

УДК: 641.2.001.73:362.121:616:31-082

## МОЖЛИВОСТІ МОДИФІКАЦІЇ ПІДХОДУ ДО ЛІКУВАННЯ ПАРОДОНТИТУ ВИХОДЯЧИ ІЗ ПРИНЦИПІВ P-4 МЕДИЦИНИ

*Костенко Є.Я., Савчук О.В., Бунь Ю.М.*

*Ужгородський національний університет  
Стоматологічний факультет,  
Ужгород, Україна*

**Summary:** Depending on the different composition of the variational microbiom, diseases of the oral cavity can be manifested in different individuals by different ways, modified by the duration and features of clinical manifestations. Study of the stability and modification of microbial composition of the oral cavity under normal conditions and under the influence of various provocative factors will contribute to the development of individually-based preventive schemes in order to prevent the development of mechanisms that compromise the state of dental status. In cases of early verification of the composition of the microbiom of the oral cavity and its changes at a stage between stage 1 and stage 2 in accordance with the trajectory diagram of Loe and as a result of the implementation of individualized treatment regimens with the use of probiotics, it will be possible to reduce the trajectory A (development of middle / severe forms of pathology) and increase levels of trajectories B (with the risk of development of mild forms of pathology) and C (with the absence of pathologies) relative to previous levels.

**Key words:** probiotics, oral cavity, dental status.

Згідно визначення ВООЗ від 2013 року персоналізована медицина представляє собою медичну модель, що завдяки залученню молекулярних технологій профілювання дозволяє визначити найбільш аргументовану терапевтичну стратегію лікування для індивіда у відповідний момент часу, при цьому дана модель також дозволяє спрогнозувати рівень поширеності захворювання серед населення та

забезпечити реалізацію вчасної програми профілактики [1, 4, 6, 8].

Обґрунтування запровадження персоналізованих схем лікування найпоширеніших стоматологічних захворювань серед популяцій побудовано на тому, що мікробіоми однієї і тієї ж ділянки тіла у різних людей (конкретно – ротової порожнини) є більш схожими, у порівнянні із мікробіомом різних ділянок тіла у однієї ж і тієї людини. Таким чином, серед представників популяцій, що проживають у відносно однакових умовах доцільним є розробка уніфікованих, і в той же, індивідуалізованих алгоритмів лікування патологій ротової порожнини, етіологія та клінічна картина котрих залежить від домінуючого впливу окремих видів умовно-патогенних мікроорганізмів, що за умов порушення біологічного балансу та впливу компрометуючих факторів виступають в ролі детермінуючих збудників [4, 5].

Рівень варіацій (відмінностей) у структурі таких алгоритмів може визначатися ще на етапах проведення первинної діагностики пацієнтів, з визначенням показників чутливості окремих мікроорганізмів до відповідних медичних середників, змін у структурі специфічного та неспецифічного імунітету, вихідного дисбалансу мікробіоценозу та відповідного йому метагеному, після чого модифіковані та коректовані до індивідуальних потреб схеми терапевтичних втручань забезпечуватимуть вищу успішність лікування [2, 3, 7, 9].

Для вибірок пацієнтів, що проживають у різних екосистемах та характеризуються критичними відмінностями локального мікробіому доцільним є розробка так званих первинних послідовностей лікувальних схем, корекція та вдосконалення котрих буде проводитися експериментально та адаптовано у відповідності до реєстрації та аналізу кожного окремого клінічного випадку. Такий підхід обґрунтований науковою концепцією існування так званого основного (базового) мікробіому людини,

який є характерним для усіх здорових індивідів незалежно від вибірки. В результаті впливу різних факторів, серед яких особливості способу життя, фенотипічні та генотипічні зміни, мікробіом починає модифікуватися, видозмінюючись поза межами базового складу і проходячи через стадію транзиторного, досягає рівня варіативного [1, 4, 6, 8].

В залежності від різного складу саме варіативного мікробіому захворювання ротової порожнини можуть проявлятися у різних індивіду по-різному, прогресуючи по різних патернах розвитку, видозмінюючись у тривалості та особливостях вираження клінічних проявів.

Вищеописані наукові концепції є теоретичним підґрунтями для розвитку практичних підходів персоналізованої медицини в стоматології, врахування аспектів котрої сприятиме оптимізації показника якості надання стоматологічної допомоги населенню. З іншої сторони вивченням стабільності та видозмін складу мікробіому в умовах норми та при дії різних визначальних факторів сприятиме розробці індивідуально-обґрунтованих схем профілактики з метою попередження розвитку механізмів, що компрометують стан стоматологічного статусу [6, 8, 9].

**Мета дослідження.** Проаналізувати можливості модифікації підходів до лікування патології пародонту виходячи з принципів персоніфікованої медицини.

**Матеріали та методи дослідження.** В якості базової моделі використовувався принцип розподілу траєкторій розвитку пародонтиту, запропонований Лое та колегами. Модифікація базової моделі проводилася виходячи із положень персоналізованої медицини та можливостей стратифікації пацієнтів у відповідності до змін мікробіому ротової порожнини та асоційованих із даними змінами провокуючими факторами.

**Результати дослідження та їх обговорення.** У структурі захворювань пародонта в умовах неконтрольованого зростання кількості опортуністичних мікроорганізмів, відмічається паралельне

вивільнення ними протеолітичних ферментів, які відповідальні власне за розвиток запальних змін маргінального пародонту, втрату пародонтального прикріплення, формування пародонтальних кишень, деструкцію підтримуючої кісткової тканини. Окремі етіологічні бактеріальні фактори володіють також вірулентними характеристиками, що ускладнюють процес їх лікування із застосуванням класичних схем антибіотикотерапії. Одні види патогенів здатні до інкапсуляції, інші уникають дії протимікробних препаратів знаходячись у структурі зубної бляшки. Навіть за умов підбору відповідного антибактеріального препарату та успішної його дії на цільові мікроорганізми, високим залишається ризик реколонізації пролікованих ділянок пародонта, зважаючи на можливість реверсивного розвитку патогенів у структурі слизової оболонки порожнини рота. Крім того, необхідно забезпечити виживання в умовах інтенсивної антибактеріальної терапії низки грам-позитивних бактерій, які відіграють захисну роль відносно руйнування складових м'яких та твердих тканин пародонту. Таким чином необхідність забезпечення індивідуалізованої терапії захворювань пародонту обґрунтована механізмом модуляції системних захворювань зі сторони запалення ясен.

Наявність та активна діяльність пародонтопатогенів викликає не тільки зростання безпосередньо їх концентрації, а й концентрації продуктів їх життєдіяльності, що з однієї сторони можуть провокувати розвиток бактеріємії при досягненні гранично критичних рівнів, а з іншої сторони – імунну реакцію за участі С-реактивного білка, сироваткового амілоїду А та фібриногену. Через механізм бактеріємії та запальні медіатори (інтерлейкіни-1,6, а також фактор некрозу пухлин-альфа), відбувається ураження печінки та органів-мішеней. Зі сторони кровоносного поширення бактерій така реакція відбувається за рахунок бактеріально індукованої агрегації тромбоцитів, порушення цілісності

епітелію та змін в міжклітинному матриксі, а зі сторони імунної реакції – через крос-реактивну дію протибактеріальних антитіла на тканин організму–хазяїна.

Підхід до лікування пародонтиту виходячи із положень персоналізованої медицини (стоматології) в умовах зміни структури надання стоматологічної допомоги в межах клініки обґрунтований розподілом траєкторій розвитку пародонтиту, запропонованої Loe та колегами, згідно якої первинна стратифікація пародонтологічних пацієнтів проводилася із врахування традиційних факторів ризику, які можуть бути доповненні даними щодо зміни мікробіому та чутливості провокуючих мікроорганізмів до різних форм антибактеріальної терапії. Крім того, динаміка змін мікробіому ротової порожнини на стадіях активного лікування пародонтиту може бути також використана з метою подальшої диспансеризації пацієнтів, яка таким чином базуватиметься не на усереднених рівнях ураження структур пародонту та ризику виникнення рецидиву, а на суто індивідуальних критеріях відповідних біомаркерів. Траєкторіальний графік Loe передбачає, що рутинні заходи щодо зниження бактеріального навантаження характеризуються достатнім рівнем ефективності, однак близько у 8-13% осіб відбувається прогресування патології до середнього чи важкого ступеня (так звана траєкторія А за Loe). Пацієнти на траєкторіях кривих В та С за Loe отримують аналогічне лікування, яке є загальним з точки зору профілактики пародонтиту, і у 81% пацієнтів спостерігається розвиток легкої або середньої форми важкості патології (так звана траєкторія В за Loe), а у 11% не відмічається розвитку пародонтиту (так звана траєкторія С за Loe) (рис. 1).

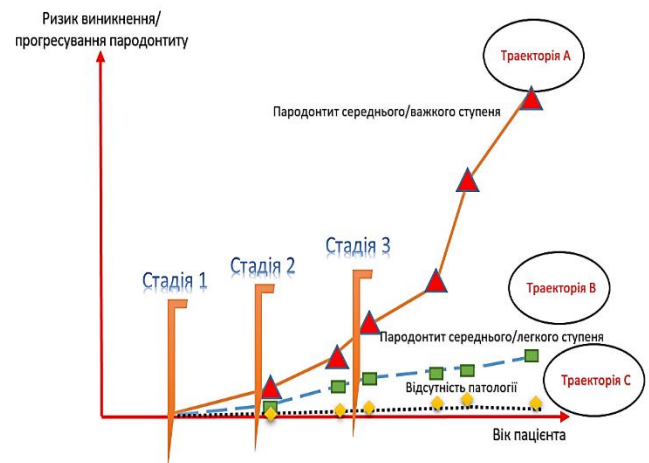


Рис.1. Модель розвитку пародонтиту в умовах класичної системи надання стоматологічної допомоги (за Loe)

У випадках ранньої верифікації складу мікробіому ротової порожнини та його змін ще на етапі між стадією 1 та стадією 2 у відповідності до траєкторіальної діаграми Loe та в результаті імплементації індивідуалізованих схем лікування із застосування пробіотиків вдасться забезпечити зниження рівня траєкторії А (розвитку середньої/важкої форм патологій) та підвищити відносно нього рівні траєкторій В (з ризиком розвитку легких форм патології) та С (з відсутністю патології). З точки зору витрат при досягненні траєкторії А кількість таких зростає в залежності від чергування стадій ремісій та рецидиву пародонтиту, в той час як на рівні траєкторій В та С девіації витрати є порівняно нижчими, а конкретно на траєкторії С вони не відхиляються від середньої лінії (включаючи витрати на моніторинг та періодичне відвідування стоматолога для корекцій факторів ризику, які потенційно можуть спровокувати розвиток пародонтиту) (рис. 2).

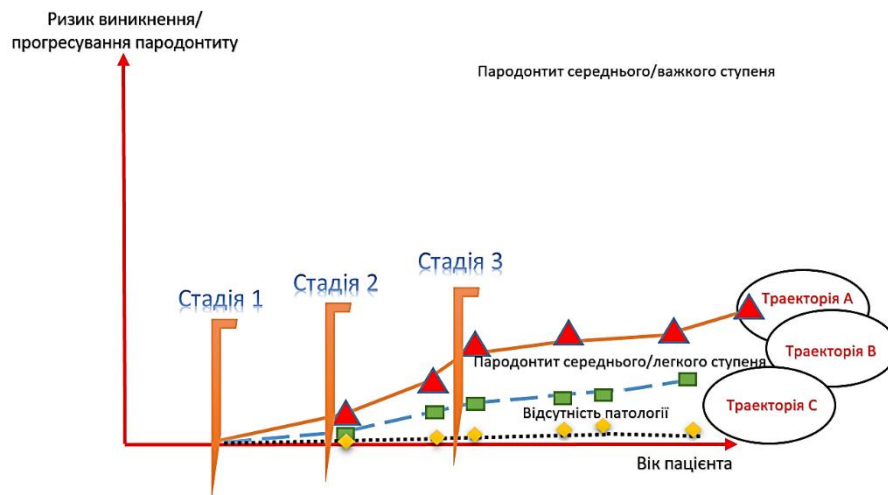


Рис.2. Модель розвитку пародонтиту в умовах персоналізованої системи надання стоматологічної допомоги

**Висновки.** Доцільність реалізації принципів персоналізованої медицини в умовах розвитку пародонтиту обґрунтована не тільки запально-дистрофічним характером розвитку даного порушення, а й тим фактом, що його виникнення та розвиток пов'язані безпосередньо з впливом не окремого виду мікроорганізмів,

а низки їхніх асоціацій між представниками умовно-патогенної мікрофлори ротової порожнини. Відповідно необхідно враховувати не тільки ізольовану чутливість окремих мікробів до антибактеріальних середників, а й зміну цієї чутливості із формування відповідних їхніх комплексів та ізолятів.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Kornman, K. S., and G. W. Duff. "Personalized medicine: will dentistry ride the wave or watch from the beach?." *Journal of dental research* 91.7\_suppl (2012): S8-S11.
2. Zarco, M. F., T. J. Vess, and G. S. Ginsburg. "The oral microbiome in health and disease and the potential impact on personalized dental medicine." *Oral diseases* 18.2 (2012): 109-120.
3. Korte, Dina L., and Janet Kinney. "Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases." *Periodontology* 2000 70.1 (2016): 26-37.
4. Giannobile, William V., Kenneth S. Kornman, and Ray C. Williams. "Personalized medicine enters dentistry: what might this mean for clinical practice?." *The Journal of the American Dental Association* 144.8 (2013): 874-876.
5. Giannobile, William V., et al. "Patient stratification for preventive care in dentistry." *Journal of dental research* 92.8 (2013): 694-701.
6. Razzouk, Sleiman, and Omid Termechi. "Host genome, epigenome, and oral microbiome interactions: toward personalized periodontal therapy." *Journal of periodontology* 84.9 (2013): 1266-1271.
7. Otomo-Corgel, Joan, et al. "State of the science: chronic periodontitis and systemic health." *Journal of Evidence-Based Dental Practice* 12.3 (2012): 20-28.
8. Eng, G., et al. "Genome technologies and personalized dental medicine." *Oral diseases* 18.3 (2012): 223-235.
9. Anaya, Juan-Manuel, et al. "Personalized medicine. Closing the gap between knowledge and clinical practice." *Autoimmunity reviews* 15.8 (2016): 833-842.