

**Азаренков Егор Владимирович**

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

3.1.2. – челюстно-лицевая хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении Национальный медицинский исследовательский центр «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** д.м.н., доцент **Чкадуа Тамара Зурабовна.**

**Официальные оппоненты:**

**Шайхалиев Астемир Икрамович** – д.м.н., профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии имени академика Н.Н. Бажанова университетской клинической больницы № 4 клинического центра Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова.

**Караян Арутюн Суренович** – д.м.н., руководитель научно – клинического отдела челюстно–лицевой и пластической хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии Федерального медико – биологического агентства» России

**Ведущая организация:** Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «25» декабря 2025г. в 10.00 на заседании Диссертационного совета (21.1.079.02) в ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России по адресу: 119021, г. Москва, ул. Т. Фрунзе, 16 (конференц-зал).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России и на сайте [www.cniis.ru](http://www.cniis.ru)

Автореферат разослан «23» октября 2025г.

Ученый секретарь Диссертационного совета,  
ФГБУ НМИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России,

Кандидат медицинских наук

И. Е. Гусева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### 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 [Dydak K, 2021].

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 [Vardas E, 2024].

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 [Комок А, 2021], [Викторова Ш, 2019].

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 [Микулич Е, 2012],

[Трушин П, 2023]. Однако большой интерес в последние годы вызывает локальная терапия, в частности — применение современных перевязочных материалов, обладающих многокомпонентным действием [Байдо В, 2019].

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 [Алексеевна К, 2015].

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 [Майорова А, 2018].

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 осложнённых 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 ЧЛЮ 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 работы**

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 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.

## Научные положения, выносимые 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 гипоехогенных 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/см<sup>3</sup>; «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 апробация 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/см<sup>2</sup>. 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 ImageJ. 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, челюстнолицевой хирургии, отделения госпитальной ортодонтии, отделения хирургического лечения аномалий черепно-челюстно-лицевой области, челюстнолицевой 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**

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.

10  
**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.

**Объем и 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 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## Материалы и методы исследования

Материалом клинического исследования явились результаты хирургического и послеоперационного лечения 45 пациентов с клинико-инструментально подтверждённым хроническим остеомиелитом челюстно-лицевой области (ХОЧЛО), проходивших обследование и стационарное лечение в ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава России в 2021–2025 гг. Возраст пациентов составил 18–75 лет. Всем пациентам выполнялась радикальная санация инфекционного очага по унифицированному протоколу, далее — стандартизированная программа местной терапии и мониторинга в течение 10 суток. Исследование проспективное, нерандомизированное, с параллельными группами.

В зависимости от применяемого перевязочного материала пациенты были распределены на 3 группы: I — 5% йодоформ (турунды/ленты) (n=15); II — «Колетекс-М» (альгинат натрия + метронидазол + диметилсульфоксид) (n=15); III — «Колетекс-ДС» (альгинат натрия + диметилсульфоксид + нитрат серебра ( $\text{AgNO}_3$ ) + гидрокарбонат натрия ( $\text{NaHCO}_3$ )) (n=15). «Колетекс-ДС» — зарегистрированное медицинское изделие (РУ Росздравнадзора № РЗН 2024/24274 от 23.12.2024), решение защищено патентом РФ № 230578 от 21.06.2024. Формы выпуска: салфетка 6×15 см и лента 2×50 см (турунда).



Рисунок 1 — Йодоформная турунда, ПМ Колетекс-М, Колетекс-ДС



Рисунок 2 — Фотография РУ и Патента

Хирургическая тактика включала секвестрэктомия, некрэктомия, иссечение свищевых ходов с ревизией и расширением полостей, декорткацию/фрезерование склерозированных участков до «кровоавой росы» и формирование адекватного дренирования. По показаниям выполнялись реконструктивно-пластические вмешательства местными/регионарными лоскутами или свободными ревааскуляризованными комплексами. Системная терапия унифицирована для всех групп: стартовый цефтриаксон 1 г/сут внутривенно 5 суток с последующей деэскалацией по антибиотикограмме; обезболивание НПВП, антигистаминная и гастропротективная поддержка — по стандарту. Местная терапия проводилась ежедневно: туалет раны стерильным 0,9% раствором NaCl, укладка материала по принципу «loose fill» в полости/туннели/свищи с обязательным выводом «хвоста» для безопасного удаления; смена повязок — каждые 24–48 часов с учётом экссудации.

Критерии включения: возраст 18–75 лет; длительность процесса >4 недель и/или наличие свищей/секвестров; верификация ХОЧЛО по клинко-инструментальным данным (рентген/КЛКТ/УЗИ) и интраоперационной картине; согласие на стандартизированный мониторинг (микробиология 1-е и 10-е сутки; УЗИ/доплер; гистохимия Sirius Red при отсутствии противопоказаний); гемодинамически стабильное состояние; отказ от гипербарической оксигенации и терапии отрицательным давлением в рамках 10-дневного наблюдения.

Клинический и инструментально-лабораторный мониторинг проводили в двух контрольных точках — на 1-е (после операции и начала местной терапии) и 10-е сутки.

Ультразвуковое исследование выполняли на аппарате MyLab Twice (Италия; РУ № ФСЗ 2011/09712 от 10.02.2017, бессрочно) линейным датчиком 10–18 МГц по стандартизированному протоколу. В В-режиме определяли максимальные поперечный (D1) и продольный (D2) размеры дефекта, оценивали эхоструктуру тканей (инфильтрация, отёк, наличие жидкостных гипоэхогенных включений). В режимах цветового/энергетического доплера и импульсно-волнового спектрального анализа регистрировали кровотоки в перифокальных артериолах с расчётом индекса резистентности (RI) по формуле  $RI = (PSV - EDV)/PSV$ ; для каждого сегмента получали три последовательных спектра с последующим усреднением. Межнаблюдательную вариабельность RI оценивали на подвыборке по ICC(2,1) с анализом Бланда—Альтмана.

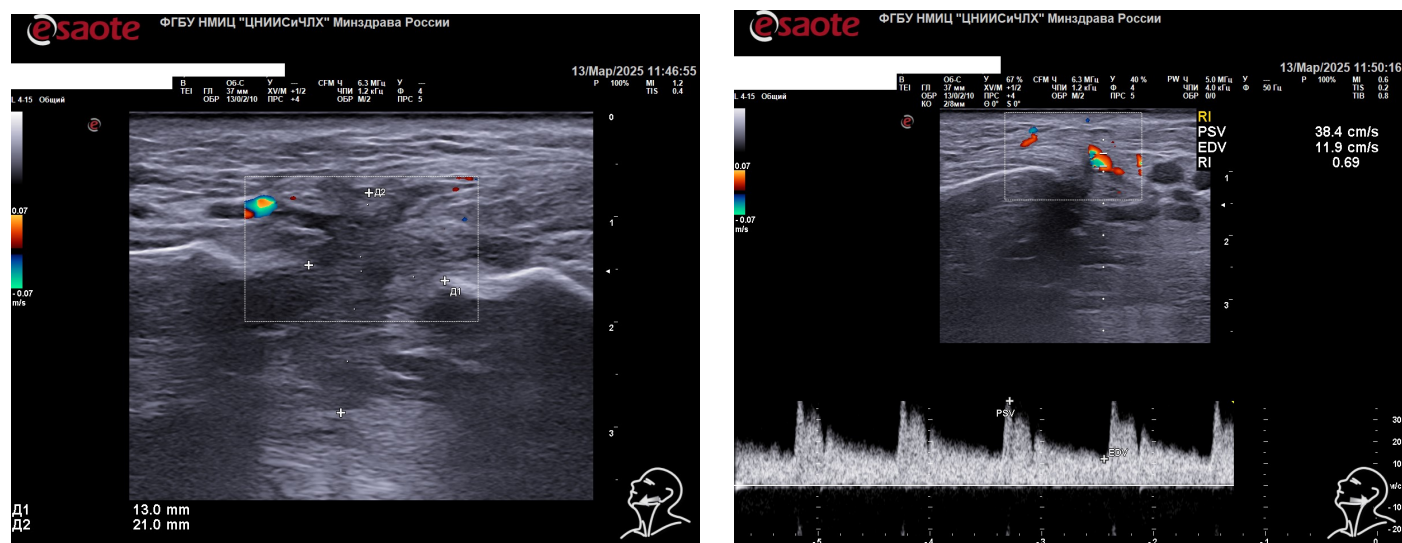


Рисунок 3— Фотопример определения размеров дефекта и RI при помощи УЗИ

Микробиологическое исследование проводили для количественной оценки бактериальной нагрузки и верификации видового состава микрофлоры. Забор выполняли по методике Levine: после щадящего туалета 0,9% NaCl и 2–5-минутной паузы стерильным тампоном прижимали к жизнеспособному дну раны в пределах стандартизированной площади 1 см<sup>2</sup> (планиметрический шаблон), с умеренным давлением для экспрессии тканевой жидкости; тампон элюировали в 1,0 мл стерильного буфера, готовили десятикратные серийные разведения (10<sup>-1</sup>–10<sup>-4</sup>) и высевали на соответствующие среды: кровяной агар, МакКонки, селективно — цетримид (*Pseudomonas aeruginosa*), хромогенные среды для MRSA; при подозрении на грибковую флору — агар Сабуро; для облигатных анаэробов — Brucella Blood Agar

в анаэробном состоянии с контролем анаэробного роста. Количественный учёт — в КОЕ/см<sup>2</sup>; идентификация — MALDI-TOF MS/валидация биохимическими системами; тестирование чувствительности — по EUCAST/CLSI. Метрики: динамика суммарной микробной нагрузки ( $\Delta \log_{10}$  КОЕ/см<sup>2</sup>), доля «стерильных/клинически безопасных» посевов, доля пациентов с «безопасной нагрузкой»  $\leq 1,5 \log_{10}$  КОЕ/см<sup>2</sup>, видоспецифическая элиминация из исходно положительных, полимикробность (число таксонов/посев).

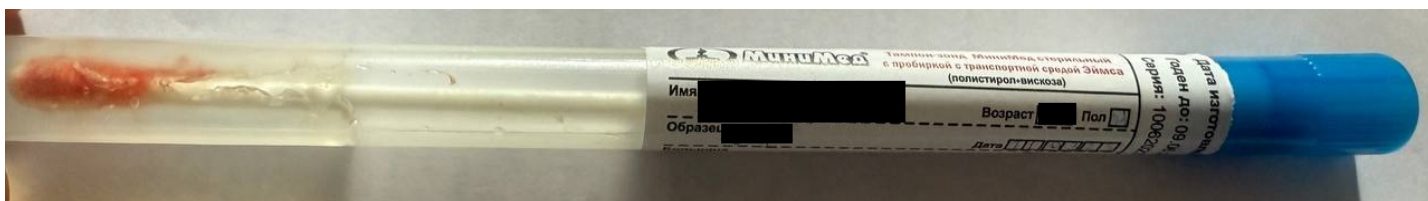


Рисунок 4 — Фотопример забора материала

Гистохимическое исследование внеклеточного матрикса выполняли на 1-е и 10-е сутки (при отсутствии противопоказаний) с фокусом на количественной оценке зрелого коллагена I типа и незрелого коллагена III типа как маркеров качества репарации. Биоптаты фиксировали по стандарту, изготавливали парафиновые срезы толщиной 5 мкм (на пациента анализировали 2–3 среза с разных уровней блока). Окрашивание — Picro Sirius Red (по инструкции производителя); визуализация в поляризованном свете: коллаген I — красно-оранжевые толстые волокна; коллаген III — тонкие зелёные. Морфометрию выполняли в ImageJ 1.46 (NIH) по унифицированному пайплайну: коррекция фона, сегментация в цветовом пространстве HSB (Color Threshold) либо разложение цветов (Color Deconvolution, вектор Sirius Red) с бинаризацией масок; рассчитывали долю площади пикселей коллагена I и III в ROI, индекс зрелости I/III и долю  $I/(I+III)$ . Для каждого среза анализировали 5–10 неперекрывающихся полей зрения в периметре грануляционной ткани (исключая артефакты, некрозы, сосудистые просветы), масштаб калибровали по микрометрической линейке. Два независимых наблюдателя, ослеплённые к времени забора и клиническим данным, проводили повторный анализ; межнаблюдательную согласованность оценивали ICC(2,k) с 95% ДИ и методом Бланда—Альтмана. На подвыборке ( $\geq 10$  пациентов) выполняли ИГХ-валидацию (антитела к COL1A1/COL3A1) с расчётом корреляций с поляризационными метриками.

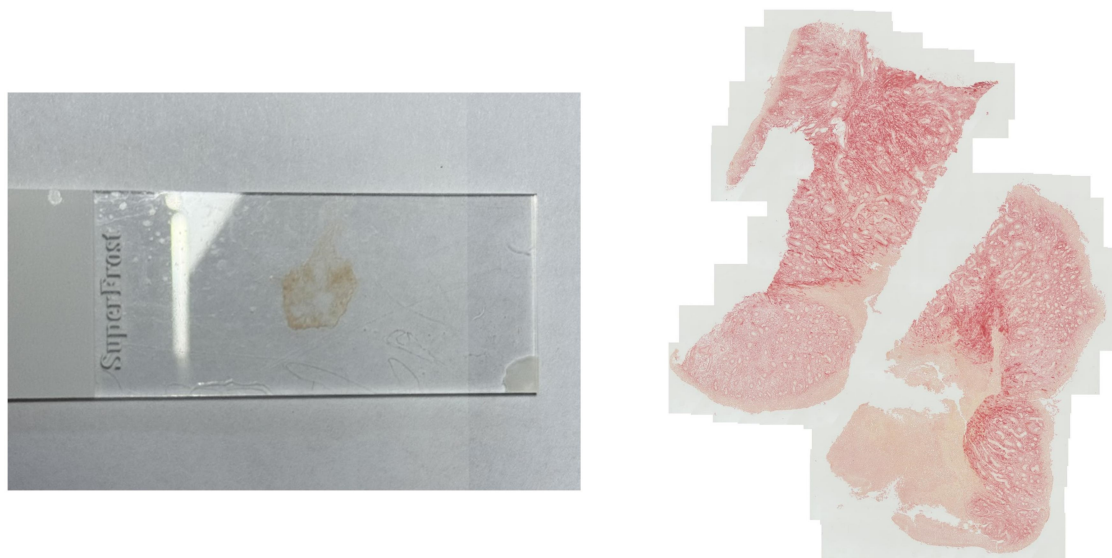


Рисунок 5 — Фотопример гистологического материала

Оценку скорости эпителизации проводили по методике Л. Н. Поповой (1942). Площадь дефекта  $S$  (см<sup>2</sup>) определяли планиметрически двумя способами: по контуру в В-режиме УЗИ (с последующим подсчётом в программном обеспечении) либо при непосредственном доступе — переносом контура на стерильную прозрачную плёнку с последующим подсчётом на миллиметровой бумаге; при невозможности прямой планиметрии использовали эллиптическую аппроксимацию по максимальным продольному ( $L$ ) и поперечному ( $W$ ) размерам:  $S \approx \pi \cdot (L/2) \cdot (W/2)$ . Скорость уменьшения площади рассчитывали в абсолютных и относительных единицах за 10 суток наблюдения:  $v_{\text{см}^2/\text{сут}} = (S_0 - S_t)/10$ ;  $v\%/\text{сут} = [(S_0 - S_t)/S_0] \times 100/10$ . Дополнительно рассчитывали суммарное относительное уменьшение площади к 10-м суткам:  $\Delta\% = [(S_0 - S_t)/S_0] \times 100$ .

В предклинической части (in vitro) оценивали антимикробную и антимикотическую активность трёх перевязочных материалов диско-диффузионным методом по зонам подавления роста на триптико-соевом агаре (*S. aureus*, *Enterobacter cloacae*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa*) и агаре Сабуро (*Candida albicans*). Инокулюм —  $1 \times 10^5$  КОЕ/мл; учёт диаметров зон задержки роста на 2–8-е сутки инкубации ( $37 \pm 1$  °C для бактерий,  $30 \pm 1$  °C для дрожжевых грибов). Контроль — марлевый бинт, однократно пропитанный 0,05% раствором хлоргексидина биглюконата (1 мл/образец). Все образцы стандартизированы по диаметру (5 мм) и подготовлены в асептических условиях. Примечание: во 2-й позиции in vitro тестировался прототип на основе альгината натрия и фурагина; в клинической II группе применялся

«Колетекс-М» (альгинат натрия + метронидазол + ДМСО).

Фотопротокол использовали для клинической иллюстрации локального статуса и динамики заживления (внешние проекции — прямая/профиль<sup>3/4</sup>; внутриоральные — центральная окклюзия, боковые, верхняя/нижняя дуги). Съёмка: Canon 650D и Canon 90D (Canon, Япония); фиксация на 1-е и 10-е сутки.

Статистический анализ выполняли в Statistica 10.0 (TIBCO) и R 4.x. Нормальность распределения — тест Шапиро—Уилка; описательная статистика — Me [Q1–Q3]. Межгрупповые сравнения — критерий Краскела—Уоллиса с поправкой Holm; категориальные показатели —  $\chi^2$  Пирсона или точный критерий Фишера (при ожидаемых частотах <10). Внутригрупповые сравнения между 1-ми и 10-ми сутками — критерий Уилкоксона. Для оценки межгрупповых различий остаточной площади раны использовали ANCOVA с ковариатой исходной площади (S0). Для гистоморфометрии дополнительно рассчитывали показатели надёжности (ICC(2,k), 95% ДИ) и проводили анализ Бланда—Альтмана. Уровень критической значимости  $\alpha$  принимали равным 0,05; при множественных сравнениях применяли соответствующие коррекции.

## Результаты исследования и их обсуждения

Результаты *in vitro* конгруэнтны клинике: йодоформ демонстрировал кратковременное подавление роста (24–48 ч) с минимальной активностью против *Candida*; композиция фурагин + альгинат — устойчивый антибактериальный эффект при ограниченной активности против *C. albicans*; гидрогелевая композиция альгинат–диметилсульфоксид–нитрат серебра — широкий и пролонгированный антибактериальный и выраженный антикандида-эффект (для *C. albicans* зона задержки роста  $12,0 \pm 0,67$  мм на 2-е и  $8,0 \pm 0,71$  мм на 7-е сутки), что транслировалось в максимальную редукцию бактериальной нагрузки и долю стерильных/«безопасных» посевов в группе 3.

Таблица 1 — Сопоставимость групп по исходной флоре (n/N, %)

| Таксон                        | Гр.1<br>(n=15) | Гр.2<br>(n=15) | Гр.3<br>(n=15) | p<br>(Фишер) |
|-------------------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|
| <i>Staphylococcus aureus</i>  | 7/15<br>(46,7) | 6/15<br>(40,0) | 7/15<br>(46,7) | 0,92         |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 4/15<br>(26,7) | 4/15<br>(26,7) | 4/15<br>(26,7) | 1,00         |
| <i>Enterococcus spp.</i>      | 5/15<br>(33,3) | 5/15<br>(33,3) | 5/15<br>(33,3) | 1,00         |
| <i>Escherichia coli</i>       | 4/15<br>(26,7) | 3/15<br>(20,0) | 4/15<br>(26,7) | 0,90         |
| <i>Candida albicans</i>       | 4/15<br>(26,7) | 4/15<br>(26,7) | 4/15<br>(26,7) | 1,00         |

Группы были сопоставимы по исходному микробиологическому профилю (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*;  $p > 0,05$  для всех таксонов), что позволяет атрибутировать межгрупповые различия эффекту местной терапии.

К 10-м суткам зафиксировано достоверное снижение суммарной бактериальной

| Показатель                                         | Г              | Г              | Г              | р         |
|----------------------------------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------|
|                                                    | р.1            | р.2            | р.3            | межгрупп. |
|                                                    | —              | —              | —              |           |
| $\Delta \log_{10}$ КОЕ/см <sup>2</sup>             | 2,20           | 3,90           | 4,90           |           |
| (10-е – 1-е), Ме [Q1–Q3]                           | [–3,00; –1,50] | [–4,20; –3,60] | [–5,20; –4,60] | <0,001    |
|                                                    | 2              | 2              | 9              |           |
| «Стерильные/клинически безопасные», n/N (%)        | /15<br>(13,3)  | /15<br>(13,3)  | /15<br>(60,0)  | 0,006     |
|                                                    | 4              | 1              | 1              |           |
| $\leq 1,5 \log_{10}$ КОЕ/см <sup>2</sup> , n/N (%) | /15<br>(26,7)  | 0/15<br>(66,7) | 3/15<br>(86,7) | 0,002     |
| Полимикробность (таксонов/посев), Ме [Q1–Q3]       | 2<br>[1; 3]    | 1<br>[1; 2]    | 0<br>[0; 1]    | <0,001    |

Видоспецифическая элиминация из исходно положительных

Наиболее выраженные межгрупповые различия зарегистрированы для *S. aureus*: 28,6% (гр.1), 83,3% (гр.2) и 100% (гр.3);  $p=0,006$ . Для *P. aeruginosa* отмечена тенденция к лучшим результатам в группах 2–3 (по 75,0%) по сравнению с группой 1 (25,0%) без статистической значимости ( $p=0,18$ ). *Enterococcus* spp. и *E. coli* — преимущественно

100% элиминация в группах 2–3 и умеренная в группе 1; *C. albicans* — 100% во всех группах.

Таблица 3 — Видоспецифическая элиминация к 10-м суткам (из исходно положительных), n/N (%).

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

#### Ультразвуковая и клиническая динамика (10-е сутки)

Индекс резистентности (RI) показал разнонаправленную динамику:  $\Delta RI$  (10-е – 1-е) составил  $-0,05$  [ $-0,08$ ;  $-0,02$ ] (гр.1) против  $+0,06$  [ $+0,01$ ;  $+0,11$ ] (гр.2) и  $+0,06$  [ $+0,01$ ;  $+0,11$ ] (гр.3) (Краскела–Уоллиса  $p=0,002$ ; попарно: гр.2 и гр.3 > гр.1 —  $p=0,0015$  и  $p=0,0028$ ; гр.2 vs гр.3 —  $p=0,81$ ). Жидкостные гипоехогенные включения на 10-е сутки выявлялись у 53,3% пациентов гр.1, у 100% — гр.2 и отсутствовали в гр.3 ( $\chi^2 p<0,001$ ; гр.3 vs гр.2  $p<0,001$ ; гр.3 vs гр.1  $p=0,0006$ ). Относительное сокращение площади дефекта ( $\Delta S/S_0$ ) к 10-м суткам составило 28,2% (гр.1), 43,6% (гр.2) и 69,8% (гр.3); после поправки на исходную площадь (ANCOVA, ковариата  $S_0$ ) межгрупповой эффект сохранялся ( $p<0,001$ ; пост-hoc: гр.3 > гр.2 > гр.1;  $p_{adj}<0,05$ ).

Таблица 4 — УЗИ/доплер и клинические исходы к 10-м суткам.

| Показатель                                    | Гр.<br>1                    | Гр.<br>2                    | Гр.<br>3                       | р<br>межгрупп. |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|----------------|
| $\Delta RI$ (10-е – 1-е), Me [Q1–Q3]          | –0,0<br>5 [–0,08;<br>–0,02] | +0,<br>06 [+0,01;<br>+0,11] | +0,<br>06<br>[+0,01;<br>+0,11] | 0,002          |
| Жидкостные<br>гипоэхогенные<br>включения, n/N | 8/15<br>(53,3%)             | 15/<br>(100%)               | 0/1<br>5 (0%)                  | <0,001         |
| $\Delta S/S_0$ , %                            | –28,<br>2 [–35;<br>–20]     | –43<br>,6 [–55;<br>–32]     | –69<br>,8 [–78;<br>–60]        | <0,001         |
| Скорость<br>эпителизации,<br>v%/сут           | 3,2                         | 3,3                         | 4,1                            | <0,05          |

Гистохимическая оценка коллагена (Sirius Red, поляризация) Исходные значения индекса зрелости I/III были сопоставимы ( $p=0,27$ ). К 10-м суткам в гр.3 зарегистрировано существенное увеличение I/III до 1,96 [1,90; 2,02], что достоверно превосходило гр.1 (1,48 [1,45; 1,50]) и гр.2 (1,46 [1,43; 1,48]) (Краскела–Уоллиса  $p<0,001$ ; попарно: гр.3 > гр.1, гр.3 > гр.2 — оба  $p<0,001$ ; гр.1 vs гр.2 —  $p=0,41$ ).  $\Delta(I/III)$  составила –0,08 [–0,10; –0,06] (гр.1), –0,07 [–0,09; –0,06] (гр.2) и +0,45 [+0,40; +0,49] (гр.3) ( $p<0,001$ ). Порог «зрелого профиля» ( $I/III \geq 1,85$ ) достигнут у 80,0% пациентов гр.3, 13,3% — гр.2 и 6,7% — гр.1 ( $p<0,001$ ).

Таблица 5 — Гистоморфометрия коллагена I/III (1-е и 10-е сутки; Ме [Q1–Q3] и n/N, %).

| Показатель                     | Г                              |                             |                             | р<br>межгрупп. |
|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|
|                                | р.1                            | Гр.2                        | Гр.3                        |                |
| I/III, 1-е<br>сутки            | 1,<br>56<br>[1,53;<br>1,60]    | 1,55<br>[1,50;<br>1,58]     | 1,52<br>[1,48; 1,58]        | 0,27           |
| I/III, 10-е<br>сутки           | 1,<br>48<br>[1,45;<br>1,50]    | 1,46<br>[1,43;<br>1,48]     | 1,96<br>[1,90; 2,02]        | <0,001         |
| $\Delta(I/III)$                | —<br>0,08<br>[–0,10;<br>–0,06] | –0,0<br>7 [–0,09;<br>–0,06] | +0,4<br>5 [+0,40;<br>+0,49] | <0,001         |
| I/III $\geq 1,85$ ,<br>n/N (%) | 1/<br>15<br>(6,7%)             | 2/15<br>(13,3%)             | 12/1<br>5 (80,0%)           | <0,001         |

Средняя относительная скорость эпителизации по Л.Н. Поповой составила 2,24%/сут (22,4% за 10 дней) в гр.1, 2,31%/сут (23,1% за 10 дней) в гр.2 и 3,28%/сут (32,8% за 10 дней) в гр.3.

## 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 +  $\text{AgNO}_3$  +  $\text{NaHCO}_3$ ), 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/см<sup>2</sup>  $-4,90$   $[-5,20; -4,60]$  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/см<sup>2</sup> —  $86,7\%$  ( $p = 0,002$ ). 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 (Picro Sirius Red, 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» ( $\text{I/III} \geq 1,85$ ) 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  $\pm 3,3\text{--}\pm 3,2\%/сут$ ;  $p < 0,05$ ) и ( $\pm 32,8\%$  против  $\pm 23,1\% \text{--} \pm 22,4\%$  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 опубликованных работ по теме диссертации

1. Оценка эффективности антимикробного влияния активных компонентов перевязочных материалов в условиях *in vitro*. Т.З. Чкадуа, Е.В. Азаренков, ФГБУ НМИЦ «ЦНИИС и ЧЛХ» Минздрава РФ, Москва, Стоматология. – 2024 г. - №6/2.
2. Полезная модель перевязочный материал для ускорения регенерации мягких тканей». Патент RU 230578 U1. Дата получения 21.06.2024г. Авт. Чкадуа Т. З. Смирнова Л.Е., Медушева Е.О., Фидоровская Ю.С., Сорокина Ф.С., Егиазарян А.К., Азаренков Е.В., Согачев Г.В.
3. Е.В. Азаренков, Т.З. Чкадуа, З.Ю. Висаитова, Х.М. Ибрагимова. Лечение ран. Эволюция раневых покрытий (Обзор литературы). Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной памяти профессора Ю.М. Максимовского. Под общей редакцией профессора В.Д. Вагнера, - Москва: Наука, 2025. – 151 [1] с. ISBN 978-5-907673-52-6
4. З.Ю. Висаитова, Т.З. Чкадуа, Е.В. Азаренков, Х.М. Ибрагимова. Болезнь Маделунга: клинические проявления и хирургический подход. Послеоперационное ведение с применением новых перевязочных материалов. (клинический случай). Стоматология. 2025. - №3

**Список сокращений**

- 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<sub>3</sub> — Азотнокислое серебро
- MRSA — Метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*
- NaHCO<sub>3</sub> — Гидрокарбонат натрия (бикарбонат натрия)
- NGS — Секвенирование следующего поколения
- RI (ИР) — Индекс резистентности