

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

Гусейнов Ниджат Айдын оглы

Применение локальной аппаратной гипотермии при хирургических операциях в
полости рта

3.1.7. Стоматология (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Мураев Александр Александрович

Москва – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	4
Глава 1. Обзор литературы.	11
1.1. Микроциркуляторное русло и его участие в поддержании клеточного гомеостаза	11
1.2. Патопфизиология послеоперационного воспаления	14
1.3. Методы измерения отека в челюстно-лицевой области.....	19
1.4 Современные методы противовоспалительной терапии после хирургических вмешательств в полости рта	21
1.4.1. Медикаментозные методы	21
1.4.2. Немедикаментозные методы.....	24
1.5 Терапевтическая гипотермия – перспективы применения в хирургической стоматологии	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	30
2.1 Материалы и методы экспериментального исследования	30
2.1.1. Методы проведения локальной гипотермии.....	30
2.1.2. Оптическая когерентная томография	31
2.1.3. Объекты экспериментального исследования.....	34
2.2. Материалы и методы клинического исследования	34
2.2.1. Биоимпеданс и антропометрия	35
2.2.2. Ангиосканирование	36
2.2.3. Термометрия	37
2.2.4. Локальная аппаратная гипотермия	38
2.2.5. Локальная гипотермия льдом	40
2.2.6. Методы рентгенологического исследования	40

2.2.7. Методика операции удаления третьих моляров нижней челюсти	41
2.2.8. Трехмерное сканирование челюстно-лицевой области для оценки коллатерального отека	43
2.3.9 Объекты и дизайн исследования 1-го этапа клинического исследования	44
2.3.10. Объекты и дизайн исследования 2-го клинического этапа	45
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
3.1. Результаты экспериментального исследования	47
3.1.1. Показатели оптической когерентной томографии при проведении гипотермии льдом	47
3.1.2. Показатели оптической когерентной томографии при локальной аппаратной гипотермии	50
3.2. Результаты клинических исследований	54
3.2.1. Результаты 1-го этапа клинического исследования	54
3.2.2. Результаты клинического применения ЛАГ после оперативных вмешательств (2-го клинического этапа)	64
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	94
Список литературы	95

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Несмотря на успехи современной стоматологии количество пациентов с хирургической патологией полости рта увеличивается. Удаление третьих моляров нижней челюсти является одной из наиболее частых клинических манипуляций, выполняемых хирургами-стоматологами. В исследовании 2014 г. до 90% пациентов лечились в челюстно-лицевом стационаре по поводу удаления третьих моляров [52]. По причине инвазивности операции по удалению третьих моляров, особенно на нижней челюсти, возникают такие послеоперационные симптомы как боль, отек и гематома [41]. Поэтому было разработано несколько пред- и послеоперационных стратегий, сводящих к минимуму данные симптомы [42, 46]. Независимо от объема операции в полости рта вмешательство не обходится без последующего воспалительного ответа на хирургическую травму, что в той или иной мере влияет как на восстановление поврежденных тканей, так и на качество жизни пациентов [5, 11, 149, 143, 28, 88, 121]. Уменьшение выраженности боли и отека, профилактика нарушений функций жевания, дыхания, глотания и речи – актуальные вопросы послеоперационного периода для всех стоматологических хирургических пациентов [164]. Каждый этап воспаления требует своего персонализированного подхода несмотря на схожесть симптомов. Воспалительный процесс, как и другие патофизиологические процессы в организме человека, генетически детерминированы. Несмотря на то, что последовательность этапов воспалительного ответа у всех одинаковая, его сроки и выраженность имеют индивидуальные особенности. Исходя из этого, медикаментозная терапия должна быть направлена на максимальное улучшение условий для течения каждой стадии воспаления, а также на снижение их симптоматики к минимуму.

Любая хирургическая операция является фактором механической альтерации тканей, однако выраженность послеоперационного воспаления не всегда зависит от её инвазивности. Во многом течение воспаления определяется

вторичной альтерацией, связанной с гипоксией, синтезом простагландинов, стабильностью венозного оттока в области травмы, а также локальной терморегуляцией на молекулярном уровне [59,79].

Воспаление – это физиологический процесс, возникающий при повреждении тканей, и проявляется нарушением кровообращения, изменениями в соединительной ткани, экссудацией и пролиферацией. Воспаление всегда начинается с повреждения ткани (**первичная** альтерация, которая изменяет структуру ткани, ее микроциркуляцию и клеточный состав). Вслед за первичным изменением происходит **вторичная** альтерация, при которой синтезируются медиаторы воспаления (гистамин, серотонин и другие кинины), вызывающие изменения размеров и проницаемости сосудистой стенки. Повышенная проницаемость, приводит к экссудации (выходу жидкой части крови в межклеточное пространство и ткани).

В зависимости от характера доминирующего процесса (альтерация, экссудация, пролиферация) существует три вида воспаления:

1) альтеративный - преобладают некроз, дегенерация и повреждение.
2) экссудативный – характеризуется нарушением кровотока с явлениями экссудации и миграции лейкоцитов. По характеру жидкостного воспаления может быть серозным, гнойным, геморрагическим, катаральным (при обильном выделении слизистого экссудата).

3) пролиферативный – преобладает клеточная пролиферация

Еще с древних времен терморегуляторные методы лечения используются активно в снижении послеоперационного отека, гематомы, а также боли. На сегодняшний день актуально применение локальной аппаратной гипотермии (ЛАГ) при лечении различных заболеваний в челюстно-лицевой области. Однако отсутствуют данные по последовательности и стандартизации применения ЛАГ в послеоперационном периоде при хирургических операциях в полости рта [130].

Разработка новых схем послеоперационного применения локальной аппаратной гипотермии у стоматологических хирургических пациентов позволит повысить эффективность хирургического лечения в стоматологии благодаря

снижению выраженности проявлений послеоперационных симптомов (боль, отек, гематома) и оптимизации реабилитационного периода.

Цель исследования

Клинико-экспериментальное обоснование применения локальной аппаратной гипотермии в послеоперационном периоде для повышения эффективности лечения пациентов при хирургических операциях в полости рта.

Задачи исследования

1. В эксперименте *in vivo* изучить физиологические изменения, происходящие в микроциркуляторном русле у биомодели под влиянием локальной аппаратной гипотермии

2. Разработать режим клинического применения послеоперационной локальной аппаратной гипотермии челюстно-лицевой области для снижения послеоперационных симптомов воспаления при проведении хирургических стоматологических вмешательств.

3. Исследовать влияние разработанного режима локальной аппаратной гипотермии челюстно-лицевой области на показатели биоимпедансометрии, ангиосканирования, а также локальные и общие температурные показатели.

4. Оценить выраженность и динамику изменения послеоперационного коллатерального отёка и боли после операций по удалению дистопированных и ретенированных третьих моляров нижней челюсти при использовании разработанного метода локальной аппаратной гипотермии.

5. Внедрить в клиническую практику разработанную методику локальной аппаратной гипотермии челюстно-лицевой области и оценить её эффективность относительно снижения послеоперационного воспаления и качества репаративной регенерации раны в раннем послеоперационном периоде при удалении дистопированных, ретенированных третьих моляров нижней челюсти.

Научная новизна

1. Впервые проведено *in vivo* исследование влияния локальной аппаратной гипотермии на микроциркуляторное русло методом оптической когерентной томографии.

2. Впервые разработана схема противовоспалительной терапии методом локальной аппаратной гипотермии после амбулаторных хирургических стоматологических вмешательств.

3. Впервые определено влияние локальной аппаратной гипотермии челюстно-лицевой области на показатели биоимпедансометрии, ангиосканирования, локальной и общей температур тела.

4. Впервые проведен мониторинг выраженности и динамики снижения коллатерального отёка челюстно-лицевой области при помощи сканирования у пациентов после операций удаления дистопированных ретенированных третьих моляров нижней челюсти при локальной аппаратной гипотермии.

Теоретическая и практическая значимость:

1. Метод оптической когерентной томографии позволяет проводить витальный мониторинг состояния микроциркуляторного русла под действием локальной гипотермии экспериментально и клинически.

2. Клинический результат применения разработанного режима послеоперационной локальной аппаратной гипотермии показал, что метод позволяет снизить выраженность воспалительных послеоперационных симптомов у пациентов при удалении ретенированных дистопированных третьих моляров нижней челюсти.

3. Локальная аппаратная гипотермия приводит к дегидратации тканей, что показано на этапе клинических исследований результатами биоимпедансометрии. Выявлено влияние локальной аппаратной гипотермии на показатели ангиосканирования в виде снижения пульса у испытуемых.

4. Разработанный метод локальной аппаратной гипотермии позволяет в более короткие сроки по сравнению со стандартным методом гипотермии льдом реабилитировать пациентов после сложного удаления третьего моляра нижней

челюсти, что обосновывается результатами сканирования челюстно-лицевой области в послеоперационном периоде.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Локальная аппаратная гипотермия челюстно-лицевой области с использованием охлаждающей лицевой маски с постоянной температурой 18°C позволяет охлаждать кожные покровы лица до 23-24°C, что оказывает противовоспалительное действие в послеоперационном периоде при стоматологических хирургических вмешательствах.

2. Локальная гипотермия льдом не приводит к снижению послеоперационных симптомов после хирургических вмешательств, а если и приводит, то менее эффективно по сравнению с локальной аппаратной гипотермией.

3. Применение предложенного способа локальной аппаратной гипотермии в послеоперационном периоде в исследуемой группе позволило снизить коллатеральный отек у пациентов за более короткий срок по сравнению с группой контроля.

4. Применение предложенного способа локальной аппаратной гипотермии привело к более низким показателям боли, тризма и дискомфорта, а также осложнений в виде альвеолита в послеоперационном периоде в исследуемой группе по сравнению с контрольной.

Внедрение в практику результатов исследования

Соответствие диссертации паспорту научной специальности: Научные положения диссертации соответствуют пунктам 6 и 8 паспорта научной специальности: 3.1.7. Стоматология (медицинские науки).

Публикации результатов исследования по теме диссертации: опубликовано 5 печатных работ, опубликованных в изданиях, рекомендованных ВАК России, подана заявка на патент (патент РФ, № заявки 2023121085).

Личный вклад автора: Автор провел анализ отечественных и зарубежных литературных источников по тематике диссертационного исследования. Автором разработана структура проведенной диссертационной работы. Автор принимал

участие в лабораторных работах и оценке их результатов. Автор лично провёл экспериментальное исследование по изучению микроциркуляторных реакций на холод *in vivo* на золотистых хомяках; клинико-экспериментальное исследование по изучению влияния локальной аппаратной гипотермии на показатели ангиосканирования, биомпеданса, термометрические показатели; провел 60 операций сложного удаления третьих моляров нижней челюсти, а также курировал пациентов в послеоперационном периоде.

Разработанный метод локальной аппаратной гипотермии, примененный пациентам с ретенированными и дистопированными третьими молярами нижней челюсти был впервые использован и внедрен в практику на базе кафедры Челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии Российского Университета Дружбы Народов, данный метод также применяется в трех стоматологических клиниках: ООО «Белозуб», ЗАО «Студия «СтомАвеню», ООО «Авангард».

Апробация работы:

1. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ СТОМАТОЛОГИИ. Т. XI: материалы 61-й Всерос. стоматол. науч.-практ. конф. / гл. ред. В.А. Зеленский. – Ставрополь – Буденновск: Изд-во СтГМУ, 2022. –4-6 с.

2. #science4health2022 : XIII международная научная конференция: сборник научных трудов, Москва, 21–22 мая 2022 года. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2022. – 36 стр. – ISBN 978-5-209-11681-3. – EDN MKZBQN.

3. Международный научный форум «Наука и Инновации – современные концепции». Доклад на тему: «Сосудистая реакция тканей при воздействии локальной аппаратной гипотермии». 14 июля 2023 г. – Т. 1. С. 158-159

Публикации:

1. Гусейнов Н.А., Ивашкевич С.Г., Бойко Е.М. Физиологические особенности клеток и микрососудистого русла под влиянием локальной гипотермии // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия:

Медицина. - 2022. - Т. 26. - №1. - С. 34-41. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-1-34-41.

2. Гусейнов Н.А., Хаммори А.А., Мураев А.А., и др. Влияние локальной аппаратной гипотермии на физиологические процессы организма // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. - 2022. - Т. 26. - №3. - С. 243-258. doi: 10.22363/2313-0245-2022-26-3-243-258.

3. Гусейнов Н.А., Хаммори М.Х., Мураев А.А., Иванов С.Ю., Лежава Н.Л., Лукьянова Е.А., Золотаев К.Е. Влияние локальной контролируемой гипотермии на течение послеоперационного периода при удалении дистопированных зубов мудрости. Медицинский алфавит. 2022;(22):50-54. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-22-50-54>.

4. Гусейнов Н.А., Ивашкевич С.Г., Бопхоев С.В., Стоматов Д.В., Бойко Е.М., Ноиразлиги М.А. Методы экспериментального мониторинга васкуляризации тканей. Медицинский алфавит. 2022;(34):65-72. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-34-65-72>.

5. Гусейнов Н.А., Бопхоев С.В., Мураев А.А., Иванов С.Ю., Лукьянова Е.А., Мухаметшин Р.Ф., Таранова Н.Ю. Локальная аппаратная гипотермия при хирургических операциях в полости рта. Медицинский алфавит. 2023;(12):53–58. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-12-53-58>.

Объем и структура работы:

Диссертация состоит из введения, глав обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 113 страниц, 16 таблиц, 42 рисунков. Список литературы включает 185 наименований работ, из них 16 отечественных и 169 зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

1.1. Микроциркуляторное русло и его участие в поддержании клеточного гомеостаза

Перфузия микроциркуляторного русла регулируется автономно на локальном уровне метаболическими потребностями тканей, местными вазорегуляторными медиаторами, посткапиллярным парциальным напряжением кислорода (венулярно-артериолярная обратная связь), выделением вазоактивных веществ красными клетками крови (эритроцитами) и напряжением сдвига эндотелия [150]. В физиологическом состоянии эндотелиальные и гладкомышечные клетки (преимущественно в артериолах), эритроциты, лейкоциты, и тромбоциты способствуют микроциркуляторному кровотоку, который регулируется сдвигами вазоконстрикции и вазодилатации [106]. Хотя норадреналин и адреналин вызывают вазоконстрикцию за счет их α -адренергического действия, артериолы могут вазодилатировать в ответ на β -адренергическую стимуляцию. Исследования показали, что после симпатической стимуляции, в артериолах A1 (первого порядка) и A2 (второго порядка) наблюдается наибольший процент сужения просвета сосуда, что продолжается в течение длительного периода времени, в то время как A3 (третьего порядка) и A4 (четвертого порядка) артериолы сначала реагируют сужением просвета, но через некоторое время возвращаются к своему исходному диаметру за короткий промежуток времени [106, 107, 108]. Данные изменения облегчают снабжение кислородом и обмен питательными веществами.

Большинство сосудов организма человека состоят из эндотелия, базальной пластинки и бесклеточного субэндотелиального пространства [17, 100]. Однако интима крупных артерий у взрослых людей содержит эндотелиальные клетки (ЭК), гладкомышечные клетки и иногда лимфоциты или моноциты. В интиме аорты экспериментальных животных были обнаружены мезенхимальные клетки. ЭК формируют полупроницаемый барьер для компонентов крови. Также ЭК синтезируют ряд важных биоагентов, которые контролируют целостность

сосудистой стенки и играют важную роль в патогенезе сосудистых заболеваний. ЭК синтезируют тромбоцитарный фактор роста (ТФР). ТФР хранится преимущественно в альфа-гранулах тромбоцитов и высвобождается во время дегрануляции тромбоцитов [169].

ЭК играют многофункциональную роль в гемостазе. Они способствуют образованию тромба и могут одновременно продуцировать тромболитические факторы. В нормальном гомеостатическом состоянии ЭК предотвращают внутрисосудистый тромбоз.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) синтезируется ЭК в ответ на различные стимуляторы: тромбин, брадикинин, гистамин и интерлейкин-1. Внутриклеточная активность ЭК усиливает адгезию нейтрофилов, таким образом объединяя протромбогенные и провоспалительные реакции ЭК [120]. Простагландины регулируют многие физиологические процессы. Синтез простаглицина из арахидоновой кислоты происходит внутри ЭК при определенных условиях. Простаглицин ингибирует агрегацию тромбоцитов и вызывает вазодилатацию. Перечисленные клеточные механизмы напрямую связаны с сосудистым гомеостазом через механизмы ЭК.

В зависимости от органов, при входе в ткани, микроциркуляторное русло разветвляется 6-8 раз, переходя на более мелкие артериолы и венулы. На данном этапе внутренний размер артериол составляет 9-15 мкм. Следующим уровнем периферического микроциркуляторного русла является капиллярный (4-9 мкм). Однако перед переходом на данный уровень существует так называемый участок метартериол, который является промежуточным. Сегодня достижения в области визуализации позволили клиницистам наблюдать за микроциркуляцией, которую можно рассматривать как основной показатель метаболизма в органах и тканях [48, 47].

Терминальные артериолы имеют прекапиллярные сфинктеры, тонус которых определяет кровоток в капиллярах. Гладкомышечное кольцо артериол имеет различную толщину в зависимости от органа и тканей, интенсивности метаболизма и кровоснабжения. В венулах маленькая гладкомышечная стенка,

однако внутренний диаметр венул больше, чем у артериол. Также стоит отметить, что сила сокращения венул превышает силу сокращения артериол, это связано с давлением в венах, оно ниже, чем в артериолах [2].

Рециркуляция крови в артериолах и венулах происходит не постоянно, не непрерывно, она происходит благодаря вазомоции. *Вазомоция* – спонтанная рециркуляция крови в венулах и артериолах [174]. Она опосредована спонтанными ритмичными сокращениями гладкомышечных клеток - перicyтов в наружной стенке сосудов. Фармакологические исследования показывают, что ключевой фактор, лежащий в основе вазомоции, *это ритмичный цикл высвобождения и пополнения ионами кальция (Ca^{2+})*. *Это происходит при открытии инозитол-1,4,5-трифосфатного рецептора (ИТФР) и / или рианодинного рецептора, регулирующими каналы высвобождения Ca^{2+} в саркоплазматическом / эндоплазматическом ретикулумах [64]*. В норме микроциркуляция осуществляется в сети перфузируемых капилляров, характеризующихся минимальной гетерогенностью, хотя ее степень зависит от метаболических потребностей окружающих тканей. *Адаптация к метаболическим потребностям происходит путем открытия и закрытия капилляров, а модуляция прекапиллярных сфинктеров частично находится под влиянием системных факторов [48]*.

Ведутся активные дискуссии на тему микроциркуляции, а научные данные относительно её физиологической роли остаются ограниченными. Существует гипотеза [37], которая состоит в том, что ***прекондиционирование***, опосредованное микроциркуляцией, и внутриклеточная гипотермия являются двумя ключевыми физиологическими механизмами защиты тканей.

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что *микроциркуляторное русло представляет собой сеть саморегулирующихся капилляров, которые позволяют местному кровотоку оставаться независимым от изменения системного артериального давления*. Следует отметить, что разница в вазомоторной реакции между артериолами разных типов вызывают прерывистый микрососудистый кровоток, который похож на повторяющиеся короткие эпизоды ишемии и

реперфузии в небольшой площади, снабжаемый определенным капиллярным руслом.

1.2. Патопфизиология послеоперационного воспаления

Каждая хирургическая процедура в полости рта вызывает в послеоперационном периоде боль, отек и гематому различной степени выраженности. Множество фармакологических и не фармакологических методов использовались в попытке контролировать и/или снизить данные проявления.

Послеоперационные воспалительные симптомы являются следствием реакции организма на травму с целью защиты и восстановления утраченных тканей: высвобождаются медиаторы воспаления (простагландины, лейкотриены, брадикинин и другие) и, как следствие, происходит вазодилатация и увеличивается проницаемость сосудов, что приводит к отеку. Известно, что при амбулаторных операциях в полости рта выраженность послеоперационных симптомов меньше и более предсказуемы, чем при обширных операциях, затрагивающих не только собственно полость рта. *Отек характеризуется избытком белков плазмы в интерстициальном пространстве. Его образование происходит, когда лимфатический поток превышает транспортную способность лимфатической системы, или, когда эта система становится неэффективной в поглощении и транспортировке этих белков [63].* Хотя первичный отек — это состояние, обычно развивающееся в результате сосудистых и / или врожденных заболеваний, вторичный отек возникает из-за нарушений в лимфатической системе, будь то инфекция, онкологическое заболевание или хирургическое вмешательство [97, 160].

Любой фактор, который влияет на послеоперационный воспалительный ответ, напрямую влияет на качество послеоперационного периода, реабилитацию, а также на формирование отека.

Индекс Массы Тела

Индекс массы тела (ИМТ) состоит из отношения веса тела к росту человека. Несмотря на отсутствие единого мнения в литературе, некоторые исследования

связывают ИМТ с тяжестью послеоперационного отека [57, 38, 175, 131]. Хотя ожидается, что у людей с более высоким ИМТ (избыточным весом) разовьется более выраженный отек, однако эта корреляция не всегда прослеживается. Поэтому в этих исследованиях другие переменные, такие как возраст и пол, были сочтены более важными, чем ИМТ, на формирование послеоперационного отека [57, 38]. Связь между ИМТ и отеком лица заключается в индукции жировой тканию большинства провоспалительных цитокинов. Таким образом, у людей с более высоким ИМТ больше жировой ткани, больше воспалительных биомаркеров и, как следствие, большее воспаление и больший отек [131, 98].

В литературе наблюдается корреляция между значениями ИМТ и развившимся отеком. Таким образом, у людей с более высоким ИМТ развивается больший отек, но скорость снижения отека быстрее в первые послеоперационные дни [175, 131]. Однако у людей с более низким ИМТ развивается меньший отек, и, хотя скорость уменьшения отека в первые послеоперационные дни медленнее, полное разрешение отека происходит раньше, чем у людей с высоким ИМТ [175].

Оперативное время

Продолжительность операции является одним из факторов прогноза большего или меньшего послеоперационного отека. Это связано с тем, что более длительная операция требует большего количества манипуляций с тканями и, как следствие, более выраженного воспалительного ответа [57, 36, 29, 135, 119]. Увеличение времени операции может происходить из-за факторов, связанных с операцией и факторов присущих пациенту, таких как возраст и анатомические особенности. Кроме того, опыт хирурга связан с увеличением или уменьшением времени операции [36, 135, 30]. Время операции удаления третьих моляров позволяет прогнозировать не только количество отека, но и интенсивность боли и контрактуру жевательных мышц. Это связано с более крупной травмой и/или интраоперационными осложнениями, что напрямую связано с увеличением времени операции [57, 29, 119]. Таким образом, хотя исследования показывают, что существует корреляция между длительным хирургическим вмешательством

и большим послеоперационным отеком, необходимо учитывать факторы, которые привели к увеличению времени хирургического вмешательства.

Тип операционного вмешательства и хирургическая травма

Тип выполняемой операции напрямую влияет на послеоперационный отек. Таким образом, ожидается, что крупное хирургическое вмешательство (такое как ортогнатическая операция) вызовет более выраженный воспалительный ответ и, следовательно, более крупный и диффузный отек, чем хирургическое вмешательство в полости рта (например, сложное удаление третьего моляра) [29, 89]. Однако, когда дело доходит до одного и того же типа хирургического вмешательства, могут возникать различия в зависимости от уровня сложности хирургического вмешательства. Ожидается, что сложная операция проводится в течение более длительного времени и вызывает более интенсивную и обширную хирургическую травму. Некоторые факторы могут способствовать увеличению уровня сложности операции, например, тип костной ткани, зубы с анатомически сложными корнями, количество этапов манипуляции и неблагоприятное положение зубов в зубном ряду [38, 131, 29, 163]. Расположение третьего нижнего моляра ближе к язычной стенке приводит к более тяжелому послеоперационному отеку из-за более обширной хирургической травмы [131]. Кроме того, горизонтальное положение зубов связано с более сильным послеоперационным отеком, так как необходимость выполнения остеотомии и одонтосекции приводит к большей хирургической травме.

При крупных операциях в челюстно-лицевой области, таких как ортогнатическая хирургия, продолжительность операции, комбинированные вмешательства (остеотомия верхней челюсти или ментопластика) и плотность костной ткани связаны с величиной послеоперационного отека. Таким образом, операции только на одной из челюстей представляют меньшую хирургическую травму, чем на двух и поэтому развиваются меньшие отеки. Более плотная костная ткань вызывает больше трудностей при остеотомии, увеличивая хирургическую травму и воспалительный процесс [89].

Операции на верхней челюсти, такие как остеотомия по Ле Фор I, приводят к большому внутреннему отеку, увеличивая риск обструкции дыхательных путей [89].

Опыт хирурга

Очень сложно оценить опыт хирурга, так как нет заранее установленных протоколов для подразделения опытных хирургов от неопытных. В некоторых работах используется классификация, основанная на фазе обучения хирурга, другие, как давно хирург закончил университет, или даже количество операций, уже выполненных им [29, 30, 85, 39].

Опыт хирурга косвенно влияет на послеоперационный отек. Он не влияет непосредственно на факторы, которые приводят к формированию отека, а скорее связаны с тяжестью послеоперационного отека [29, 30, 85, 39]. Чем больше опыт хирурга, тем ниже частота послеоперационных осложнений. Кроме того, более опытный хирург способен решить незамедлительно и эффективно интраоперационные осложнения, а также выполнять хирургические процедуры более точно. Опыт хирурга тесно связан с возможными ошибками планирования (ортогнатические операции) и их выполнение. Менее опытные хирурги чаще совершают эти ошибки, что приводит к увеличению продолжительности операции и даже возможной необходимости хирургического повторного вмешательства [30, 85, 39]. Поэтому опыт хирурга связан со временем операции, протяженностью травмы и кровопотери, которые являются решающими факторами для воспалительного процесса и, следовательно, для послеоперационного отека.

Кровотечение

Хотя исследований, касающихся связи интраоперационного кровотечения и послеоперационного отека, не проводилось, известно, что существует связь между кровопотерей и послеоперационным результатом лечения. Однако гематома также вызывает увеличение объема тканей в операционной области. Таким образом, интра- и послеоперационное кровотечение способствует отеку, т.к. происходит увеличение объема тканей, но, к сожалению, не представляется

возможным четко различать, отек ли это, гематома или их сочетание [146]. Кроме того, на воспалительный процесс влияет объем кровопотери во время операции. Чем больше кровотечение, тем интенсивнее и продолжительнее протекает воспалительный процесс, тем больше послеоперационный отек [89]. В связи с тем, что некоторые хирургические операции выполняются в полости рта, существует вероятность заглатывания крови во время операции. Помимо недомогания, вызванного кровопотерей, послеоперационная рвота повышает давление в только что прооперированной области и вызывает нарастание отека. Кроме того, из-за кровотечения, вызванного повышением давления, может быть образование и/или увеличение гематомы [101, 165].

Артериальное давление

Среднее артериальное давление напрямую влияет на кровотечение и, следовательно, на время операции. Более низкое среднее артериальное давление уменьшает интраоперационное кровотечение, при этом снижая количество потерянной крови, улучшая визуализацию операционного поля, уменьшает время хирургического вмешательства, образование гематом и отеков [179, 132].

Интраоперационное снижение артериального давления улучшает видимость операционного поля за счет уменьшения кровотечения и, следовательно, происходит сокращение времени операции и послеоперационного воспалительного процесса [101, 179, 133, 134]. Индуцированная гипотензия или контролируемая гипотензия, определяется снижением систолического артериального давления до 80–90 мм рт.ст. со снижением среднего артериального давления (САД) до 50–65 мм рт.ст., или снижение САД на 30% [49]. Его можно достичь медикаментозно во время общей анестезии. Несмотря на то, что метод считается безопасным и имеет доказанную пользу, индуцированная артериальная гипотензия требует подготовки и профессионализма анестезиолога.

Хотя в современной литературе до сих пор не найдено исследований, доказывающих корреляцию между гипотензией, вызванной оперативными вмешательствами в челюстно-лицевой области, и послеоперационным отеком,

индуцированная гипотензия способна улучшить несколько факторов, вовлеченных в развитие послеоперационного отека.

Возраст

Возраст, в котором пациент оперирован, указан как один из прогностических факторов развития большего или меньшего послеоперационного отека. Несмотря на исследования, до сих пор нет единого мнения о связи между возрастом и выраженностью развившегося отека [125, 183]. С одной стороны, некоторые авторы утверждают, что операции в челюстно-лицевой области у молодых людей приводят к меньшим трудностям во время операции, следовательно, к меньшей хирургической травме и меньшим отекам [131]. С другой стороны, есть авторы, утверждающие, что с возрастом снижается активность лимфатической системы и тем самым выраженность послеоперационных воспалительных проявлений. Таким образом, у пожилых людей меньше отеков в силу меньшей активности лимфатической системы [57, 152]. Кроме того, у пожилых пациентов наблюдается длительный воспалительный процесс и, следовательно, более медленное снижение отека [135].

Следовательно, актуальным остаётся разработка новых стратегий для уменьшения частоты послеоперационных симптомов и, следовательно, не только для улучшения послеоперационной реабилитации, но и для контроля отека в челюстно-лицевой области и сокращения периода реабилитации, особенно после амбулаторных хирургических стоматологических операций.

1.3. Методы измерения отека в челюстно-лицевой области

Среди методов, описанных для оценки отека, наиболее часто используемые методы клинически субъективны и полностью зависят от опыта специалиста [28]. Хотя существуют более объективные методы клинической оценки с хорошей достоверностью, они ограничены локализацией применения (верхние и нижние конечности), что делает невозможным применение данных показателей в таких областях, как голова и шея [152, 122].

В области головы и шеи большинство методов, описанных в литературе, измеряют отеки по расстоянию между двумя точками, исходя из анатомических точек, таких как нижнечелюстной угол, латеральный и медиальный углы орбиты и середина подбородка.

Другие измерительные устройства, предоставляют более точные данные об изменениях, связанных с отеком. Однако из-за того, что данные методы требуют больших затрат и подвергают пациента воздействию ионизирующего излучения, они нуждаются в особых показаниях [78]. Ультразвуковое исследование (УЗИ), Магнитно-резонансная томография (МРТ) являются примерами применимых методов диагностики [102]. УЗИ демонстрирует изменения эхогенности изображения, не характерные для объемных изменений, вызванных увеличением подкожной жидкости [70]. В челюстно-лицевой области эхографическое измерение не всегда указывает на более отекшую область из-за воспроизведения расстояний от кожи до кости, что приводит к неточным и непропорциональным результатам [136].

Биоэлектрический импеданс — еще один метод, описанный в литературе для измерения отека. Этот метод измеряет количество периферической и общей жидкости в организме. Тем не менее, недорогих и легко применимых устройств для измерения отеков тела, а также конечностей все еще мало [122].

Методы оценки, разработанные для использования в исследованиях, претерпели значительные изменения. В ранних исследованиях использовались субъективные методы с низкой достоверностью, что затрудняло их использование. Van Gool и Album продемонстрировали отсутствие корреляции между субъективной оценкой и объективными показателями отека [170, 18]. Методы измерения должны быть пригодны для использования в клинических условиях у пациентов, а также они не должны доставлять пациентам неудобства. Таким образом, ранее были разработаны портативные устройства с целью, чтобы они могли легко использоваться с большой точностью. Также данные устройства можно переносить вместе с пациентом, что позволяет получить ранние измерения и проводить наблюдение за отеком на разных этапах реабилитации [19]. Поэтому

объективные методы измерения представляют собой более подходящий подход к проблеме [146, 180].

1.4 Современные методы противовоспалительной терапии после хирургических вмешательств в полости рта

1.4.1. Медикаментозные методы

Воспаление является местной патофизиологической реакцией на повреждение тканей. Хотя этапы воспаления связаны тесно с этапами заживления, избыточное воспаление приводит к сильному отеку и боли, что вызывает дискомфорт у пациента.

Использование кортикостероидов во время хирургических операций в полости рта является довольно распространенной практикой [40]. Дексаметазон является высоко селективным синтетическим кортикостероидом длительного действия, обладающий мощным противовоспалительным действием [3, 166]. Однако в силу преимуществ и с другой стороны побочных эффектов, единого мнения об их использовании нет. Сравнение препаратов в опубликованных исследованиях затруднено из-за разнообразия используемых параметров и методов сравнения. Кортикостероиды помогают снизить отек при помощи блокирования ранних и поздних стадий воспаления: стабилизируют тучные клетки, снижают синтез провоспалительных цитокинов, уменьшают проницаемость кровеносных сосудов. При этом происходит уменьшение количества жидкости, белков, макрофагов и других воспалительных клеток, присутствующих в области альтерации. С этой точки зрения кортикостероиды обладают положительным влиянием на контроль воспалительного процесса и, следовательно, на отек [50]. Применение данной группы препаратов у пациентов может быть пероральным, внутримышечным или внутривенным. Недавнее исследование сравнило эффекты различных путей применения метилпреднизолона при отеках и тризмах после удаления третьих моляров [90]. Сделан вывод, что системное применение более эффективно. Однако прямая

инъекция стероида внутримышечно оказала наилучшее влияние на уменьшение послеоперационного отека.

Другое исследование Ehsan и соавт. [58] проанализировало влияние предоперационной подслизистой инъекции дексаметазона на отек и тризм при удалении третьего моляра. Они обнаружили, что данный метод эффективен для снижения послеоперационных воспалительных симптомов. В другом исследовании было установлено, что применение кортикостероидов в предоперационном периоде парентеральным путем оказывает большее влияние на снижение послеоперационного отека и тризма [79].

Применение внутривенно системных кортикостероидов перед ортогнатической операцией помогает уменьшить отек лица, но побочные эффекты недостаточно подробно описаны в литературе [87]. Наиболее часто используемыми кортикостероидами являются дексаметазон, метилпреднизолон и бетаметазон [50, 176].

Бетаметазон считается сильнодействующим стероидом, так как обладает высокой противовоспалительной активностью и не вызывает задержки жидкости [176].

В челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии из всех испытанных фармакологических средств стероиды, по-видимому, являются наиболее эффективными по отношению к снижению воспалительного процесса. Кортикостероиды, такие как дексаметазон, могут ингибировать раннюю стадию воспалительного процесса и широко используются в виде различных схем для уменьшения воспалительного процесса после удаления третьих моляров [60].

Хотя стероиды, по-видимому, наиболее успешно уменьшают отек после удаления третьего моляра, *иммунодепрессивное* действие кортизола и его синтетических аналогов является недостатком данной группы препаратов [20]. Предыдущие исследования по применению дексаметазона при удалении третьих моляров показали необходимость точных клинических исследований для лучшего протокола оценки использования кортикостероидов [21].

Нестероидные противовоспалительные и анальгетические средства

Использование анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) отдельно или в комплексе с кортикостероидами часто встречается при удалении третьих моляров [127]. При использовании НПВС в предоперационном периоде, наблюдается значительное уменьшение послеоперационного отека [184].

В одном исследовании сравнивали использование в предоперационном периоде диклофенака калия, этодолака и напроксена натрия при удалении третьего моляра и пришли к выводу, что диклофенак калия показал лучшее уменьшение отека [22]. Другое исследование сравнило применение диклофенака калия отдельно или в комбинации с дексаметазоном. В результате комбинированная терапия оказалась более эффективна в уменьшении боли, тризма, и отека после операции по удалению третьих моляров [31]. В литературе нет единого мнения, какие анальгетики использовать, как долго и при какой дозировке, чтобы максимально снизить вероятность побочных действий.

Гиалурановая кислота

Новым лекарственным средством, которое используется для контроля развития отека, является гиалурановая кислота (ГК). В настоящее время в литературе встречается мало исследований о его эффективности. ГК представляет собой высокомолекулярный гликозаминогликан, основной компонент внеклеточного матрикса [71]. Он может быть обнаружен в некоторых тканях, и одним из его свойств является индукция образования ранней грануляционной ткани, которая способствует заживлению и улучшает течение воспалительного процесса [91]. ГК оказался эффективен в снижении отека при использовании в виде спрея после удаления третьего моляра [51]. Применение ГК, связанного с богатым тромбоцитами фибрином, способен снизить отек после операции при удалении третьего моляра по сравнению с изолированным использованием тромбоцитарного фибрина [23]. Необходимы дальнейшие исследования с использованием ГК в больших группах и при других видах операций с

необходимостью установить протокол применения, а также выявить возможные неблагоприятные эффекты.

1.4.2. Немедикаментозные методы

Лазер малой интенсивности. Лазер малой интенсивности является относительно новым методом и используется в качестве альтернативы для контролируемого снижения отека, поскольку он способен способствовать модулированию воспалительной реакции, уменьшая боль, отек и тризм, а также ускоряя репарацию тканей [126]. Он считается простым в применении и не вызывает побочных эффектов [127].

Лазер снижает воспалительный отек, контролируя и уменьшая воспалительный ответ. Так, он способствует более быстрому восстановлению поврежденных лимфатических сосудов и потенцирует действие лимфатической системы [80]. До сих пор нет единого мнения о том, какой протокол лучше всего использовать в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии, для достижения наилучшего эффекта. Однако в литературе можно найти различные протоколы, особенно в отношении времени использования, а также сколько необходимо сеансов. *In vivo* маломощный лазер смог снизить боль, в дозе около 7,5 Дж/см². Кроме того, приложение вокруг целевой области, способствует лучшим результатам, чем концентрированное применение в одной точке. Используя лазер перед операцией при удалении третьего моляра, по-видимому, дает только обезболивающий эффект [137].

Лазер можно применять при небольших хирургических вмешательствах, таких как удаление зубов, а также более крупных, такие как ортогнатическая хирургия. Применение внутриротового и внеротового лазера в конце операции не дает снижение отека в раннем послеоперационном периоде, а скорее в поздний послеоперационный период [92].

Использование лазера ставится под сомнение при небольших и контролируемых воспалительных процессах, так как польза для пациента не

оправдывает затраты на лечение [32]. Тем не менее, в некоторых случаях лазер оказывает только обезболивающее действие, не уменьшая отек лица [145].

Хотя маломощный лазер потенциально может контролировать воспалительный процесс и уменьшить вероятность осложнений, результаты зависят от показаний, которые оправдывают его использование.

Лимфодренаж. Ручной лимфодренаж (РЛД) – это методика, которая при правильном исполнении помогает в разрешении отека. С помощью медленных движений и легкого давления (30–40 мм рт. ст.) по ходу лимфатических сосудов потенцируется работа лимфатической системы [80]. Таким образом, это немедикаментозный вариант лечения отеков.

Польза РЛД неоспорима; однако в челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии он все еще мало используется и малоизвестен из-за недостатка исследований, которые демонстрируют эффективность метода, а также доказывают безопасность его применения. При операциях на других участках тела использование РЛД для снижения отека зарекомендовал себя как эффективный метод. В челюстно-лицевой хирургии до сих пор нет протоколов и нет единого мнения относительно его преимущества в связи с малым объемом исследований.

РЛД доказала свою эффективность в послеоперационном периоде при удалении третьих моляров, при костно-пластических операциях и ортогнатических операциях [181]. В клиническом исследовании при удалении третьего моляра в послеоперационном периоде выполнялся РЛД. Визуальная шкала боли, а также субъективная оценка отека показали преимущества использования РЛД [153]. Такой же эффект наблюдался в послеоперационном периоде при костно-пластических операциях альвеолярного гребня. В одной группе РЛД проводил физиотерапевт, в другой проводился самостоятельный РЛД. Обе группы показали снижение отека. Однако РЛД, примененная физиотерапевтом, имела лучшие результаты при снижении отеков и боли по сравнению с группой самостоятельного РЛД [65]. Несмотря на это, следует обратить внимание на отсутствие контрольной группы, чтобы исследование

эффективно доказало преимущества РЛД. Тем не менее, можно сделать вывод о важности физиотерапевтического лечения в послеоперационном периоде.

При ортогнатических операциях РЛД была очень эффективна в снижении послеоперационного отека по сравнению с плацебо. В этих случаях дренирование способно ускорить процесс регрессии отека. Также было замечено, что отеки были ниже у пациентов, получавших РЛД. Таким образом, РЛД может способствовать контролю отека при применении в период его развития, также для ускорения процесса регресса отека в послеоперационном периоде [109].

Эластичный бондаж. Эластичный бинт, или кинезиотейпирование (КТ), впервые был использован у спортсменов для облегчения восстановления мышечных травм, обеспечения большей стабильности суставов, а также снижения боли. Тем не менее, была выявлена эффективность его применения при снижении отеков.

КТ за счет образования извилин в коже увеличивает интерстициальное пространство. Таким образом, через это увеличенное пространство жидкость имеет тенденцию двигаться из области более высокого давления в область более низкого давления, улучшая кровоток и лимфоток. Это происходит после размещения КТ в соответствии с путями лимфатической системы. Таким образом, КТ может уменьшить отек, а также гематому [144,146].

В челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии эффективность КТ уже проверена при операциях: хирургическая репозиция перелома нижней челюсти, операция по репозиции переломов нижней челюсти, перелом в области скулоорбитального комплекса, удаление третьего моляра и ортогнатические операции [167].

При операциях по удалению третьих моляров КТ используют в день максимального отека. Однако скорость уменьшения отека ниже по сравнению с больными, которым не применяли КТ. Несмотря на это, пациенты, у которых использовали КТ в послеоперационном периоде происходило более раннее разрешение отека. Более того, КТ эффективно купировало боль, но не тризм [144,146].

1.5 Терапевтическая гипотермия – перспективы применения в хирургической стоматологии

Положительное влияние холода на послеоперационные отек, боль, кровотечение и гематому в медицине ранее описано [161, 111, 45, 168, 178, 77]. Низкие температуры приводят к снижению активности воспалительных ферментов [24, 99].

Гипотермия льдом. Гипотермия – это терапевтическое использование холода, применяемого для снижения температуры тканей кожи [61] и подкожной клетчатки. Местное применение холода показано для снижения боли, отека, гематомы и кровотечений после хирургических операций или травмы [127]. Охлаждение оказывает вегетативно-опосредованный эффект, который вызывает сужение сосудов, способствуя минимизации и контролю отека, снижению метаболизма [33, 75, 83].

Этот метод лечения широко используется в силу своей простоты, дешевизны, а также может применяться неоднократно. Его терапевтические эффекты обусловлены изменениями кровотока, последующим сужением сосудов и снижением метаболизма, что также обеспечивает ограничение роста бактерий. Однако сведения о влиянии гипотермии льдом на отек противоречивы [73].

Учитывая, что в течение первых 10 минут применения льда по большей мере происходит местное снижение температуры, большинство исследований рекомендуют применение льда в течение 10–20 минут, имея такой же или вдвое больший период отдыха [73]. С другой стороны, использование льда в течение 30 минут каждые 1,5 часа, в течение 48 часов после операции по удалению третьего моляра оказалась весьма эффективной в терапии отека лица [104].

Гипотермия льдом противопоказана пациентам с заболеваниями периферических сосудов, повышенной чувствительностью или непереносимостью холода, как при феномене Рейно, так и в областях с нарушениями кровообращения. Недостатком гипотермии льдом является то, что ее температурные интервалы начинаются с температуры ниже 0°C и быстро достигают комнатной температуры [33], что говорит о недостаточной

эффективности метода, а также чрезмерного спазма сосудистой системы на начальных этапах.

Используемые протоколы гипотермии льдом сильно отличаются друг от друга, особенно по продолжительности и форме применения [73]. Его эффективность была поставлена под сомнение, потому что несмотря на его широкое и ежедневное применение в клинической практике после челюстно-лицевых операций и операций в полости рта, нет единого мнения или протоколов по его использованию, поэтому необходимы дальнейшие исследования.

Локальная аппаратная гипотермия

В последнее время локальную контролируемую гипотермию стали применять в послеоперационном периоде челюстно-лицевых операций для контроля и снижения отека [112, 66]. Это предварительно изготовленная маска для лица, в которой проходит поток холодной и стерильной жидкости, способствуя целевой гипотермии в регулируемых и поддерживаемых температурах [110].

Недавний систематический обзор показал, что *гипотермию применяют сразу после операции, с температурой 14-15°C*. При удалении третьего моляра аппликация применялась в течение 45 минут, а после ортогнатических операций аппликация длилась непрерывно от 48 до 72 часов. Оба протокола имели положительный эффект в уменьшении отека лица [72]. Таким образом, можно сделать вывод, что более инвазивные операции требуют более длительного времени применения. Также, хотелось бы отметить, что при низких температурах активность нейтрофилов, синтезирующих провоспалительные цитокины, опосредующих боль и отек, нарушается. Когда *локальная температура падает ниже 14°C распространение потенциалов действия по вегетативным и чувствительным нервам нарушается (холодовая нейропраксия)* [84], что *приводит к парадоксальной вазодилатации и парестезии. Охлаждение лица до таких температур также приводит к брадикардии и увеличивает кровяное давление и мозговой кровоток* [27].

Аппаратная гипотермия, по сравнению с гипотермией лица, проводимой с использованием ледяных блоков, был более эффективным в контроле и уменьшении отека лица после челюстно-лицевых операций [110, 72, 147, 171].

Исследование Veesh AN и соавт. (2018) показало, что использование гипотермии лица в домашних условиях после удаления третьего моляра безопасна, проста в применении, уменьшает отек лица, а также улучшает качество жизни [33, 103, 154, 155].

Анальгетический эффект холодовой терапии ранее был изучен. Опубликованные научные данные в челюстно-лицевой хирургии, показывающие положительные и отрицательные эффекты гипотермии недостаточны [172]. Были изучены различные методы: пакеты со льдом, пакеты с гелем и холодные компрессы. Сообщалось как о положительных, так и об отрицательных побочных эффектах, включая повреждение тканей, нарушение лимфооттока, микроциркуляции и обморожения. В качестве альтернативы таким методам охлаждения, были изучены процедуры, которые позволяют непрерывно локально снижать температуру тканей с использованием лицевой маски и охлаждающего устройства с циркулирующей воды.

Одной из сложностей в использовании гипотермии является стоимость аппарата, который может проводить контролируемое охлаждение. Однако, как только данный вопрос будет решен, его использование, вероятно, заменит обычную гипотермию льдом, поскольку исследования показали положительные эффекты в уменьшении отека и послеоперационной боли с повышением комфорта пациента при использовании ЛАГ. Кроме того, необходимо разработать обоснованные в эксперименте протоколы ЛАГ позволяющие эффективно снижать послеоперационный противовоспалительный ответ.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Материалы и методы экспериментального исследования

Экспериментальное исследование проводилось на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Приволжского исследовательского медицинского университета (г. Нижний Новгород). Все манипуляции соответствовали Международным рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказу Минздравсоцразвития № 708н от 23.08.2010 «Об утверждении правил лабораторной практики».

2.1.1. Методы проведения локальной гипотермии

Локальная гипотермия в эксперименте проводилась аппаратным методом и водяным льдом.

Для локальной аппаратной гипотермии (ЛАГ) было использовано устройство ViThermo (Рис.1) (ООО «ЦТХ», Сколково, Москва), позволяющее регулировать температуру местных тканей при помощи воздействия непрерывной проточной циркуляции стерильной жидкости определенной температуры через трубки со скоростью 6 мл/с, которые непосредственно встроены в аппарат с одной стороны, а с другой в модифицированный индивидуальный полилактидный каркас с медной пластиной (Рис.2), на который накладывается щечный мешок хомяка (Рис.3, Рис.4). Полимерные каркасы были созданы при помощи предварительно заданных в программе параметров, а также распечатаны методом 3Д печати на принтере (DesinerXpro, Россия). В данных платформах предварительно были созданы окна для щечного мешка хомяка. Режим на аппарате ЛАГ использовался с целевой температурой 18°C (60 минут). Для локальной гипотермии контрольных подопытных животных был применен кусок льда размером 2x2x2 см, температурой -3°C, который был обернут в силиконовую ткань и прикладывался к исследуемым тканям. Температура льда колебалась от -1 до -3°C (10 минут аппликация, 5 минут отдых, всего 4 раза).



Рисунок 1 - Аппарат ЛАГ «ViThermo»

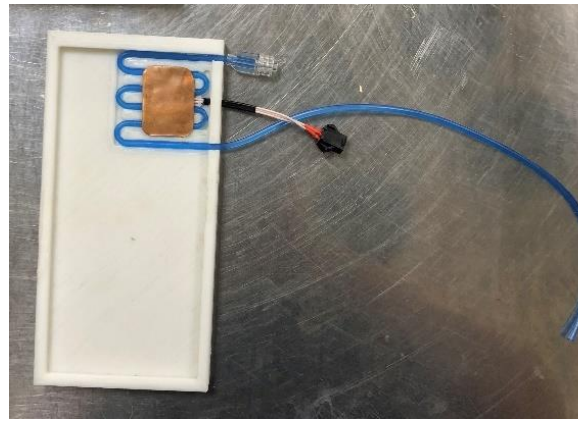


Рисунок 2 - Медный проводник, ирригационная система и полимерный каркас для охлаждения щеки Хомяка

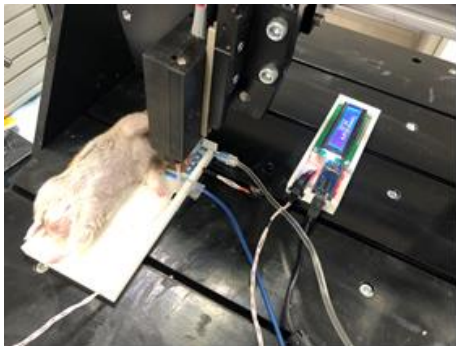


Рисунок 3 - Проведение ОКТ щеки хомяка при ЛАГ



Рисунок 4 - Вывернутый щечный мешок золотистого хомяка, зафиксированный на медной платформе

2.1.2. Оптическая когерентная томография

Методом исследования микроциркуляторных изменений во время ЛАГ являлась ОКТ, которая проводилась при помощи аппарата ОКТ-1300-Е, разработанного ООО «БиоМедТех» (Россия; серийное производство на базе ООО «МелСиТек»), (рис 5). Характеристика аппаратного комплекса и функциональные назначения его элементов представлены на рисунке 6.

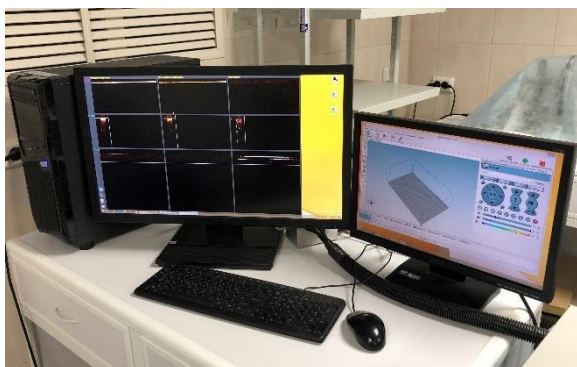


Рисунок 5 - Программное обеспечение для проведения ОКТ



Рисунок 6 - Физические параметры аппаратного комплекса ОКТ

Скоростная модификация 92 000 А-сканов в 1 с, со следующими техническими характеристиками: длина волны излучения 1300 нм, мощность излучения на объекте 0,75 мВт, (ниже уровня, допустимого по стандарту AMSI), пространственное разрешение 8—20 мкм, глубина сканирования до 2 мм, площадь сканирования 5×5 мм, время получения изображения 20 с).

Каждую минуту проводился мониторинг температурных изменений при помощи термодатчика, а также сосудистых изменений при ОКТ сканировании.

Принципом работы трёхмерной ОКТ является сравнение нескольких последовательных В-сканов, полученных из одного того же места. Данные сканы получают при помощи света определенной длины волны (1300 нм), которая диффузно проникает в исследуемые ткани на определенную глубину (≈ 2 мм). Также возможно получение А-сканов (линий), однако, А-сканы не объемны и не информативны при исследовании объемных тканей. По причине этого время получения В-скана обычно в два-три раза больше, чем получение отдельных А-линий. Интервал между В-сканами равен ≈ 10 миллисекундам для сравнения нескольких «повторяющихся» В-сканов для надежного различия между стабильными «сплошными» пикселями и переменными, более быстро декоррелирующими «жидкими» пикселями; этот метод приспособлен к работе с естественными объемными движениями живых тканей. Время декорреляции крови в сосудах порядка 101–102 мс, что требует ~ 8 повторных В-сканов, так как типичная частота кадров В-скана варьируется до нескольких десятков Гц. После

получения сканов проводилась стабилизация исследуемых тканей и устранение артефактов объемного движения при помощи постобработки. Основным параметром анализа являлась *плотность сосудистой стенки (ПСС)* (Рис.7, Рис.8, Рис. 9).

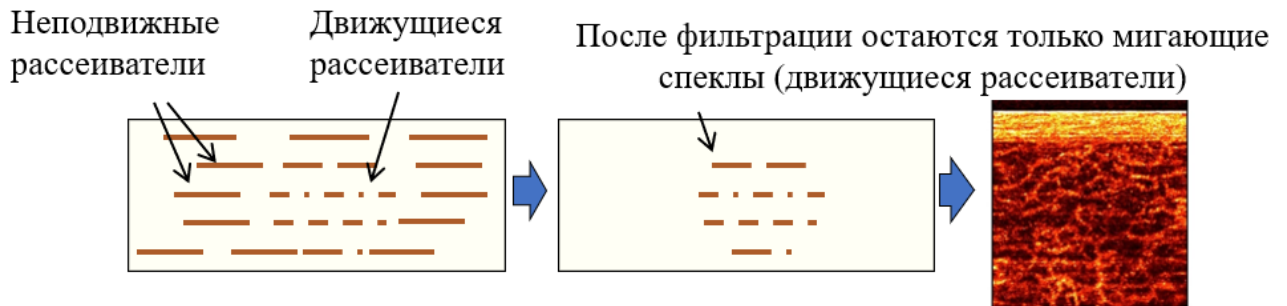


Рисунок 7. Схематичный принцип работы Мультимодального ОКТ

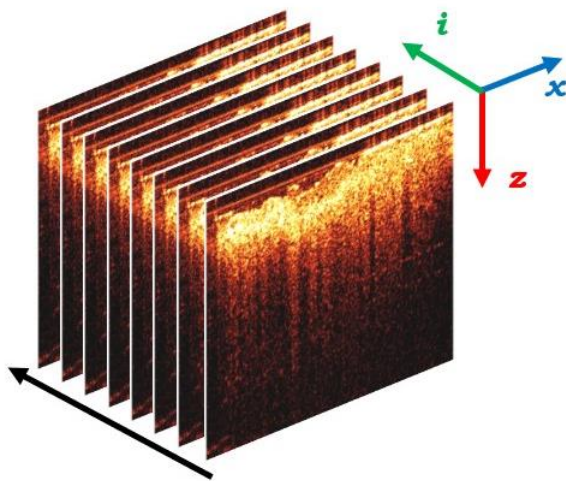


Рисунок 8. 3Д массив данных В-сканов

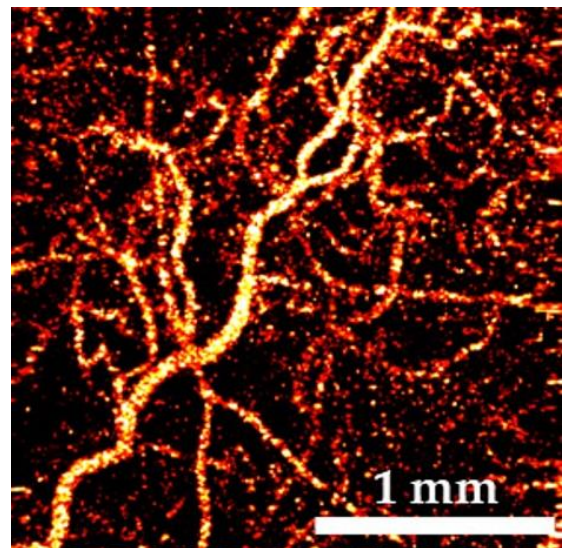


Рисунок 9 - В-скан микроциркуляции щечного мешка хомяка

2.1.3. Объекты экспериментального исследования

Для исследования двух видов локальной гипотермии были использованы 20 сирийских золотистых хомяков (Рис.10), самки, возраст: 12 мес., вес 150 г. которых содержали в клетке при комнатной температуре 23°C и влажностью 50%. Под общим обезболиванием (Золетил 100 («DELPHARM TOURS», Франция)(внутримышечно в дозе 20 мг/кг)) был вывернут щечный мешок (Рис.11). На вывернутом щечном мешке проводилось исследование микроциркуляторного русла с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) во время проведения ЛАГ. Модель щеки золотого сирийского хомяка представляет собой удобную управляемую платформу *in vivo* для проведения витального мониторинга микроциркуляции и количественного изучения микрососудистых реакций.



Рисунок 10. - Подопытный хомяк под наркозом



Рисунок 11. Вывернутый щечный мешок золотистого хомяка

2.2. Материалы и методы клинического исследования

Клиническое исследование проводилось на базе кафедры Челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии медицинского института РУДН (Адрес проведения исследования: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 10, Клинико-диагностический центр РУДН (Поликлиника №25)).

Клиническая часть нашей работы состояла из 2-х этапов. На первом этапе было изучено влияние ЛАГ на параметры биоимпеданса, ангиосканирования,

термометрические показатели (локальные, общие). На 2-ом этапе нами была проведена апробация разработанного нами клинического протокола ЛАГ на 60 пациентах с диагнозом «Ретенция, дистопия третьих моляров нижней челюсти» после оперативных вмешательств.

2.2.1. Биоимпеданс и антропометрия

Биоимпедансометрия – импедансный метод, основанный на оценке биологических тканей постоянным или переменным электрическим током. Данный метод является одним из инструментов мониторинга за динамикой состояния всего организма в норме и при патологии, а также оценки гидратации тканей и клеточного метаболизма.

Для биоимпедансометрии было применено устройство «Биоимпеданс» (АВС-02 «МЕДАСС», Россия) (Рис.12). Принцип его действия заключается в креплении электродов к телу в области голени и предплечья. Затем по ним пропускается ток в размере 50 кHz переменного действия. Датчики прибора фиксируют значения, а компьютер их обрабатывает и выдает проанализированный результат.

Для проведения биоимпедансометрии необходимо было провести предварительное антропометрическое исследование параметров: рост (мм), вес (кг), ширина талии (мм), бедер (мм). Рост и вес измерялся при помощи электронных весов, а также мерного столба. Ширину талии и бедра измеряли при помощи измерительной ленты. Антропометрия проводилась один раз перед применением экспериментальной методики.

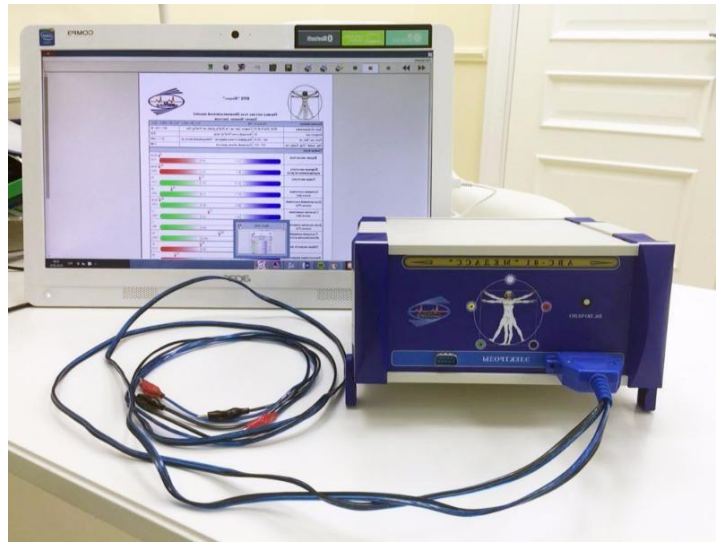


Рисунок 12 - Аппарат ABC-02 «МЕДАСС», Россия

2.2.2. Ангиосканирование

Ангиосканирование является диагностическим методом, который позволяет при помощи аппарата «Ангиоскан» (Angioscan, AngioCode Electronics, Россия) (Рис. 13) проводить наблюдение в настоящем времени параметров микроциркуляции обследуемого.

Для проведения ангиосканирования необходимо указательный палец левой руки испытуемого помещать в зажим аппарата Ангиоскан, где подается пучок ближнего инфракрасного света. Свет проходит через палец испытуемого, при этом диагностируя сосудистую пульсацию. В дальнейшем проводится оценка артериальной стенки и состояния эндотелиальных клеток по *методу Парфенова* [16].

Регистрируются такие данные как: пульс; сатурация крови (насыщение O₂); индекс наполнения пульса; жесткость сосудов (-%); тип кривой (%); длительность систолы (%); уровень стресса (также известный как индекс напряжения регуляторных систем или *индекс Баевского*, позволяющий оценить вариабельность ритма сердца. Параметр характеризует состояние центров, регулирующих сердечно-сосудистую систему).



Рисунок 13 - Ангиоскан» (Angioscan, AngioCode Electronics)

2.2.3. Термометрия

Термометрия испытуемых проводилась трехэтапно внутри полости рта и общая. Общая измерялась при помощи бесконтактного термометра Sensitec NF-3101 (Restol, Россия)(Рис. 14). Устройство подносилось на рабочее расстояние в область лба и проводилось считывание термометрических данных.

Локальная термометрия проводилась при помощи датчика, который подключался в считывающий блок, получающий питание от ноутбука, через USB-кабель. Температурный шаг датчика равнялся $\pm 2^\circ$. Датчик был помещен под слизистую щеки (Рис. 15).



Рисунок 14. Аппарат дистантной термометрии



Рисунок 15. Электронный термометр для определения локальной температуры

2.2.4. Локальная аппаратная гипотермия

Локальная аппаратная гипотермия проводилась при помощи аппарата «ViThermo» (ЦТХ, Сколково, Россия) в режиме 60 минут экспозиция с целевой температурой 18°. Аппарат ViTherm состоит из аппаратного блока гипотермии, который подает охлажденную жидкость при помощи помпы (Рис.16) в силиконовую многослойную маску, которая фиксируется на ЧЛЮ пациента при помощи верхних и нижних парных фиксаторов с застежками (Рис.17).



Рисунок 16. Аппарат контролируемой гипотермии «ViTherm»



Рисунок 17. Силиконовая маска для локальной аппаратной гипотермии

Непосредственно после оперативных вмешательств пациент укладывался в палату на кушетку в положении лежа, фиксировалась маска ЛАГ на челюстно-лицевую область при помощи фиксаторов с застежками (Рис.18а). После на цифровом мониторе аппарата «ViTherm» задается режим гипотермии исходного пациента, к которому зафиксирована холодовая маска (Рис. 18б).



А



Б

Рисунок 18. Силиконовая холодовая маска ЛАГ; А – вид сбоку; Б – вид спереди

2.2.5. Локальная гипотермия льдом

Локальная гипотермия льдом проводилась при помощи заранее подготовленного пакета со льдом, завернутого в бумажный фартук. Процедура охлаждения льдом проводилась в алгоритме 10 минут экспозиция, 5 минут отдых, всего 4 раза (Рис. 19а,б).

После проведенных оперативных вмешательств пациент укладывался на кушетку в положение лежа, пациенту выдавался пакет со льдом, который был завернут в бумажный фартук. Испытуемый ознакомливался с инструкцией гипотермии льдом, а врач проводил мониторинг за режимом гипотермии льдом.



А



Б

Рисунок 19. Локальная «неконтролируемая» гипотермия аппликацией льдом.

2.2.6. Методы рентгенологического исследования

У всех пациентов проводилось удаление нижних 3-х моляров с одной стороны, сложность анатомического расположения была однородной, что подтверждается рентгенологическим методом диагностики; КЛКТ и ортопантомография пациентов проводилась на аппарате GENDEX GXDP-700 SC (3D, Serph) KAVO (Германия) (Рис. 20,21).



Рисунок 20. Рентгенологический метод диагностики (Ортопантомография)



Рисунок 21. КЛКТ исследование на этапе диагностики и постановки диагноза при помощи аппарата GENDEX GXDP-700 SC (3D, Сепх) KAVO (Германия).

2.2.7. Методика операции удаления третьих моляров нижней челюсти

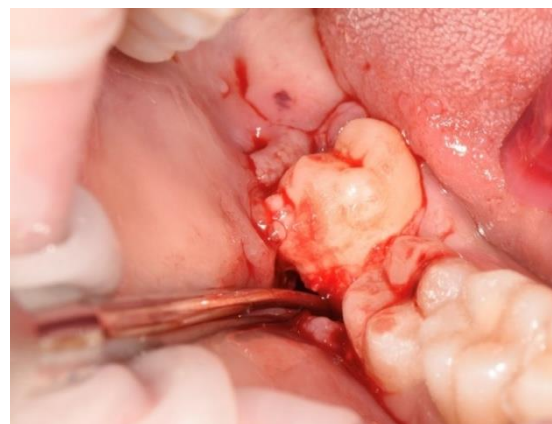
Перед оперативным вмешательством пациента ознакамливали с этапами предстоящей операции. После согласия пациента в виде подписи на бланке об Информированном согласии на проведение вмешательств приглашали в операционную. Перед операцией пациенту давали одноразовый стакан с антисептическим раствором Хлоргексидина биглюконата 0,05% для полоскания в течении 60 секунд.

Этапы операции:

С предварительной двойной аспирационной пробой проводилась проводниковая (мандибулярная) и инфильтрационная анестезия Sol. Articaini 4%, линейный разрез слизистой оболочки и надкостницы за и над 3-моляром, с внутрибороздковым захватом дистальной поверхности медиально стоящего зуба. Вестибулярно сформирован и отслоен Г-образный слизисто-надкостничный лоскут. Фиссурным бором с использованием прямого наконечника и физиодиспенсера с подачей физиологического раствора проводилась остеотомия и сформировывался доступ к 3-молярам. После секционирования 3-моляров, при помощи прямого/углового элеваторов проводилась тракция зуба. Проводился кюретаж костного дефекта, накладывались узловые швы «Vicryl» (Ethicon Endo-Surgery, Johnson Johnson, США) 5-0, осуществлялся гемостаз (Рис.22А,Б,В,Г,Д).



А



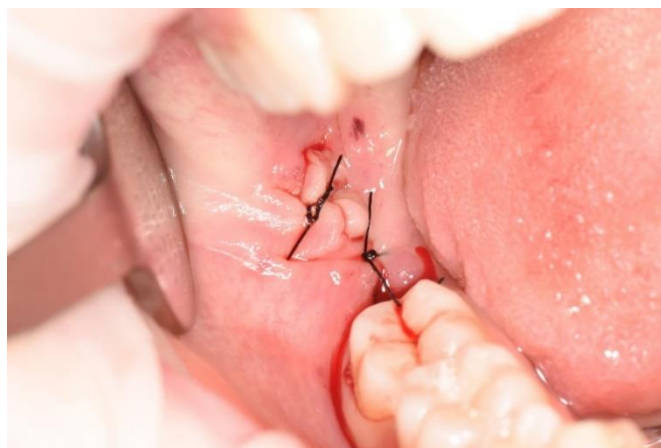
Б



В



Г



Д

Рисунок 22. Этапы операции удаления ретенированных/дистопированных 3-х моляров нижней челюсти: А – исходная клиническая ситуация; Б,В – удаление с предварительный секционированием зуба 48; Г – лунка после удаления; Д – наложение одиночный узловых швов

2.2.8. Трехмерное сканирование челюстно-лицевой области для оценки коллатерального отека

В послеоперационном периоде проводился мониторинг послеоперационного отека при помощи сканирования челюстно-лицевой области. Сканирование проводилось при применении программного обеспечения «Scandy Pro», который можно использовать на смартфоне для измерения отека. Мониторинг проводился 3 раза: на 3, 5, 7 дни после операции. В программе задавался режим сканирования разрешения 0,05 мм, который позволял более детально передавать архитектуру поверхности челюстно-лицевой области пациента. Сканирование проводилось во время осмотров на 3, 5 и 7 сутки; сканы сохранялись в формате STL (Рис.23).

В дальнейшем STL-модели пациентов использовали для математического расчета объема отека при помощи сопоставления моделей и разницы объемов в программе Exocad (EXOCAD, Германия)(Рис.24).

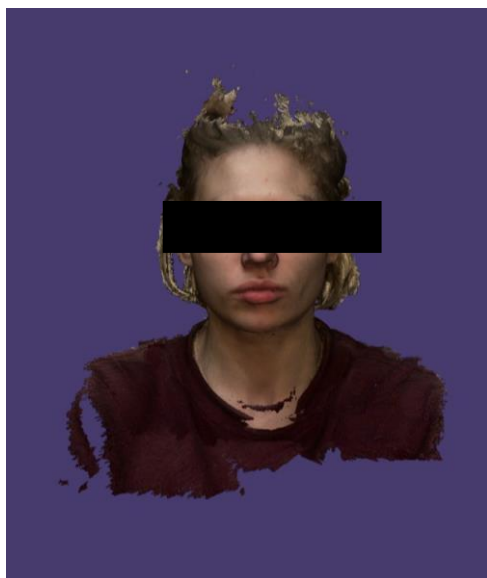


Рисунок 23 -
Стереолитографическая модель
отсканированного пациента,
вид спереди

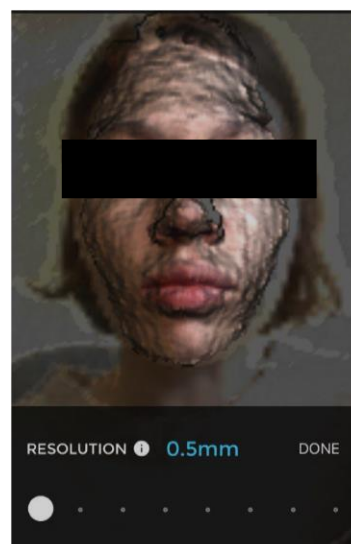


Рисунок 24 - Калибровка камеры
в программе «Scandy Pro»

2.3.9 Объекты и дизайн исследования 1-го этапа клинического исследования

25 добровольцам (от 25 до 35 лет, 11 мужчин, 14 женщин) была проведена ЛАГ по разработанному алгоритму. Критерием отбора добровольцев для 1-го этапа клинического исследования являлись: отсутствие заболеваний в острой или в стадии обострения, отсутствие вредных привычек. Исследование проводилось натощак или после приема пищи за два часа до исследования. Температура, влажность, барометрическое давление ($27,2 \pm 0,2^\circ\text{C}$, $31 \pm 7\%$, 764 ± 10 мм рт. Ст. соответственно) в помещении сохранялись одинаковыми на всем протяжении исследования. Охлаждение проводилось аппаратом ViThermo по разработанному алгоритму (в течение 60 минут, с целевой температурой 18°).

Критериями оценки влияния ЛАГ являлись: *биоимпедансиметрия, ангиосканирование, общая и местная термометрия*. Диагностика проводилась 3 раза во время исследования: до, на 25 минуте, а также после ЛАГ на 60-й минуте.

После получения результатов исследования данные вносились в таблицу для дальнейшего статистического анализа.

2.3.10. Объекты и дизайн исследования 2-го клинического этапа

На следующем этапе было прооперировано и обследовано 60 (33 женщин, 27 мужчин, возраст 18-30 лет) пациентов с диагнозом «Ретенция, дистопия третьих моляров нижней челюсти» (30 человек в контрольной и 30 в исследуемой группах). У всех пациентов проводилось удаление нижних третьих моляров с одной стороны, сложность анатомического расположения была однородной, что подтверждается рентгенологическим методом диагностики; КЛКТ и ортопантомография пациентов проводилась на аппарате GENDEX GXDP-700 SC (3D, Сeph) KAVO (Германия) (Рис. 17,18). Все пациенты были без отягощенного соматического анамнеза, без вредных привычек, что подтверждается результатами лабораторных анализов крови (общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагуллограмма, гликированный гемоглобин и свободная глюкоза) и данных анамнеза.

Критериями оценки эффективности применяемых методов в исследовании являлись такие клинические параметры как: тип заживления раны (первичное и вторичное натяжение раны), при этом оценивалась гиперемия, отек слизистой оболочки в области раны, болезненность при пальпации в области раны, наличие жалоб на боли при жевании, наличие тризма жевательных мышц и дискомфорта при жевании и разговоре, наличие осложнений, в частности, альвеолита. Оценка данных симптомов проводилась на 5 сутки послеоперационного периода, так как на 5 день выраженность клинической симптоматики минимальна или отсутствует при физиологическом течении этапов воспалительного процесса после проведенной операции удаления третьих моляров. Оценка выраженности коллатерального отека проводилась при помощи трехмерного сканирования ЧЛЮ на 3,5,7 сутки.

Результаты исследования вносились в таблицу, с дальнейшим статистическим сравнительным анализом. Для статистического сравнения

клинических показателей использовали критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса. Для описания полученных результатов сканирования рассчитывали: среднее значение, стандартное отклонение (СКО), 95% ДИ для среднего значения, минимальное и максимальное значения. Для сравнения результатов сканирования в контрольной и исследуемой группах использовали критерий Стьюдента (и Манна-Уитни) для независимых групп.

В послеоперационном периоде обеим группам было проведено медикаментозное лечение в виде внутримышечной инъекции Кеторолак 1 мг. Был выдан листок с назначениями в виде приема нестероидных противовоспалительных препаратов (Нимесулид таблетки 100 мг 1 раз в сутки всего 5 дней), антисептических ротовых ванночек (раствор Хлоргексидина биглюконата 0,05% в течении 60 секунд 3 раза в день, всего 7 дней). Также пациентам было рекомендовано воздержаться от жесткой, горячей и холодной пищи, жевать на неоперационной стороне; первые три дня воздержаться от физических нагрузок, холодного и горячего душа.

Группа 1:

Исследуемая группа из 30 пациентов с диагнозом «Ретенция и дистопия 3-х моляров нижней челюсти». Проведены операции сложного удаления зуба, с одной стороны, с отслаиванием слизисто-надкостничного лоскута, остеотомией и последующим ушиванием лунки. В послеоперационном периоде проведена ЛАГ после операции в течении 60 минут с целевой температурой 18°.

Группа 2:

Контрольная группа из 30 пациентов с диагнозом «Ретенция и дистопия 3-х моляров нижней челюсти». Проведены операции удаления зуба, с одной стороны, с отслаиванием слизисто-надкостничного лоскута, остеотомией и последующим ушиванием лунки. Была проведена гипотермия пакетом со льдом в алгоритме 60 минут (10 минут экспозиция, 5 минут отдых, всего 4 раза).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты экспериментального исследования

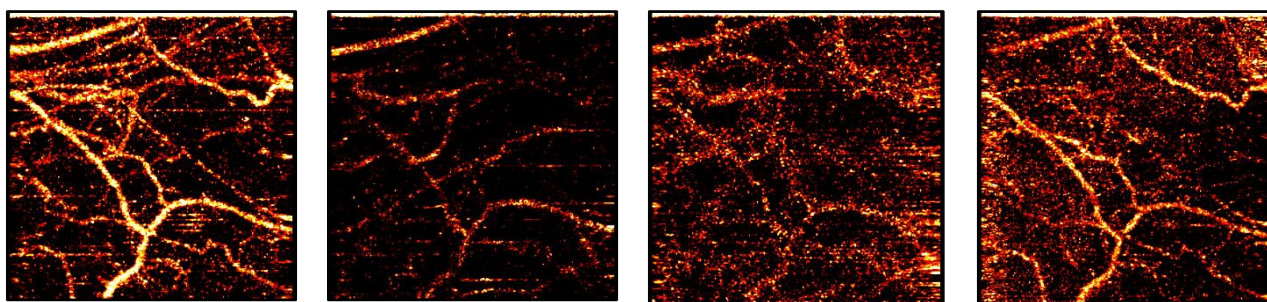
3.1.1. Показатели оптической когерентной томографии при проведении гипотермии льдом

Гипотермия льдом проводилась периодически, с интервалом 10 минут экспозиция, 5 минут отмена экспозиции (всего 4 раза). Сосудистый рисунок без использования гипотермии льдом (*до*, отсутствие гипотермии льдом) был физиологичен, без патологических изменений, плотность сосудистой стенки (ПСС) была равна 4,16%, локальный термометр показывал наружную температуру на щеке 25,60 °С (Рис.25а). С начала экспозиции уже на 8-9 минуте сосудистый рисунок стал теряться. Наблюдалось исчезновение сосудистого рисунка, уменьшение количества *спеклов* магистральных сосудов. Также наблюдалось резкое снижение ПСС до значений 0,68%, наружной температуры щечного мешка до 4,7 °С (*9 мин*) (Рис.25б). На 24 минуте аппликации льда гипотермия льдом показатель ПСС и наружной температуры были равны 0,48% и 3,30°С соответственно. Наблюдались единичные участки увеличения ПСС, что характеризует ограниченные участки компенсаторной периферической вазодилатации (*24 минута*) (Рис.25в). После 55 минуты экспозицию сухого льда отменили (4 раз), что привело к соответствующей картине на ОКА-сканировании: увеличение ПСС до значений 5,90%, а также значений наружной температуры щеки до 3,80°С, сосудистый рисунок характеризовался обширным расширением магистральных сосудов (*55-60 минута*) (Рис.25г). Показатели ПСС и времени экспозиции сухого льда, наружной температуры щечного мешка хомяка представлены в таблице 1.

Таблица 1 - Показатели зависимости ПСС и наружной температуры щечного мешка при локальной гипотермии сухим льдом

Измерение, №	Температура, °С		Промежутки времени, минуты	ПСС, %
	На щеке	Лед		
			До	4,16%
1	25,9	~1-3	1 мин	0,93%
2	11,7		2 мин	0,87%
3	7,9		3 мин	0,83%
4	6,8		4 мин	0,79%
5	6,3		5 мин	0,79%
6	6		6 мин	0,77%
7	5,8		7 мин	0,76%
8	5,01		8 мин	0,72%
9	4,70		9 мин	0,68%
10	4,10		10 мин	3,50%
11	5,20		11 мин	4,30%
12	7,20		12 мин	5,20%
13	9,50		13 мин	5,10%
14	15,60		14 мин	5,00%
15	17,70		15 мин	4,99%
16	17,80		16 мин	1,90%
17	11,40		17 мин	1,10%
18	7,90		18 мин	0,70%
19	4,00		19 мин	0,68%
20	3,80		20 мин	0,57%
21	3,75		21 мин	0,56%
22	3,74		22 мин	0,52%
23	3,88		23 мин	0,51%
24	3,87		24 мин	0,48%
25	3,86		25 мин	0,49%
26	3,50		26 мин	5,80%
27	6,80		27 мин	5,85%
28	9,20		28 мин	6,10%
29	11,30		29 мин	6,00%
30	12,80		30 мин	5,70%
31	14,20		31 мин	2,00%
32	10,50		32 мин	0,90%
33	6,90		33 мин	0,88%
34	5,90		34 мин	0,79%
35	4,08		35 мин	0,76%
36	4,05		36 мин	0,75%
37	3,90		37 мин	0,71%

38	3,91	38 мин	0,69%
39	3,90	39 мин	0,69%
40	3,89	40 мин	0,67%
41	3,88	41 мин	5,50%
42	6,90	42 мин	6,10%
43	8,20	43 мин	6,30%
44	9,50	44 мин	6,00%
45	10,70	45 мин	5,40%
46	11,00	46 мин	1,40%
47	8,10	47 мин	0,88%
48	6,90	48 мин	0,79%
49	5,70	49 мин	0,68%
50	5,10	50 мин	0,68%
51	3,89	51 мин	0,72%
52	3,87	52 мин	0,71%
53	3,85	53 мин	0,61%
54	3,84	54 мин	0,65%
55	3,80	55 мин	5,90%
56	4,60	56 мин	6,20%
57	5,80	57 мин	6,10%
58	6,80	58 мин	5,90%
59	7,60	59 мин	6,10%
60	8,80	60 мин	6,20%



а

б

в

г

Рисунок 25. ОКТ-сканы при гипотермии сухим льдом в области щечного мешка золотистого хомяка – а («До»), б (15 минута); в (30 минута); г (60 минута)

3.1.2. Показатели оптической когерентной томографии при локальной аппаратной гипотермии

На отправной точке при применении ЛАГ сосудистый рисунок, как и при гипотермии сухим льдом, не имел патологических изменений, а также был физиологичным, ПСС была равна 4,89%, а температура наружной поверхности щеки была равна 25,50°C (До применения ЛАГ) (Рис. 26а). На интервале *До-5 мин.* произошло увеличение сосудистой плотности до значения 5,31% и снижение до 4,76%. При этом пик ПСС был достигнут на 3 минуте ЛАГ (5,31%)(Рис.26б) После 5 минуты применения ЛАГ, и в дальнейшем до 60 минуты, ПСС снижалось с шагами от 0,1% до 0,02% в 1 минуту на шаг. Самый низкий показатель ПСС был достигнут на 57-60 минутах ЛАГ (Рис.26в,г). Температура наружной поверхности щечного мешка золотистого хомяка снижалась медленно и постепенно с шагом от 1°C до 0,1°C в 1-10 минут (Таблица 2). После 60 минуты ЛАГ температура щечного мешка золотистого хомяка стала увеличиваться: на шаге 61 минута 19,80°C и 62 минута 21,40°C. ПСС на 61-62 минутах стабилизировалась до значений 3,62% и 4,43% соответственно. График колебаний наружной температуры и ПСС микроциркуляторного русла щечного мешка золотистого хомяка продемонстрированы на рисунке 15 и таблице 2 соответственно. Также в таблице присутствуют значения температуры системы аппарата для ЛАГ («ViThermo»), которые отображались на мониторе.

Таблица 2 – Показатели плотности сосудистой стенки (ПСС), наружной температуры щечного мешка в эксперименте

Измерение №	Температура, °С		Промежутки времени, минуты	ПСС, %
	На поверхности щечного мешка	В аппарате ЛАГ (целевая температура)		
1	25,50	20	До	4,89%
2	24,00	20	1	5,07%
3	23,00	19,8	2	5,31%
4	22,50	19,5	3	5,02%
5	22,10	19,2	5	4,91%
6	21,80	18,9	6	4,76%
7	21,60	18,7	7	4,54%
8	21,40	18,6	8	4,44%
9	21,30	18,5	9	4,34%
10	21,20	18,4	10	4,24%
11	21,10	18,35	11	4,06%
12	21,00	18,3	12	4,09%
13	21,00	18,25	13	4,07%
14	20,90	18,2	14	4,03%
15	20,80	18,15	15	4,03%
16	20,70	18,1	16	4,01%
17	20,60	18	17	3,98%
18	20,50	17,9	18	3,98%
19	20,50	17,9	19	3,97%
20	20,40	18	20	3,98%

21	20,30	18	21	3,96%
22	20,30	18	22	3,97%
23	20,20	18	23	3,95%
24	20,20	18	24	3,85%
25	20,10	18	25	3,95%
26	20,10	18	26	3,94%
27	20,10	18	27	3,93%
28	20,05	18	28	3,92%
29	20,05	18	29	3,91%
30	20,05	18	30	3,90%
31	20,00	18	31	3,89%
32	20,00	18	32	3,87%
33	20,00	18	33	3,87%
34	19,90	18	34	3,90%
35	19,90	18	35	3,85%
36	19,90	18	36	3,85%
37	19,90	18	37	3,83%
38	19,90	18	38	3,85%
39	19,90	18	39	3,89%
40	19,90	18	40	3,93%
41	19,90	18	41	3,83%
42	19,90	18	42	3,84%
43	19,90	18	43	3,95%
44	19,90	18	44	3,83%
45	19,90	18	45	3,75%
46	19,80	18	46	3,83%
47	19,80	18	47	3,95%
48	19,80	18	48	3,75%
49	19,80	18	49	3,73%

50	19,80	18	50	3,80%
51	19,80	18	51	3,73%
52	19,80	18	52	3,70%
53	19,80	18	53	3,63%
54	19,80	18	54	3,72%
55	19,80	18	55	3,69%
56	19,80	18	56	3,62%
57	19,80	18	57	3,57%
58	19,80	18	58	3,53%
59	19,80	18	59	3,69%
60	19,80	18	60	3,55%
61	19,80	18	60	3,62%
62	21,40		65+	4,43%

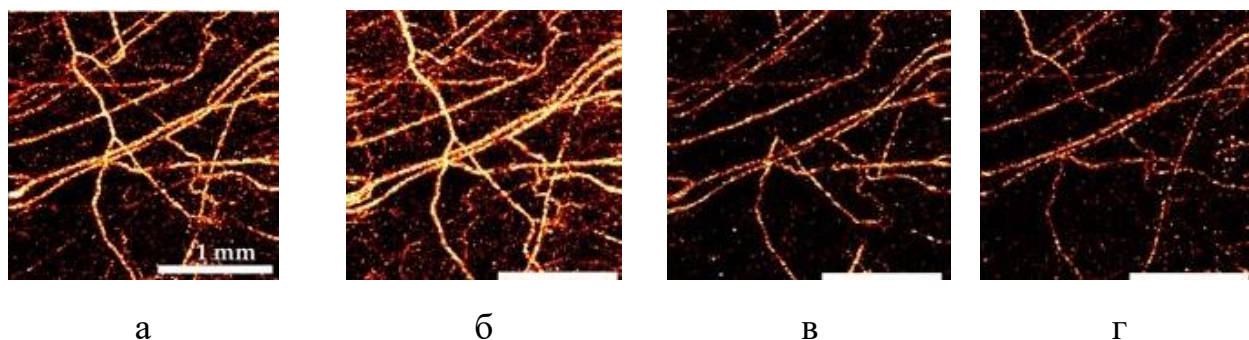


Рисунок 26. Срезы ОКТ микроциркуляторного русла щечного мешка золотистого хомяка при ЛАГ

Заключение по экспериментальной главе

Целью экспериментального исследования являлось исследование тонуса сосудистого русла щеки хомяка при контролируемой и неконтролируемой гипотермии, а также разработка на основании данных фактов температурного режима для дальнейшего использования в клиническом исследовании на пациентах. Воздействие ЛАГ на микрососудистое русло слизистой оболочки щеки хомяка выявило ряд характерных физиологических изменений. При

постепенном снижении температуры тканей было выявлено медленное снижение, а затем повышение ПСС сосудов на ОКТ сканах. Это обосновывает гипотезу о том, что применение «мягкого» охлаждения тканей в виде ЛАГ более рационально по сравнению с «жестким» охлаждением сухим льдом. При применении ЛАГ периферическая вазодилатация была минимальна. Повышение же сосудистого тонуса было предсказуемым фактом. Периферическая вазодилатация является вторичным признаком ответной реакции на холодовой раздражитель.

3.2. Результаты клинических исследований

После проведенного экспериментального исследования, нацеленного объективно оценить микроциркуляторные изменения под воздействием гипотермии (как аппаратной, так льдом), нами было решено продолжить наши исследования на клиническом уровне. Клинический этап диссертационного исследования состоял из 2-х частей. 1-я часть состояла из исследования общих физиологических показателей биоимпедансометрии, ангиосканирования, а также термометрии (общей, локальной) на 25 добровольцах, при применении ЛАГ; 2-я часть состояла из исследования локальных показателей коллатерального отека, а также других послеоперационных симптомов после удаления третьих моляров нижней челюсти. 1-я часть была нацелена проанализировать и выявить отрицательное влияние разработанного алгоритма ЛАГ при помощи аппарата «ViTherm» на общие показатели биоимпедансиметрии, ангиосканирования, термометрии (общей, локальной). 2-я часть клинического исследования была нацелена на апробацию разработанного алгоритма ЛАГ в послеоперационном периоде у пациентов при сложном удалении третьих моляров нижней челюсти.

3.2.1. Результаты 1-го этапа клинического исследования

3.2.1.1. Показатели антропометрии

В исследовании приняли участие 25 человек: 9 женщин и 16 мужчин. Рост в среднем составлял $173 \pm 8,38$ см. ($166 \pm 5,47$ см. у женщин и $176,5 \pm 7,75$ см. у мужчин), вес - $71,7 \pm 15,63$ кг. ($60,7 \pm 12,78$ кг. у женщин и $77,9 \pm 13,78$ кг. у

мужчин). Окружность талии в среднем $81,9 \pm 10,96$ см. ($73,2 \pm 9,83$ и $86,8 \pm 8,39$ для женщин и мужчин соответственно), окружность бедер $102,6 \pm 7,06$ см. ($100 \pm 5,79$ см. для женщин и $104,1 \pm 7,45$ см. для мужчин). В таблице 3 приведено полное описание характеристик.

Таблица 3 – Показатели антропометрии участников исследования

	N	Средне е	СКО	ДИ (-95%)	ДИ (+95%)	Медиан а	Ми н	Мак с
рост (см)	25	173	8,38	169,54	176,46	170	162	190
м.	16	176,5	7,75	172,37	180,63	177	165	190
ж.	9	166,8	5,47	162,57	170,98	165	162	180
вес(кг)	25	71,7	15,63	65,23	78,13	72	50	104
м.	16	77,9	13,78	70,53	85,22	78	53	104
ж.	9	60,7	12,78	50,85	70,49	56	50	85
Окр. талии	25	81,9	10,96	77,35	86,41	85	63	106
м.	16	86,8	8,39	82,28	91,22	87	73	106
ж.	9	73,2	9,83	65,66	80,78	70	63	91
окр бедер	25	102,6	7,06	99,69	105,51	100	86	118
м.	16	104,1	7,45	100,09	108,03	106	86	118
ж.	9	100,0	5,79	95,55	104,45	98	95	112

3.2.1.2. Показатели биоимпедансометрии

Активная клеточная масса изменилась незначительно с $30,5 \pm 7,5$ до $30,6 \pm 7,34$ ($p=0,35$) и до $31 \pm 7,21$ кг. ($p=0,15$)

Наблюдалось снижение показателя «Внеклеточная жидкость» в среднем на 0,23 кг. через 25 минут и 0,3 кг. через 60 минут ($p=0,0003$ и $p=0,0002$).

Показатель удельный основной обмен (УОО) изменился незначительно с $861 \pm 72,48$ (ккал/м²/сут.) до $863,5 \pm 70,03$ (ккал/м²/сут.) ($p=0,38$) и до $863,7 \pm 69,44$ (ккал/м²/сут.) ($p=0,4$) через 25 мин. И в конце исследования соответственно.

В таблице 4 приведено полное описание характеристик биоимпедансометрии. В таблице 5 представлены результаты сравнения показателей через 25 и 60 минут с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для связанных выборок.

Таблица 4 - Показатели биоимпедансометрии

	Средне е	СКО	ДИ (- 95%)	ДИ (+95%)	Медиан а	Мин	Макс
активная клеточная масса(кг)	30,5	7,50	27,38	33,57	32,3	18,8	45,8
25 мин.	30,6	7,34	27,58	33,65	32,3	18,8	45,3
60 мин.	31,0	7,21	28,05	34,00	33,2	18,9	45,3
внеклеточная жидкость (кг)	15,8	2,88	14,57	16,95	15,4	11,6	21,3
25 мин.	15,5	2,72	14,41	16,65	15,2	11,5	20,9
60 мин.	15,5	2,77	14,32	16,60	15,2	11,4	20,8
УОО(ккал/м2/сут ,)	861,0	72,48	831,05	890,89	852,8	698, 6	1004, 2
25 мин.	863,5	70,03	834,63	892,44	862,4	699, 7	1001, 9
60 мин.	863,7	69,44	835,04	892,36	862,1	703, 8	1002, 7
фазовый угол	6,8	0,81	6,50	7,17	7,0	4,8	8,2
25 мин.	7,0	0,80	6,66	7,32	7,0	4,9	8,4
60 мин.	7,1	0,82	6,72	7,39	7,2	4,9	8,5
Акт,сопр(50кГц)	323,5	63,21	297,41	349,59	314,3	227, 1	458,9
25 мин.	332,7	61,75	307,21	358,19	324,1	233, 7	469,8
60 мин.	335,0	62,24	309,31	360,69	324,6	236, 3	475,6
Акт,сопр(5кГц)	651,7	97,07	611,66	691,80	640,1	484, 8	875,7
25 мин.	669,6	98,19	629,02	710,08	666,9	497, 2	897,2
60 мин.	677,2	99,34	636,24	718,25	674,6	504, 3	911,3

реакт,сопр(50кГц)	38,6	5,44	36,39	40,88	37,8	29,5	50,1
60 мин.	40,3	5,63	37,95	42,60	40,4	30,4	52,2
60 мин.	41,0	5,79	38,56	43,34	41,3	30,7	52,9
реакт,сопр(5кГц)	34,7	5,11	32,57	36,79	34,4	20,9	43,4
60 мин.	38,4	9,26	34,58	42,23	36,8	22,1	73,7
60 мин.	38,5	5,90	36,10	40,97	38,5	24,0	51,3

Таблица 5 - Показатели парного критерия Уилкоксона для связанных выборок (биоимпендансометрия)

Сравниваемые выборки	n	Средняя Разность (Было-стало)	СКО разности	ДИ -95%	ДИ +95%	p
Активная клеточная масса(кг)						
00 мин Vs 25 мин.	19	-0,14	0,62	-0,40	0,12	0,35
00 мин Vs 60 мин.	21	-0,55	2,05	-1,40	0,30	0,15
25 мин Vs 60 мин.	17	-0,41	2,03	-1,25	0,43	0,37
Внеклеточная жидкость (кг)						
00 мин Vs 60 мин.	24	0,23	0,28	0,12	0,35	0,0003
00 мин Vs 60 мин.	25	0,30	0,25	0,19	0,41	0,0002
25 мин Vs 60 мин.	17	0,07	0,16	0,00	0,13	0,0148
УОО (ккал/м2/сут,)						
00 мин Vs 25 мин.	24	-2,57	11,61	-7,36	2,22	0,38
00 мин Vs 60 мин.	25	-2,73	10,88	-7,22	1,76	0,40
25 мин Vs 60 мин.	23	-0,16	3,50	-1,61	1,28	0,78
Фазовый угол						
00 мин Vs 60 мин.	20	-0,16	0,17	-0,23	-0,09	0,0003
00 мин Vs 60 мин.	24	-0,22	0,14	-0,28	-0,17	0,0000
25 мин Vs 60 мин.	18	-0,07	0,08	-0,10	-0,03	0,0074
Акт,сопр(50кГц)						

00 мин Vs 25 мин.	25	-9,20	9,90	-13,28	-5,11	0,0000
00 мин Vs 60 мин.	25	-11,50	10,55	-15,85	-7,14	0,0000
25 мин Vs 60 мин.	25	-2,30	3,12	-3,59	-1,01	0,0025
Акт,сопр(5кГц)						
00 мин Vs 25 мин.	25	-17,82	7,90	-21,08	-14,56	0,0000
00 мин Vs 60 мин.	25	-25,51	10,18	-29,71	-21,31	0,0000
25 мин Vs 60 мин.	25	-7,69	8,41	-11,16	-4,22	0,0002
Реакт,сопр(50кГц)						
00 мин Vs 25 мин.	24	-1,64	1,05	-2,08	-1,21	0,0000
00 мин Vs 60 мин.	25	-2,32	1,09	-2,77	-1,87	0,0000
25 мин Vs 60 мин.	24	-0,68	0,69	-0,96	-0,39	0,0003
Реакт,сопр(5кГц)						
00 мин Vs 25 мин.	25	-3,72	7,00	-6,61	-0,83	0,0004
00 мин Vs 60 мин.	25	-3,86	3,02	-5,10	-2,61	0,0001
25 мин Vs 60 мин.	24	-0,13	6,01	-2,61	2,35	0,0010

3.2.1.3. Показатели ангиосканирования

Реакция сердечно-сосудистой системы на ЛАГ лица была следующей: до начала охлаждения лица частота сердечных сокращений (ЧСС) составляла в среднем $70 \pm 14,13$ уд./мин. Во время проведения ЛАГ лица на **25 минуте** ЧСС уменьшилась и составляла в среднем до $65,5 \pm 8,2$ уд./мин; различия по сравнению с фоном в среднем составили $4,48$ уд./мин. ($p < 0,009$). В конце экспозиции, на 60-й мин ЧСС составляла в среднем $66,5 \pm 9,45$ уд./мин. Насыщение кислородом в среднем оставалось на уровне $0,97 \pm 0,02$ ($97\% \pm 2\%$) ($p = 0,144$). Индекс наполнения пульса (ИНП) за время проведения процедуры снизился с $0,025 \pm 0,02$ до $0,015 \pm 0,01$ через 60 минут ($p = 0,015$). Жесткость до начала охлаждения в среднем была $-0,150 \pm 0,15$, через 25 минут стала $-0,206 \pm 0,12$ ($p = 0,004$), а через 60 минут составляла $-0,200 \pm 0,1$ ($p = 0,029$). Длительность систолы через 25 минут после начала (уменьшилась) снизилась с $32,3 \pm 3,89$ до $31,6 \pm 3,78$ ($p = 0,135$) далее оставалась на достигнутом уровне, изменялась незначительно (Табл.6,7).

Таблица 6 - Показатели Ангиосканирования

	N	Средне е	СКО	ДИ (-95%)	ДИ (+95%))	Медиан а	Мин	Мак с
пульс(уд,м)	25	70,0	14,13	64,13	75,79	69	47	120
25 мин.	25	65,5	8,20	62,10	68,86	66	45	80
60 мин.	25	66,5	9,45	62,58	70,38	64	46	85
О2 (%)	25	0,9709	0,017 9	0,9635	0,9783	0,976	0,918	0,998
25 мин.	25	0,9711	0,015 6	0,9647	0,9775	0,971	0,933	0,999
60 мин.	25	0,973	0,016 0	0,9667	0,9799	0,979	0,933	0,999
ИНП(%)	25	0,025	0,020 3	0,0165	0,0332	0,020	0,004	0,080
25 мин.	25	0,019	0,017 2	0,0118	0,0259	0,012	0,002	0,066
60 мин.	25	0,015	0,013 3	0,0093	0,0203	0,010	0,002	0,052
Возраст (лет)	25	35,0	8,619 2	31,402 2	38,52	35	20	55
60 мин.	25	29,6	8,114 2	26,210 6	32,91	32	18	45
60 мин.	25	28,9	6,960 1	26,007 0	31,753 0	27	18	41
жесткость (-%)	25	-0,150	0,151 5	-0,2124	-0,0873	-0,202	-0,384	0,251

25 мин.	25	-0,206	0,123 4	-0,2574	-0,1555	-0,244	-0,372	0,053
60 мин.	25	-0,200	0,099 5	-0,2409	-0,1588	-0,226	-0,355	0,022
длит, систолаы (%)	25	32,3	3,89	30,67	33,89	34	23	38
25 мин.	25	31,6	3,78	30,00	33,12	32	24	36
60 мин.	25	31,6	4,09	29,95	33,33	32	23	37

Таблица 7 - Показатели парного критерия Уилкоксона для связанных выборок (Ангиосканирование).

	п	Средняя Разность (Было-стало)	СКО разности	ДИ -95%	ДИ +95 %	р
пульс(уд,м)						
00 мин Vs 25 мин.	23	4,480	10,532	0,133	8,82 7	0,00 9
00 мин Vs 60 мин.	21	3,480	11,875	-1,422	8,38 2	0,10 2
25 мин Vs 60 мин.	20	-1,000	4,252	-2,755	0,75 5	0,39 1
О2(%)						
00 мин Vs 25 мин.	21	-0,011	0,053	-0,033	0,01 1	0,72 8
00 мин Vs 60 мин.	21	-0,013	0,054	-0,035	0,00 9	0,14 4
25 мин Vs 60 мин.	20	-0,002	0,007	-0,005	0,00 1	0,06 5

ИПП(%)						
00 мин Vs 25 мин.	25	0,006	0,014	0,000	0,01 2	0,04 1
00 мин Vs 60 мин.	23	0,010	0,017	0,003	0,01 7	0,01 5
25 мин Vs 60 мин.	24	0,004	0,008	0,001	0,00 7	0,01 5
возраст(лет)						
00 мин Vs 25 мин.	23	5,400	8,196	2,017	8,78 3	0,00 1
00 мин Vs 60 мин.	25	6,080	8,655	2,507	9,65 3	0,00 0
25 мин Vs 60 мин.	22	0,680	4,327	-1,106	2,46 6	0,48 5
жесткость(-%)						
00 мин Vs 25 мин.	25	0,057	0,136	0,000	0,11 3	0,00 4
00 мин Vs 60 мин.	24	0,050	0,115	0,002	0,09 7	0,02 9
25 мин Vs 60 мин.	24	-0,007	0,072	-0,036	0,02 3	0,05 4
длит,систолы(%)						
00 мин Vs 25 мин.	20	0,720	4,287	-1,050	2,49 0	0,13 5
00 мин Vs 60 мин.	21	0,640	4,281	-1,127	2,40 7	0,43 4
25 мин Vs 60 мин.	17	-0,080	2,914	-1,283	1,12 3	0,75 8
стресс						

00 мин Vs 25 мин.	25	3,720	35,511	- 10,938	18,3 78	0,81 9
00 мин Vs 60 мин.	23	15,320	44,782	-3,165	33,8 05	0,12 1
25 мин Vs 60 мин.	24	11,600	34,693	-2,720	25,9 20	0,05 4

3.2.1.4. Показатели термометрии

Минимальная общая температура в начале исследования составляла $T_{o^0} = 35,2$ °С, на 25 минуте – $T_{o^{25}} = 35,3$ °С, а на 60 минуте – $T_{o^{60}} = 34,9$ °С. Максимальная общая температура в начале исследования равнялась $T_{o^0} = 36,8$ °С, на 25 минуте – $T_{o^{25}} = 37,0$ °С, а на 60 минуте – $T_{o^{50}} = 36,8$ °С. Средняя общая начальная температура у испытуемых колебалась в пределах $T_{o^0} = 36,2$ °С. На 25 минуте $T_{o^{25}} = 36,3$ °С; на 60 минуте $T_{o^{50}} = 36,2$ °С. Наблюдается колебание значения средней общей температуры в размере $\pm 0,1$ °С в течении 60 минут (Табл. 8).

Минимальная локальная температура в начале исследования составляла $T_{лок^0} = 34,0$ °С, на 25 минуте – $T_{лок^{25}} = 33$, °С, а на 60 минуте – $T_{лок^{60}} = 32,9$ °С. Максимальная локальная температура в начале исследования равнялась $T_{лок^0} = 36,0$ °С, на 25 минуте $T_{лок^{25}} = 36,5$ °С, а на 60 минуте – $T_{лок^{60}} = 36,4$ °С. Средняя локальная начальная температура у испытуемых колебалась в пределах $T_{лок^0} = 35,3$ °С. На 25 минуте – $T_{лок^{25}} = 35,0$ °С; на 60 минуте – $T_{лок^{60}} = 34,9$ °С.

Наблюдается колебание значения средней локальной температуры в размере $\pm 0,1$ °С в течении 60 минут. Наблюдается снижение значений средней температуры у испытуемых на $0,4$ °С в течении 60 минут (Табл.9).

Таблица 8 - Показатели Термометрии

	N	Среднее	СКО	ДИ (- 95%)	ДИ (+95%)	Медиана	Мин	Макс
Т _о	25	36,2	0,48	35,99	36,39	36,3	35,2	36,8
25 мин.	25	36,3	0,48	36,13	36,53	36,4	35,3	37,0
60 мин.	25	36,2	0,55	36,00	36,45	36,4	34,9	36,8
Т _{лок,}	25	35,3	0,57	35,04	35,51	35,5	34,0	36,0
25 мин.	25	35,0	0,94	34,66	35,43	35,0	33,1	36,5
60 мин.	25	34,9	0,95	34,48	35,26	35,0	32,9	36,4

Таблица 9 - Показатели парного критерия Уилкоксона для связанных выборок (Термометрии).

	n	Средняя Разность (Было-стало)	СКО разности	ДИ - 95%	ДИ +95%	p
Температура общая						
00 мин Vs 25 мин.	21	-0,14	0,29	-0,26	-0,02	0,03
00 мин Vs 60 мин.	17	-0,03	0,32	-0,16	0,10	0,33
25 мин Vs 60 мин.	18	0,11	0,22	0,02	0,20	0,07
Температура локальная						
00 мин Vs 25 мин.	24	0,23	0,75	-0,08	0,54	0,28
00 мин Vs 60 мин.	25	0,41	0,82	0,07	0,75	0,06
25 мин Vs 60 мин.	24	0,18	0,51	-0,03	0,39	0,09

Заключение по 1-му клиническому этапу

По результатам проведенного исследования было выявлено, что применение ЛАГ в разработанном режиме 18 градусов Цельсия 60 минут приводит к сдвигу показателей ангиосканирования, биоимпедансиметрии, а также общей и локальной термометрии в пределах нормальных значений. Хотелось бы отметить, что наблюдалось снижение показателя внеклеточной жидкости, что говорит об общем противоотечном эффекте ЛАГ. В силу отсутствия отрицательных эффектов ЛАГ на показатели жизнедеятельности организма человека, актуальна разработка и применение данного инструмента в клинической практике, в том числе хирурга стоматолога.

3.2.2. Результаты клинического применения ЛАГ после оперативных вмешательств (2-го клинического этапа)

3.2.2.1. Показатели клинических критериев оценки

В обеих группах (n=60) оперативные вмешательства проводились в плановом порядке. Клинический осмотр проводился на 3,5 и 7 сутки, однако учитывались клинические критерии оценки на 5 день после оперативных вмешательств.

В группе контроля наблюдались осложнения в виде альвеолита на 5 день после операции у 5 человек (контрольная n=5). У 31 пациента на 5 день рана заживала первичным натяжением, наблюдался фибриновый налет на краях раны, незначительная гиперемия (контрольная n=9, исследуемая n=22), у 29 пациентов рана заживала вторичным натяжением, гиперемией и отеком в области раны, незначительной болезненностью при пальпации (контрольная n=20, исследуемая n=9). У 48 пациентов наблюдались жалобы на боли (контрольная n=30, исследуемая n=18), дискомфорт при потреблении пищи и разговоре, открывании рта у 46 (контрольная n=25, исследуемая n=21).

Сравнивали исследуемую и контрольную группы (по 30 человек каждая) по следующим показателям: наличие боли, наличие осложнений, наличие тризма

жевательных мышц и дискомфорт при жевании, преобладающий тип заживления (первичное или вторичное натяжение). Для сравнения использовали критерий *Хи-квадрат с поправкой Йейтса* (Табл.10,11,12).

После оперативных вмешательств по такому показателю как дискомфорт ($\chi^2=0,00$; $p=1,00$) статистически значимых различий выявлено не было. Дискомфорт на 5-ый день ощущали 87% и 83% пациентов в контрольной и исследуемой группах соответственно. В исследуемой группе осложнений в виде альвеолита не было, а в контрольной у 17% пациентов ($\chi^2=3,49$; $p=0,06$). Показатели боль, тип заживления статистически значимо отличались. Так на 5-ый день осмотра боль ощущали 100% пациентов из контрольной группы и лишь 60% в исследуемой ($\chi^2=12,60$; $p=0,0004$). В исследуемой группе у 73% пациентов заживление произошло первичным натяжением, а у 27% вторичным. В контрольной группе заживление первичным натяжением встречается в 30% случаев, а вторичным в 70% ($\chi^2=9,61$; $p=0,002$). В таблицах 10,11 описаны основные показатели послеоперационных симптомов, которые в дальнейшем были сравнены по критериям Стьюдента, и Хи-квадрат с поправкой Йейтса (Таблица 12).

Таблица 10 - Показатели послеоперационных симптомов в контрольной группе на 5-ый день после операции

№	Заживление (первичное/вторичное натяжения)	Боль (+/-)	Тризм и дискомфорт (+/-)	Осложнения
1	вторичное	+	+	альвеолит
2	первичное	+	+	
3	первичное	+	+	
4	первичное	+	+	
5	вторичное	+	+	
6	вторичное	+	+	
7	вторичное	+	+	

8	первичное	+	+	
9	вторичное	+	+	
10	первичное	+	+	
11	вторичное	+	+	альвеолит
12	первичное	+	+	
13	вторичное	+	+	
14	вторичное	+	+	альвеолит
15	первичное	+	+	
16	вторичное	+	+	
17	вторичное	+	+	альвеолит
18	вторичное	+	+	
19	вторичное	+	+	альвеолит
20	вторичное	+	+	
21	вторичное	+	+	
22	вторичное	+	+	
23	вторичное	+	+	
24	первичное	+	+	
25	вторичное	+	+	
26	вторичное	+		
27	вторичное	+		
28	первичное	+	+	
29	вторичное	+		
30	вторичное	+		

Таблица 11 - Показатели послеоперационных симптомов в исследуемой группе на 5-ый день после операции

№	Заживление (первичное/вторичное натяжения)	Боль (+/-)	Тризм и дискомфорт (+/-)	Осложнения
1	первичное		+	

2	вторичное	+	+	
3	вторичное	+	+	
4	первичное		+	
5	первичное		+	
6	вторичное	+	+	
7	первичное		+	
8	вторичное	+	+	
9	первичное		+	
10	первичное	+	+	
11	вторичное	+		
12	первичное	+		
13	вторичное	+	+	
14	первичное		+	
15	первичное		+	
16	первичное		+	
17	первичное		+	
18	первичное		+	
19	вторичное	+		
20	первичное	+		
21	первичное			
22	первичное	+	+	
23	первичное	+	+	
24	вторичное	+	+	
25	первичное	+	+	
26	первичное	+	+	
27	первичное		+	
28	первичное	+	+	
29	первичное	+	+	
30	первичное	+	+	

Таблица 12 - Результат сравнения групп по критерию Хи-квадрат с поправкой Йейтса и Стьюдента по клиническим показателям на 5-ый день после операции

	Контрольная группа (N=30) (%)	Исследуемая группа (%) (N=30)	χ^2 df=1	p
Боль	100%	60%	12,60	0,0004
Осложнения	17%	0%	3,49	0,06
Тризм и дискомфорт	87%	83%	0,00	1,00
Заживление первичным натяжением	30%	73%	9,61	0,002
Заживление вторичным натяжением	70%	27%		

3.2.2.2. Показатели сканирования коллатерального отека

В исследовании принимали участие 60 человек, которые были распределены на две группы исследуемую и контрольную, по 30 человек в каждой группе (Табл. 13). При помощи сканирования измеряли размер отека на 3, 5 и 7 день. Рассчитывали процент изменения размера отёка (мм.) между 3 и 5 днём, 5 и 7 днём, а также 3 и 7 днём. По формуле:

$$(100\% * (\langle \text{до} \rangle - \langle \text{после} \rangle) / \langle \text{до} \rangle)$$

Для описания полученных результатов рассчитывали: среднее значение, стандартное отклонение (СКО), 95% ДИ для среднего значения, минимальное и максимальное значения. Для сравнения результатов в контрольной и исследуемой группах использовали критерий Стьюдента (и Манна-Уитни) для независимых групп. В таблицах 13,14;15,16 показана динамика изменения размера отёка в обеих группах.

В таблицах 13,14 показано что в контрольной группе на 3-ий день средний размер отёка составил 6,31 (СКО 0,81), на 5-ый – 4,88 (СКО 0,73), на 7-ой – 3,44

(СКО 0,88). В исследуемой группе на 3-ий день средний размер отёка составил 5,09 (СКО 0,80), на 5-ый – 2,73 (СКО 0,71), на 7-ой – 1,28 (СКО 0,62). Результаты статистического анализа показывают более быстрое снижение коллатерального отека в исследуемой группе, нежели в контрольной. В процентном отношении в контрольной группе размер отёка на 5-ый день в среднем изменился на 22,67% по сравнению с 3-им днём, на 7-ой день на 30,12% по сравнению с 5-ым днём и на 45,94% по сравнению с 3-им днём. В исследуемой группе в среднем размер отёка на 5-ый день изменился на 46,42% по сравнению с 3-им днём, на 7-ой день на 53,16% по сравнению с 5-ым днём и на 75,32% по сравнению с 3-им днём. Сравнение групп на 3-ий, 5-ый и 7-ой по абсолютным значениям размера отёка и по процентному изменению показало статистически значимое различие ($p < 0,001$).

Таблица 13. Цифровые показатели измерений отека пациентов при помощи сканирования на 3,5 и 7 сутки после операции

№/группа	Контрольная группа			Исследуемая группа		
	3 день (мм)	5 день (мм)	7 день (мм)	3 день (мм)	5 день (мм)	7 день (мм)
1	5,7	4,7	3,3	4,8	2,5	0,9
2	7,1	5,2	4,1	3,3	1,8	0,5
3	6,5	4,8	3,5	6,0	4,3	1,8
4	5,1	4,1	3,2	5,1	4,2	1,9
5	7,0	5,3	4,0	4,0	1,9	0,7
6	5,8	4,9	3,6	3,9	2,1	0,1
7	6,6	5,1	4,2	4,5	1,9	1,1
8	6,0	4,8	3,2	6,0	3,3	1,7
9	6,1	4,6	3,1	5,8	2,9	0,8
10	7,2	5,4	4,5	4,6	2,8	0,6
11	7,6	5,0	3,9	6,1	2,9	1,8
12	4,9	3,9	2,2	5,5	2,0	1,0

13	5,5	3,9	2,3	5,8	3,7	1,1
14	7,0	6,0	4,1	5,3	2,9	0,8
15	6,0	5,1	3,8	6,7	3,1	1,9
16	5,8	4,5	3,2	4,4	2,1	1,1
17	7,9	6,2	5,1	5,3	1,8	0,9
18	7,2	5,1	3,8	5,9	2,8	1,1
19	6,4	4,2	3,1	4,1	3,0	1,0
20	5,0	3,8	2,9	3,9	2,1	0,9
21	7,6	6,6	5,1	5,0	3,1	1,2
22	6,1	5,0	4,3	4,8	2,1	0,7
23	5,9	4,0	2,9	5,1	2,3	0,7
24	6,0	4,9	1,9	6,2	4,0	3,0
25	6,9	5,3	2,9	4,8	2,4	1,8
26	7,1	6,2	4,8	5,1	2,0	1,9
27	5,8	3,9	1,8	5,8	3,2	1,8
28	6,0	5,1	2,9	4,8	2,7	2,0
29	6,3	4,6	3,0	5,2	3,4	1,9
30	5,2	4,1	2,4	4,9	2,5	1,8

Таблица 14 - Размер отека (мм) по дням (3,5 и 7 сутки после операции)

	Среднее	95% ДИ	СКО	Мин.	Макс.
Контрольная группа (n=30)					
3 день (мм)	6,31	6,01-6,61	0,81	4,90	7,90
5 день (мм)	4,88	4,60-5,15	0,73	3,80	6,60
7 день (мм)	3,44	3,11-3,76	0,88	1,80	5,10
Исследуемая группа (n=30)					
3 день (мм)	5,09	4,79-5,39	0,80	3,30	6,70
5 день (мм)	2,73	2,46-2,99	0,71	1,80	4,30
7 день (мм)	1,28	1,05-1,52	0,62	0,10	3,00

Таблица 15 - Изменение размера отека (%) по дням (3,5 и 7 сутки послеоперации)

	Среднее	95% ДИ	СКО	Мин.	Макс.
Контрольная группа (n=30)					
D3-D5 (%)	22,67	20,34-25,00	6,24	12,68	34,38
D5-D7 (%)	30,12	25,94-34,30	11,20	14,00	61,22
D3-D7 (%)	45,94	42,26-49,62	9,86	29,51	68,97
Исследуемая группа (n=30)					
D3-D5 (%)	46,42	42,34-50,50	10,92	17,65	66,04
D5-D7 (%)	53,16	45,92-60,41	19,40	5,00	95,24
D3-D7 (%)	75,32	71,43-79,21	10,41	51,61	97,44

Таблица 16 - критерий Стьюдента для независимых групп

	Контрольная группа (n=30)		Исследуемая группа (n=30)		Критерий Стьюдента	
	Среднее	СКО	Среднее	СКО	t	P
3 день (мм)	6,31	0,809	5,09	0,801	5,87	<0,001
5 день (мм)	4,88	0,731	2,73	0,714	11,53	<0,001
7 день (мм)	3,44	0,876	1,28	0,622	10,98	<0,001
D3-D5 (%)	22,67	6,239	46,42	10,920	-10,34	<0,001
D5-D7 (%)	30,12	11,196	53,16	19,403	-5,63	<0,001
D3-D7 (%)	45,94	9,861	75,32	10,413	-11,22	<0,001

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Третьи моляры, или зубы «мудрости», являются последними зубами, которые прорезываются в полости рта. Плановое удаление этих зубов проводится при ортодонтическом лечении, либо экстренно при жалобах со стороны пациента, связанных с этим зубом [156].

Как было показано в данной диссертационной работе, комбинированное применение НПВС в комбинации с другими группами лекарственных средств является терапией выбора при послеоперационных симптомах при сложных удалениях зубов. Помимо медикаментозной терапии компрессионные повязки, лечебный массаж, и гипотермия также актуальны. Гипотермия льдом используется для снижения местной температуры с дальнейшей вазоконстрикцией прекапиллярных артериол, снижением тканевой перфузии и уменьшением метаболических процессов. Однако *в силу декомпенсации и нарушения вазомоции на прекапиллярном уровне происходит нарушение гомеостаза клеточного питания и тем самым выделяется большее количество провоспалительных цитокинов*, как показано в одном из доклинических исследований данной диссертационной работы. Также некоторые авторы сообщают о снижении кровотечения в тканях при применении холодových компрессов [74, 43]. Температурный интервал между 12,8° и 15,6 считается наиболее эффективным в уменьшении отека [73, 104]. Однако в эксперименте мы показали, что при охлаждении щеки хомяка ниже 18° происходит микрососудистый спазм и ишемия тканей, что приводит к сильной периферической вазодилатации, что продемонстрировано на рисунке 27.

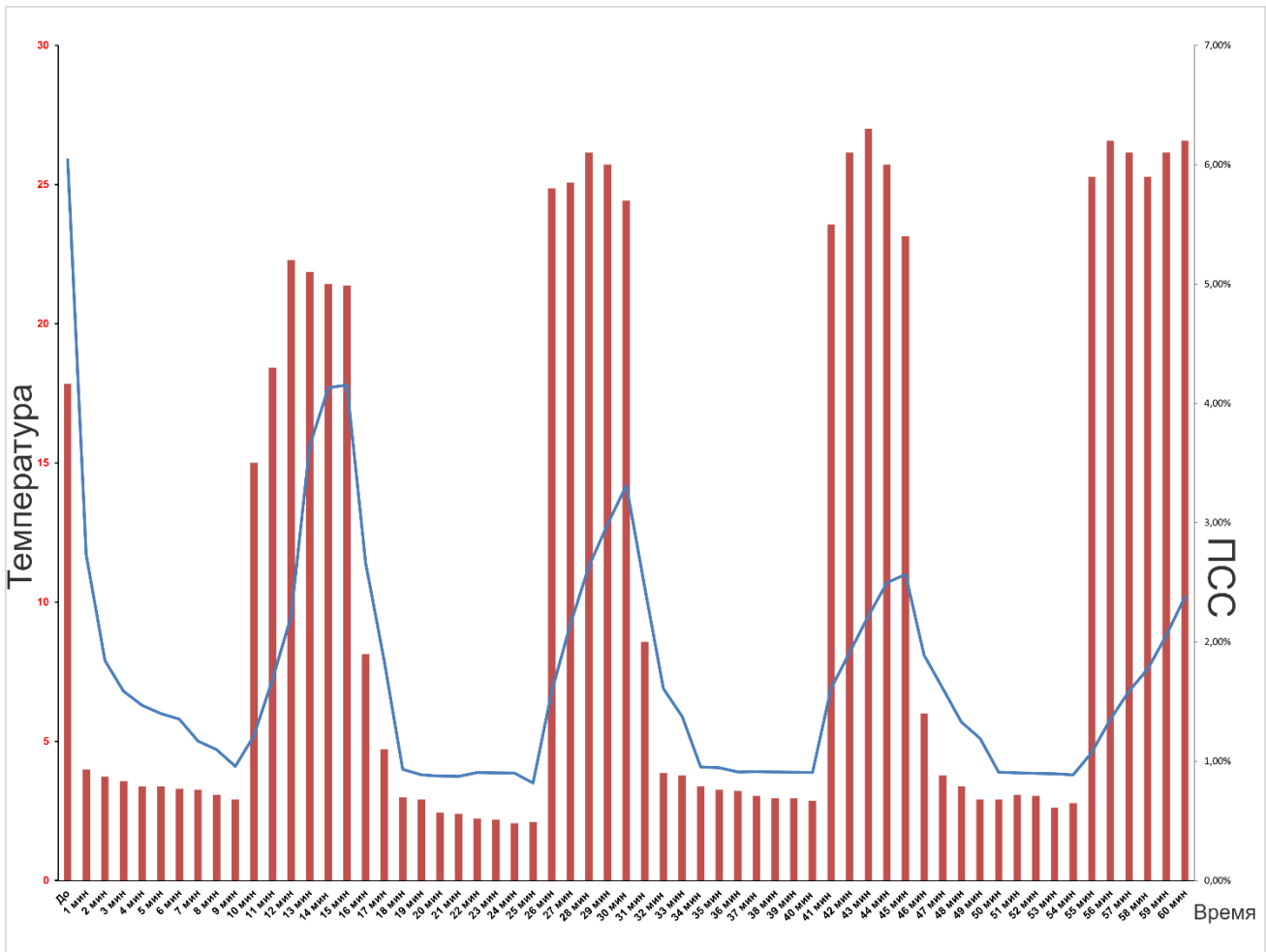


Рисунок 27. График зависимости ПСС (Плотности сосудистой стенки) и времени экспозиции сухого льда (голубая шкала – температура щечного мешка)

Проведение гипотермии с использованием компрессом льда, безусловно, является эффективным противоотечным методом, хотя трудно количественно оценить его эффективность. Наверное, это и есть *причина, по которой протоколы, используемые разными авторами, значительно различаются по времени и способу применения.* Основные вопросы для дискуссии являются следующие: какой способ и продолжительность гипотермии имеет место быть, а также как *контролировать микроциркуляторную реакцию тканей, чтобы последняя не исчерпала свои резервы* [73, 123].

Прикладывание льда после хирургических операций может уменьшить отек и дискомфорт. Однако данные исследований о пользе терапии льдом после операции в полости рта неубедительны. Чтобы разрешить эту неоднозначность,

необходимо провести дополнительные клинические исследования, которые обосновывали бы эффективность гипотермии. В метаанализе Greenstein, G (2007) было показано снижение признаков воспаления и достижение положительных результатов гипотермии на температуру кожи (обычно 33°C), снижением ее до 10-15°C. Терапия льдом обычно снижает температуру кожи до 10-15°C в течение 10-20 минут. Физиологические исследования показали, что гипотермия приводит к сужению сосудов, уменьшению отека и снижению боли. Однако *in vivo* было показано, что *чрезмерная экспозиция сухого льда к тканям приводит к снижению ПСС и снижению визуализации магистральных сосудов*. С другой стороны, применение ЛАГ приводит к постепенному контролируемому снижению значений ПСС, как показано на рисунке 28. Данный факт говорит о чрезмерном спазме сосудов охлаждаемой области. В результате метаанализа Greenstein, G [73] было обнаружено 7 исследований, в которых рассматривалось использование гипотермии льдом после хирургических вмешательств в полости рта. Пять исследований не продемонстрировали клинической пользы гипотермии льдом, а два исследования показали, что данный вид гипотермии уменьшает послеоперационный отек и боль. Временной интервал для холодных аппликаций варьировался в разных исследованиях (от 10 минут до нескольких часов). По-видимому, среди клиницистов существует консенсус в отношении того, что гипотермию со льдом следует применять в течение 10–20 минут с последующим периодом отдыха. Продолжительность терапии колебалась от 2 до 72 часов. *Клинических испытаний для определения оптимального интервала применения холода (время включения/выключения) или увеличения продолжительности гипотермии после хирургических процедур для достижения наилучшего терапевтического эффекта не проводилось* [73]. В силу данной проблемы, в диссертационной работе были затронуты вопросы микроциркуляторной реакции при различных режимах контролируемого охлаждения с целью разработки протокола, который позволял соблюдать биологические резервы организма (*прекондиционирование*) и снижать послеоперационную гематому. Еще в 1965

году Abramson [25] отметил, что кровообращение в предплечье снизилось с 2,6 мл/100 мл до 0,7 мл при помещении руки в водяную баню с температурой 17°. В

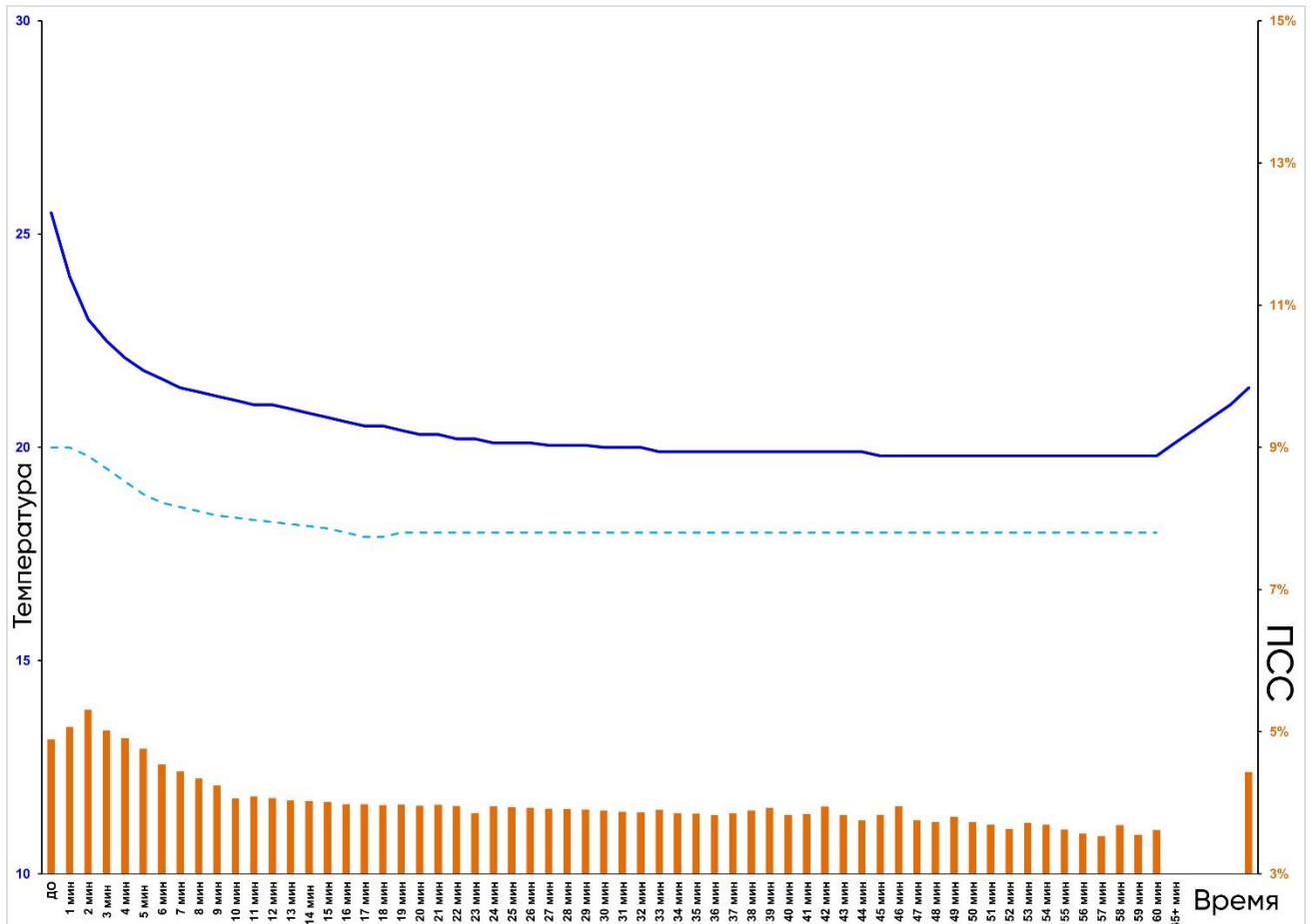


Рисунок 28 –Показатели изменения температуры поверхности щечного мешка, температуры жидкости в аппарате и ПСС во время проведения ЛАГ (пунктирной линией значения температуры на аппарате; синяя линия температура щечного мешка).

другом исследовании 15 исследователей использовали трехфазный сцинтиграф с технецием-99м для анализа кровообращения костной ткани при местной гипотермия льдом на 20 минут. Было обнаружено *снижение скелетного кровотока в коленях на 19% и прилежащих мягких тканей на 26,9%*.

Гипотермия льдом проста в применении, финансово не затратна для пациента и имеет широкий спектр действия [113]. Существует множество исследований, включая научно обоснованные исследования влияния холодовой терапии на снижение послеоперационных симптомов после различных хирургических вмешательств [179]. Однако, несмотря на длительную историю

применения холодовой терапии в клинической практике при удалении ретинированных и/или дистопированных 3-х моляров, в том числе на нижней челюсти, доказательной научной базы недостаточно или они противоречивы [67, 147, 148]. В исследованиях, проведенных Van der Westhuyzen и Nusair обнаружено, что применение гипотермии не влияет никоим образом на послеоперационные симптомы [172, 123]. Однако в исследовании Forouzanfar и др., только оценивали боль, а *in vivo* Nusair, оценивал только отек лица что снижает уровень доказательности научных данных [172, 67]. Напротив, рандомизированное клиническое исследование Laureano Filho и др. продемонстрировало, что холодовая терапия снизила отек и боль, но не тризм жевательной мускулатуры после операции. Однако размер выборки в этом исследовании был небольшим [104]. Также в предыдущих исследованиях оценивалась эффективность различных методов снижения послеоперационного отека, боли и тризма холодовой терапией. В силу отсутствия методологических различий между предыдущими исследованиями, затруднительно сравнить их результаты [81].

Как отмечалось в обзоре литературы, в зависимости от времени, тяжести операции, возраста, веса и интраоперационных осложнений, могут возникнуть послеоперационные симптомы различной степени тяжести. В литературе описаны методы снижения послеоперационных симптомов, причем, все они применяются узкоспециализировано: анельгетический, противоотечный эффекты. Kwon и др. обнаружили, что 20 минут прикладывания льда к щеке незначительно снизило кровообращение слизистой щеки. *10-минутная экспозиция не показала каких-либо значительных изменений* [93]. Кроме того, *внутриротовое орошение холодной водой (11°) не повлияло на кровоток в полости рта, кроме слизистой языка*. В диссертационной работе была показана прямая корреляционная связь между температурой наружной поверхности щеки испытуемого и слизистой оболочкой полости рта. При охлаждении челюстно-лицевой области испытуемого с 36,6°С до 24°С в полости рта температура снижалась на 1-2°С (Рис.29).

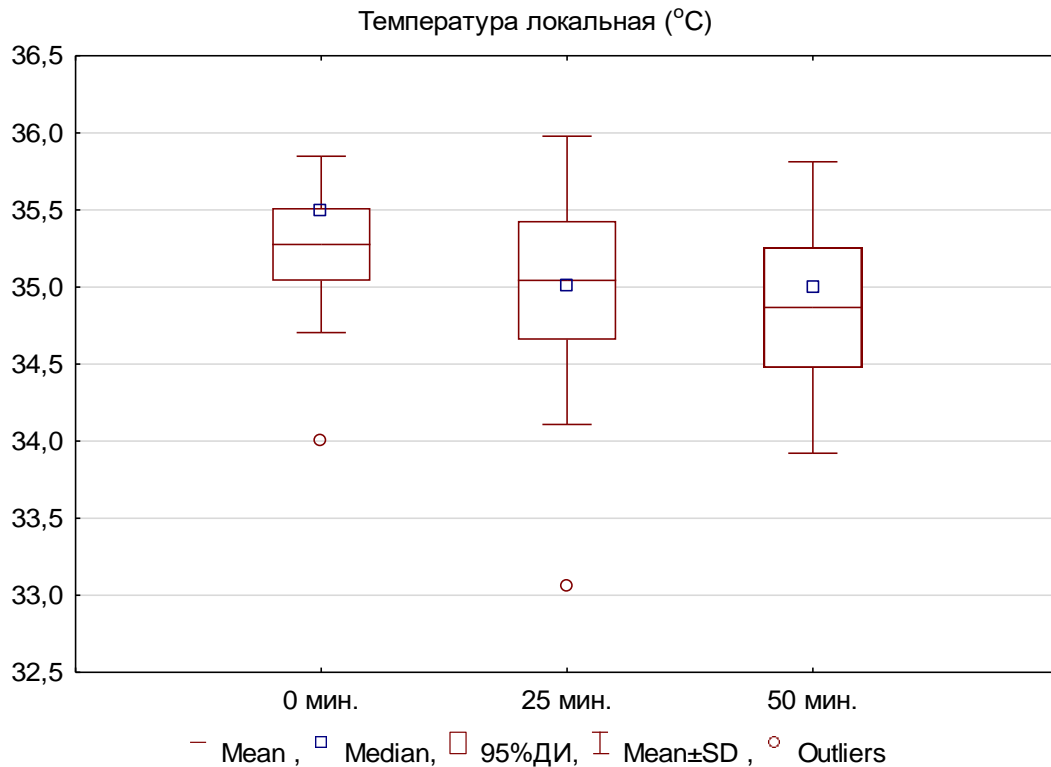


Рисунок 29. Показатели локальной температуры

Еще в прошлом веке в научной литературе сообщалось, что после вазоконстрикции наблюдается вазодилатация, несмотря на продолжительное применение холода. Считается, что это происходит в результате *реактивной гиперемии* [53, 86, 44]. Данный эффект также наблюдался *in vivo* в данной диссертационной работе. Расширение сосудов называется «*охотничьей реакцией*» и представляет собой приток крови через артериовенозные анастомозы [53, 86, 44]. Это может быть компенсаторным механизмом, который предотвращает повреждение сосудов и тканей от экстремально низких температур. Некоторые авторы считают, что данная реакция индуцируется после 20 минуты охлаждения [173], либо до 30 минуты [53]. По этой причине, проведение гипотермии льдом больше 20 минут относительно противопоказано [128], по причине усиления отека. Объяснение данного процесса физиологической вазодилатации было дано Shepherd и др. [157]. Они предположили, что нервная проводимость прерывается при снижении температуры. Это приводит к снижению притока норадреналина через

кровеносные сосуды, и, следовательно, депрессорное действие на сократительный аппарат сосудистой стенки, что вызывает дилатацию. Однако есть данные, которые ставят под сомнение значимость охотничьей реакции. Многие исследователи [172, 177; 104; 68; 94] не отмечали усиление отека после 30 минутной гипотермии льдом. Более того, Knight предположил, что охотничья реакция может быть артефактом измерения и что холодовая вазодилатация, которая может возникнуть после 20-40 минут, ничтожно мала. Он пришел к выводу, что концепция, именуемая охотничьей реакцией, была ошибочной. Однако, в доклинической работе была показана прямая корреляционная связь между вазодилатацией и экспозицией холода *in vivo*.

Нормальная температура тела и кожи составляет 37°C (98,6°F) и 33°C (91°F) соответственно [7, 4]. Температура кожи также зависит от температуры воздуха и времени пребывания в окружающей среде. Погодные факторы, такие как холодный ветер и влажность, вызывают изменения температуры кожи, а люди приспосабливаются к температуре окружающей среды, становясь теплыми или холодными. Аппаратная или классическая гипотермия льдом работает по принципу проводимости. Тепло передается между молекулами от более теплых к более холодным областям. Таким образом, гипотермия льдом не индуцирует передачу холода тканям, потому что *холод не передается* [10]. В данной диссертационной работе не наблюдались отрицательные эффекты применения разработанного алгоритма ЛАГ по отношению к физиологическим показателям биоимпедансиметрии (Рис.30, Рис.31, Рис.32), ангиосканирования (Рис.33, Рис 34, Рис. 35), а также термометрии (Рис.29, Рис. 36).

Гидратация тканей, а также интерстициальная жидкость являются факторами, которые влияют на образование коллатерального отека. *Клеточный отек и перенасыщение ионами Ca^{2+} могут привести к разрушению клетки, а также декомпенсации воспалительного ответа.* Биоимпедансиметрия позволяет проводить мониторинг тканей и клеток, в том числе *клеточный отек*. В данной диссертационной работе прослеживалась корреляция между применением ЛАГ и снижением межклеточной жидкости в тканях (Рис.31).

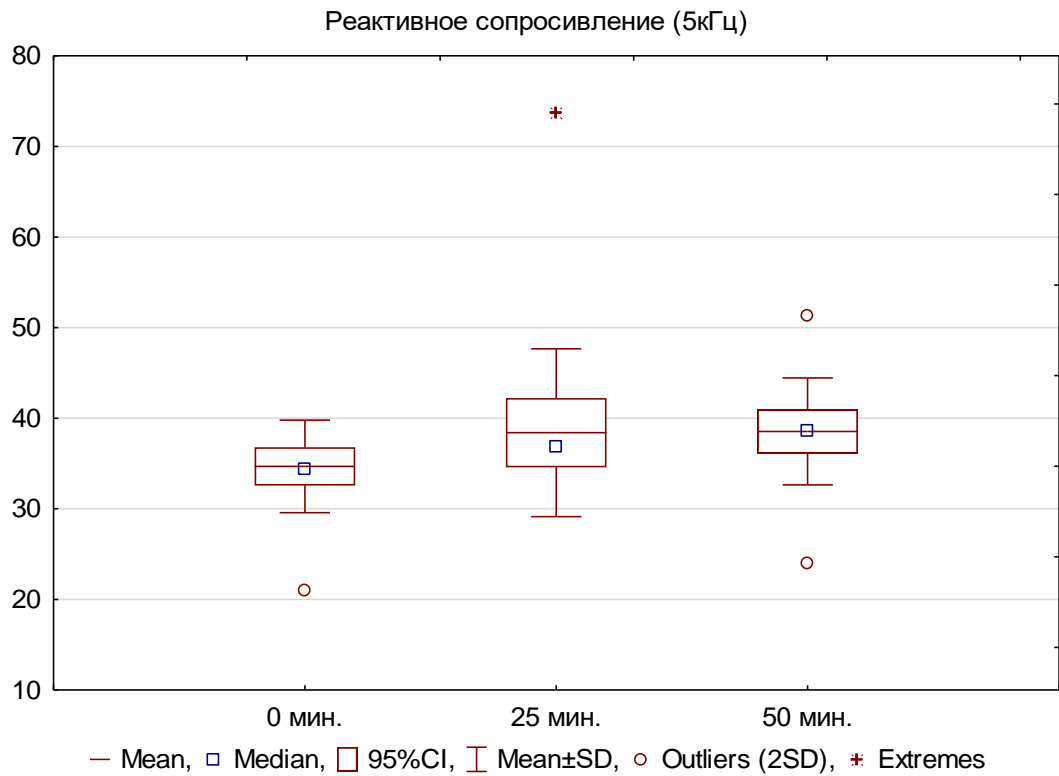


Рисунок 30. Показатели реактивного сопротивления (5кГц)

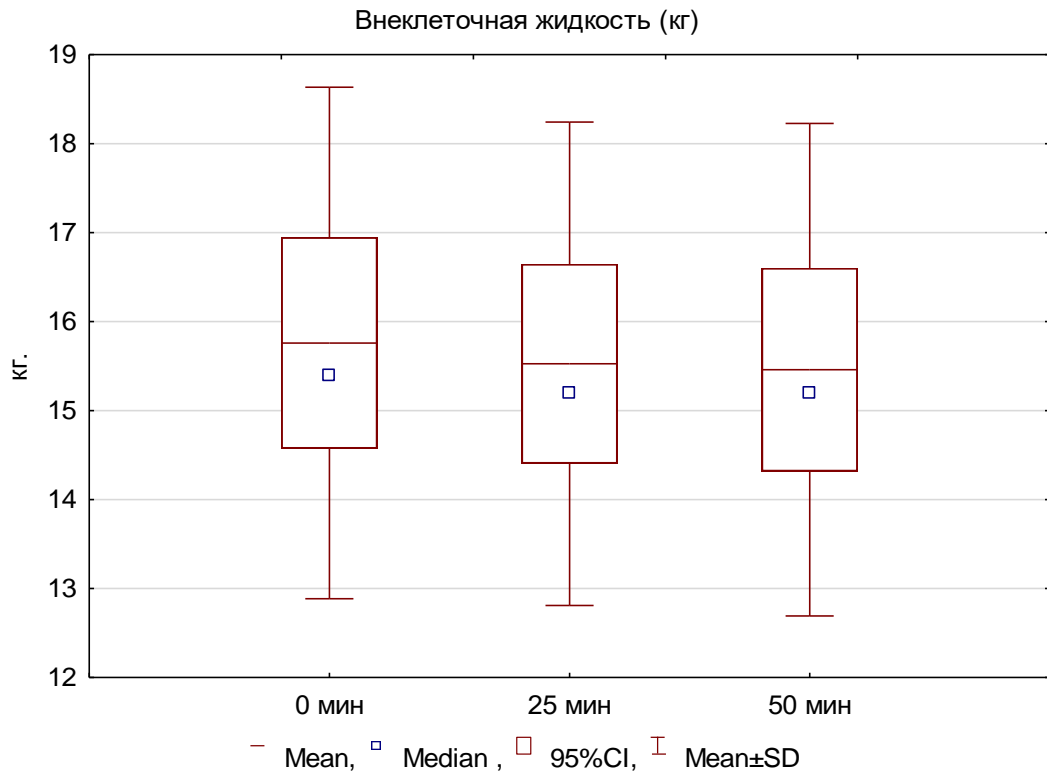


Рисунок 31. Показатели Массы внеклеточной жидкости (кг)

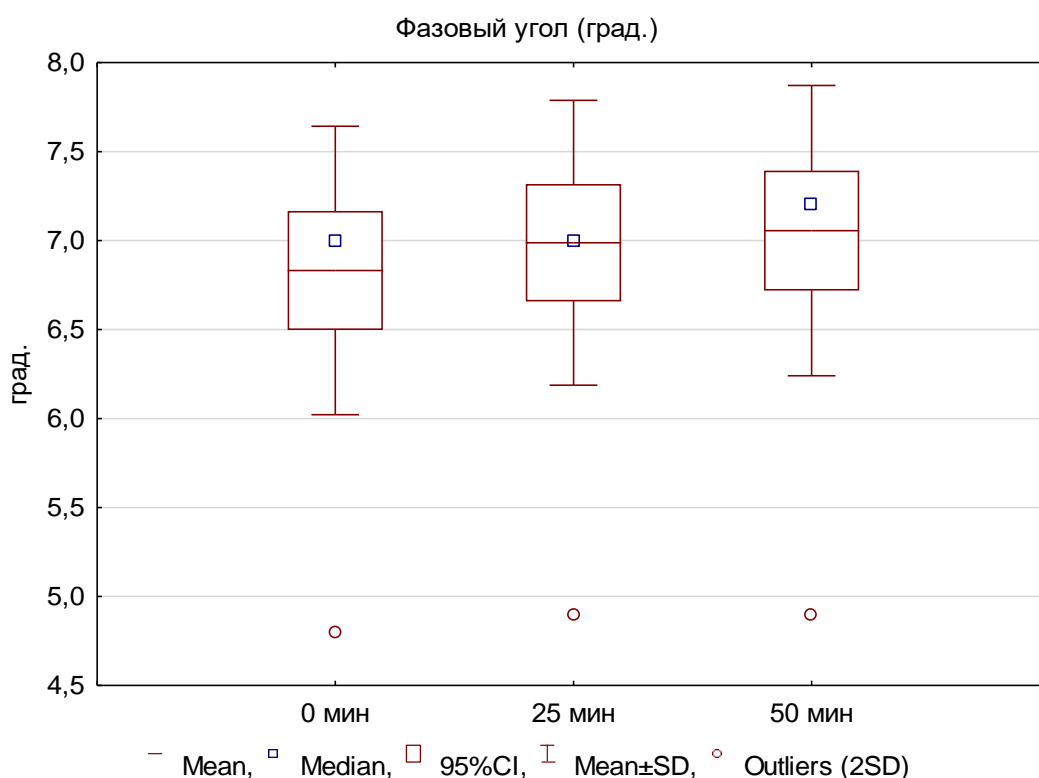


Рисунок 32. Показатели фазового угла

Величина изменения охлаждаемой площади тканей зависит от различных факторов: разницы температур между тканью и охлаждающий агентом, размер и форма охлаждающего элемента (прилегание), продолжительность гипотермии, толщина тканей, анатомическая локализация предполагаемой гипотермии [114]. Теплопроводность исходных тканей также влияет на результаты. Например, требуется более длительная экспозиция гипотермии в той области, которая имеет более выраженную толщину жировой клетчатки [115, 114]. Существует корреляция между весом обследуемого и показателями теплопроводимости. Однако стоит отметить, что распределение подкожной жировой клетчатки может распределяться анатомически по-разному у разных индивидуумов, что было показано при биоимпедансиметрии.

По результатам ангиосканирования наблюдались колебание показателя пульса, в большинстве случаев он снижался, что, по нашему мнению, связано со снижением метаболической активности клеток и сокращением длительности систолы. Брадикардия также наблюдалась у большинства обследуемых, что, по

нашему мнению, связано с седативным эффектом гипотермии, а также снижения длительности систолы и пульса (Рис.33, Рис.34, Рис. 35).

Первой реакцией на гипотермию льдом является охлаждение тканей [12, 14, 1]. Терапия холодом снижает температуру кожи; однако снижение общей температуры зависит индивидуально от пациента [111]. Кроме того, применение локальных хладагентов не влияет на показатели общей температуры, что продемонстрировано нашими результатами (Рис.10). *Локальная температура снижается до тех пор, пока температура кожи не станет на несколько градусов выше температуры холодого агента* [138, 139], что также было показано на рисунке 36. Кожа охлаждается быстрее чем подкожные структуры [15, 9, 13].

В некоторых исследованиях оценивалась величина изменений температуры кожи, вызванных гипотермией льдом. Несколько исследований были выбраны, чтобы продемонстрировать уровень охлаждения и время экспозиции, которое потребовалось бы для охлаждения кожи. Ebrall и др. при прикладывании пакета с гелевым льдом к коже, температура последней снижалась от 37°C до 7,6°C в течение 5 минут и до 5°C в течении 10 минут [62]. В другом исследовании те же авторы продемонстрировали, что температура кожи снижалась до 12°C, 9,9°C и 7,3°C после 15-минутного применения гелевого льда, сухого льда или криогена соответственно. Снижение температуры кожных покровов до такой степени может привести к декомпенсаторным процессам при применении в послеоперационном периоде у пациентов с ретенированными и дистопированными 3 молярами. В данном исследовании не было обнаружено изменений температуры кожи на 1 см вокруг области максимального охлаждения. Также сообщалось о значительном снижении температуры кожи после применения льда. Некоторые авторы обнаружили, что пакеты со льдом, приложенные непосредственно к коже, снижают температуру кожи до 14°C, 13°C, 12°C, 11°C и 10°C после 10, 15, 20, 25 и 30 минут соответственно. Исследования [116, 59] показали, что глубина охлаждения тканей зависит от толщины тканей. Толстые ткани испытывали меньшее проникновение холода, и для охлаждения

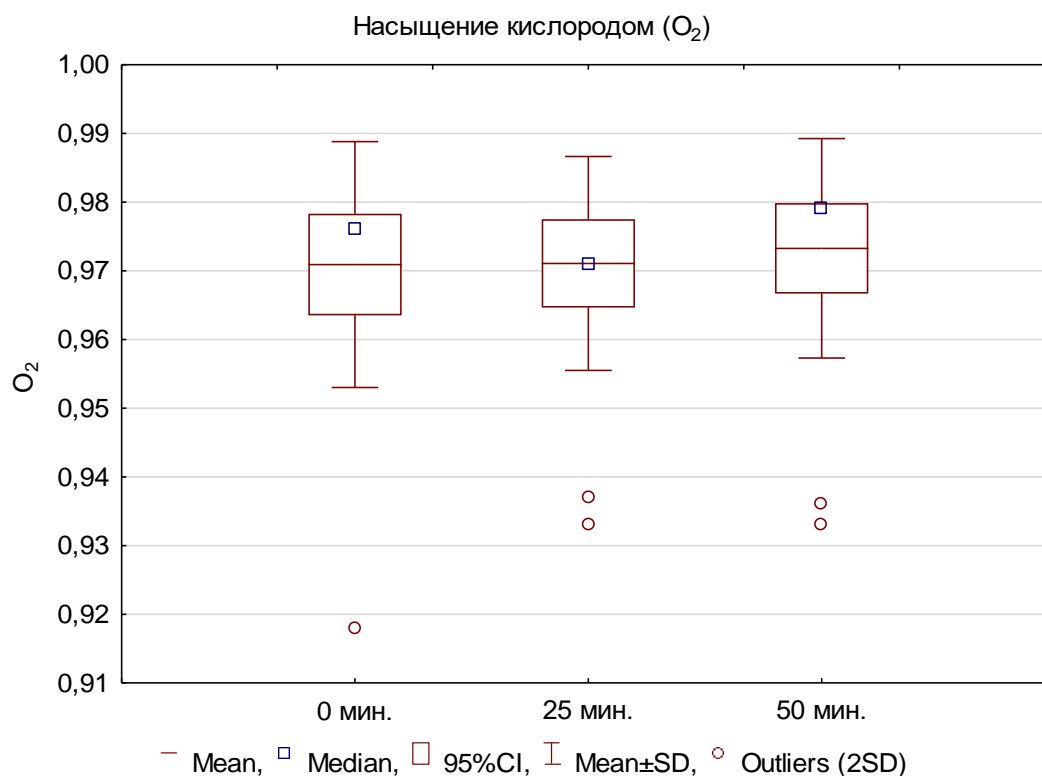


Рисунок 33. Показатели насыщения кислородом

нижележащих структур требовалось больше времени [116, 59]. Например, Epwetecka и др. обнаружили, что *холод проникает на 1 см после 20-минутного прикладывания льда к коже над четырехглавая мышца, но не было изменений температуры на глубину 2-3 см на протяжении всего лечения* [59]. В нашей доклинической работе применение ЛАГ в щечной области показало эффективность снижения локальной температуры и коррелировало с толщиной тканей в щечной области у 25 индивидуумов. Myrer WJ и др. также сообщили, что после 20 минут гипотермии льдом мышечная ткань на расстоянии 3 см достигла только 45% снижения температуры [115].

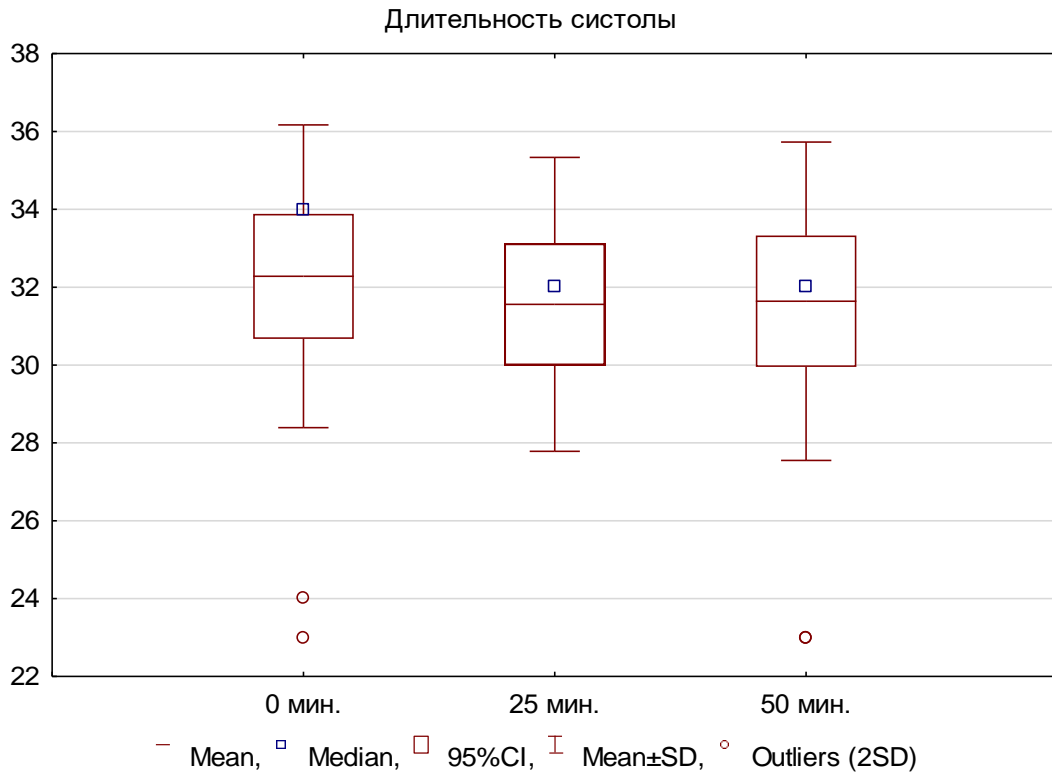


Рисунок 34. Длительность систолы

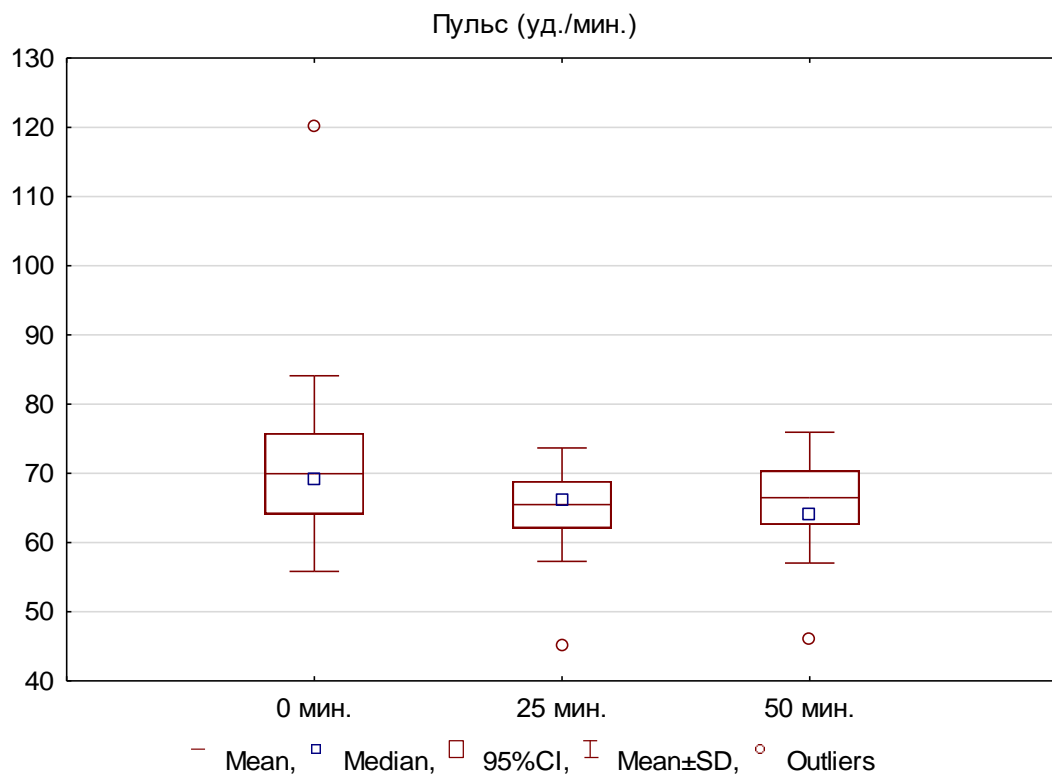


Рисунок 35. Значения пульса

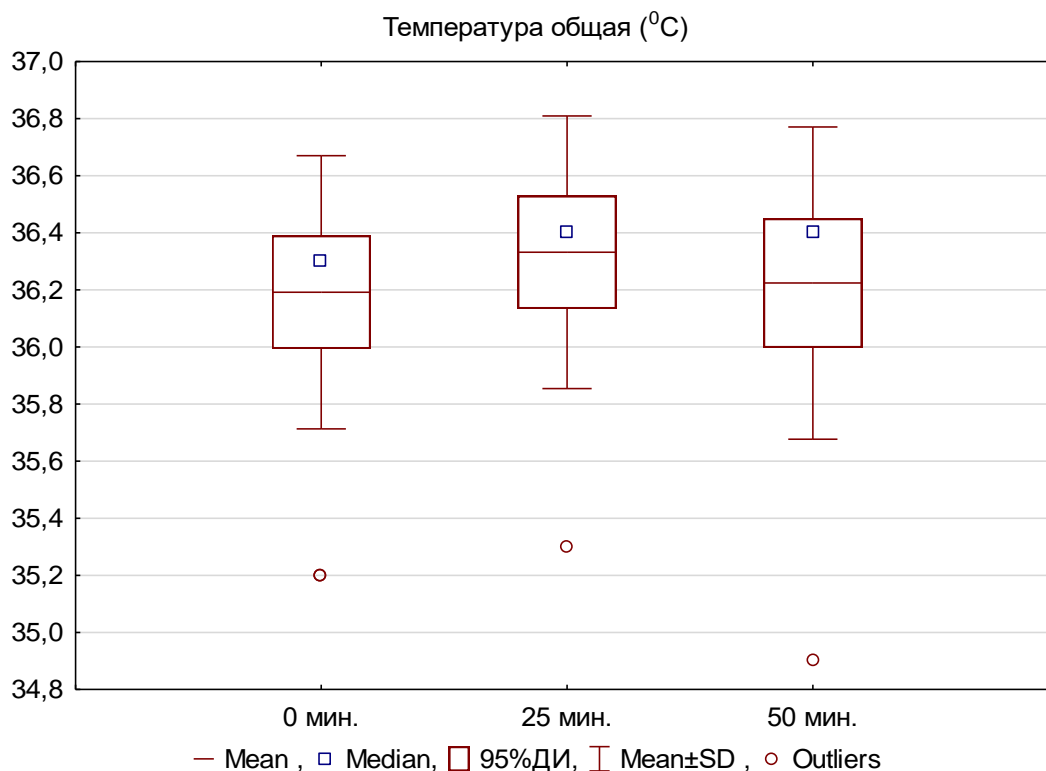


Рисунок 36. Показатели общей температуры

В нескольких исследованиях оценивалось влияние гипотермии льдом на температуру слизистой оболочки альвеолярного гребня. Possoff обнаружил, что толщина щек варьируется среди больных от 10 до 19 мм, при средней толщине 15 мм. Он отметил, что после прикладывания льда к щеке, *температура слизистой оболочки была обратно пропорциональна толщине щеки. При прикладывании сухого льда, завернутого в полотенце и приложенного к щеке на 30 минут, температура слизистой оболочки альвеолярного гребня снизилась в среднем всего на 1°C [142], что согласуется с результатами наших доклинических исследований и отражено на рисунке 36.* Fouke и др. продемонстрировали, что интраоральная холодовая стимуляция щеки (холодный цилиндр, наполненный жидкостью в течение 12 минут) снизила температуру слизистой оболочки полости рта на 2,34°C [62]. Другие исследователи сообщили, что нанесение

холодной воды на щечную область [34] или льда [172] практически не влияет на температуру слизистой оболочки альвеолярного гребня.

Количество времени, необходимого для согревания тканей после прекращения холодной терапии зависит от того, какие структуры были охлаждены [26]. Knight обнаружил, что после 30-минутной гипотермии льдом обычно требовалось 2 часа для нормализации температуры тканей предплечья [94]. После прекращения холодной терапии Bugaj [35] отметил, что кожа возвращается к исходной температуре со скоростью $1,9^{\circ}\text{C}$ в минуту. На модели собаки после применения льда в течение 10, 15, 20, 25, и 30 минут, потребовалось 60, 100, 130, 140 и 145 минут, соответственно, для согревания глубоких мышц ноги.

Обычно *две трети жидкости переходит в ткани из-за травмы и распределяется сосудистой системой, и одна треть возвращается через лимфатические сосуды* [94, 6]. Однако в результате травмы (т. е. хирургического вмешательства) возникает *повышенное количество свободного белка вне клеток*. В дальнейшем *жидкость покидает клетки из-за повышенного осмотического давления, что приводит к образованию отека*. Величина отека после операции в полости рта регистрировалась на различных моментах времени: от 19 до 24 часов [140, 8] второй день после операции [141] или после 48 до 72 часов [117], что также подтверждается нашим клиническим исследованием. Прослеживалась корреляция между временем операции и инвазивностью. Отек может быть вызван кровоизлиянием (гематома) и/или выходом жидкости из клеток (отек). После травмы кровотечение обычно останавливается в течение 5 минут из-за свертывания крови; поэтому отек обычно вызван выводом жидкости. Пониженная температура также снижает метаболизм и проницаемость тканей. *Угнетение метаболизма приводит к уменьшению количества свободного белка и, как следствие меньшему осмотическому давлению жидкости для выхода из клеток*. Кроме того, *снижение гибели клеток из-за гипоксии тканей приводит к высвобождению меньшего количества медиаторов* (например, брадикинина); следовательно, к меньшей сосудистой проницаемости, меньшему отеку [96]. *In*

vivo Deal и др. [54] отметили у крыс, что прикладывание льда в течение 20 минут после операции уменьшило сосудистую проницаемость и отек. Аналогично, отек был снижен после того, как крысы после травмы были погружены в холодную воду (от 12,8 до 15,6 °C) на 30 минут [118, 54].

Охлаждение тканей уменьшает боль в послеоперационном периоде при удалении третьих моляров [55]. Снижение боли вызвано *снижением скорости нервной проводимости*, вызванной холодом [82]. Изменения нервной проводимости проводились за счет *термического воздействия на мембраны нервных волокон* [56]. *Поверхностные нервные окончания показали наибольшее снижение скорости проводимости* [105], а также *превалирование блокирования чувствительных волокон перед моторными* [105]. Lee и др сообщили, что *проводимость чувствительных волокон снижается на 18,3%, а скорость проводимости после 16 минут гипотермии льдом*. Stillwell продемонстрировал, что скорость проводимости снижается на 0,4 мм/сек на градус охлаждения [158]. При снижении температуры сначала затрагиваются мелкие миелиновые волокна, затем крупные миелинизированные волокна и, наконец, мелкие немиелинизированные волокна. *Температура, при которой начинались изменения скорости нервных импульсов, составляла 27°C* [118], *обезболивание началось после того, как температура кожи снизилась до 13,6°C (проверено с помощью укола булавкой)* [118]. De Jong и др. указали, что передача нервного импульса прекращается между 9°C и 18°C [56]. *Некоторые исследователи указывали, что пакету со льдом потребовалось ≥ 9 минут, чтобы снизить температуру до менее чем 13,6 °C, что является очевидным порогом обезболивания* [35]. Однако это является одновременно и *ишемизацией тканей, что может привести к компенсаторной периферической вазодилатации, которая отмечена в нашем *in vivo* исследовании*. Другие сообщили, что потребовалось от 12 до 15 минут интенсивной холодной терапии для уменьшения боли, связанной с травмой [95]. После прекращения холодной терапии, когда температура достигала 15,6 °C, снова ощущалась боль. После снятия льда остаточный эффект анестезии длился 30 минут.

Снижение температуры ткани подавляет скорость метаболизма поврежденной ткани и ферментативные процессы [82]. Zachariassen [185] сообщил, что *снижение температуры на 10°C привело к снижению ферментативного метаболизма на 50%*. Другие продемонстрировали, что охлаждение тканей снижает потребность в аденозинтрифосфате [26]. Это снижает потребность в кислороде; следовательно, ткани лучше переносят гипоксию, вызванной повреждением. Кроме того, Abramson отметил, что участки, к которым приложен лёд, транспортировали меньше кислорода [25]. Olson и Stravino подтвердили, что венозная кровь из мест, охлаждаемых льдом, обладает более высоким уровнем насыщения кислородом (80%) по сравнению с необработанными участками (70%). Снижение потребления кислорода было интерпретировано как снижение химических реакций из-за снижения температуры [129]. Чтобы снизить скорость метаболизма, температура должна быть около 10°C [159]. Другие указали, что потребовалось 15 минут холодной аппликации, чтобы уменьшить температуру до уровня, при котором происходило бы восстановление скорости клеточного метаболизма [35, 159].

Если говорить о результатах клинического исследования, по такому показателю как дискомфорт ($p=1,00$) статистически значимых различий выявлено не было. Дискомфорт и тризм присутствовал у 87% и 83% пациентов в контрольной и исследуемой группах соответственно. В исследуемой группе осложнений не было, а в контрольной у 17% пациентов ($p=0,06$). Показатели Боль, тип заживления статистически значимо отличались. Так боль ощущали 100% пациентов из контрольной группы и лишь 60% в исследуемой ($p=0,0004$). В исследуемой группе у 73% пациентов заживление произошло первичным натяжением, а у 27% вторичным. В контрольной группе заживление первичным натяжением встречается в 30% случаев, а вторичное в 70% ($p=0,002$) (Рис.37, Рис.38).

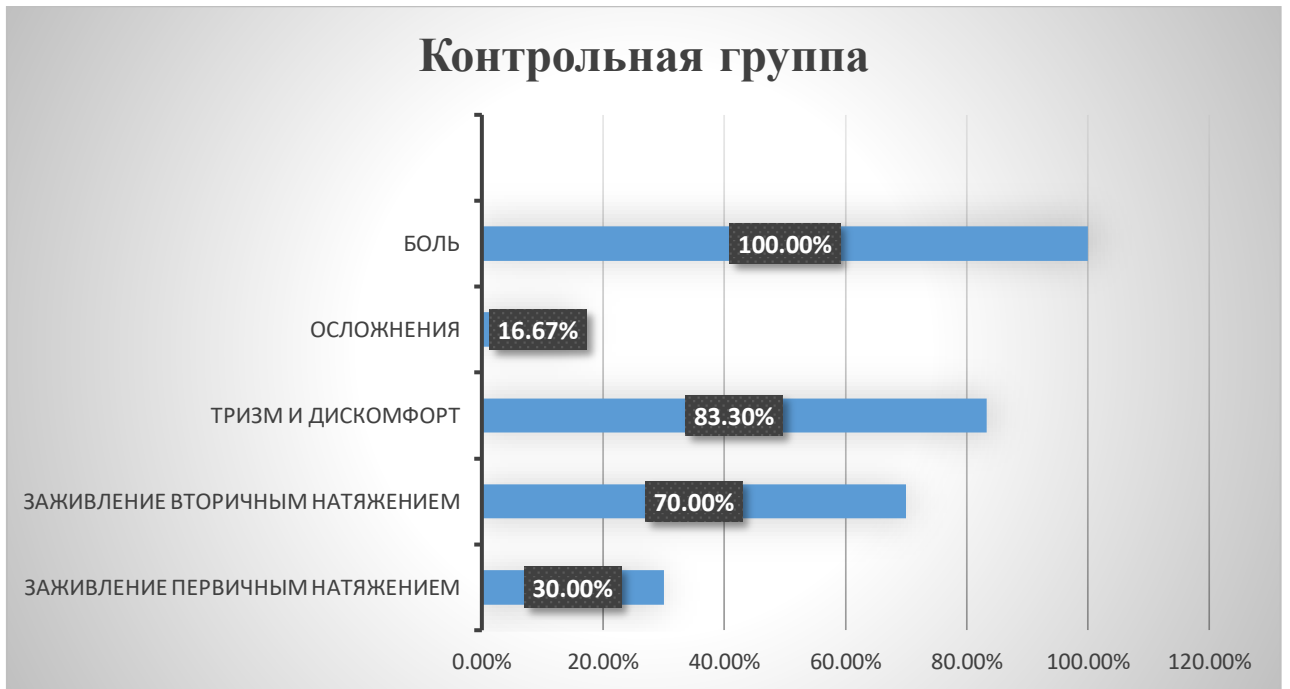


Рисунок 37. График показателей критериев оценки в послеоперационном периоде в контрольной группе на 5-ый день после операции

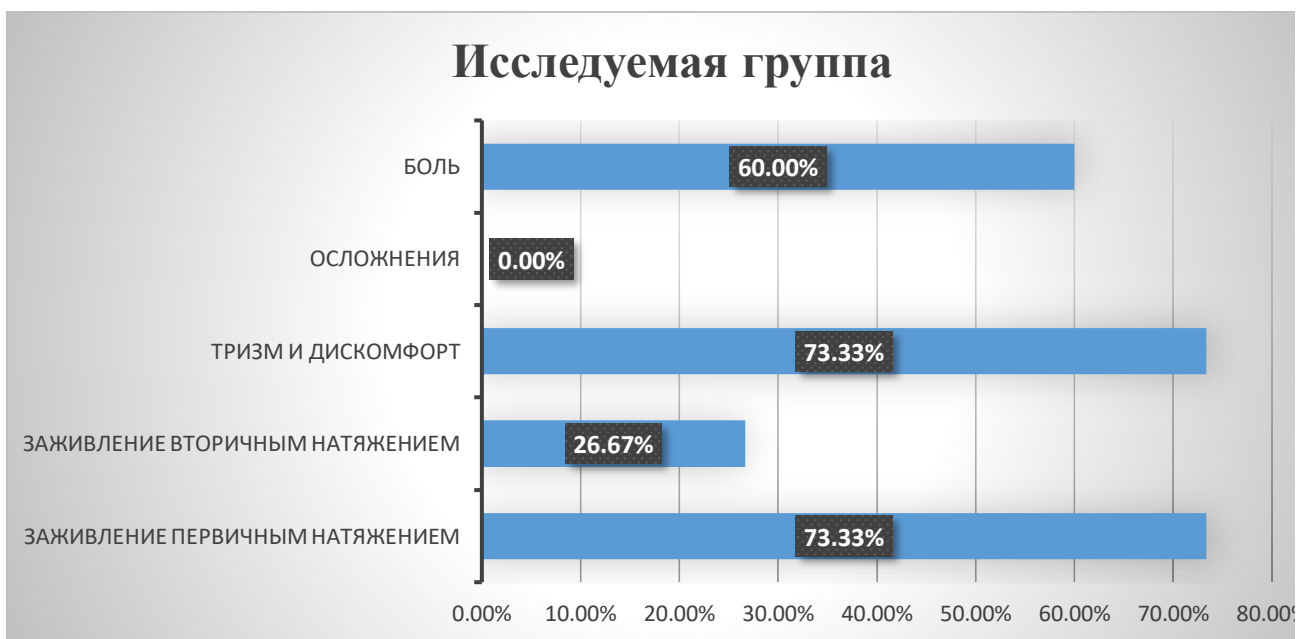


Рисунок 38. График показателей критериев оценки в послеоперационном периоде в исследуемой группе на 5-ый день после операции

В контрольной группе на 3-ий день средний размер отёка составил 6,31 (СКО 0,81), на 5-ый – 4,88 (СКО 0,73), на 7-ой – 3,44 (СКО 0,88). В исследуемой группе на 3-ий день средний размер отёка составил 5,09 (СКО 0,80), на 5-ый – 2,73 (СКО 0,71), на 7-ой – 1,28 (СКО 0,62). Результаты статистического анализа показывают более быстрое снижение коллатерального отека в исследуемой группе, нежели в контрольной. В процентном отношении в контрольной группе размер отёка на 5-ый день в среднем изменился на 22,67% по сравнению с 3-им днём, на 7-ой день на 30,12% по сравнению с 5-ым днём и на 45,94% по сравнению с 3-им днём. В исследуемой группе в среднем размер отёка на 5-ый день изменился на 46,42% по сравнению с 3-им днём, на 7-ой день на 53,16% по сравнению с 5-ым днём и на 75,32% по сравнению с 3-им днём. Сравнение групп на 3-ий, 5-ый и 7-ой по абсолютным значениям размера отёка и по процентному изменению показало статистически значимое различие ($p < 0,001$) (Рис.39, Рис.40, Рис.41, Рис.42).

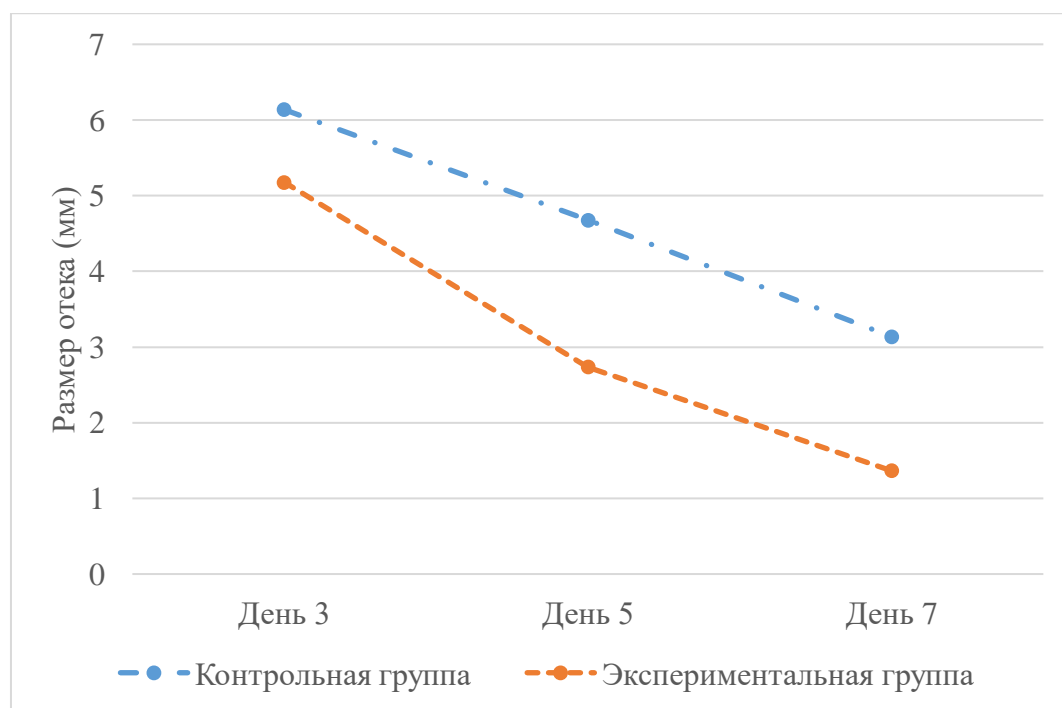


Рисунок 39. Динамика изменения размера отека

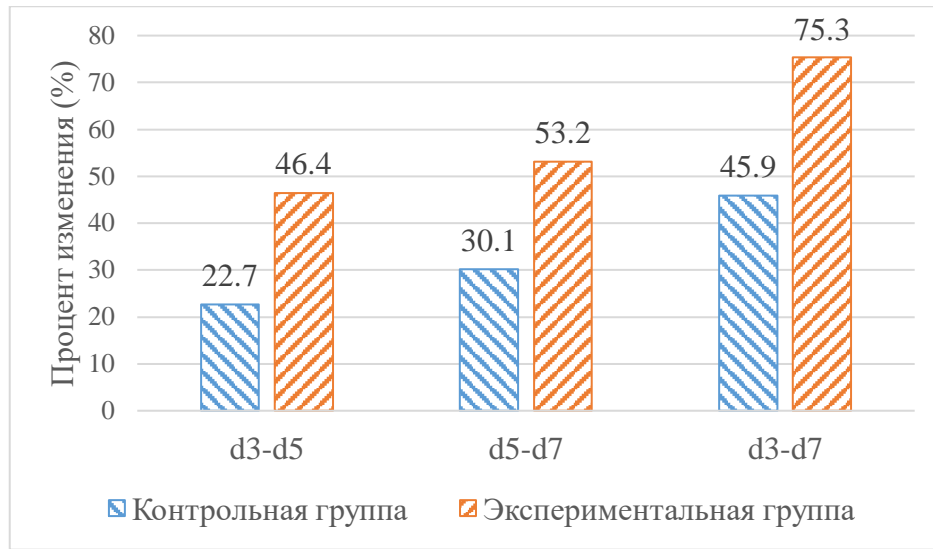


Рисунок 40. Изменение размера отека (%)

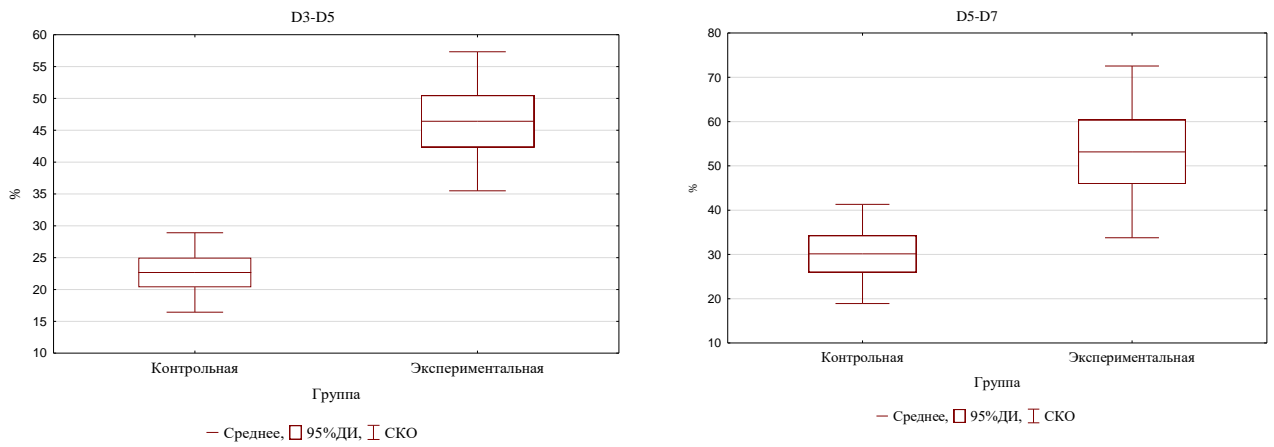


Рисунок 41. Сравнение групп по относительному изменению между 3-им и 5-ым днём и между 7-ым и 5-ым днями.

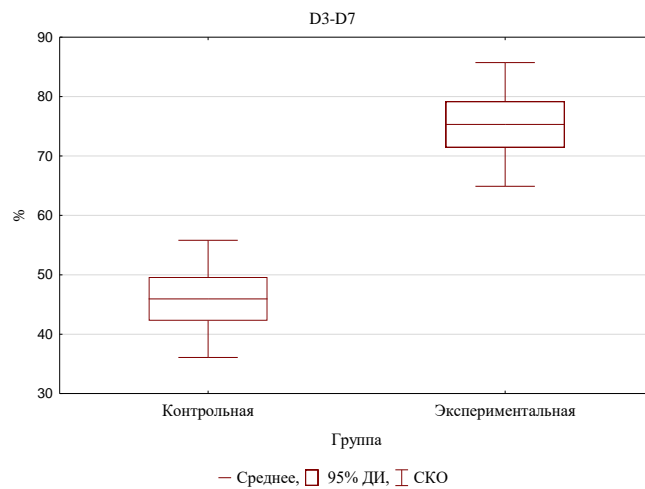


Рисунок 42. Сравнение групп по относительному изменению между 3-им и 7-ым днём.

Список сокращений

ОКТ	Оптическая когерентная томография
НПВС	Нестероидные противовоспалительные средства
ЛАГ	Локальная аппаратная гипотермия
ЧЛО	Челюстно-лицевая область
ССС	Сердечно-сосудистая система
ЭК	Эндотелиальные клетки
ТФР	Тромбоцитарный фактор роста
ФАТ	Фактор активации тромбоцитов
ИТФР	Инозитол-1,4,5-трифосфатный рецептор
ИМТ	Индекс массы тела
САД	Среднее артериальное давление
УЗИ	Ультразвуковое исследование
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ГК	Гиалуроновая кислота
РЛД	Ручной лимфодренаж
КТ	Кинезиотейпирование
ПСС	Плотность сосудистой стенки
ЧСС	Частота сердечных сокращений
ИНП	Индекс наполнения пульса
УОО	Удельный основной обмен
СКО	Среднеквадратическое отклонение
ДИ	Доверительный интервал

ВЫВОДЫ

1. В *in vivo* исследовании была показана полная ишемизация микроциркуляторного русла в виде снижения показателей ПСС на 24 минуте аппликации льда в виде 0,48% и снижение температуры слизистой оболочки щечного мешка до 3,30°C. При применении льда происходит декомпенсаторная вазодилатация сосудов в виде сильного расширения магистральных сосудов в короткий промежуток времени. Применение ЛАГ позволило постепенно, контролируемо снижать температуру целевой области до значений 18 °С, при этом самый низкий показатель ПСС составлял 3,57% на 57 минуте. Компенсаторная периферическая вазодилатация отсутствовала или была незначительной.

2. Для клинического применения разработан алгоритм ЛАГ, который применяется однократно в послеоперационном периоде у пациентов с операцией удаления ретенированных и дистопированных третьих моляров нижней челюсти 60 минут с целевой температурой 18°C.

3. На первом этапе клинических исследований был апробирован разработанный клинический алгоритм ЛАГ на здоровых добровольцах, который показал, что воздействие ЛАГ не имело отрицательных эффектов на показатели жизнедеятельности. При этом было зарегистрировано снижение гидратации тканей. Наблюдалось снижение показателя «Внеклеточная жидкость» в среднем на 0,23кг. через 25 минут и 0,3 кг. через 60 минут. Выявленное физиологическое влияние ЛАГ обосновывает использование данного температурного режима для снижения послеоперационных отеков.

4. Разработанный режим применения ЛАГ в послеоперационном периоде у пациентов с ретенированными и/или дистопированными третьими молярами нижней челюсти (60 минут 18°C) позволяет при помощи однократного применения контролируемо снижать отек на 75,32% за 7 дней, в сравнении с гипотермией льдом (45,94%), что обосновано сканированием челюстно-лицевой

области пациента в послеоперационном периоде и анализом виртуальных моделей.

5. Вероятность послеоперационных осложнений на пятые сутки в исследуемой группе 0%, боли 60%, заживлением первичным натяжением 73%, заживлением вторичным натяжением 27%, тризма и дискомфорта 83%. Вероятность послеоперационного альвеолита в контрольной группе 17%, заживление первичным натяжением 30%, заживлением вторичным натяжением 70%, тризма и дискомфорта 87%.

6. На основе данных статистического анализа, позволившего оценить эффективность применения контролируемой аппаратной гипотермии было выявлено положительное влияние ЛАГ на реабилитацию в послеоперационном периоде у пациентов с ретенированными и/или дистопированными третьими молярами нижней челюсти. Аппарат для контролируемой гипотермии «ViThermo» успешно внедрен в клиническую практику и успешно используется для реабилитации пациентов после сложных удалений ретенированных и/или дистопированных третьих моляров нижней челюсти.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для обеспечения противовоспалительного действия локальной аппаратной гипотермии после хирургических стоматологических операций рекомендуется использовать аппаратные методики, позволяющие равномерно охлаждать ткани челюстно-лицевой области и поддерживать охлаждение тканей на уровне 22-24 градуса

2. Для мониторинга коллатерального отёка после сложного удаления дистопированных и ретинированных третьих моляров рекомендуется использование трехмерного оптического сканера.

3. Однократное применение локальной аппаратной гипотермии в послеоперационном периоде позволяет снизить вероятность болевых ощущений, дискомфорта, контрактуры жевательных мышц, а также осложнений в виде альвеолита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Буренина, И. А. Современные методики криотерапии в клинической практике /И.А.Берестова//Вестник современной клинической медицины. – 2014. N. 7. - Приложение 1
2. Городнова, Н. О. Математическое моделирование микроциркуляции крови в области опухолевого ангиогенеза / Н. О. Городнова // Математика, ее приложения и математическое образование (МПМО17): Материалы VI Международной конференции, Улан-Удэ - Байкал, 26 июня – 01 2017 года. – Улан-Удэ - Байкал: Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления, 2017. – С. 159-162.
3. Гриншпун, К. И. Применение глюкокортикоидного препарата "Дексаметазон" при хирургических стоматологических вмешательствах для лечения и профилактики воспалительных осложнений: специальность 14.00.2114.00.25 / Гриншпун Клара Иосифовна. – Москва, 2005. – EDN NPIDNR.
4. Геппе, Н. А. Ибупрофен в терапии лихорадки и боли у детей / Н. А. Геппе // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2005. – Т. 84. – № 1. – С. 7а-8. – EDN GZSHYG.
5. Гажва, С.И. Качество жизни пациентов с заболеваниями полости рта / С.И.Гажва, Ю.В.Гажва, Р.С.Гулуев // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4.
6. Дурново, Е.А. Сравнительный анализ клинической эффективности различных способов эффективности различных способов пластики перфораций верхнечелюстного синуса / Е.А.Дурново, А.О.Федоричев, Н.Е.Хомутичкина, Н.В.Мишина// Российский стоматологический журнал. – 2019. -Т. 23, С. 55-58
7. Игнатьева, Г. А. Информационная система мониторинга температуры тела пациента / Г. А. Игнатьева, А. Н. Привалов, Ю. И. Богатырева // Известия Тульского государственного университета. Технические науки. – 2020. – № 9. – С. 206-214. – EDN QEALLB.

8. Костина, И.Н. Терапия послеоперационной боли в амбулаторной практике стоматолога / И.Н.Костина// Проблемы стоматологии. – 2011. - № 2. -С. 27-29.

9. Полежаева, И.С. Опыт применения гипотермии волосистой части кожи головы для профилактики алопеции при проведении химиотерапии / И.С. Полежаева, Ж.А. Старцева, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова// Сибирский онкологический журнал. – 2017 - Т. 16, №. 2, 2017, С. 66-70.

10. Попугаев, К.А. Управление температурой в интенсивной терапии: актуальные вопросы / К. А. Попугаев, А. А. Солодов, В. С. Сурыхин [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2019. – № 3. – С. 43-55.

11. Ререн, Е.В. Качество жизни стоматологического пациента после проведенного ортопедического лечения / Е.В. Ререн, Э.И. Тома, А.А. Шарифов, В.Ю.Кабанов, А.Ю.Малый// Российская стоматология. – 2017. – Т. 2. - №10. - -С. 62-65

12. Саковец, Т.Г. Особенности применения криотерапии / Т.Г. Саковец, Е.Н. Барышева // Вестник современной клинической медицины. – 2020 - Т. 13. - № 6. – С. 57-61.

13. Тверитина, Е.С. Регуляция микроциркуляторного русла кожи у лиц юношеского возраста / Е.С. Тверитина, М.З. Фёдоровна // Ярославский педагогический вестник. – 2013. – Т. 3. - № 3. – С. 126-130.

14. Хадарцев, А.А. Применение гипотермии в сочетании с транскраниальной электростимуляцией в спорте / А.А. Хадарцев, Н.А. Фудин, И.А. Миненко // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – Т. 16 - №. 1. – С. 147-150.

15. Хакимова, С.З. Принципы комплексной терапии хронического болевого синдрома при заболеваниях периферической нервной системы / С.З. Хакимова, М.М. Хамидуллаева, Л.Т. Набиева // Достижения науки и образования. – 2020. - Т.1. - №55. – С. 60-66.

16. Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Щеглова Л.В., Василенко В.С. Маркеры эндотелиальной дисфункции у пациентов юношеского и молодого возраста с

гипоталамическим синдромом // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17. – №3. – С. 257–268. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12354>

17. Ando J, Yamamoto K. Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress. *Circ J* 2009;73:1983-92.

18. Album B, Olsen I, Løkken P. Bilateral surgical removal of impacted mandibular third molar teeth as a model for drug evaluation: A test with oxyphenbutazone (Tanderil®). *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1977;6(3):177-189

19. Ågren E. High-speed or conventional dental engines for the removal of bone in oral surgery: I. A study of the reactions following removal of bilateral impacted lower third molars. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1963;21(6):585-625

20. Asimakopoulos G, Thompson R, Nourshargh S, Lidington EA, Mason JC, Ratnatunga CP, et al. An anti-inflammatory property of aprotinin detected at the level of leukocyte extravasation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2000;120(2):361-369

21. Alexander RE, Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2000;90(4):406-415

22. Akbulut N, Üstüner E, Atakan C, Çölok G. Comparison of the effect of naproxen, etodolac and diclofenac on postoperative sequels following third molar surgery: A randomised, double-blind, crossover study. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2014;19(2):e149-e156

23. Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of leukocyte- and plateletrich fibrin alone and combined with hyaluronic acid on pain, edema, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2018;76(5):926-932

24. Abramson DI, Chu LS, Tuck S, et al: Effect of tissue temperature and blood flow on motor nerve conduction velocity. *JAMA* 198:1082, 1996

25. Abramson DI. Physiologic basis for the use of physical agents in peripheral vascular disorders. *Arch Phys Med Rehabil* 1965;46:216-244.

26. Knight K, Korpinar MA, Kalkan MT, Akarirmak U, Tuzun S, Tuzun F. Temperature changes in superficial and deep tissue layers with respect to time of cold gel pack application in dogs. *Yonsei Med J* 2004;45: 711-718.
27. Argacha JF, Xhaët O, Gujic M, et al. Facial cooling and peripheral chemoreflex mechanisms in humans. *Acta Physiol (Oxf)*. 2008;194(2):161-170. doi:10.1111/j.1748-1716.2008.01876.x
28. Biočić J, Brajdić D, Perić B, Danić P, Salarić I, Macan D. A Large Cheek Hematoma as a Complication of Local Anesthesia: Case Report. *Acta Stomatol Croat*. 2018;52(2):156-159. doi:10.15644/asc52/2/9
29. Bello SA, Adeyemo WL, Bamgbose BO, Obi EV, Adeyinka AA. Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. *Head & Face Medicine*. 2011;7:8
30. Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: Postoperative complications and their risk factors. *Journal of the Canadian Dental Association*. 2007;73(4):325
31. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head & Face Medicine*. 2005;1:11
32. Brignardello-Petersen R, CarrascoLabra A, Araya I, Yanine N, Beyene J, Shah PS. Is adjuvant laser therapy effective for preventing pain, swelling, and trismus after surgical removal of impacted mandibular third molars? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012;70(8):1789-1801
33. Beech AN, Haworth S, Knepil GJ. Effect of a domiciliary facial cooling system on generic quality of life after removal of mandibular third molars. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2018;56(4):315-321
34. Bierman W, Friedlander M. The penetrative effect of cold. *Arch Phys Ther* 1940;21:585-592.
35. Bugaj R. The cooling, analgesic, and rewarming effects of ice massage on localized skin. *Phys Ther* 1975;55:11-19.

36. Benediktsdóttir IS, Wenzel A, Petersen JK, Hintze H. Mandibular third molar removal: Risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*. 2004;97(4):438-446
37. Chalkias, Athanasios et al. “Microcirculation-mediated preconditioning and intracellular hypothermia.” *Medical hypotheses* vol. 115 (2018): 8-12. doi:10.1016/j.mehy.2018.03.006
38. Carvalho RWF, do Egito Vasconcelos BC. Assessment of factors associated with surgical difficulty during removal of impacted lower third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;69(11):2714-272
39. Cassetta M, Bellardini M. How much does experience in guided implant surgery play a role in accuracy? A randomized controlled pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;46(7):922-930
40. Chegini S, Dhariwal DK. Review of evidence for the use of steroids in orthognathic surgery. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2012;50(2):97-101
41. Candotto V, Oberti L, Gabrione F, Scarano A, Rossi D, Romano M. Complication in third molar extractions. *J Biol Regul Homeost Agents* 2019;33(3 Suppl 1):169–72.
42. Cho H, Lynham AJ, Hsu E. Postoperative interventions to reduce inflammatory complications after third molar surgery: review of the current evidence. *Aust Dent J* 2017;62:412–9.
43. Curl WW, Smith BP, Marr A, Rosencrance E, Holden M, Smith TL. The effect of contusion and cryotherapy on skeletal muscle microcirculation. *J Sports Med Phys Fitness* 1997;37:279-86.
44. Clarke RS, Hellon RF, Lind AR. Vascular reactions of the human forearm to cold. *Clin Sci* 1958;17:165-179.
45. Choi HA, Badjatia N, Mayer SA (2012) Hypothermia for acute brain injury—mechanisms and practical aspects. *Nat Rev Neurol* 8(4):214–222. doi:10.1038/nrneurol.2012.21

46. da Rocha Heras ACT, de Oliveira DMS, Guskuma MH, de Araújo MC, Fernandes KBP, da Silva Junior RA, Andraus RAC, Maia LP, Fernandes TMF. Kinesio taping use to reduce pain and edema after third molar extraction surgery: A randomized controlled split-mouth study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020 Feb;48(2):127-131. doi: 10.1016/j.jcms.2019.12.003. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31899111.
47. Donati A, Domizi R, Damiani E, Adrario E, Pelaia P, Ince C. From macrohemodynamic to the microcirculation. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:892710.
48. De Backer D, Durand A. Monitoring the microcirculation in critically ill patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2014;28:441-51.
49. Degoute C-S. Controlled hypotension. *Drugs*. 2007;67(7):1053-1076
50. de Lima VN, Lemos CAA, Faverani LP, Santiago Júnior JF, Pellizzer EP. Effectiveness of corticoid administration in orthognathic surgery for edema and neurosensorial disturbance: A systematic literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(7):1528.e1-1528.e8
51. Drew SJ. Best practices for management of pain, swelling, nausea, and vomiting in dentoalveolar surgery. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2015;27(3):393-404
52. Dodson TB, Susarla SM. Impacted wisdom teeth. *BMJ Clin Evid* 2014;2014:1302.
53. Daanen HA, Van de Linde FJ, Romet TT, Ducharme MB. The effect of body temperature on the hunting response of the middle finger skin temperature. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1997;76:538-543.
54. Deal DN, Tipton J, Rosencrance E, Curl WW, Smith TL. Ice reduces edema. A study of microvascular permeability in rats. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A:1573-1578.
55. do Nascimento-Júnior, Edmundo Marques et al. "Cryotherapy in reducing pain, trismus, and facial swelling after third-molar surgery: Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." *Journal of the American Dental Association* (1939) vol. 150,4 (2019): 269-277.e1. doi:10.1016/j.ada.2018.11.008

56. De Jong RH, Hershey WN, Wagman IH. Nerve conduction velocity during hypothermia in man. *Anesthesiology* 1966;27:805-810.

57. de Santana-Santos T, de Souza Santos A-A-S, Martins-Filho P-R-S, da Silva L-C-F, De Oliveira E Silva E-D, Gomes A-C-A. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2013;18(1):e65-e70

58. Ehsan A, Ali Bukhari SG, Ashar AM, Manzoor A, Junaid M. Effects of pre-operative submucosal dexamethasone injection on the postoperative swelling and trismus following surgical extraction of mandibular third molar. *Journal of the College of Physicians and Surgeons– Pakistan*. Jul 2014;24(7):489-492

59. Enwemeka CS, Allen C, Avila P, Bina J, Konrade J, Munns S. Soft tissue thermodynamics before, during, and after cold pack therapy. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:45-50.

60. ElHag M, Coghlan K, Christmas P, Harvey W, Harris M. The antiinflammatory effects of dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 1985;23(1):17-23

61. Elert G, ed. Temperature of a health human (skin temperature). In: *The Physics Factbook*. Available at: <http://hypertextbook.com/facts/2001/AbantyFarzana.shtml>. Accessed March 21, 2007.

62. Ebrall PS, Bales GL, Frost BR. An improved clinical protocol for ankle cryotherapy. *J Manual Medicine* 1992;6:161-165.

63. Ebert JR, Joss B, Jardine B, Wood DJ. Randomized trial investigating the efficacy of manual lymphatic drainage to improve early outcome after total knee arthroplasty. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2013;94(11):2103-2111

64. Egorova PA, Bezprozvanny IB. Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors and neurodegenerative disorders. *FEBS J*. 2018 Oct;285(19):3547-3565. doi: 10.1111/febs.14366. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29253316.

65. Ferreira, Tatiane et al. “Facial edema reduction after alveolar bone grafting surgery in cleft lip and palate patients: a new lymphatic drainage protocol.” (2013).

66. Friscia, Marco et al. "Efficacy of Hilotherapy face mask in improving the trend of edema after orthognathic surgery: a 3D analysis of the face using a facial scan app for iPhone." *Oral and maxillofacial surgery*, 10.1007/s10006-021-01015-0. 21 Oct. 2021, doi:10.1007/s10006-021-01015-0
67. Forouzanfar T, Sabelis A, Ausems S, Baart JA, van der Waal I. Effect of ice compression on pain after mandibular third molar surgery: a single-blind, randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008;37:824–30
68. Forsgren H, Heimdahl A, Johansson B, Krekmanov L. Effect of application of cold dressings on the postoperative course in oral surgery. *Int J Oral Surg* 1985;14: 223-228.
69. Fouke JM, Wolin AD, Bowman HF, McFadden ER Jr. Effect of facial cooling on mucosal blood flow in the mouth in humans. *Clin Sci* 1990;79:307-313.
70. Gniadecka M, Quistorff B. Assessment of dermal water by highfrequency ultrasound: Comparative studies with nuclear magnetic resonance. *The British Journal of Dermatology*. 1996;135(2):218-224. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2133.1996.tb01150.x>
71. Gocmen G, Gonul O, Oktay NS, Yarat A, Goker K. The antioxidant and anti-inflammatory efficiency of hyaluronic acid after third molar extraction. *Journal of Cranio-MaxilloFacial Surgery*. 2015;43(7):1033-103
72. Glass GE, Waterhouse N, Shakib K. Hilotherapy for the management of perioperative pain and swelling in facial surgery: A systematic review and meta-analysis. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2016;54(8):851-856
73. Greenstein G. Therapeutic efficacy of cold therapy after intraoral surgical procedures: a literature review. *J Periodontol* 2007;78:790Y800
74. Guirro R, Abib C, Máximi C. Os efeitos fisiológicos da crioterapia: uma revisão. *Rev Fisioterapia da USP* 1999;6:164-70
75. Himms-Hagen J. Cellular Thermogenesis. *Annu Rev Physiol* 1976;38:315-51.
76. Hébert MT, Marshall JM. Direct observations of responses of mesenteric microcirculation of the rat to circulating noradrenaline. *J Physiol* 1985;368:393-407.

77. Huang CH, Chiang CY, Pen RH, et al. Hypothermia treatment preserves mitochondrial integrity and viability of cardiomyocytes after ischaemic reperfusion injury. *Injury* 2015;46:233-9.

78. Haaverstad R, Nilsen G, Rinck PA, Myhre HO. The use of MRI in the diagnosis of chronic lymphedema of the lower extremity. *International Angiology*. 1994;13(2):115-118

79. Herrera-Briones FJ, Prados Sánchez E, Reyes Botella C, Vallecillo CM. Update on the use of corticosteroids in third molar surgery: Systematic review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*. 2013;116(5):e342-e351

80. He WL, Yu FY, Li CJ, Pan J, Zhuang R, Duan PJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy of lowlevel laser therapy in the management of complication after mandibular third molar surgery. *Lasers in Medical Science*. 2015;30(6):1779-1788

81. Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. Contemporary oral and maxillofacial surgery. St Louis: Mosby; 2014: 171.

82. Hubbard TJ, Aronson SL, Denegar CR. Does cryotherapy hasten return to participation? A systematic review. *J Athl Train* 2004;39:88-94.

83. Han HS, Park J, Kim JH, Suk K. Molecular and cellular pathways as a target of therapeutic hypothermia: pharmacological aspect. *Curr Neuropharmacol* 2012; 10: 80–7.

84. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed Philadelphia: Saunders; 2010.

85. Jerjes W, El-Maaytah M, Swinson B, Banu B, Upile T, D'Sa S, et al. Experience versus complication rate in third molar surgery. *Head & Face Medicine*. 2006;2:14

86. Jobe JB, Goldman RF, Beetham WP Jr. Comparison of the hunting reaction in normal and individuals with Raynaud's disease. *Aviat Space Environ Med* 1985; 56:568-571.

87. Jean S, Dionne P-L, Bouchard C, Giasson L, Turgeon AF. Perioperative systemic corticosteroids in orthognathic surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2017;75(12):2638-2649
88. Kumbargere Nagraj S, Prashanti E, Aggarwal H, et al. Interventions for treating post-extraction bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3(3):CD011930. Published 2018 Mar 4. doi:10.1002/14651858.CD011930.pub3
89. Khattak ZG, Benington PCM, Khambay BS, Green L, Walker F, Ayoub AF. An assessment of the quality of care provided to orthognathic surgery patients through a multidisciplinary clinic. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2012;40(3):243-247
90. Koçer G, Yuce E, Tuzuner Oncul A, Dereci O, Koskan O. Effect of the route of administration of methylprednisolone on oedema and trismus in impacted lower third molar surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;43(5):639-643
91. Koray M, Ofluoglu D, Onal EA, Ozgul M, Ersev H. Efficacy of hyaluronic acid spray on swelling, pain, and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;43(11):1399-1403.
92. Koparal M, Ozcan KA. Effects of low-level laser therapy following surgical extraction of the lower third molar with objective measurement of swelling using a three-dimensional system. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2018;15(4):3820-3826. Available from: <https://www.spandidos-publications.com/etm/15/4/3820>
93. Kwon HJ, Rhee JG, Song CW, Waite DE. Effects of temperature on blood flow in facial tissues. *J Oral Maxillofac Surg* 1986;44:790-793.
94. Knight KL. *Cryotherapy in Sports Injury Management*. Champaign, IL: Human Kinetics; 1995:95-98.
95. Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma. *Curr Opin Crit Care* 2006;12: 325-332.
96. Knight KL. Effects of hypothermia on inflammation and swelling. *J Athl Train* 1976;11:7-10.

97. Korpan MI, Crevenna R, FialkaMoser V. Lymphedema: A therapeutic approach in the treatment and rehabilitation of cancer patients. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2011;90(5 Suppl 1): S69-S75
98. Kantor ED, Lampe JW, Kratz M, White E. Lifestyle factors and inflammation: Associations by body mass index. *PLoS One*. 2013;8(7):e67833
99. Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000;404:652-60.
100. Lipinska-Gediga M. Sepsis and septic shock-is a microcirculation a main player? *Anaesthesiol Intensive Ther* 2016;48:261-5. 15
101. Lin S, Chen C, Yao C-F, Chen Y-A, Chen Y-R. Comparison of different hypotensive anaesthesia techniques in orthognathic surgery with regard to intraoperative blood loss, quality of the surgical field, and postoperative nausea and vomiting. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;45(12):1526-1530
102. Lahtinen T, Nuutinen J. A new device for clinical and radiobiological research to measure local development of edema induced by radiotherapy, drugs or surgery. *Radiotherapy and Oncology*. 2005;76:S47
103. Locker, D.; Allen, F. What do measures of 'oral health-related quality of life' measure? *Community Dent. Oral Epidemiol*. 2007, 35, 401–411.
104. Laureano Filho JR, de Oliveira e Silva ED, Batista CI, et al. The influence of cryotherapy on reduction of swelling, pain and trismus after third-molar extraction. A preliminary study. *J Am Dent Assoc* 2005;136:774Y778
105. Lee JM, Warren MP, Mason SM. Effects of ice on nerve conduction velocity. *Physiotherapy* 1978;64:2-6.
106. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res*. 2010;87(2):198-210. doi:10.1093/cvr/cvq062
107. Moore JP, Dyson A, Singer M, Fraser J. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when, and how. *Br J Anaesth* 2015;115:366-75.
108. Marshall JM. The influence of the sympathetic nervous system on individual vessels of the microcirculation of skeletal muscle of the rat. *J Physiol* 1982;332:169-86

109. Modabber A, Rana M, Ghassemi A, Gerressen M, Gellrich N-C, Hölzle F, et al. Three-dimensional evaluation of postoperative swelling in treatment of zygomatic bone fractures using two different cooling therapy methods: A randomized, observer-blind, prospective study. *Trials*. 2013;14:238

110. Moro A, Gasparini G, Marianetti TM, Boniello R, Cervelli D, Di Nardo F, et al. Hilotherm efficacy in controlling postoperative facial edema in patients treated for maxillomandibular malformations. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2011;22(6):2114-2117

111. McMaster WC, Liddle S: Cryotherapy influence on posttraumatic limb edema. *Clin Orthop* 150:283, 1978

112. Mahendran, K et al. "Hilotherapy following orthognathic surgery - patient and cost perspective." *The British journal of oral & maxillofacial surgery*, S0266-4356(21)00175-3. 11 May. 2021, doi:10.1016/j.bjoms.2021.05.006

113. Miranda, Júlio Pascoal et al. "Effectiveness of cryotherapy on pain intensity, swelling, range of motion, function and recurrence in acute ankle sprain: A systematic review of randomized controlled trials." *Physical therapy in sport : official journal of the Association of Chartered Physiotherapists in Sports Medicine* vol. 49 (2021): 243-249. doi:10.1016/j.ptsp.2021.03.011

114. Merrick MA, Jutte LS, Smith ME. Cold modalities with different thermodynamic properties produce different surface and intramuscular temperatures. *J Athl Train* 2003;38:28-33.

115. Myrer WJ, Myrer KA, Measom GJ, Fellingham GW, Evers SL. Muscle temperature is affected by overlying adipose when cryotherapy is administered. *J Athl Train* 2001;36:32-36.

116. Meeusen R, van der Veen P, Joos E, Roeykens J, Bossuyt A, De Meirleir K. The influence of cold and compression on lymph flow at the ankle. *Clin J Sport Med* 1998;8:266-271.

117. Meechan JG, Seymour RA. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1993;31:360-365.

118. McLean DA. The use of cold and superficial heat in the treatment of soft tissue injuries. *Br J Sports Med* 1989; 23:53-54.

119. Mobilio N, Vecchiatini R, Vasquez M, Calura G, Catapano S. Effect of flap design and duration of surgery on acute postoperative symptoms and signs after extraction of lower third molars: A randomized prospective study. *Journal of Dental Research, Dental Clinics, Dental Prospects*. 2017;11(3):156-160

120. Matowicka-Karna J. Markers of inflammation, activation of blood platelets and coagulation disorders in inflammatory bowel diseases. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2016 Apr 13;70:305-12. doi: 10.5604/17322693.1199305. PMID: 27117106.

121. Natália de Campos, Flávia Furlaneto and Yvonne De Paiva Buischi (November 6th 2019). Bleeding in Dental Surgery [Online First], IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.89992.

122. Nuutinen J, Ikäheimo R, Lahtinen T. Validation of a new dielectric device to assess changes of tissue water in skin and subcutaneous fat. *Physiological Measurement*. 2004;25(2):447-454

123. Nusair YM. Local application of ice bags did not affect postoperative facial swelling after oral surgery in rabbits. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45:48–50.

124. Østergaard L, Granfeldt A, Secher N, et al. Microcirculatory dysfunction and tissue oxygenation in critical illness. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59:1246-59.

125. Olmedo-Gaya MV, Vallecillo-Capilla M, Galvez-Mateos R. Relation of patient and surgical variables to postoperative pain and inflammation in the extraction of third molars. *Medicina Oral*. 2002;7(5):360-369

126. Oliveira Sierra S, Melo Deana A, Agnelli Mesquita Ferrari R, Maia Albarello P, Kalil Bussadori S, Porta Santos Fernandes K. Effect of low-level laser therapy on the post-surgical inflammatory process after third molar removal: Study protocol for a doubleblind randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(1):373

127. Osunde OD, Adebola RA, Omeje UK. Management of inflammatory complications in third molar surgery: A review of the literature. *African Health Sciences*. 2011;11(3):530-537

128. Ottawa Valley Physiology. Hot and cold. Available at: <http://www.ovphysio.com/clinic/modal/heatcold/heatcold.htm>. Accessed March 21, 2007.
129. Olson JE, Stravino VD. A review of cryotherapy. *Phys Ther* 1972;52:840-853
130. Presciutti A, Perman SM. The evolution of hypothermia for neuroprotection after cardiac arrest: a history in the making. *Ann N Y Acad Sci.* 2022 Jan;1507(1):60-69. doi: 10.1111/nyas.14676. Epub 2021 Sep 23. PMID: 34554586.
131. Pérez-González JM, EsparzaVillalpando V, Martínez-Rider R, Noyola-Frías MÁ, Pozos-Guillén A. Clinical and radiographic characteristics as predictive factors of swelling and trismus after mandibular third molar surgery: A longitudinal approach. *Pain Research & Management.* 2018;2018:793849
132. Prasant MC, Kar S, Rastogi S, Hada P, Ali FM, Mudhol A. Comparative study of blood loss, quality of surgical field and duration of surgery in maxillofacial cases with and without hypotensive anesthesia. *Journal of International Oral Health.* 2014;6(6):18-21
133. Praveen K, Narayanan V, Muthusekhar MR, Baig MF. Hypotensive anaesthesia and blood loss in orthognathic surgery: A clinical study. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery.* 2001;39(2):138-140
134. Phillips C, Brookes CD, Rich J, Arbon J, Turvey TA. Postoperative nausea and vomiting following orthognathic surgery. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2015;44(6):745-751
135. Pogrel MA. What is the effect of timing of removal on the incidence and severity of complications? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2012;70(9):S37-S40
136. Piso DU, Eckardt A, Liebermann A, Gutenbrunner C, Schäfer P, Gehrke A. Early rehabilitation of head-neck edema after curative surgery for orofacial tumors. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation.* 2001;80(4):261-269

137. Petrini M, Ferrante M, Trentini P, Perfetti G, Spoto G. Effect of preoperative low-level laser therapy on pain, swelling, and trismus associated with third-molar surgery. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2017;22(4):e467-e472
138. Palmer JE, Knight KL. Ankle and thigh skin surface temperature changes with repeated ice pack application. *J Athl Train* 1996;31:319-323.
139. Post JB, Knight KL. Ankle skin temperature changes with a repeated ice pack application. *J Athl Train* 1992; 27:136.
140. Pollmann L. Long-term follow-up of postoperative swelling. *Int J Oral Surg* 1983;12:90-94.
141. Penarrocha M, Garcia B, Marti E, Balaguer J. Pain and inflammation after periapical surgery in 60 patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64:429-433.
142. POSSOFF, A. "External thermal applications in postextraction therapy." *Journal of the American Dental Association* (1939) vol. 50,2 (1955): 147-56. doi:10.14219/jada.archive.1955.0040
143. Renato Yassutaka Faria Yaedu, Marina de Almeida Barbosa Mello, Juliana Specian Zobotini da Silveira and Ana Carolina Bonetti Valente (November 7th 2018). *Edema Management in Oral and Maxillofacial Surgery [Online First]*, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.80971.
144. Ristow O, Pautke C, Kehl V, Koerdt S, Hahnefeld L, HohlwegMajert B. Kinesiologic taping reduces morbidity after oral and maxillofacial surgery: A pooled analysis. *Physiotherapy Theory and Practice*. 2014;30(6):390-398
145. Raiesian S, Khani M, Khiabani K, Hemmati E, Pouretezad M. Assessment of low-level laser therapy effects after extraction of impacted lower third molar surgery. *Journal of Lasers in Medical Sciences*. 2017;8(1):42-45
146. Ristow O, Hohlweg-Majert B, Stürzenbaum SR, Kehl V, Koerdt S, Hahnefeld L, et al. Therapeutic elastic tape reduces morbidity after wisdom teeth removal—A clinical trial. *Clinical Oral Investigations*. 2014;18(4):1205-1212
147. Rana M, Gellrich NC, Joos U, Piffkó J, Kater W. 3D evaluation of postoperative swelling using two different cooling methods following orthognathic

surgery: A randomised observer blind prospective pilot study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011;40(7):690-696

148. Rana M, Gellrich NC, Ghassemi A, Gerressen M, Riediger D, Modabber A. Threedimensional evaluation of postoperative swelling after third molar surgery using 2 different cooling therapy methods: a randomized observer-blind prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69: 2092–8.

149. Sortino F, Cicciù M. Strategies used to inhibit postoperative swelling following removal of impacted lower third molar. *Dent Res J (Isfahan)*. 2011;8(4):162-171. doi:10.4103/1735-3327.86031

150. Segal S. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation* 2005;12:33-45.

151. Szolnoki Z. A dynamically changing intracellular water network serves as a universal regulator of the cell: the water-governed cycle. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;357:331-4.

152. Stanton AWB, Northfield JW, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer®). *Lymphology*. 1997;30(2):77-97

153. Szolnoky G, Szendi-Horváth K, Seres L, Boda K, Kemény L. Manual lymph drainage efficiently reduces postoperative facial swelling and discomfort after removal of impacted third molars. *Lymphology*. 2007;40(3):138-142

154. Slade, G.D.; Spencer, A.J. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent. Health* 1994, 11, 3–11

155. Slade, G.D. Derivation and validation of a short-form oral health impact profile. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1997, 25, 284–290.

156. Steed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc* 2014;145:570– 3. 3. DodSteed MB. The indications for third-molar extractions. *J Am Dent Assoc* 2014;145:570– 3. 3.

157. Shepherd JT, Rusch NJ, Vanhoutte PM. Effect of cold on the blood vessel wall. *Gen Pharmacol* 1983;14: 61-64

158. Stillwell K, ed. Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation, 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1971:268-272.
159. Sapega AA, Heppenstall RB, Sokolow DP, et al. The bioenergetics of preservation of limbs before replantation. The rationale for intermediate hypothermia. *J Bone Joint Surg Am* 1988;70:1500-1513.
160. Smith BG, Lewin JS. Lymphedema management in head and neck cancer. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2010;18(3):153-158
161. Schaubel HJ (1946) The local use of ice after orthopedic procedures. *Am J Surg* 72:711-714.
162. Segal S. Regulation of blood flow in the microcirculation. *Microcirculation* 2005;12:33-45.
163. Sayed N, Bakathir A, Pasha M, Al-Sudairy S. Complications of Third Molar Extraction: A retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2019 Aug;19(3):e230-e235. doi: 10.18295/squmj.2019.19.03.009. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31728221; PMCID: PMC6839670.
164. Taneja P, Pattni A, Pearson D. What's new in... the management of post-operative pain in dentistry. *SAAD Dig*. 2015;31:3-7.
165. Thomas JS, Maple IK, Norcross W, Muckler VC. Preoperative risk assessment to guide prophylaxis and reduce the incidence of postoperative nausea and vomiting. *Journal of Perianesthesia Nursing*. 23 Jun 2018. DOI: 10.1016/j.jopan.2018.02.00
166. Tripathi KD. *Essentials of Medical Pharmacology*. New Delhi, India: JP Medical Ltd; 2013. p. 1002
167. Tozzi U, Santagata M, Sellitto A, Tartaro GP. influence of kinesiological tape on post-operative swelling after orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;15(1):52-58
168. Tong G, Endersfelder S, Rosenthal LM, Wollersheim S, Sauer IM, Buhner C, Berger F, Schmitt KR (2013) Effects of moderate and deep hypothermia on RNA-binding proteins RBM3 and CIRP expressions in murine hippocampal brain slices. *Brain Res* 1504:74–84. doi:10.1016/j.brainres.2013.01.041

169. Thon JN, Italiano JE. Platelets: production, morphology and ultrastructure. *Handb Exp Pharmacol*. 2012;(210):3-22. doi: 10.1007/978-3-642-29423-5_1. PMID: 22918725.
170. Van Gool AV, Ten Bosch JJ, Boering G. A photographic method of assessing swelling following third molar removal. *International Journal of Oral Surgery*. 1975;4(3):121-129
171. Veitz-Keenan A. Continuous cooling mask devices reduce patient discomfort and postoperative pain and swelling in patients undergoing orofacial surgery. *Evidence-Based Dentistry*. 2016;17(4):121-122
172. Van der Westhuijzen AJ, Becker PJ, Morkel J, Roelse JA. A randomized observer blind comparison of bilateral facial ice pack therapy with no ice therapy following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:281–6.
173. Van den Brande P, De Coninck A, Lievens P. Skin microcirculation responses to severe local cooling. *Int J Microcirc Clin Exp* 1997;17:55-60.
174. van Helden DF, Imtiaz MS. Venous Vasomotion. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1124:313-328. doi:10.1007/978-981-13-5895-1_13
175. van der Vlis M, Dentino KM, Vervloet B, Padwa BL. Postoperative swelling after orthognathic surgery: A prospective volumetric analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(11):2241-2247
176. Widar F, Kashani H, Alsén B, Dahlin C, Rasmusson L. The effects of steroids in preventing facial oedema, pain, and neurosensory disturbances after bilateral sagittal split osteotomy: A randomized controlled trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;44(2):252-258
177. Warren TA, McCarty EC, Richardson AL, Michener T, Spindler KP. Intra-articular knee temperature changes: Ice versus cryotherapy device. *Am J Sports Med* 2004; 32:441-445.
178. Yamashita S, Tanaka M, Sato T, et al. Effect of mild temperature shift on poly(ADP-ribose) and γ H2AX levels in cultured cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;476:594-9.

179. Yu CN, Chow TK, Kwan AS, Wong SL, Fung SC. Intra-operative blood loss and operating time in orthognathic surgery using induced hypotensive general anaesthesia: Prospective study. *Hong Kong Medical Journal*. 2000;6(3):307-311

180. Yamamoto S, Miyachi H, Fujii H, Ochiai S, Watanabe S, Shimozato K. Intuitive facial imaging method for evaluation of postoperative swelling: A combination of 3-dimensional computed tomography and laser surface scanning in orthognathic surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2016;74(12):2506.e1-2506.e10

181. Yaedú RYF, Mello MAB, Tucunduva RA, JSZ d S, Takahashi MPMS, ACB V. Postoperative orthognathic surgery edema assessment with and without manual lymphatic drainage. *The Journal of Craniofacial Surgery*. 2017;28(7):1816-1820

182. Yu SY, Chen S, Yan HD, Fan CY. Effect of cryotherapy after elbow arthrolysis: a prospective, single-blinded, randomized controlled study. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:1–6.

183. Yuasa H, Sugiura M. Clinical postoperative findings after removal of impacted mandibular third molars: Prediction of postoperative facial swelling and pain based on preoperative variables. *The British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*. 2004;42(3):209-214

184. Zor ZF, Isik B, Cetiner S. Efficacy of preemptive lornoxicam on postoperative analgesia after surgical removal of mandibular third molars. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology*. 2014;117(1):27-31

185. Zachariassen KE. Hypothermia and cellular physiology. *Arctic Med Res* 1991;50(Suppl. 6):13-17.