

Современные аспекты профилактики и лечения хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита

Фрагменты выступления доктора медицинских наук, профессора кафедры госпитальной хирургической стоматологии и ЧЛХ МГМСУ им. А.И. Евдокимова **Шулакова В. В.** на XX Национальном конгрессе «Человек и лекарство – 2013» 18 апреля 2013 года.

1. Воспалительные заболевания верхнечелюстных пазух составляют 5-12% от общего количества больных в структуре заболеваемости специализированных челюстно-лицевых стационаров.

2. Прогрессирование и хронизация заболевания связаны:

- с поздней обращаемостью;
- с диагностическими ошибками;
- с несвоевременной диагностикой;
- с ошибками планирования и проведенного лечения.

3. В результате могут возникать следующие осложнения (по данным литературы, они наблюдаются в 15-30% случаев):

- формирование ороантральных свищей;
- нарушение обоняния;
- парестезии;
- невропатии;
- нарушение носового дыхания;
- рецидивы.

4. Рабочая классификация:

I. Ороантральная перфорация «острая».

II. Ороантральный свищ.

III. Одонтогенный верхнечелюстной синусит.

5. По стадии воспалительной реакции:

- острый;
- подострый;
- хронический;

– хронический в стадии обострения.

6. Хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит

6.1. Предрасполагающие факторы для развития хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита:

- увеличение анатомического объема ВЧП, эволюционно обусловленного;
- наличие риногенных воспалительных очагов;
- наличие obstructивных изменений в полости носа и в ее придаточных пазухах;
- ятрогенные факторы.

6.2. Причины развития хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита:

- наличие очагов хронической одонтогенной инфекции с непосредственным ее распространением в область нижних отделов верхнечелюстной пазухи;
- наличие очагов хронической одонтогенной инфекции, локализующихся в непосредственной близости от верхнечелюстной пазухи;
- перфорация клинически интактной верхнечелюстной пазухи;
- перфорация верхнечелюстной пазухи при наличии выраженного синусита.

6.3. Перфорация верхнечелюстных пазух в этиологии одонтогенного синусита занимает ведущее место – от 41,7% до 91,7%.

7. К возникновению перфорации предрасполагают анатомические условия, в том числе увеличение анатомического объема придаточных пазух носа, близость корней зубов, а также деструкция костной ткани при наличии хронических одонтогенных воспалительных очагов.

Материал подготовила Галина Масис

Регенерация пульпы – прикладные возможности

Публикуемый ниже материал тесно взаимосвязан с напечатанными издательством «Поли Медиа Пресс» статьями: «Новые горизонты эндодонтии – регенеративная эндодонтия» (газета «Стоматология Сегодня», №9 (99)/2010) и «Регенерация пульпы – прикладные возможности» (там же, №3 (123)/2013). Все три материала предоставлены нашей газете к.м.н. Ольгой Владимировной Соловьевой (Хьюстон, США).

Сегодня в стоматологии направление регенеративная эндодонтия – одно из наиболее наукоемких, перспективных, волнующих умы ученых, которые занимаются фундаментальными исследованиями ценнейшего биологического материала – стволовых клеток. Это направление определяет стремление специалистов к совершенствованию в тканевой биоинженерии, обеспечивающей успех лечения как в функциональном, так и в эстетическом плане.

С 24 по 26 марта 2013 года в Сан-Франциско (США) проходил симпозиум «Регенерация пульпы – прикладные возможности», организованный Международной ассоциацией по проведению исследований в области стоматологии (IADR), в частности – группой по изучению биологии пульпы и регенерации (PBRG). В течение трех дней

специалисты обсуждали теоретические аспекты регенерации пульпы, а также возможность перехода от лабораторной теории к клинической практике. Цель этого сателлитного симпозиума заключалась в представлении и обсуждении последних достижений в области биологии денальных стволовых клеток, стимуляции совместных новых исследовательских проектов, использовании новых знаний в разработке эффективных и безопасных стратегий для регенерации тканей зуба.

Необходимо отметить действительно эффективную работу всех участников встречи. Зарегистрировались около 100 специалистов из разных стран мира. Это оптимальное количество для эффективной работы, возможности общения между докладами, завязывания новых контактов. На сегодняшний день ведущими странами в этой области являются США, Япония, Великобритания, Германия, Австралия и Франция. К сожалению, ни одного докладчика и даже участника из России не было. Среди многочисленных докладов большой удачей для меня была возможность послушать выступление «звезд» регенеративной стоматологии – Сонгтао Ши (Songtao Shi, University of Southern California) и Стана Гронтоца (Professor Stan Gronthos, University of Adelaide, Австралия, Школа медицинских наук).

Еще в 2000 году профессор Гронтош и его коллеги из Национальных институтов здоровья (National Institutes of Health, США) обнаружили стволовые клетки в постоянных зубах. Потентные стволовые клетки/прогениторы, полученные из пульпы зубов взрослых людей, назвали «стволовыми клетками пульпы зуба, СКПЗ» (Dental Pulp Stem Cells, DPSCs).

В 2003 году Сонгтао Ши обнаружил стволовые клетки в молочном зубе, когда ему удалось после удаления подвижного зуба у своей шестилетней дочери выделить и сохранить способность к регенерации полученных стволовых клеток, которые он назвал «стволовые клетки выпавших молочных зубов человека» (Stem Cells from Human Exfoliated Deciduous Teeth, SHED). Проведенные Сонгтао Ши лабораторные анализы показали, что в мягких тканях каждого выпавшего молочного зуба содержится до двух десятков таких стволовых клеток. В них были обнаружены протеины, свидетельствующие о том, что происходит превращение SHED в клетки кости и зубной пульпы. Впоследствии выяснилось, что SHED растут и развиваются в лабораторных условиях гораздо лучше и быстрее, чем стволовые клетки, обнаруженные в пульпе постоянных «взрослых» зубов.

В декабре 2006 года NIH опубликовал результаты исследования доктора Ши и его коллег на тему использования стволовых клеток удаленных зубов мудрости для восстановления функции зубов за счет успешной регенерации корня зуба и окружающих периодонтальных связей на модели животных. Исследования в данном направлении продолжают и по сей день. Устанавливается, насколько реально существование таких клеток в воспаленной пульпе.

В 2010 году Alongi и соавт. и Ши опубликовали результаты, которые помогают понять, в каком случае стволовые клетки могут быть обнаружены и изолированы из пульпы, а затем успешно выращены, в каком случае они сохраняют потенциал к регенерации тканей на модели *in vivo* (стволовые клетки, взятые из воспаленной и нормальной пульпы).

Эти исследования явились пусковым механизмом последующих научных экспериментов в целях разработки оптимальных методов обнаружения, направленного выращивания (дифференцировки) и использования стволовых клеток взрослого человека для прикладных целей; поиска питательных сред для ускорения процессов роста; тестирования эффективности трансплантации аутологических стволовых клеток, выделяемых из собственной ткани реципиента, и пр. Совместно с учеными стоматологических школ Китая и Кореи, работавшими под

руководством Сонгтао Ши, в экспериментах с животными использовались мезенхимальные стволовые клетки, в частности – для реконструкции костей лицевого черепа. Через определенный временной интервал после процедуры наблюдалось значительное разрастание костной ткани. Анализ новой ткани продемонстрировал ее полноценность и полную интеграцию в существующую кость. Кроме того, внутри вновь сформировавшейся кости наблюдались признаки кроветворения.

По словам Сонгтао Ши, полученные в эксперименте результаты очень важны, так как показывают, что сформировавшаяся кость не является имплантатом, а представляет собой часть организма, а входящие в ее состав клетки функционируют совместно с окружающими клетками и тканями организма.

Остановимся подробнее на выступлениях участников мартовского симпозиума.

В своем докладе «**Стволовые клетки пульпы зуба в регенерации и иммуномодуляции**» доктор **Сонгтао Ши** осветил тему мезенхимальных стволовых клеток. Он отметил, что это популяция постнатальных стволовых клеток с дифференцирующим потенциалом в мезодермальные клетки, включающие остеобласты, хондроциты, адипоциты, кардиомиоциты, миоциты, а также клетки не мезодермального происхождения, такие как нервные. Мезенхимальные стволовые клетки – перспективный источник регенеративной медицины для замены поврежденных тканей и для клеточной иммуномодуляции в улучшении фенотипов болезни при системных заболеваниях. Зубочелюстная система содержит мультипотентные мезенхимальные стволовые клетки, представленные мезенхимальными стволовыми клетками костного мозга, стволовыми клетками пульпы зуба (dental pulp stem cells, DPSCs), стволовыми клетками периодонтальной связки (periodontal ligament stem cells, PDLSCs), стволовыми клетками выпавших молочных зубов человека (SHED), стволовыми клетками из апикального сосочка (stem cells from root Apical Papilla, SCAP) и десневыми стволовыми клетками-предшественниками (Gingival Stem/Progenitor Cells, GMSC). Мезенхимальные стволовые клетки пульпы зуба способны дифференцироваться в одонтобласты, обеспечивая регенерацию дентина и пульпы *in vivo*. Также они обладают иммуномодулирующими свойствами в лечении иммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, через активацию регуляторных Т-клеток и подавление Т-хелперов 17 (Th17). В дополнение, DPSCs взаимодействуют с циркулирующими мезенхимальными стволовыми и иммунными клетками. В заключении



доктор Ши обозначил, что функциональная роль стволовых клеток пульпы зуба может быть вне нашего понимания в настоящий момент.

В презентации **«Изоляция и развитие свойств дентальных стволовых клеток человека»** профессор **Стан Гронто** показал результаты исследования, проведенного лабораторией, которую он возглавляет в университете Аделаиды. Особое внимание было уделено маркерам мезенхимальных стволовых клеток, в частности STRO-1 и CD146, а также стволовым клеткам пульпы зуба и стволовым клеткам выпавших молочных зубов человека, которые, по всей видимости, имеют схожие стволовые качества с мезенхимальными стволовыми клетками, такие как иммуномодулирующие свойства и способность к самообновлению *in vivo*. В совокупности данные, представленные докладчиком, описывают наличие различных мультипотентных стволовых клеток, полученных из пульпы зуба с потенциалом к регенерации человеческих зубов и других видов ткани.

Доктор **Кен Харгривз** (Dr. Kenneth Hargreaves), Университет научного медицинского центра здоровья штата Техас в Сан-Антонио (США) – всемирно известный стоматолог, возглавляет кафедру эндодонтии стоматологической школы центра UTHSCSA уже более 12 лет, более шести лет является главным редактором *Journal of Endodontics*. В своем выступлении он отметил, что ускорение исследований в области стволовых клеток и тканевой инженерии были подкреплены энтузиазмом врачей, которые хотят применить достижения в этой области для улучшения здоровья пациентов. Это пересечение между фундаментальной наукой и клиникой особенно заметно при лечении пульпита несформированного постоянного зуба. Традиционная апексификация исключает дальнейшее развитие корня, часто оставляя подобные зубы с плохим долгосрочным прогнозом. Поскольку несформированная верхушка корня соединяется с зубным сосочком, то возникает возможность для доставки аутологичных мезенхимальных стволовых клеток в обработанные системы корневых каналов. Действительно, лабораторные исследования, подтвержденные реакцией полимеризации с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР, RT-PCR) и иммуногистохимическим методом, показали локальную транспортировку высокой концентрации клеток, в которых присутствуют маркеры мезенхимальных стволовых клеток, в корневой канал во время регенеративных эндодонтических процедур. Хотя существуют значительные различия в клинических протоколах, два независимых ретроспективных исследования рентгенографически продемонстрировали значительное развитие корней зубов, про-

леченных регенеративными методами. К трем важным аспектам в этой новой клинической области относят:

- 1) анализ новых клинических результатов;
- 2) включение результатов доклинических и клинических исследований в стандартные клинические протоколы;
- 3) определения биологической основы для дальнейшего развития корней зубов с несформированными верхушками, регрессия признаков и симптомов и улучшение жизнеспособности таких зубов после регенеративного лечения.

Также профессор Харгривз в своей презентации заявил о смене старой парадигмы, заключающейся в реваскуляризации, при которой основная роль принадлежала кровяному сгустку, на новую, с опорой на регенерацию с помощью тканевой инженерии, обеспеченной стволовыми клетками.

Стефан Симон, кафедра биологических исследований и эндодонтии, VII Парижский университет Дени Дидро (Париж, Франция) на сессии «Клинические аспекты регенерации зубной пульпы» представил доклад **«Тканевая инженерия и эндодонтия: регенерация или репарация?»**:

«...В последние двадцать лет характерной чертой эндодонтии было бурное развитие технологий и оборудования для дезинфекции и пломбирования каналов зуба, что послужило пусковым моментом сдвига парадигмы в сторону концепции регенерации соединительной ткани и пульпы в корневом канале.

Благодаря современным возможностям тканевой инженерии применение клеточных технологий, в том числе стволовых клеток, использование их хоуминга (cell homing concepts – способность стволовых клеток возвращаться в «исходное местообитание» или к участкам тканей, наиболее нуждающимся в их регенераторных возможностях) для восстановления витальной пульпы *in vitro* уже является реальностью. С учетом этих подходов будет происходить развитие и совершенствование указанных технологий, в основу которых, очевидно, ляжет использование достижений фармакологии и биологии. При этом процедуры станут менее инвазивными и, таким образом, в будущем послужат дополнением к существующим методам лечения.

На сегодняшний день единственно верным решением является интеграция фундаментальной науки и клинической медицины. Такой подход играет важную роль в понимании того, почему и каким образом должна развиваться эндодонтия. Цель данной лекции – описание перспектив современной эндодонтии и обсуждение целей, которые мы хотим достичь в ближайшем будущем».



В обсуждениях, посвященных теме «Регенерация пульпы зуба – скачок из 2010 года в сегодняшний день», прозвучали выступления:

— **Готтфрида Шмальца**, кафедра хирургической стоматологии и пародонтологии Регенсбургского университета (Германия) **«Переход от традиционной стоматологии к новым биологически обоснованным методам лечения»:**

«...Традиционно целью стоматологии являлось замещение утраченных тканей зуба, что достигалось главным образом с помощью аллопластических материалов. На протяжении столетий разработано огромное их количество, причем основное внимание уделялось механической прочности, долговечности и эстетическим свойствам. С биологической точки зрения оценивалась только безопасность, то есть возможные риски возникновения нежелательных побочных реакций в результате применения этих материалов при лечении пациентов и их приемлемость.

Показатели эффективности использования данных материалов в стоматологии действительно впечатляют. Так, доля успешных исходов эндодонтического лечения или имплантации составляет 95% при оптимальных клинических условиях и сохраняется на том же уровне в течение более чем десятилетнего периода. Однако следует помнить, что основной идеей медицины с древних времен до современности является принцип *restitutio ad integrum*, то есть восстановление *status ante* (статуса, существовавшего до нарушения), что невозможно осуществить, следуя традиционному подходу к лечению.

Тем не менее, теперь это стало возможным, так как биологический подход к применению методов лечения и материалов включает не только оценку их возможного негативного воздействия на организм и процессы, происходящие в его органах и тканях, но и распространяется гораздо шире, например, учитывает их влияние на регенерацию зубов, их частей и окружающих тканей. Запуск регенерации дентина и пульпы происходит под действием нескольких факторов: влажность дентина, способность одонтобластов к формированию заместительного дентина в ответ на кариозную атаку, возникновение и распространение боли как индикатора повреждения тканей, а также активация тканевых механизмов противомикробной защиты. Кроме того, у несформированных зубов снижен риск перелома корня, потому что пульпа продолжает вырабатывать дентин, и за счет этого процесса происходит заживление.

Однако в ходе решения задач, касающихся регенерации пульпы зуба, ученым-медикам до сих пор приходится сталкиваться с рядом проблем. К ним, прежде всего, относится контроль бактерий и воспаления. Несмотря на то что многие реставрационные материалы, как природные (например, коллаген, фибрин), так и синтетические (например, полиэтиленгликоль (PEG), полилактид (PLLA)) доступны; а идеальный материал еще предстоит разработать.

Нельзя забывать и о сигнальных молекулах, необходимых главным образом для направленной дифференцировки стволовых клеток в одонтобласты (трансформирующий фактор роста бета – transforming growth factor beta, TGF-β, фактор роста фибробластов – fibroblast growth factor-2, FGF-2) и стимуляции ангиогенеза (эндотелиальный фактор роста сосудов – vascular endothelial growth factor, VEGF). Интересно, что ряд факторов роста откладываются в дентине, и вопрос лишь в том, как их

использовать. Наконец, стволовые клетки в сочетании со своим микроокружением – нишами – играют важную роль, и использование источников взрослых стволовых клеток является весьма сложной задачей. После объединения перечисленных факторов процессы регенерации пульпы зуба были продемонстрированы на различных животных моделях: мышах и собаках.

Несмотря на то что исследователям еще предстоит встретиться на своем пути подводные камни, можно предположить, что этот метод будет доступен для лечения пациентов уже в ближайшем будущем. Таким образом, без преувеличения можно утверждать, что мы находимся на пороге эры новых биологически обоснованных методов стоматологического и эндодонтического лечения».

— **Тони Смит**, Школа стоматологии Бирмингемского университета (Великобритания) представил презентацию **«Развитие, репарация и регенерация»:**

«...На сегодняшний день регенеративная эндодонтия предлагает различные пути достижения лучших результатов лечения, однако их клинический успех неизбежно вызывает вопросы о том, какой тип ткани желательно при этом получить: пульпу и дентин с нормальной архитектурой, с присущими им структурно-функциональными взаимоотношениями, или образование в результате традиционной терапии корневых каналов непроницаемого тканевого барьера, имитирующего дентин и пульпу? Достаточно ли для эффективного лечения использовать существующие методы, основанные на так называемых „бесклеточных“ подходах, или необходима разработка и освоение новой, „клеточной“ терапии?

Естественные процессы заживления и восстановления (репарации и регенерации) тканей кариозного зуба позволяют понять некоторые ключевые моменты в отношении типов внеклеточного матрикса, который может вырабатываться вследствие повреждения и отражает достаточно широкий диапазон ответов на него: от дентиногенеза до относительно неспецифической минерализации. Эти варианты ответов, вероятно, являются результатом работы стволовых клеток/клеток-предшественников, подающих сигнал к дифференцировке и участвующих в пространственно-временном регулировании указанных процессов, а также влияния внешних факторов, таких как инфекция и воспаление. Понимание механизмов физиологического дентиногенеза в процессе развития зуба позволяет использовать их в качестве схемы для сравнения с процессами, происходящими в ходе регенерации дентина и пульпы, что помогает определить оптимальные цели и новые наилучшие стратегии лечения».

В обсуждении по тематике **«Пульпа зуба: бактериальное загрязнение, воспаление, дезинфекция»** свой доклад **«Воспаление и регенерация: палка о двух концах»** представил **Пол Купер**, Школа стоматологии Бирмингемского университета (Великобритания):

«...Ткани зуба представляют собой превосходную модель для изучения взаимосвязей между иммунным ответом, воспалительной реакцией и результатами тканевой регенерации. Действительно, это взаимоотношение весьма сходно с процессами, происходящими во многих других органах и системах организма.

Вследствие инфицирования тканей зуба кариесогенными бактериями происходит запуск молекулярных и клеточных реакций, характер и выраженность которых зависят от уровня и стадии инфекционного процесса.

Так, на ранней стадии кариозного поражения страдают в большей степени только одонтобласты, повреждение которых активизирует их секреторную и синтетическую функции, что способствует образованию третичного (иррегулярного) дентина.

Тем не менее, развитие заболевания продолжается, вследствие чего одонтобласты в очаге поражения способствуют выработке первичного иммунного ответа на контакт с бактериями, продвигающимися вниз по дентинным канальцам, и продуктами их жизнедеятельности путем высвобождения цитокинов и других медиаторов воспаления. Также одонтобласты под влиянием выделяемых бактериями кислот вырабатывают компоненты дентинного матрикса. При этом их поведение может изменяться, вследствие чего будет запущен механизм регенерации тканей в зависимости от стадии заболевания. Если одонтобласты не могут справиться с защитой и восстановлением тканей зуба ввиду истощения из-за быстрого прогрессирования инфекции, то в осуществлении этих процессов примут участие мезенхимальные клетки центральных отделов пульпы – фибробласты.

Обнаружение проникновения микробов в ткани дентинно-пульпарного комплекса осуществляется посредством рецепторов, относящихся к семейству toll-подобных, а также рецепторов некоторых других подмножеств. В итоге клетки центральных отделов пульпы будут связаны с большим количеством активированных иммунных клеток различных типов, привлеченных в очаг воспаления путем миграции по хемотаксическому градиенту в ответ на высвобождение цитокинов и хемокинов. Следует отметить, что выход из кровеносных и лимфатических сосудов в окружающие ткани (экстравазация), миграция и антимикробная активность этих иммунных клеток, направленные на элиминацию кариесогенных бактерий из тканей, могут способствовать дальнейшему повреждению пульпы.

Интересно, что ряд медиаторов, являющихся основными инструментами реализации иммунного ответа, при относительно низких концентрациях активируют пути передачи сигналов, стимулирующих регенеративные процессы в тканях зуба. Напротив, высокие уровни содержания этих молекул могут способствовать угнетению процессов восстановления тканей. Поэтому весьма вероятно, что если развитие инфекции приостановлено, или имеет место ранняя стадия процесса, то характер течения иммунных и воспалительных реакций будет смазанным или ослабленным, и регенеративные процессы осуществляются успешно. Это можно объяснить с механистической точки зрения: заживление органов и тканей связано с существенными затратами энергии, и если эти ресурсы будут, главным образом, израсходованы на борьбу с инфекцией и воспалением, регенерация тканей будет безрезультатной».

В обсуждении по тематике **«Пульпа зуба как объект для тканевой инженерии: бесклеточный подход против клеточного»** свою презентацию «Оценка эф-

фективности и безопасности пересадки стволовых клеток пульпы зуба на животных моделях» представил **Мисако Накашима**, факультет регенеративной стоматологии, Центр современных технологий лечения заболеваний зубов и полости рта, Национальный центр гериатрии и геронтологии (Обу, Япония):

«...Лечение глубокого кариеса и пульпита является основной задачей стоматологии. Терапия стволовыми клетками представляет собой потенциальную стратегию регенерации дентинно-пульпарного комплекса, которая даст возможность сохранять и восстанавливать зубы.

Недавно в качестве прелюдии к предстоящим клиническим испытаниям мы провели оценку эффективности и безопасности пересадки стволовых клеток пульпы зуба. Стволовые клетки пульпы клинического класса выделялись и выращивались согласно стандартам GMP (Good Manufacturing Practice, «Надлежащая производственная практика»).

После пересадки стволовых клеток мышам с иммунодефицитом микробной контаминации, нарушений/аберраций в кариотипе и образования опухолей не наблюдалось, что свидетельствует о гарантированном тщательном контроле качества.

После аутотрансплантации стволовых клеток пульпы с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) в депульпированный зуб собаки произошла полная регенерация тканей корневой пульпы, в том числе сосудов и нервов. В коронковой части сформировался плотный заместительный дентин, предотвращающий микроподтекания, образование которого продолжалось до 180 дней. Результаты исследования показали, что при пересадке стволовых клеток пульпы с G-CSF образуется значительно большее количество клеток дентинно-пульпарного комплекса по сравнению с таковым без G-CSF. Следует также отметить уменьшение числа воспалительных и апоптических клеток и существенный прирост аксонов в результате применения данной методики по сравнению с трансплантацией стволовых клеток пульпы без G-CSF. Пересаженные стволовые клетки обладают выраженной способностью стимулировать ангиогенные/нейротрофические факторы».

В рамках стремительно развивающейся области исследований, посвященной направлению «Регенерация пульпы – прикладные возможности» сателлитный симпозиум IADR «Биология и регенерация пульпы» продолжил плодотворные дискуссии, начатые в 2010 году на Женевском симпозиуме группой биологии и регенерации пульпы Международной ассоциации стоматологических исследований (International Association for Dental Research IADR). Обсуждение было, главным образом, направлено на возможное клиническое применение результатов новых исследований.

*Материал подготовили Ольга Соловьева
и Галина Масис*

www.dentoday.ru