было зарегистрировано соотношение коллагена I/III — 1,54 (Рисунок 40). К 10-му дню показатель составил 1,43 (Рисунок 41). Такая динамика может свидетельствовать о пролонгированной фазе пролиферации с активным клеточным и матриксным синтезом при минимальном фиброобразовании. Замедленная трансформация в зрелый коллаген может быть следствием мягкого, контролируемого течения без избыточной стимуляции фибробластов.

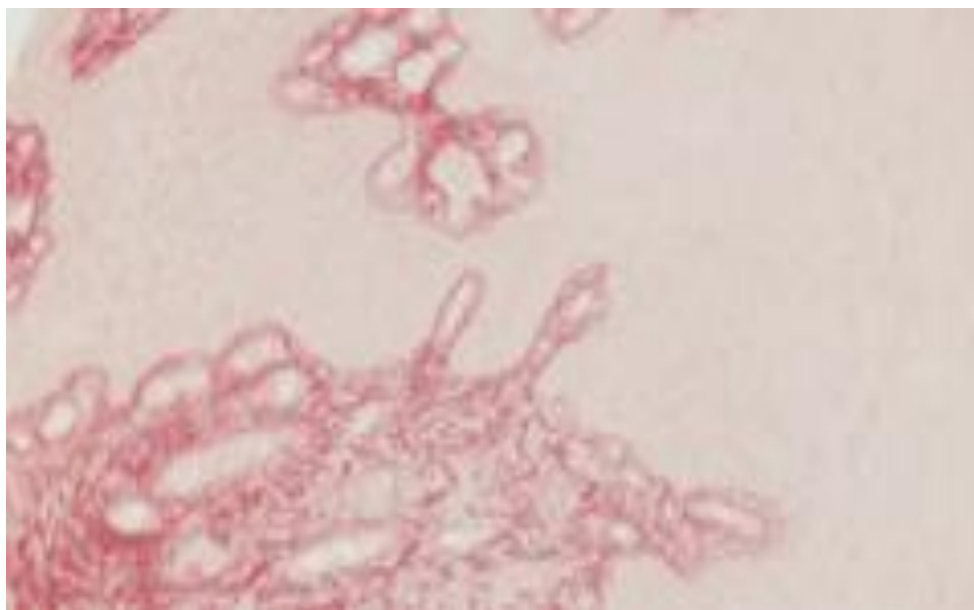


Рисунок 40 – Sirius Red, 1-е сутки: преобладание коллагена III типа

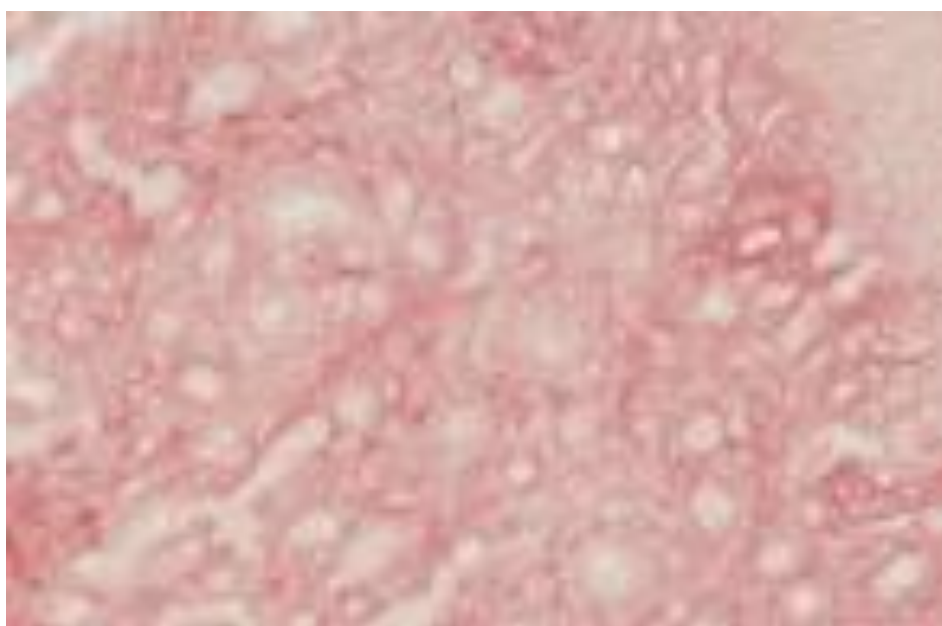


Рисунок 41 – Sirius Red, 10-е сутки: незначительное повышение коллагена I, замедленное ремоделирование

Средняя скорость эпителизации по методике Л.Н. Поповой составила 3.3% в сутки (23,1% за 10 дней наблюдений). Эпителизация краев раны началась после 3 дня наблюдений. Эти значения отражали физиологическое течение регенерации без признаков задержки или гиперпролиферации эпителиального покрова.

Полученные результаты позволили охарактеризовать перевязочный материал, содержащий альгинат натрия и метронидазол, как мягкий, сбалансированный препарат. Его применение обеспечило антисептическую и защитную функцию, способствовало постепенной эпителизации и стабилизации грануляционного ложа.

Клинический пример №3

Пациент Г., 1965 г.р., № МК 1379-25-С

Жалобы при поступлении на обширный сквозной дефект в правой поднижнечелюстной области, прорезывание титановой конструкции в проекции нижней челюсти справа, оголение кости нижней челюсти слева, свищевые ходы в правой поднижнечелюстной области с гнойным отделяемым, затруднённый приём пищи, затруднённую речь.

Диагноз при поступлении дефект и деформация тканей дна полости рта, поднижнечелюстной области справа, оростома в правой поднижнечелюстной области, прорезывание силовой титановой пластины справа, остеорадионекроз правой ветви нижней челюсти и подбородочного отдела, обширный дефект тела нижней челюсти справа, состояние после комплексного лечения рака слизистой оболочки альвеолярной части нижней челюсти справа и мягких тканей дна полости рта от февраля 2024 года (M96).

Сопутствующие заболевания рак слизистой оболочки альвеолярного отростка нижней челюсти справа pT4N0M0 IVA стадия; хирургическое лечение от 19.03.2024 г. с выполнением орофациальной резекции ткани нижней челюсти, дна полости рта, нижней губы, ретромалярного пространства с реконструктивно-пластическим компонентом, расширенной шейной лимфаденэктомии и трахеостомии, состояние после дистанционной лучевой терапии, суммарная

очаговая доза – 60 Гр (29.04–13.06.2024 г.); послеоперационная деформация лицевого отдела и полости рта; остеомиелит культи альвеолярного отростка нижней челюсти слева; обнажение титановой пластины, образование оростомы; дизартрия; остаточная трахеостома; морфологическое подтверждение диагноза; клиническая группа IV.

Комплексное лечение было начато с февраля 2024 года по поводу рака слизистой оболочки альвеолярной части нижней челюсти и дна полости рта. 19 марта 2024 года выполнено хирургическое вмешательство в объёме: резекция нижней челюсти, дна полости рта, нижней губы и ретромалярного пространства с реконструктивно-пластическим восстановлением, расширенная шейная лимфаденэктомия справа с последующей трахеостомией. Пациент после операции проходил курс дистанционной гамма-терапии в суммарной дозе 60 Гр. В отдалённом послеоперационном периоде развился остеорадионекроз нижней челюсти справа, сформировались свищи, появилось прорезывание титановой пластины через послеоперационный рубец, а затем — оростома. КТ головы и шеи с контрастированием от 05.02.2025 г. подтвердило наличие остеомиелита культи альвеолярного отростка слева и свищевого хода в мягких тканях правого лоскута. Данных за лимфаденопатию не получено.

Конфигурация лица была изменена. Определяли нарушение симметрии за счёт дефекта мягких тканей в проекции правой щечной и поднижнечелюстной областей. В указанных зонах формировался обширный дефект размером до 10×2 см с серозно-гнойным отделяемым, неприятным запахом, прорезыванием титановой пластины и сообщением с полостью рта. Края дефекта были гиперемированы, отёчны, деформированы с формированием грануляций. Определяли выраженный отёк мягких тканей щечной, подглазничной и периорбитальной зоны справа, кожа в указанных областях гиперемирована. В области шеи визуализировались послеоперационные рубцы различной протяжённости (до 12 см), сформированные по ходу доступа и в области прежней трахеостомы. Кожа рубцов была бледной, плотной, местами спаянной с глубокими структурами.

При первичном осмотре полости рта открывание рта было ограничено до 2,5 см. Установлено наличие дефекта нижней челюсти справа от области отсутствующего 4.1 зуба до угла челюсти. В зоне дефекта визуализировалась титановая пластина с гнойным отделяемым. Проход из полости рта сообщался с внешней раной. В области прорезывания металлоконструкции слизистая была отечна, гиперемирована; отмечались признаки мацерации. В зоне дна полости рта справа — выраженная рубцовая деформация. Слева определяли сохранившийся фрагмент челюсти с участками костного оголения в проекции 3.1 зуба, гнойным отделяемым и подвижностью зубов. Язык был подвижен, но несколько ограничен в движении из-за натяжения мягких тканей. Гигиеническое состояние полости рта оценивали как удовлетворительное (Рисунок 42, 44).

В условиях операционной выполняли удаление титановой пластины, резекцию правой ветви нижней челюсти с экзартикуляцией правого ВНЧС, резекцию подбородочного отдела нижней челюсти до проекции 3.2 зуба. Устранение дефекта и рубцовой деформации нижней зоны лица производили при помощи сложного лоскута на сосудистой ножке с включением большой грудной мышцы. Также проводили ревизию мягких тканей при наличии свищевых ходов.

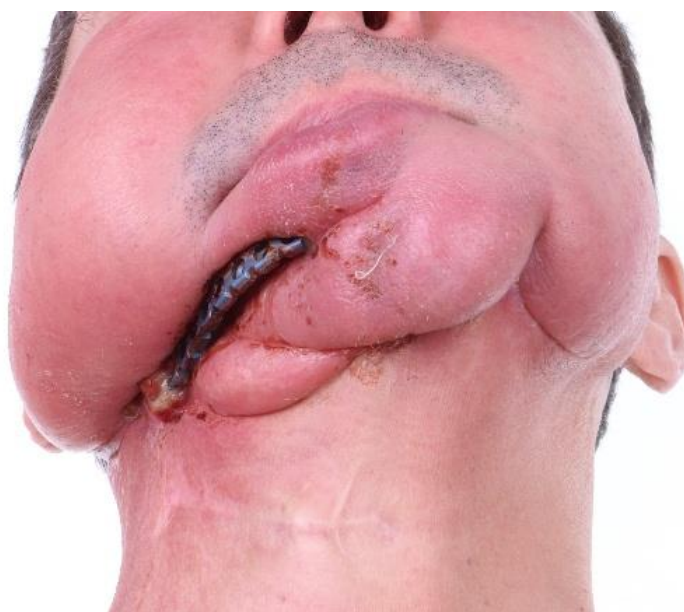


Рисунок 42— Внешний вид пациента до операции: оростомы, дефекты тканей, наружная экспозиция пластины (вид спереди)

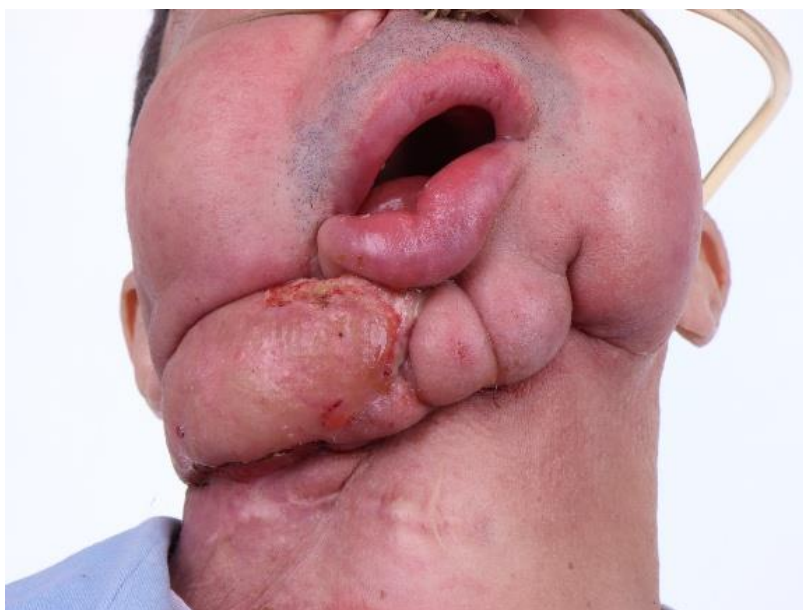


Рисунок 43 – Внешний вид после операции: пересаженный лоскут, закрытие оростомы, исчезновение прорезывания. (вид спереди)

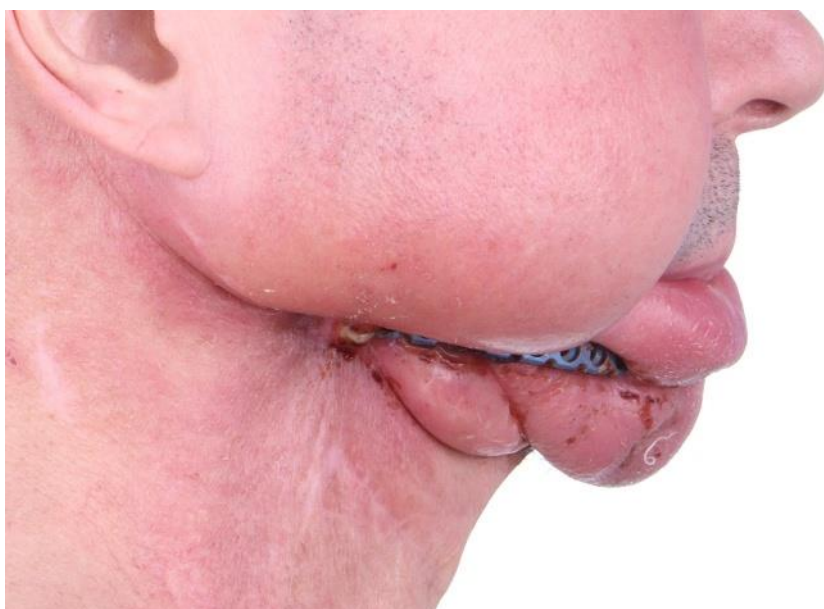


Рисунок 44– Внешний вид пациента до операции: оростомы, дефекты тканей, наружная экспозиция пластины (вид сбоку)



Рисунок 45– Внешний вид после операции: пересаженный лоскут, закрытие оростомы, исчезновение прорезывания (вид сбоку)

В послеоперационном периоде использовали ежедневные перевязки с применением многокомпонентного перевязочного материала, содержащего альгинат натрия, диметилсульфоксид, азотнокислое серебро и гидрокарбонат натрия.

В течение первых трёх суток наблюдали быстрое формирование грануляционного ложа, устранение болевого синдрома и снижение отёчности тканей. Перевязочный материал продемонстрировал антисептическую активность, предотвращал мацерацию тканей и развитие повторной инфекции (Рисунок 43, 45).

К 10 дню по данным ультразвукового исследования наблюдали значительную положительную динамику: размеры гипоехогенного участка уменьшились с $18,0 \times 17,8$ до $3,5 \times 6,5$ мм (Рисунок 46, 47), индекс сосудистого сопротивления (RI) увеличился с 0,66 до 0,74. Данные исследования показали восстановление микроциркуляции и закономерное снижение воспалительной активности в зоне тканевого разрушения (Рисунок 48, 49).

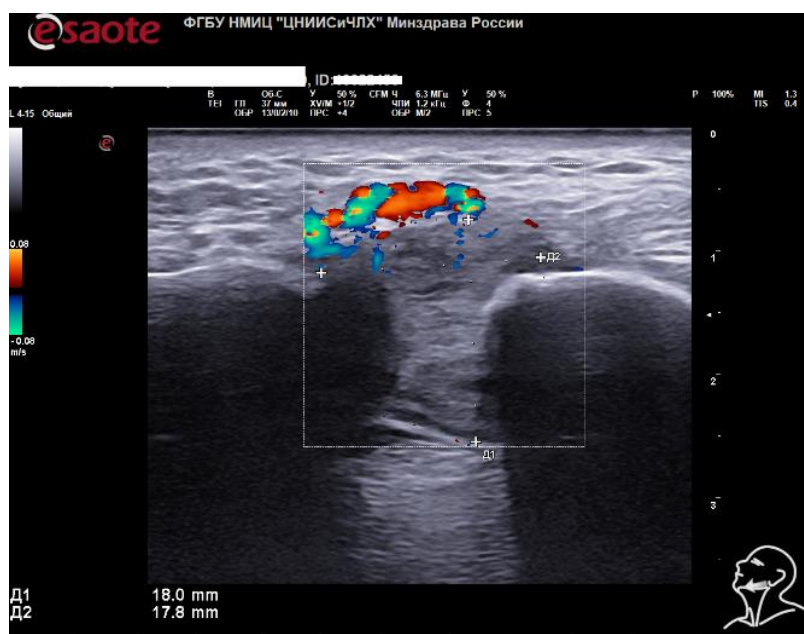


Рисунок 46—УЗИ-изображение до лечения: размер дефекта Д1 – 18,0мм, Д2 – 17,8мм



Рисунок 47 – УЗИ после лечения: размер дефекта Д1 – 3,5мм, Д2 – 6,5мм



Рисунок 48 – УЗИ-изображение до лечения: выраженная гипоехогенность, RI 0,66



Рисунок 49 – УЗИ после лечения: нормализация структуры тканей, $R_i = 0,74$

До начала терапии микробиологически определяли рост *Candida albicans* в титре 10^3 КОЕ/см². По результатам повторного посева на 10 сутки роста грибковой флоры не выявлено. Это подтверждало выраженное фунгицидное действие используемого препарата и его стабильную антисептическую активность.

Гистологически определяли высокую степень коллагенообразования: соотношение зрелого коллагена I типа к незрелому III типу на 1-е сутки составляло 1,54 (Рисунок 50), а к 10 дню — 1,97 (Рисунок 51). Такая выраженная положительная динамика указывала на активное формирование зрелого фиброзного каркаса, что расценивалось как благоприятный прогностический признак ускоренного перехода в фазу ремоделирования.

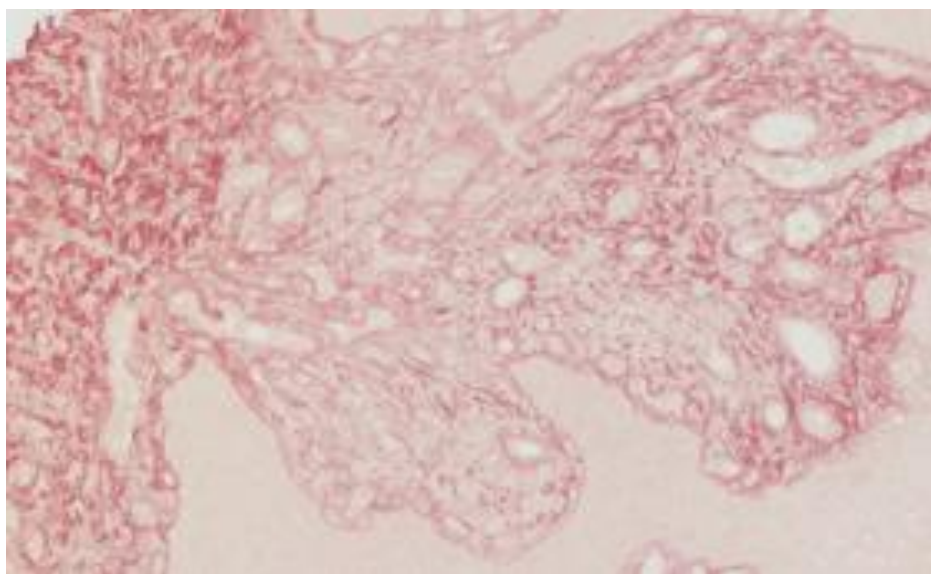


Рисунок 50 – Sirius Red, 1-е сутки: зрелый и незрелый коллаген в соотношении 1,54

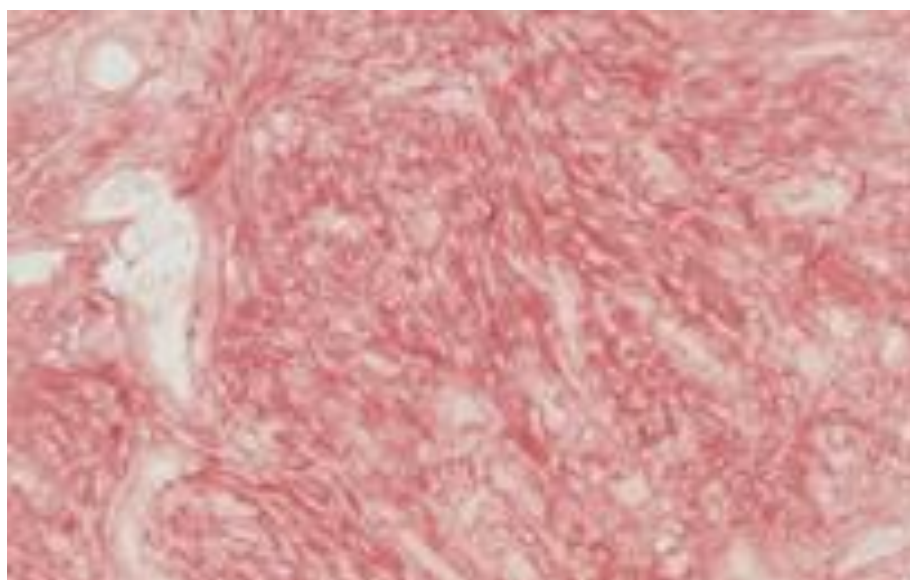


Рисунок 51– Sirius Red, 10-е сутки: преобладание коллагена I типа, интенсивное ремоделирование 1,97

Средняя скорость эпителизации составила 4,1% в сутки (32,8% за 10 дней наблюдений). Эпителизация краев раны началась после 2 дня наблюдений. Течение раневого процесса расценивали как благополучное и стабильное.

Таким образом, перевязочный материал, содержащий альгинат натрия, диметилсульфоксид, азотнокислое серебро и гидрокарбонат натрия, оказывал сорбирующее, антимикробное и репаративное действие. Его использование обеспечивало не только санацию и контроль инфекции, но и способствовало комплексному восстановлению мягкотканой и соединительнотканной структуры, что делает его наиболее эффективным среди протестированных перевязочных материалов.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический остеомиелит челюстно-лицевой области (ХОЧЛО) продолжает оставаться актуальной междисциплинарной проблемой, характеризующейся длительным, рецидивирующим течением, значительными морфофункциональными осложнениями и затрудненным процессом реабилитации. Комплексный характер патогенеза, включающий факторы инфекции, нарушения микроциркуляции, иммунной дисфункции и локального тканевого распада, требуют индивидуализированного и этапного подхода к лечению. Проведенное исследование позволило системно оценить клиническую эффективность применения новых перевязочных материалов у пациентов с ХОЧЛО и дать научную интерпретацию полученным данным.

Основной целью исследования являлось повышение эффективности комплексного лечения с применением современных отечественных перевязочных материалов у больных с ХОЧЛО путем применения современных перевязочных материалов с различной структурной и терапевтической направленностью. В исследование были включены 45 пациентов, равномерно распределённых на три группы, получающих лечение с применением разных типов перевязочных материалов: йодоформ, альгинат натрия и метронидазоли многокомпонентное средство на основе альгината, ДМСО, азотнокислого серебра и гидрокарбоната натрия. У всех пациентов проводилось одинаковое хирургическое вмешательство с последующим динамическим наблюдением, включающим клинико-инструментальные, микробиологические, УЗИ и гистохимические методы оценки.

Сравнительный анализ данных ультразвукового исследования позволил убедительно продемонстрировать, что динамика сокращения линейных размеров постоперационного дефекта была наибольшей в группе 3, где применялись перевязочные материалы третичного поколения с многофакторным действием. Указанная группа продемонстрировала максимальное уменьшение воспалительного очага (в среднем – на 41%), достоверное улучшение структуры

тканей зоны вмешательства и увеличение индекса сосудистой резистентности (RI) с 0,55 до значения 0,65, свидетельствующего о восстановлении микроциркуляции и нормализации тканевого метаболизма. Подобная сосудистая реакция может расцениваться как показатель завершения альтеративной стадии и перехода к репарации.

На фоне клинических улучшений наблюдалась также достоверная элиминация микробной флоры у пациентов группы 3. Уже к 10 дню в данных случаях наблюдалось полное исчезновение ключевых патогенов (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*), ранее ассоциированных с хронической рецидивирующей инфекцией. Средний уровень снижения микробной обсемененности составил: медиана $\Delta \log_{10}$ КОЕ/см² $-4,90$ – максимальный среди всех исследуемых подгрупп. Отсутствие резистентных штаммов в повторных посевах и гомогенность результатов подтверждают высокую эффективность комплекса действующих веществ, включая серебро и ДМСО, способных проникать внутрь биопленок и снижать патогенную нагрузку даже в зонах нарушенной перфузии.

Результаты гистохимического анализа подтвердили морфофункциональные предположения о выраженном репаративном потенциале комбинированной повязки. В течение всего периода наблюдалась устойчивая положительная динамика соотношения зрелого и незрелого коллагена: при стартовых показателях коллагена I типа, равных $0,0 \pm 0,00$, уже к 10-му дню этот параметр возрос до $1,97 \pm 0,27$, что достоверно превышает значения, полученные в группах 1 и 2. Это может свидетельствовать о переходе воспалительного процесса в стадию стабильного матриксного ремоделирования и созревания соединительнотканного каркаса.

Исследование скорости эпителизации подтвердило вышеприведенные результаты: у пациентов группы 3 была зафиксирована средняя скорость эпителизации $\pm 4,1\%$ в сутки ($\pm 32,8\%$ за 10 дней), что, по сравнению с группой 1 ($\pm 3,3\%$ ($\pm 21,1\%$ за 10 дней)) и группой 2 ($\pm 3,2\%$ ($\pm 22,4\%$ за 10 дней)), достоверно выше ($p < 0,05$). Такой показатель позволяет говорить о завершении

эпителизационного этапа к 10-м суткам у абсолютного большинства пациентов в данной группе и может служить маркером полноценного завершения раневого процесса.

Клинические примеры, представленные в работе, наглядно продемонстрировали различия в характере заживления и сложность ведения больных с выраженной сопутствующей патологией (онкологические и кардиоваскулярные заболевания, остеорадионекроз, деформации лица). Наиболее благоприятный исход отмечался у пациентов, получавших многокомпонентное лечение с применением перевязок, содержащих и антисептические, и репаративные компоненты. В частности, в клиническом случае №3 использование нового перевязочного материала позволило в короткие сроки добиться полного очищения обширной инфицированной зоны, ускоренного формирования зрелого грануляционного ложа и полноценной стабилизации операционной области на фоне высокого риска постлучевых осложнений.

Композиция на основе гидрогеля альгината натрия с димексидом и нитратом серебра обладает широким и устойчивым антимикробным действием, с максимальной активностью против *Candida albicans* и сохранением эффекта до 7 суток. Эти данные предсказуемо транслировались в клиническую эффективность многокомпонентного ПМ (альгинат Na + ДМСО + AgNO_3 + NaHCO_3), подтверждённую объективными маркерами санации, нормализации микроциркуляции и раннего созревания соединительнотканного матрикса.

Полученные нами результаты согласуются с опубликованными данными о йодсодержащих перевязках, включая йодоформ: они надёжно уменьшают микробную контаминацию и подавляют биоплёнки, но уступают современным композиционным покрытиям по про-регенеративному эффекту и влиянию на созревание матрикса [3, 21, 45, 138]. Промежуточные результаты во 2-й группе (альгинат натрия + метронидазол + ДМСО) укладываются в известные свойства альгинатных и антисептических композиций: сорбция и поддержание «влажного» заживления с ускорением формирования грануляций и снижением экссудации, прицельная активность против анаэробной флоры — при ограниченной

противогрибковой составляющей [21, 34, 121, 141]. Преимущество 3-й группы (альгинат + ДМСО + ионы серебра + бикарбонат) в микробиологических, ультразвуковых и морфометрических конечных точках (максимальная редукция $\Delta \log_{10}$, исчезновение жидкостных включений, рост I/III до 1,96 и $v=4,1\%/сут$) соответствует обобщённым данным о серебросодержащих и альгинатных покрытиях: широкий и устойчивый антибактериальный/антимикотический спектр (включая биоплёнко-ассоциированные формы), сочетание с сорбцией и поддержанием влажной среды, а также ускорение эпителизации и ремоделирования внеклеточного матрикса [45, 38, 76, 84, 117, 141]. Совокупность этих сопоставлений подтверждает, что зафиксированные нами различия между группами отражают классовые свойства материалов: йодсодержащие повязки — эффективная ранняя санация, альгинатные композиции — управление экссудацией и грануляцией, серебросодержащие многокомпонентные — одновременная санация и стимуляция репарации [3, 21, 77, 45, 138].

Таким образом, использование перевязочных материалов нового поколения, сочетающих антимикробные, противовоспалительные, антиэкссудативные и рекомпозиционные свойства, показало клиническую эффективность при лечении ХОЧЛО. Материалы, включающие бикарбонат натрия, альгинат, серебро и ДМСО, превосходят по показателям регенерации и санации традиционные методы, что подтверждено инструментальными, микробиологическими и гистологическими методами.

По результатам поведенного исследования был разработан протокол (Рисунок 52) комплексного ведения пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области, заключающийся в: 1) радикальной хирургической санации очага с обеспечением адекватного дренажа, 2) выборе перевязочного материала по форме раны и фазе воспалительного процесса, 3) стандартизированном мониторинге эффективности (Гистохимическое исследование, микробиологическое исследование, УЗИ/доплер).



Рисунок 52 – Sirius Red, 10-е сутки: преобладание коллагена I типа, интенсивное ремоделирование 1,97

На основании проведённого комплексного клинического, морфологического и инструментального наблюдения можно сформулировать следующие ключевые положения:

Перевязочный материал, использованный у пациентов III группы обладает выраженной антисептической, фунгицидной и противоотечной активностью в зоне хронического воспаления.

Применение комбинированного перевязочного материала с альгинатом, серебром и ДМСО способствует восстановлению регионального кровотока, ускорению эпителизации и стабилизации грануляционной ткани.

Гистохимические показатели после локальной терапии с применением указанного материала свидетельствуют о более интенсивной ремоделирующей фазе: значимое преобладание коллагена I типа над III типом указывает на полноценное созревание соединительнотканного матрикса.

У пациентов III группы выявлена наивысшая скорость эпителизации ($\pm 4,1\%$ /сутки) и ($\pm 32,8\%$ за 10 дней наблюдений).

Среднее снижение микробной обсеменённости достигало $5,2 \log_{10}$ КОЕ/см², что служит косвенным подтверждением выраженной дезинфицирующей активности и способности материала к борьбе с биопленкой.

Полученные результаты подтверждают, что применение локальных терапевтических средств с комплексным составом способно не только купировать воспаление, но и направленно модулировать тканевый ответ, что позволяет сформировать чёткий основанный на доказательствах алгоритм локального лечения ХОЧЛО.

ВЫВОДЫ

1. Проведённый анализ причин и особенностей развития хронического остеомиелита челюстно-лицевой области за период (2021–2024) подтвердил актуальность проблемы лечения пациентов с ХОЧЛО: поздние сроки госпитализации, выраженная коморбидность и полимикробная контаминация сочетаются с ограниченной эффективностью традиционных средств для местного применения на этапах восстановления микроциркуляции и ремоделирования, что способствует хронизации воспалительного процесса и затрудняет лечение.

2. Разработан, клинически апробирован и внедрён в практику отечественный многокомпонентный перевязочный материал «Колетекс-ДС» (альгинат Na + ДМСО + AgNO_3 + NaHCO_3), зарегистрированный Росздравнадзором (РУ № РЗН 2024/24274 от 23.12.2024). Статус зарегистрированного изделия подтверждает готовность технологии к широкому клиническому применению.

3. По данным динамического микробиологического контроля «Колетекс-ДС» обеспечил наибольшую санацию раневого очага: медиана $\Delta \log_{10}$ КОЕ/см² $-4,90 [-5,20; -4,60]$ против $-3,90$ и $-2,20$ в группах сравнения ($p < 0,001$); доля «стерильных/клинически безопасных» посевов к 10-м суткам — 60,0% ($p = 0,006$); достижение «безопасной нагрузки» $\leq 1,5 \log_{10}$ КОЕ/см² — 86,7% ($p = 0,002$). Отмечена максимальная элиминация *S. aureus* и выраженное снижение полимикробности.

4. По данным ультразвукового исследования установлено, что материал «Колетекс-ДС» ассоциирован с наиболее выраженной позитивной тканевой и гемодинамической динамикой: относительное сокращение размеров дефекта до 69,8% (ANCOVA $p < 0,001$), полная регрессия гипоехогенных включений (межгрупповые различия $p < 0,001$), достоверное увеличение индекса резистентности ($\Delta \text{RI } +0,06 [+0,11; +0,01]$ против уменьшения при материале с йодоформом; $p = 0,002$), что отражает восстановление микроциркуляции и переход к репарации.

5. Гистоморфометрия (PicroSiriusRed, поляризация) подтвердила ускоренное созревание внеклеточного матрикса: индекс зрелости I/III к 10-м суткам — 1,96 [1,90; 2,02] ($p < 0,001$); «зрелый профиль» ($I/III \geq 1,85$) достигнут у 80,0% пациентов, что достоверно превосходит группы сравнения и указывает на ранний переход к фазе ремоделирования.

6. В сравнении с традиционными средствами «Колетекс-ДС» обеспечил более высокую скорость эпителизации ($\pm 4,1\%/сут$ против $\pm 3,3 - \pm 3,2\%/сут$; $p < 0,05$) и ($\pm 32,8\%$ против $\pm 23,1\% - \pm 22,4\%$ за 10 дней наблюдений соответственно).

7. Форм-фактор «турунда» является предпочтительным для глубоких, туннельных и свищевых ран, за счет него производится доставка антимикробных компонентов по всей длине хода и предотвращение преждевременного поверхностного закрытия при сохраняющейся глубокой инфекции, что обеспечивает равномерный дренаж из глубины, йодоформная турунда эффективна на этапе ранней санации; многокомпонентная турунда «Колетекс-ДС» — на этапе репарации и ремоделирования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При ведении пациентов с хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области рекомендовано включать в послеоперационный протокол использование перевязочных средств, обладающих комплексным эффектом (содержащих серебро, альгинат, ДМСО).

2. Выбор перевязочного материала следует производить строго с учётом фазы раневого процесса: на этапе воспаления — предпочтение антисептикам, при переходе к репарации — материалам с регенеративным потенциалом.

3. Включение ультразвукового исследования с доплерографией в плановое наблюдение позволяет комплексно оценивать эффективность терапии и корректировать лечение в режиме реального времени.

4. Гистохимическая оценка зрелости коллагена, при наличии возможности, может служить прямым маркером перехода в фазу ремоделирования.

5. Микробиологический мониторинг следует проводить не менее двух раз (до и после лечения) для верификации эффективности назначенной терапии и исключения суперинфекции.

6. Материалы на основе йодоформа обладают выраженной антисептической активностью, но менее выражено способствуют формированию грануляционного ложа и ремоделирующей ткани – их применение целесообразно на этапе ранней санации.

7. Рациональный подбор перевязочного материала и его включение в общий терапевтический протокол лечения ХОЧЛО способны существенно повлиять на клиническое течение заболевания, сократить сроки заживления. Результаты настоящего исследования могут быть использованы в клинической практике и при разработке регламентов ведения хирургической инфекции в челюстно-лицевой области.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ — Артериальная гипертензия

ВНЧС — Височно-нижнечелюстной сустав

ГБО — Гипербарическая оксигенация

ДМСО — Диметилсульфоксид

КЛКТ — Конусно-лучевая компьютерная томография

КОЕ — Колониеобразующие единицы

ПЦР — Полимеразная цепная реакция

СД — Сахарный диабет

УЗИ — Ультразвуковое исследование

ХО — Хронический остеомиелит

ХОЧЛО — Хронический остеомиелит челюстно-лицевой области

ЦДК — Цветовое доплеровское картирование

AgNO_3 — Азотнокислое серебро

MRSA — Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*

NaHCO_3 — Гидрокарбонат натрия (бикарбонат натрия)

NGS — Секвенирование следующего поколения

RI (ИР) — Индекс резистентности

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автоматизированные морфометрические исследования коллагеновых волокон как вспомогательный способ диагностики холодовой травмы / О. С. Груздева и др. // Acta Biomedica Scientifica. - 2023. - № 4 (8). - С. 147–154.
2. Азаренков, Е.В. Лечение ран. Эволюция раневых покрытий (обзор литературы) / Е.В. Азаренков, Т.З. Чкадуа, З.Ю. Висаитова, Х.М. Ибрагимова //Сборник материалов международной научно-практической конференции посвященной памяти проф. Ю.М. Максимовского. – М.: Наука, 2025. – С. 18-26.
3. Алексеевна, К. М. Современные раневые покрытия (обзор) / К. М. Алексеевна, Г. Л. Семенович, С. Д. Эдуардовна // Современная медицина: актуальные вопросы. - 2015. - № 10-11 (43). - С. 137–145.
4. Байдо, В.П. Современные перевязочные материалы для лечения гнойных ран / В.П. Байдов, К.П. Нумерицкая/ Актуальные проблемы современной медицины: сб. научных статей по материалам XXVI научно-практической конференции сотрудников и студентов, Великий Новгород, 8-13 апреля 2019 год. – Великий Новгород: Издательство: Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, 2019. - С. 227–229.
5. Баранов, С.В. Клинико-анатомические особенности остеомиелита травматолого-ортопедического и челюстно-лицевого профилей: систематический обзор / С. В. Баранов, А. Р. Уснунц, А. Б. Зайцев // Кубанский научный медицинский вестник. - 2021. - № 1 (28). - С. 103–115.
6. Биоинженерные эквиваленты стромы роговицы на основе использования коллагена / Р. З. Кадыров и др. // Медицинский вестник Башкортостана. - 2021. - № 4. - С. 60–65.
7. Биосовместимость и остеоиндуктивные свойства гидрогеля из коллагена и фибронектина, пропитанного рекомбинантным BMP-2 / А.В. Васильев, В.С. Кузнецова, Е.В. Галицына, Т.Б. Бухарова и др. // Стоматология. - 2019. - № 6-2. - С. 5-11.

8. Висаитова, З.Ю. Болезнь Маделунга: клинические проявления и хирургический подход. Послеоперационное введение с применением новых перевязочных материалов (клинический случай) / З.Ю. Висаитова, Т.З. Чкадуа, Е.В. Азаренков // Стоматология. - 2025. - №3. - С. 83-86.
9. Владимировна, Ш. И. Антибактериальное действие полупроводникового лазера в отношении бактерий *S. aureus* и *P. aeruginosa*, ведущих возбудителей остеомиелита / Ш.И. Владимировна, С.Е. Сергеевна // Гений ортопедии. - 2024. - № 5 (30). - С. 670–676.
10. Генетические аспекты функционирования и деградации коллагеновых волокон в коже / Н.Н. Потекаев и др. // Сибирское медицинское обозрение. - 2022. - № 6 (138). - С. 24–32.
11. Комок, А. А. Современные подходы к лечению остеомиелита челюстей / А.А. Комок // Український стоматологічний альманах. - 2012. - № 1.
12. Оценка коллагеновых волокнистых структур соединительной ткани мышц C57BL/6J в условиях невесомости / Д.Б. Никитюк и др. // Астана медициналық журналы. - 2022. - № 1. - С. 129–141.
13. Перспективы использования факторов роста в восстановлении костной ткани. Обзор литературы / В. С. Казакова и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2015. - № 3 (5). - С. 151–158.
14. Полезная модель 230578 Российская Федерация, МПК А61L 15/18, А61L 15/28. Перевязочный материал для ускорения регенерации мягких тканей / Чкадуа Т.З., Смирнова Л.Е., Азаренков Е.В. и др.; заявитель и патентообладатель ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ Минздрава России. – № 2024117243; заявл. 21.06.2024; опубл. 11.12.2024, Бюл. № 35.
15. Разработка раневых покрытий для регенеративной медицины / И.С. Кудряшова и др. // Вестник восстановительной медицины. - 2021. - № 6 (20). - С. 84–95.
16. Семенович, Г.В. О физической сущности эффекта Доплера / Г.В. Семенович // Проблемы науки. - 2019. - № 8 (44). - С. 4–5.

- 17.Современные принципы лечения хронического остеомиелита / Е.В. Микулич и др. // Вестник новых медицинских технологий. - 2012. - № 2 . - С. 180–184.
- 18.Современные раневые покрытия. Часть I / Д.Ю. Андреев и др. // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. - 2009. - № 3 (168). - С. 98–102.
- 19.Современные способы исследования микробных биопленок кишечника / Т.В. Артюх и др. // Гепатология и гастроэнтерология. - 2021. - № 1 (5). С. 30–36.
- 20.Современные технологии исследования бактериальных биопленок / И.В. Чеботарь и др. // Современные технологии в медицине. - 2013. - № 1 (5). - С. 14–20.
- 21.Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран / А.В. Майорова и др. // Фармация и фармакология. - 2018. - № 1 (6). - С. 4–32.
- 22.Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозаминогликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда / А.В.Говорин и др. // Российский кардиологический журнал. - 2016. - № 3 (131). - С. 75–79.
- 23.Хронический диффузный остеомиелит лобной кости. сохраняются ли проблемы с лечением заболевания? сообщение II / А.Г. Волков и др. // Российская оториноларингология. - 2017. - № 6 (91). - С. 9–20.
- 24.Хронический остеомиелит трубчатых костей: современный взгляд на проблему / П. В. Трушин и др. // Вятский медицинский вестник. - 2023. - № 1 (77). - С. 114–119.
- 25.Хронический остеомиелит челюсти как проявление онкогематологической патологии в пожилом возрасте /Л. В. Шевченко, ЮИ. Журавлев и др. // Научные результаты биомедицинских исследований. - 2019. - № 2 (5). - С. 96–103.
- 26.Цискарашвили, А.В. In vivo эффективность полимерных гидрогелей, импрегнированных антибактериальным препаратом, при хроническом

- остеомиелите /Р.Э. Меликова, А.В. Цискарашвили, А.В. Волков // Гений ортопедии. - 2023. - № 5 (29). - С. 535–545.
- 27.Чкадуа, Т.З. Оценка эффективности антимикробного влияния активных компонентов перевязочных материалов условиях invitro / Т.З. Чкадуа, Е.В. Азаренков // Стоматология. - 2024. - №6-2. - С. 33-36.
- 28.Эволюция представлений об этиологии и патогенезе острого гематогенного остеомиелита (критический обзор) / Н.С. Стрелков и др. // Вятский медицинский вестник. - 2023. - № 1 (77). - С. 100–110.
- 29.A macroporous hydrogel dressing with enhanced antibacterial and anti-inflammatory capabilities for accelerated wound healing / W.C. Huang, R. Ying et al. // Advanced Functional Materials. – 2020. – Vol. 30.
- 30.A retrospective analysis comparing metagenomic next-generation sequencing with conventional microbiology testing for the identification of pathogens in patients with severe infections / F. Hou et al. // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. - 2025. - Vol. 15.
- 31.ASr@Ag-based spatiotemporal and step-release scaffold against chronic osteomyelitis, fabricated by coaxial 3D-printing / J. Wang et al.// Biomaterials. - 2025. - Vol. 314. - P. 122899.
- 32.Accuracy of ultrasound in the characterization of superficial soft tissue tumors: a prospective study / E. H. Y.Hung et al. // Skeletal Radiology. - 2020. - № 6 (49). - P. 883–892.
- 33.Advances in Molecular Function and Recombinant Expression of Human Collagen / W. Sun et al. // Pharmaceuticals. - 2025. - № 3 (18). - P. 430.
- 34.Alginate-based composite materials for wound dressing application:A mini review / K. Varaprasad et al.// Carbohydrate Polymers. - 2020. –Vol. 236. - P. 116025.
- 35.Alnakshabandie, W.M.Y. Trauma-related wound infections among patients admitted to emergency teaching hospital in Duhok province, Iraq / W. M. Y. Alnakshabandie, I. M. A. Mammani // The Journal of Infection in Developing Countries. - 2023. - № 04 (17). - P. 525–533.

36. An Actinomyces Long-Bone Osteomyelitis Case Report and Review / L. M. Bush et al. // Infectious Diseases in Clinical Practice. - 2021. - № 5 (29). - P. 272.
37. Andreescu, M. Molecular insights into the role of gut microbiota in antibiotic therapy selection and resistance mitigation / M. Andreescu // Cureus. - 2023. - № 12 (15).
38. Antibacterial approaches in tissue engineering using metal ions and nanoparticles: From mechanisms to applications / M. Godoy-Gallardo et al. // Bioactive Materials. - 2021. - № 12 (6). - P. 4470–4490.
39. Antibiotic-eluting scaffolds with responsive dual-release kinetics facilitate bone healing and eliminate *S. aureus* infection / E. J. Sheehy et al. // Biomaterials. - 2025. - Vol. 313. - P. 122774.
40. Assessing new collagen therapies for wound healing: a murine model approach / S. Benito-Martínez, B. Pérez-Köhler, M. Rodríguez // Int Wound J. – 2025. - №4.
41. Bacterial antibiotic resistance: the most critical pathogens / G. Mancuso et al. // Pathogens. - 2021. - № 10 (10). - C. 1310.
42. Bacterial Capture-Killing Capsules with Remodeling Bone Immune Microenvironment for the Effective Treatment of Osteomyelitis / D. Yang, C. Shu, C. Xu et al. // Adv Sci (Weinh). – 2025. – Vol. 12, №25.
43. Baidoo, N. Histochemical and biochemical analysis of collagen content in formalin-fixed, paraffin embedded colonic samples / N. Baidoo, G. J. Sanger, A. Belai // Methods X. - 2023. - Vol.11.
44. Beta-Hemolytic Streptococci and Necrotizing Soft Tissue Infections / A. Norrby-Teglund, M. Svensson, S. Skrede. - Cham: Springer International Publishing, 2020. - C. 73–86.
45. Biomedical materials for wound dressing: recent advances and applications / H. M. Nguyen et al. // RSC Advances. - 2023. - № 8 (13). - P. 5509–5528.
46. Brain protease activated receptor 1 pathway: a therapeutic target in the superoxide dismutase 1 (sod1) mouse model of amyotrophic lateral sclerosis / E. Shavit-Stein et al. // International Journal of Molecular Sciences. - 2020. - № 10 (21). - P. 3419.

47. Carrola, A. Carboxyhemoglobin (COHb): Unavoidable Bystander or Protective Player? / A. Carrola, C. C. Romão, H.L.A. Vieira // *Antioxidants*. - 2023. № 6 (12). - P. 1198.
48. Changes in the type and amount of bone collagens in chronic suppurative otitis media / M.Y. Korkmazov et al. // *Vestnik otorinolaringologii*. - 2022. - № 6 (87). - P. 26.
49. Cholinesterase and inflammation: exploring its role and associations with inflammatory markers in patients with lower extremity artery disease / M. Mitteregger et al. // *Biomedicines*. - 2025. - № 4 (13). - P. 823.
50. Chromatographic separation by RPLC-ESI-MS of all hydroxyproline isomers for the characterization of collagens from different sources / M. Lioi et al. // *Journal of Chromatography A*. - 2024. - Vol. 1720.
51. Clinical outcomes of pediatric osteomyelitis / K. Disch et al. // *BMC Pediatrics*. - 2023. - № 1 (23). - P. 54.
52. COL3A1: Potential prognostic predictor for head and neck cancer based on immune-microenvironment alternative splicing / Y. Shen, X. Li, D. Wang, L. Zhang et al. // *Cancer Med.* – 2023. – Vol. 12, №4. – P. 4882-4894.
53. Collagen silver-doped hydroxyapatite scaffolds reinforced with 3D printed frameworks for infection prevention and enhanced repair of load-bearing bone defects / K. J. Genoud et al. // *Biofabrication*. - 2025. - № 2 (17).
54. Contrast-Enhanced Ultrasound for Monitoring Treatment Response in Different Stages of Hepatocellular Carcinoma / M. Faccia et al. // *Cancers*. - 2022. - № 3 (14). - P. 481.
55. Current Concepts of Osteomyelitis: From Pathologic Mechanisms to Advanced Research Methods / M. I. Hofstee et al. // *The American Journal of Pathology*. - 2020. - № 6 (190). - P. 1151–1163.
56. Designing injectable dermal matrix hydrogel combined with silver nanoparticles for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infected wounds healing / S. Chen et al. // *Nano Convergence*. - 2024. - № 1 (11). - P. 41.

- 57.Designing molecular diagnostics for current tuberculosis drug regimens / S. B. Georghiou et al. // *Emerging Microbes & Infections*. - 2023. - № 1 (12).
- 58.Development and performance validation of an affordable and portable high-resolution darkfield polarization-sensitive multispectral imaging microscope for the assessment of radiation dermatitis and fibrosis / S. Hao et al. // *Biomedical Optics Express*. - 2025. - № 1 (16). - P. 320–333.
- 59.Diagnosing osteomyelitis in diabetic foot by diffusion-weighted imaging and dynamic contrast material-enhanced magnetic resonance imaging: a systematic review and meta-analysis /W. Wudhikulprapan et al.// *Clinical Radiology*. - 2024. - № 11 (79). - P. 805–817.
- 60.Diffuse correlation tomography: a technique to characterize tissue blood flow abnormalities in benign and malignant breast lesions / R. Zhang et al. // *Biomedical Optics Express*. - 2024. - № 11 (15). - P. 6259–6276.
- 61.Directional cues in the tumor microenvironment due to cell contraction against aligned collagen fibers / J. M. Szulczewski et al. // *Acta Biomaterialia*. - 2021. - Vol.129. - P. C. 96–109.
- 62.Experimental Testing of the Action of Vitamin D and Silicon Chelates in Bone Fracture Healing and Bone Turnover in Mice and Rats / A. Bychkov et al. // *Nutrients*. - 2022. - № 10 (14). - P. 1992.
- 63.Expression of types i and III collagens and ultrastructure of the extracellular matrix in rectal adenocarcinoma of different differentiation degree after neoadjuvant radiation therapy / N.P. Bgatova et al. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. - 2024. - № 5 (177). - P. 662–667.
- 64.Femoral osteomyelitis caused by oral anaerobic bacteria with mixed bacteremia of *Campylobacter rectus* and *Parvimonas micra* in a chronic periodontitis patient: a case report / N. Itoh et al. // *BMC Infectious Diseases*. - 2022. - № 1 (22). - P. 613.
- 65.Freehand ultrafast Doppler ultrasound imaging with optical tracking allows for detailed 3D reconstruction of blood flow in the human brain / L. Verhoef et al. // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. - 2025. - P. 1–1.

66. Gaharwar, A. K. Engineered biomaterials for in situ tissue regeneration / A. K. Gaharwar, I. Singh, A. Khademhosseini // *Nature Reviews Materials*. - 2020. - № 9 (5). - P. 686–705.
67. Gardezabal L., Izeta A. Elastin and collagen fibres in cutaneous wound healing.
68. Golemati, S. Recent advances in vascular ultrasound imaging technology and their clinical implications / S. Golemati, D. D. Cokkinos // *Ultrasonics*. - 2022. - Vol. 119.
69. Gounden, V. Hydrogels and wound healing: current and future prospects / V. Gounden, M. Singh // *Gels*. - 2024. - № 1 (10). - P. 43.
70. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES): Pioneering precision for diagnosing jaw osteomyelitis / S. Ali et al. // *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. - 2025. - № 1 (29). - P. 81.
71. Huang, K. The anti-CXCL4 antibody depletes CD4(+)CD25(+)FOXP3(+) regulatory T cells in CD4+ T cells from chronic osteomyelitis patients by the STAT5 pathway / K. Huang, S. Ge // *Annals of Palliative Medicine*. - 2020. - № 5 (9).
72. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic refractory osteomyelitis: a preliminary report / C. E. Chen et al. // *Chang Gung Medical Journal*. - 2003. - № 2 (26). - P. 114–121.
73. Identification of ultrasound imaging markers to quantify long bone regeneration in a segmental tibial defect sheep model in vivo / S. Tang et al. // *Scientific Reports*. - 2020. - № 1 (10). - P. 13646.
74. Impact of COVID-19 Disease on the Development of Osteomyelitis of Jaws: A Systematic Review / E. Vardas et al. // *Journal of Clinical Medicine*. - 2024. - № 15 (13). - P. 4290.
75. Impact of type III collagen on monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats / G. A. Abdel Jaleel et al. // *Heliyon*. - 2020. - № 6 (6).
76. In situ reduction of silver nanoparticles by sodium alginate to obtain silver-loaded composite wound dressing with enhanced mechanical and antimicrobial property

- / K. Chen. et al. // International Journal of Biological Macromolecules. - 2020. - Vol. 148. - P. 501–509.
77. In Vitro Efficacy of Bacterial Cellulose Dressings Chemisorbed with Antiseptics against Biofilm Formed by Pathogens Isolated from Chronic Wounds / K. Dydak et al. // International Journal of Molecular Sciences. - 2021. - № 8 (22). - P. 3996.
78. In vivo quantification of collagen-induced arthritis mouse model by three-dimensional volumetric ultrasound and color Doppler / Q. Jia et al. // PLOS ONE. - 2025. - № 4 (20).
79. Influence of TGF- β cytokine and a number of other biochemical factors on regenerative process / E. L. At'kova et al. // Vestnik oftal'mologii. - 2017. - № 4 (133). - P. 89.
80. Jerzy, K. Chronic osteomyelitis - bacterial flora, antibiotic sensitivity and treatment challenges / K. Jerzy, H. Francis // The Open Orthopaedics Journal. - 2018. - (12). - P. 153–163.
81. Jesús Leal-Villarreal, M. A. Assessment of venous congestion in abdominal compartment syndrome / M. A. Jesús Leal-Villarreal, E. Argáiz // European Heart Journal - Case Reports. - 2023. - № 6 (7).
82. Journal of Ultrasonography / J. S. Weaver et al. // Journal of Ultrasonography. - 2023. - Vol. 95. - P. 272–272.
83. Kaeley, G. S. The importance of ultrasound in identifying and differentiating patients with early inflammatory arthritis: a narrative review / G.S. Kaeley, C. Bakewell, A. Deodhar // Arthritis Research & Therapy. - 2020. - № 1 (22). - P. 1.
84. Liang, K. Analysis of therapeutic effect of silver-based dressings on chronic wound healing / K. Liang, Y. Liu, F. Jiang // Int Wound J. – 2024. – Vol. 8.
85. Liu, Y. Current research progress of local drug delivery systems based on biodegradable polymers in treating chronic osteomyelitis / Y. Liu, X. Li, A. Liang // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. - 2022. - Vol. 10.
86. Lockwood, T. Brachioplasty with Superficial Fascial System Suspension / T. Lockwood // Plastic and Reconstructive Surgery. - 1995. - № 4 (96). - P. 912–920.

87. Macro-based collagen quantification and segmentation in picrosirius red-stained heart sections using light microscopy / J. Kammerer et al. // *Biology Methods and Protocols*. - 2024. - № 1 (9).
88. Management of chronic osteomyelitis of the femur and tibia: a scoping review / Z. Arshad, A. Aslam, A. Thahir et al. / *EFORT Open Rev.* – 2021. – Vol. 6, №9.- P. 704-715.
89. Mapping the 3D remodeling of the extracellular matrix in human hypertrophic scar by multi-parametric multiphoton imaging using endogenous contrast / S. Jiang et al. // *Heliyon*. - 2023. - № 2 (9).
90. Mapping variation of extracellular matrix in human keloid scar by label-free multiphoton imaging and machine learning / J. Meng et al. // *Journal of Biomedical Optics*. - 2023. - № 4 (28).
91. Mathew-Steiner, S. S. Collagen in Wound Healing / S. S. Mathew-Steiner, S. Roy, C. K. Sen // *Bioengineering*. 2- 021. - № 5 (8). - P. 63.
92. Maxillofacial Symptoms and Diagnosis Criteria Concerning Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis: A Systematic Literature Review / S. El Hamid et al. // *Journal of Craniofacial Surgery*. - 2024. - № 8 (35). - P. 2317.
93. Meijering, E. A bird's-eye view of deep learning in bioimage analysis / E. Meijering // *Computational and Structural Biotechnology Journal*. - 2020. - Vol. 18. - P. 2312–2325.
94. Mid- to long-term results of single-stage surgery for patients with chronic osteomyelitis using a bioabsorbable gentamicin-loaded ceramic carrier / M. A. McNally et al. // *The Bone & Joint Journal*. - 2022. - № 9. - P. 1095–1100.
95. Mimicking the hierarchical organization of natural collagen: toward the development of ideal scaffolding material for tissue regeneration / L. Salvatore et al. // *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. - 2021. - Vol.9.
96. Modern microbiological methods to detect biofilm formation in orthopedy and suggestions for antibiotic therapy, with particular emphasis on prosthetic joint infection (PJI) / P. Mikziński et al. // *Microorganisms*. - 2024. - № 6 (12). - P. 1198.

97. Monitoring of the leading causative agents of osteomyelitis and their antibiotic resistance/ I. V. Shipitsyna et al. // *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. - 2020. - № 9 (65). - P. 562–566.
98. Mulualem, B. Magnitude of chronic osteomyelitis and its associated factors in children as diagnosed on X-ray visiting at Felege Hiwot Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia: A cross-sectional study / B. Mulualem, G. Belay, E.K. Bogale // *SAGE Open Medicine*. 2023. – Vol. 11.
99. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation / M. Algoet et al. // *Trends in Cardiovascular Medicine*. - 2023. - № 6 (33). - P. 357–366.
100. Nanosilver-functionalized polysaccharides as a platform for wound dressing / S. Mohan et al. // *Environmental Science and Pollution Research International*. - 2023. - № 19 (30).
101. Newman, H. Resolution of inflammation in bone regeneration: From understandings to therapeutic applications / H. Newman, Y. V. Shih, S. Varghese // *Biomaterials*. - 2021. - Vol. 277.
102. Non-invasive imaging of pathological scars using a portable handheld two-photon microscope / Y. Han et al. // *Chinese Medical Journal*. - 2024. - № 3 (137). - P. 329.
103. Osteomyelitis is associated with increased anti-inflammatory response and immune exhaustion / J. Surendar et al. // *Frontiers in Immunology*. - 2024. - Vol. 15.
104. Pathogenic Mechanisms of Streptococcal Necrotizing Soft Tissue Infections/ Ni.i Siemens, J. Snäll, M. Svensson et al. // *Adv Exp Med Biol*. - 2020. - Vol. 1294. - P. 127–150.
105. Pathologic morphology of acute experimental osteomyelitis / N. S. Strelkov et al. // *Biomolecules and Biomedicine*. - 2013. - № 3 (13). - P. 153–157.
106. Patient-Specific Characterization of Breast Cancer Hemodynamics Using Image-Guided Computational Fluid Dynamics / C. Wu et al. // *IEEE Transactions on Medical Imaging*. - 2020. - № 9 (39). - P. 2760–2771.

107. Poggi, C. Ultrasound principles and instrumentation / C.Poggi, M. Palavecino // *Surgery Open Science*. - 2024. - Vol. 18. - P. 123–128.
108. Polarization sensitive optical coherence tomography with single input for imaging depth-resolved collagen organizations / P.Tang et al. // *Light: Science & Applications*. - 2021. - № 1 (10). - P. 237.
109. Polymicrobial osteomyelitis in a patient with isolation of *trueperellabernardiae*: a case report and literature review / M.A. Delaye-Martínez // *Case Reports in Infectious Diseases*. - 2025.
110. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenesis, virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics / S. Qin et al. // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. - 2022. - № 1 (7). - P. 199.
111. Psychosocial aspects of living long term with advanced cancer and ongoing systemic treatment: a scoping review / E. E. M. Kolsteren et al. // *Cancers*. - 2022. - № 16 (14). - P. 3889.
112. Quantifying the recovery process of skeletal muscle on hematoxylin and eosin stained images via learning from label proportion / Y. Yamaoka et al. // *Scientific Reports*. - 2024. - № 1 (14). - P. 27044.
113. Rapid pathogen detection by metagenomic next-generation sequencing of infected body fluids / W. Gu et al. // *Nature Medicine*. - 2021. - № 1 (27). - P. 115–124.
114. Real world clinical feasibility of direct-from-specimen antimicrobial susceptibility testing of clinical specimens with unknown microbial load or susceptibility / J. Chen et al. // *Scientific Reports*. - 2022. - № 1 (12). - P. 18525.
115. Recent advances in the local antibiotics delivery systems for management of osteomyelitis / R. K. Wassif et al. // *Drug Delivery*. - 2021. - № 1 (28). - P. 2392–2414.
116. Shaban, Y. The significance of antiseptic techniques during the covid-19 pandemic: joseph lister's historical contribution to surgery / Y. Shaban, M. McKenney, A. Elkbuli // *Am Surg*. - 2020. - Vol. 84, №4. – P. 1187-1188.

117. Silver doped-silica nanoparticles reinforced poly (ethylene glycol) diacrylate/hyaluronic acid hydrogel dressings for synergistically accelerating bacterial-infected wound healing / L. Huang et al. // Carbohydrate Polymers. - 2023. - Vol. 304. - P. 120450.
118. Singh, D. Regulation of Collagen I and Collagen III in Tissue Injury and Regeneration / D. Singh, D. K. Agrawal // Cardiology and Cardiovascular Medicine. - 2023. - № 1 (7). - P. 5–16.
119. Single versus two-stage management of long-bone chronic osteomyelitis in adults: a systematic review and meta-analysis / A. Lari et al. // Journal of Orthopaedic Surgery and Research. - 2024. - № 1 (19). - P. 351.
120. Soft and stretchable organic bioelectronics for continuous intraoperative neurophysiological monitoring during microsurgery / W. Zhou, Y. Jiang, Q. Xu et al. // Nature biomedical engineering.- 2025.- № 10 (7). - P. 1731–1773.
121. Sprayable hydrogel dressing accelerates wound healing with combined reactive oxygen species-scavenging and antibacterial abilities / H. Cheng et al. // Acta Biomaterialia. - 2021. - Vol. 124. - P. 219–232.
122. Suganyadevi, S. A review on deep learning in medical image analysis / S. Suganyadevi, V. Seethalakshmi, K. Balasamy // International Journal of Multimedia Information Retrieval. - 2022. - № 1 (11). - P. 19–38.
123. The diagnostic role of CT, MRI/MRCP, PET/CT, EUS and DWI in the differentiation of benign and malignant IPMN: A meta-analysis / H. Liu et al.// Clinical Imaging. - 2021. - Vol. 72. - P. 183–193.
124. The effect of Staphylococcus aureus on innate and adaptive immunity and potential immunotherapy for S. aureus-induced osteomyelitis /Y. Chen et al. // Frontiers in Immunology. - 2023. - Vol. 14.
125. The reemergence of Streptococcus pyogenes in skin and soft tissue infections: a review of epidemiology, pathogenesis, and management strategies / M. Bassetti et al. // Current Opinion in Infectious Diseases. - 2025. - № 2 (38). - P. 114.

126. The sorptivity and durability of gelling fibre dressings tested in a simulated sacral pressure ulcer system / A. Lustig, P. Alves, E. Call et al.// *Int Wound J.* – 2021. – Vol. 2. – P. 194-208.
127. Thermosensitive nanotherapeutics for localized photothermal ablation of mrsa-infected osteomyelitis combined with chemotherapy / Z. Zhao et al. // *ACS Applied Materials & Interfaces.* - 2023. - № 10 (15). - P. 12842–12854.
128. Tikhaeva, K. Yu. The role of metalloproteinases in the exchange of endometrial extracellular matrix proteins in normal and pathological conditions / K.Y. Tikhaeva, L.N. Rogova, L.V. Tkachenko // *Problemyreproduktzii.* - 2020. - № 4 (26). - P. 22.
129. Titanium or biodegradable osteosynthesis in maxillofacial surgery? in vitro and in vivo performances / B. Gareb et al. // *Polymers.* - 2022. - № 14 (14). - P. 2782.
130. Treatment of frontal sinus osteomyelitis in the age of endoscopy / H. M.Thompson et al. // *American Journal of Rhinology & Allergy.* - 2021. - № 3 (35). - P. 368–374.
131. Tricalcium phosphate-loaded injectable hydrogel as a promising osteogenic and bactericidal teicoplanin-delivery system for osteomyelitis treatment: An *in vitro* and *in vivo* / K. C. Kai et al. // *Biomaterials Advances.* - 2024. - Vol. 164.
132. Tumor collagen framework from bright-field histology images predicts overall survival of breast carcinoma patients / M. Morkunas et al. // *Scientific Reports.* - 2021. - № 1 (11).
133. Ultrasound localization microscopy of renal tumor xenografts in chicken embryo is correlated to hypoxia / M.R. Lowerison et al.// *Scientific Reports.* - 2020. - № 1 (10). - P. 2478.
134. Urish, K.L., *Staphylococcus aureus* Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery / K. L. Urish, J. E. Cassat // *Infection and Immunity.* - 2020. - № 7 (88).
135. Value of contrast-enhanced ultrasound combined with immune-inflammatory markers in predicting axillary lymph node metastasis of breast

- cancer / Y. Song et al. // *Academic Radiology*. - 2024. - № 9 (31). - P. 3535–3545.
136. Vasala, A. Modern tools for rapid diagnostics of antimicrobial resistance / A. Vasala, V.P. Hytönen, O.H. Laitinen // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. - 2020. - Vol. 10.
 137. Wang, S. From Anatomy to Functional and Molecular Biomarker Imaging and Therapy: Ultrasound Is Safe, Ultrafast, Portable, and Inexpensive / S. Wang, J.A. Hossack, A.L. Klibanov // *Investigative Radiology*. - 2020. - № 9 (55). - P. 559.
 138. Watson, F. In vitro prevention and inactivation of biofilms using controlled-release iodine foam dressings for wound healing / F. Watson, R. Chen, S.L. Percival // *Int Wound J*. - 2024. - №1.
 139. Winter, G. D. Formation of the Scab and the Rate of Epithelization of Superficial Wounds in the Skin of the Young Domestic Pig / G.D. Winter // *Nature*. - 1962. - № 4812 (193). - P. 293–294.
 140. Woessner, A.E. Improved segmentation of collagen second harmonic generation images with a deep learning convolutional neural network / A.E. Woessner, K.P. Quinn // *J Biophotonics*. – 2022. – Vol. 12.
 141. Zhang, M. Alginate hydrogel dressings for advanced wound management / M. Zhang, X. Zhao // *International Journal of Biological Macromolecules*. - 2020. - Vol. 162. - P. 1414–1428.
 142. Zhao, A. Understanding bacterial biofilms: From definition to treatment strategies / A. Zhao, J. Sun, Y. Liu // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. - 2023. - №13.