

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI
FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.314.17-008.1-089

TRATAMENTUL COMPLEX LA PACIENȚII CU
PARODONTITĂ CRONICĂ ȘI EDENTAȚII

323.01– STOMATOLOGIE

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultanți științifici:

GODOROJA PAVEL, doctor habilitat în științe
medicale, profesor universitar

LUPAN ION, doctor habilitat în științe medicale,
profesor universitar

RUDIC VALERIU, doctor habilitat în biologie,
profesor universitar, academician, Om emerit

Autor:

FALA VALERIU, doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

CHIȘINĂU, 2015

© Fala Valeriu, 2015

CUPRINS

ADNOTARE (lb. română, engleză, rusă)	5
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	9
1. MEDICINA PARODONTALĂ ȘI IMPLANTO-PROTETICĂ:	
ASPECTE TEORETICE ȘI PRACTICE	21
1.1. Etiologia și patogenia afecțiunilor parodontale (interacțiunea sistemelor stomatognat-extrastomatognate)	21
1.2. Diagnosticul și tratamentul afecțiunilor parodontale cronice	32
1.3. Diagnosticul și tratamentul implanto-protetic al pacientului edentat	40
1.4. Concluzii la capitolul 1	49
2. MATERIAL ȘI METODE	52
2.1. Caracteristica generală a cercetării	52
2.2. Metode clinice și paraclinice de examinare a pacienților cu parodontită cronică și edentații	57
2.3. Cartografierea microamplitudinilor ECG (<i>ECG dispersion mapping</i>)	63
2.4. Metode de investigație a metabolismului la pacienții cu parodontită cronică generalizată și la animale în țesutul hepatic și cardiac	65
2.5. Materiale, metode și scheme chirurgicale experimentale pe animale	68
2.6. Remedii, utilaj și tehnologii aplicate în tratamentul parodontitei cronice generalizate, edentației și dereglărilor ocluzale	70
2.7. Prelucrarea matematico-statistică a rezultatelor obținute	74
2.8. Concluzii la capitolul 2	74
3. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COMPLEX LA PACIENȚII CU GINGIVITĂ ȘI PARODONTITĂ CRONICĂ GENERALIZATĂ	75
3.1. Corelația dintre manifestările clinice ale parodontitei cronice generalizate, ale indentației și modificările cantitative ale membranei Schneider	75
3.2. Dinamica manifestărilor clinice la pacienții cu gingivită și parodontită cronică generalizată sub influența tratamentului complex cu administrarea preparatului BioR®	84
3.3. Manifestările clinice ale parodontitei cronice generalizate și procesele ischemice preclinice în miocard	94
3.4. Concluzii la capitolul 3	106

4. PARTICULARITĂȚILE PROCESELOR METABOLICE	
SUB INFLUENȚA UTILIZĂRII PREPARATULUI BIOR®	108
4.1. Dinamica indicilor metabolici sub influența tratamentului cu administrarea intragingivală și intramusculară a preparatului BioR®	108
4.2. Procesele metabolice în țesutul hepatic sub influența preparatului BioR®	121
4.3. Procesele metabolice în țesutul cardiac sub influența preparatului BioR®	127
4.4. Concluzii la capitolul 4	135
5. REABILITAREA MORFOFUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI STOMATOGNAT	
LA PACIENȚII EDENȚAȚI (studiu clinico-experimental)	137
5.1 Dinamica proceselor de osteoregenerare a defectelor mandibulare prin aplicarea compoziției Bio-Oss + BioR® (studiu experimental)	137
5.2. Corelațiile dintre indicii cantitativi ai osului rezidual subantral/osului augmentat și membrana Schneider sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal ..	147
5.3. Optimizarea tratamentului pacientului edentat prin elevarea planșeului sinuzal, aplicarea diferitor materiale de grefare osoasă în asocieră cu BioR®	154
5.4. Reabilitarea ocluziei la pacienții edentați	163
5.5. Concluzii la capitolul 5	174
SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE	176
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	198
BIBLIOGRAFIE	201
ANEXE	223
Anexa 1. Brevete de invenție	223
Anexa 2. Acte de aplicare în practică	234
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	239
CV-ul AUTORULUI	240

ADNOTARE
Fala Valeriu
„Tratamentul complex la pacienții cu parodontită cronică și edentații”
Teză de doctor habilitat în științe medicale

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 200 pagini de text imprimat, constând din: introducere, 6 capitole, concluzii, recomandări, bibliografia care include 375 de surse, adnotări în limbile română, engleză, rusă, 2 anexe. În teză sunt folosite 58 de figuri și 48 de tabele. Rezultatele obținute au fost relatate în 53 de publicații științifice.

Cuvinte-cheie: gingivită, parodontită, edentație, diagnostic, tratament complex, optimizare, dereglări preclinice, indicele miocardului.

Domeniul de studiu și obiectivele lucrării. Optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice, edentației parțiale și totale se bazează pe diagnosticul multidisciplinar, cu acțiunea terapeutică complexă la nivelul sistemului stomatognat (1), stării generale a organismului (2), dereglărilor metabolice asociate cu procesele patologice parodontale (3), organelor parodontită-țintă (4). Scopul studiului este optimizarea tratamentului complex în asociere cu BioR® al gingivitei și parodontitei cronice, edentației parțiale și totale, în baza studiului multidisciplinar, prin: evaluarea corelației manifestărilor clinice ale parodontitei cronice generalizate cu procesele ischemice preclinice în miocard; studierea corelațiilor dintre densitatea osului alveolar, parametrii cantitativi (grosimea) ai membranei Schneider, gradul de indentație în sinusul maxilar, în funcție de gravitatea parodontitei cronice; analiza proceselor metabolice sistemice (*in vivo*) și în țesutul hepatic și cardiac (*in vitro*) sub acțiunea preparatului BioR®; studierea experimentală și clinică a proceselor de osteoregenerare/osteointegrare cu aplicarea materialelor de grefare în asociere cu BioR®; analiza comparativă a metodelor de restabilire a ocluziei, la pacienții cu edentații în corelație cu indicii subiectivi de reabilitare ocluzală.

Noutatea și originalitatea științifică. În premieră au fost relevate particularitățile cantitative ale membranei Schneider în funcție de calitățile osului alveolar, gradul de indentație și gravitatea parodontitei; a fost stabilită eficiența preparatului BioR® la pacienții cu gingivită și parodontită cronică generalizată la nivelele clinic, funcțional, morfologic, metabolic. În baza studiilor *in vitro*, în premieră au fost sistematizate particularitățile acțiunii BioR®-ului la nivel metabolic în țesuturile hepatic și cardiac; a fost optimizată reabilitarea ocluziei în baza indicilor personalizați; a fost argumentat un nou concept – *parodontită-organ-țintă (cord)*.

Rezultatele principale noi pentru știință și practică obținute, care au determinat crearea unei noi direcții științifice sau soluționarea unei probleme științifice aplicative de importanță majoră, constau în inițierea procesului de conlucrare, sub aspect multidisciplinar, pentru optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate și edentației, în baza acțiunii terapeutice asupra sistemului stomatognat, stării generale a organismului, metabolismului și activității organelor-țintă.

Semnificația teoretică. S-au extins cunoștințele referitor la manifestarea și evoluția parodontitei cronice generalizate și a edentației (relațiile dintre structurile dentoparodontale, os alveolar și sinus maxilar); au fost descrise efectele metabolice modulatorie, de stimulare și diminuare în țesutul hepatic și cardiac, sub influența BioR®-ului; a fost elaborat conceptul *parodontită-organ-țintă (cord)* – suport teoretic nou în diagnosticul și tratamentul complex al parodontitei cronice și edentației în asociere cu dereglări ischemice preclinice în miocard.

Valoarea aplicativă a lucrării constă în demonstrarea eficienței preparatului BioR® în funcție de gravitatea maladiei și căile de administrare (spray, intramuscular, intragingival); evidențierea semnelor clinice și preclinice la nivelul sistemului stomatognat și a cordului la pacienții cu parodontită cronică generalizată și edentație; optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate și edentației cu acțiunea concomitentă asupra sistemului stomatognat, stării generale a organismului, metabolismului și dereglărilor ischemice preclinice în miocard.

SUMMARY

Fala Valeriu

“Complex treatment of patients with chronic periodontitis and edentulism”

Thesis of Doctor of Medical Sciences

Structure of the thesis: the work contains 200 pages of typed text and consists of an introduction, 6 chapters, conclusions, recommendations, bibliography that includes 375 references, summaries in Romanian, English and Russian, 2 annexes. There are used 58 figures and 48 tables. The achieved results are published in 53 scientific papers.

Key-words: gingivitis, periodontitis, edentulism, diagnosis, complex treatment, optimization, preclinical disorders, myocardial index.

The field of the study and the objectives of the thesis: optimization of complex treatment of chronic periodontitis, partial and complete edentulism, is based on the interdisciplinary diagnosis with complex therapeutic action on the level of stomatognathic system (1), overall health (2), metabolic disorders associated with the periodontal pathologic processes (3), periodontitis-target organs (4). Following the aim of the study, the optimization of the complex treatment of chronic gingivitis and periodontitis, partial and complete edentulism, in association with BioR[®], on the basis of interdisciplinary study through the evaluation of correlations of clinical manifestations of chronic generalized periodontitis with the preclinical ischemic myocardial processes; the study of correlations between the alveolar bone density, quantitative parameters (thickness) of the Schneiderian membrane, the degree of indentation in the maxillary sinus, based on the severity of chronic periodontitis; the analysis of the metabolic systemic processes (in vivo) and in hepatic and cardiac tissues (in vitro), under the influence of BioR[®]; the experimental and clinical study of the processes of osteoregeneration/osseointegration using the graft materials in association with BioR[®]; the comparative analysis of the occlusal rehabilitation methods in patients with edentulism, in correlation with the subjective indices of occlusal rehabilitation.

The novelty and scientific originality: for the first time there was revealed the quantitative peculiarities of the Schneiderian membrane in accordance with alveolar bone characteristics, the indentation degree and severity of periodontitis; there was established the efficiency of BioR[®] in patients with gingivitis and chronic generalized periodontitis on clinical, functional, morphological, metabolic levels; in an *in vitro* research, for the first time, there were systematized peculiarities of BioR[®] action on metabolic level in hepatic and heart tissues; there was optimized the rehabilitation of occlusion on the basis of personalized indices; there was supported a new concept *periodontitis–target organ (heart)*.

The newly obtained results, relevant to science and practice that have determined the creation of a new scientific direction or a solution of problems that bear a scientific and practical nature or of a major importance problems are based on the initiation of multidisciplinary cooperation, for the optimization of the complex treatment of chronic generalized periodontitis and edentulism, on the basis of therapeutic action on the stomatognathic system, overall health, metabolism and the activity of target organs.

Theoretical value: there was enhanced the knowledge referring to the manifestation and evolution of chronic generalized periodontitis and edentulism (the relationship between the dental-periodontal structures, alveolar bone and maxillary sinus); there were described modulatory metabolic effects – stimulation and reduction in hepatic and cardiac tissues under the influence of BioR[®]; there was developed the concept of *periodontitis–target organ (heart)* – a new theoretical support in diagnosis and complex treatment of chronic periodontitis and edentulism associated with preclinical ischemic myocardial disorders.

The practical value of the work consists of the demonstration of BioR[®] efficiency in accordance with the severity of the disease and the routes of administration (spray, intramuscular, intragingival); identification of preclinical signs on the stomatognathic system level and on the cardiac system level in patients with chronic generalized periodontitis and edentulism; optimization of the complex treatment for chronic periodontitis and edentulism with simultaneous action on the stomatognathic system, overall health, metabolism and preclinical ischemic myocardial disorders.

РЕЗЮМЕ
Фала Валерий
„Комплексное лечение больных с хроническим пародонтитом и адентией”
Диссертация доктора хабилитат медицинских наук

Структура диссертации. Работа представлена на 200 страницах печатного текста и состоит из: введения, 6 глав, выводов, рекомендаций, списка литературы, включающего 375 источников, резюме на румынском, английском и русском языках, 2 приложений. В диссертации использованы 58 рисунков и 48 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 53 научных работах.

Ключевые слова: гингивит, пародонтит, адентия, диагностика, комплексное лечение, оптимизация, донозологические нарушения.

Область исследования и задачи диссертации. Оптимизация комплексного лечения хронического пародонтита, частичной и полной адентии на основе междисциплинарной диагностики и комплексного терапевтического воздействия на стоматогнатическую систему (1), общее состояние организма (2), метаболические нарушения, связанные с патологическими процессами пародонта (3), пораженные органы (4). Оптимизация комплексного лечения гингивита, пародонтита, частичной и полной адентии с применением BioR[®]-а, является целью работы и основывается на междисциплинарном исследовании, включая: изучение корреляции между клиническими проявлениями хронического генерализованного пародонтита и доклиническими ишемическими нарушениями в миокарде; изучение взаимосвязей между плотностью альвеолярной кости. количественными параметрами мембраны Шнайдера (толщина), степени индентации, в зависимости от тяжести хронического пародонтита; анализ системных метаболических процессов (*in vivo*) печеночной и сердечной тканях (*in vitro*) под воздействием BioR[®]-а; сравнительный анализ методов реабилитации окклюзии у пациентов с пародонтитом и адентией в соотношении с субъективными показателями окклюзионной реабилитации.

Новизна и научная оригинальность. Впервые были выявлены особенности изменения мембраны Шнайдера в зависимости от количественных показателей альвеолярной кости, степени индентации и тяжести пародонтита; выявлена эффективность терапевтического действия препарата BioR[®] у больных с гингивитом и хроническим пародонтитом на клиническом, функциональном, морфологическом, метаболическом уровнях; на основе экспериментальных исследований *in vitro*, впервые были выявлены особенности метаболического действия BioR[®]-а в тканях печени и сердца; предложены критерии для оптимизации процесса реабилитации окклюзии на основе индивидуальных показателей; аргументирована новая концепция: *пародонтит–орган-цель (сердце)*.

Принципиально новые научные и практические результаты, способствующие созданию нового научного направления или решающие научные, прикладные или особо важные проблемы, состоят в инициировании междисциплинарного сотрудничества для оптимизации комплексного лечения хронического пародонтита и адентии на основе терапевтического воздействия на стоматогнатическую систему, общее состояние организма, метаболизм и функцию пораженных органов.

Теоретическое значение. Расширились знания относительно проявления и эволюции хронического пародонтита и адентии (соотношения между денто-пародонтальными структурами, альвеолярного отростка и верхнечелюстной пазухи); выделено модуляторное метаболическое действие препарата BioR[®] в соотношении с другими терапевтическими эффектами стимуляции или угнетения в тканях печени и сердца; была разработана концепция *пародонтит–орган-цель*, которая является основой нового подхода в реализации диагностики и комплексного лечения хронического пародонтита и адентии у больных с доклиническими ишемическими нарушениями в миокарде.

Практическая значимость работы состоит в демонстрации эффективности препарата BioR[®] в зависимости от тяжести болезни и способов применения (спрей, внутримышечно, внутримышечное); выявлены доклинические признаки на уровне стоматогнатной системы и миокарда у пациентов с хроническим генерализованным пародонтитом и адентией; предложены способы и методы оптимизации комплексного лечения хронического пародонтита и адентии с одновременным воздействием на стоматогнатную систему, общее состояние организма, показатели метаболизма и донозологические ишемические нарушения в миокарде.

LISTA ABREVIERILOR

γ -GTP – γ -glutamyltranspeptidază	NADP – nicotinamidadenindinucleotidfosfat oxidat
AAR – activitate antiradicalică	NADPH – nicotinamidadenindinucleotidfosfat redus
AAT – activitate antioxidantă totală	NADP-MDH – malatdehidrogenaza NADP-dependentă
ACE – acetilcolinesterază	OA – oxaloacetat
ADA-aza – adenozindezaminază	OHI-S – indicele igienei orale
ADP – adenozindifosfat	OPL – oxidare peroxidică a lipidelor
ALT – alaninaminotransferază	PBI – indicele hemoragiei (<i>papilla bleeding index</i>)
AMP – adenzinmonofosfat	PCE – pseudocolinesterază
AMP-aza – adenilatdezaminază	PG – prostaglandine
AST – aspartataminotransferază	PGE ₂ – prostaglandina E ₂
ATP – adenzintrifosfat	PMA – indicele papilar marginal alveolar
CC – compuși carbonilici	PRF – fibrină îmbogățită cu trombocite (<i>platelet-rich fibrin</i>)
CD – conjugate cetodionice	RLO – radicali liberi ai oxigenului
DAM – dialdehidă malonică	SOD – superoxid dismutază
E ₅₀ – timpul de înjumătățire (zile) a gravității manifestărilor clinice ale parodontitei cronice	SVA – scala vizuală analogică
FATR – fosfatază acidă tartrat rezistentă	TNF – factor de necroză tumorală
GPO – glutatiónperoxidază	VieSID – Școala Vineză de Stomatologie Interdisciplinară
GR – glutatiónreductază	
G-SH – glutatión redus	
G-S-T – glutatión S-transferază	
HPL – hidroperoxizi ai lipidelor	
IIP – indice integral parodontal	
IL – interleukină	
IM – indicele miocardului	
IP – indicele parodontal	
LPS – lipopolizaharide	
MAO A și B – monoaminooxidaza A și B	
MD – indicele mobilității dentare	
MMP – metaloproteinaze	
NAD – nicotinamidadenindinucleotid oxidat	

INTRODUCERE

Actualitatea problemei

Parodontita cronică reprezintă o afecțiune complexă de origine microbiană, cu evoluție lentă sau agresivă, care morfologic se caracterizează prin distrugerea elementelor de suport dentoparodontal, apariția pungilor parodontale și a mobilității dentare [192]. Conform studiilor epidemiologice publicate de OMS, gingivita și parodontita pot fi calificate ca *epidemii* – după vârsta de 30 de ani se manifestă în 65-98% cazuri [227]. Parodontita cronică severă afectează în jur de 35% din populația SUA și se prognozează că, în anul 2030, numărul persoanelor cu parodontită cronică în SUA va ajunge la 71 milioane (fiecare a 5-a persoană) [217]. Parodontita cronică reprezintă o problemă în sănătatea publică nu numai prin creșterea dramatică a numărului de pacienți, dar și prin consecințele medico-sociale și economice grave [16, 126, 227].

În literatură sunt descrise procedee, metode de diagnostic și de optimizare a tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate în baza factorilor etiopatogenetici, severității afecțiunii, duratei de manifestare în timp și altor factori, care se referă la acțiunea asupra sistemului stomatognat [192]. În parodontita cronică generalizată, factorii metabolici constituie un element important [71]. Tratamentul antibacterian (controlul plăcii bacteriene) la pacienții cu parodontită cronică generalizată este esențial, deoarece particularitățile microbiocenozei cavității orale determină evoluția și gradul de afectare a parodontului [192, 294]. În prezent se studiază multidisciplinar relația dintre boala parodontală și starea generală de sănătate [220]. A apărut noțiunea de *medicină parodontală*, care se referă la relația multiplă și complexă dintre afecțiunile parodontale și starea generală de sănătate. În ultimii ani, se insistă asupra faptului că la elaborarea planului de tratament complex este necesar de luat în considerare și starea anumitor organe interne, care au conexiuni patologice multidirecționate cu parodontul afectat [191, 294].

Analiza datelor din literatura de specialitate, demonstrează că astăzi tratamentul parodontitei cronice nu corespunde pe deplin conceptelor moderne referitor la răspândirea infecției în organism, cu o invazie în anumite țesuturi și organe, acumularea factorilor toxici și proinflamatori, dereglarea proceselor metabolice. În consecință, parodontita cronică generalizată poate produce pierderea timpurie a dinților.

Edentațiile parțiale și cele totale fac parte din cele mai răspândite leziuni ale sistemului stomatognat, evoluția lor fiind influențată de factori locali și generali [2, 30]. Odată cu apariția implantologiei orale, insuficiențele proteticii tradiționale sunt compensate de avantajele protezelor cu sprijin implantar, cu o bună menținere și stabilitate, chiar și pe câmpuri protetice deficitare [2, 30, 40]. Oferta osoasă limitată, datorată fenomenelor de resorbție și atrofie, a concentrat eforturile cercetătorilor pe dezvoltarea unor tehnici chirurgicale care să permită augmentarea osului

disponibil. După cum se știe, diferite materiale folosite în intervențiile chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, au o serie de neajunsuri (reacțiile imune, infectarea, perioada lungă de resorbție sau resorbția excesivă, stabilitatea insuficientă a implanturilor etc.) Pentru sporirea eficienței intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, se modifică componența materialelor aplicate, cu includerea diferitor substanțe cu potențial osteogen, cu efecte metabolice și antiinflamatoare [87]. În acest aspect, aplicarea preparatelor biologice active și adaptogenilor ar oferi noi posibilități pentru optimizarea tratamentului complex. Reconstruirea tridimensională a osului disponibil creează toate premisele realizării unei restaurări protetice funcționale și estetice, fiind totodată factorul principal de extindere a indicațiilor de tratament implanto-protetic, indiferent de situația clinică inițială [41, 49, 206, 311].

Realizarea dezideratului biomecanic fundamental pentru reușita unui tratament implanto-protetic este orientată spre distribuția axială și uniformă a forțelor asupra tuturor implanturilor incluse în restaurare [41, 192, 206, 312]. Elaborarea unor noi tehnologii și metode de reabilitare ocluzală în tratamentul implanto-protetic al edentației parțiale și celei totale este o problemă actuală.

Descrierea situației în domeniul de investigare și identificarea problemelor de cercetare

La baza multor maladii stomatologice stau procese inflamatoare, dereglări metabolice și de osteodestrucție [239]. Eficiența tratamentului, în acest sens, este dependentă de asocierea optimă a metodelor stomatologice și a celor de corecție metabolică, imunologică, antiinflamatoare și altele [192, 209, 258]. Una din patologiile stomatologice, în care se manifestă pe deplin procesele inflamatoare, dereglările metabolice și de osteodestrucție, este **parodontita cronică** – cea mai răspândită afecțiune a aparatului dentomaxilar. Maladiile parodontale sunt afecțiuni distructive ale gingiei și ale suportului dentoparodontal care se dezvoltă prin procesele inflamatoare, provocate de biofilmul microbial. Actualizările în cadrul clasificării și identificării microorganismelor orale au dus la o percepere mai realistă a importanței focarului oral de infecție. Rolul etiologic și patogen al factorilor microbieni (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* etc.) se studiază în prezent nu numai în aspectul evoluției parodontitei cronice, dar și în cel al apariției diferitor procese patologice la distanță, care se mențin datorită conexiunilor patogene multidirecționale în sistemul patologic parodont–organe interne [220]. S-a demonstrat că după penetrarea țesuturilor parodontului, bacteriile, substanțele toxice și proinflamatoare au fost depistate în diferite țesuturi și organe (ficat, pancreas, cord, prostată etc.) [112, 250]. Cele mai multe investigații sunt dedicate conexiunilor parodontitei cronice cu afecțiunile cardiovasculare [75, 139, 221, 256] – la pacienții cu parodontită cronică în 26% cazuri se depistează boala hipertensivă, în 10,6% – boala ischemică cardiacă [327]. Din 1999, după prima

publicație a lui R. Ross [247], rolul etiopatogen al inflamației în apariția aterosclerozei este recunoscut de toți savanții [127, 139, 250, 256]. S-a demonstrat că modificările aterosclerotice ale vaselor sangvine pot agrava evoluția parodontitei și viceversa – parodontita cronică duce la agravarea dereglărilor vasculare [241, 292].

Parodontita cronică tratată neadecvat conduce la pierderea dinților, cu apariția în os a proceselor atrofice [150, 294]. La rândul lor, persoanele edentate au un risc de 1,8 ori mai mare de a dezvolta maladii cardiace [128], pierderea suportului osos parodontal este asociată cu ateroscleroza vaselor carotide și coronariene [122, 130], pierderea osoasă cu fiecare 20% conduce la creșterea cu 40% a incidenței maladiilor cardiovasculare [72].

Prezența dereglărilor în sistemul cardiovascular la pacienții cu parodontită cronică și edentație reduce eficiența tratamentului [280, 292]. În acest aspect, studierea mecanismelor de interacțiune a sistemului cardiovascular cu procesele cronice parodontale va crea noi posibilități de tratament complex. Pentru optimizarea și eficientizarea tratamentului complex al parodontitei cronice se impune asocierea tratamentului stomatologic cu aplicarea remediilor cu spectru larg de acțiune (substanțe biologice active, adaptogeni etc.), capabile să acționeze asupra factorilor patogeni bacterieni, toxici, metabolici, imuni etc. Progresarea și extinderea degradării tisulare la pacienții cu parodontită cronică conduc la modificări metabolice semnificative – parodontul devine un rezervor de substanțe toxice în continuă înnoire (endotoxine, exotoxine, citokine etc.) [294]. Țesutul parodontal și regiunile atrofice ale osului sunt surse de mediatori inflamatori de tip endocrin (*endocrine-like*) [231, 294]. Optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice în baza indicilor metabolici ar constitui o etapă nouă în stomatologia modernă.

În secolul trecut, Hill Tatum a propus intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal [285]. Ulterior, tratamentul chirurgical al pacientului edentat a fost perfecționat continuu [47]. Aplicarea practică a materialelor pentru plastie osoasă se bazează pe procesul de regenerare tisulară prin mecanisme de osteogeneză, osteoinducție și osteoconducție [206]. În acest aspect sunt elaborate diferite compoziții capabile nu numai să inițieze procesele de regenerare tisulară, dar și să creeze condiții optime pentru inserarea implanturilor. Prezintă interes asocierea la compoziția materialelor osteoplastice a substanțelor biologice active cu acțiune sanogenă nu numai locală, dar și generală [12, 35, 46, 51]. Optimizarea tratamentului va crea condițiile morfofuncționale necesare pentru reabilitarea ocluziei [43].

Ipoteza de lucru

Optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice, edentației parțiale și celei totale se bazează pe diagnosticul multidisciplinar, cu acțiune terapeutică complexă la nivelul sistemului stomatognat (1), stării generale a organismului (2), dereglărilor metabolice asociate cu procesele

patologice parodontale (3), organelor parodontită-țintă (4).

Scopul studiului. Optimizarea tratamentului complex, în asociere cu BioR[®], al gingivitei și parodontitei cronice generalizate, al edentației parțiale și totale, în baza studiului multidisciplinar.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea proceselor ischemice preclinice în miocard la pacienții cu parodontită cronică generalizată și edentație sub influența tratamentului complex.

2. Studiarea corelației grosimii membranei Schneider, indentației cu gravitatea parodontitei cronice generalizate; a indicilor cantitativi ai osului rezidual subantral/os augmentat cu grosimea membranei Schneider în diferite perioade ale intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal.

3. Evaluarea tratamentului complex al gingivitei și al parodontitei cronice generalizate, indicilor metabolici (*in vivo*), în țesutul hepatic și cel cardiac (*in vitro*) sub acțiunea preparatului BioR[®].

4. Analiza influenței BioR[®]-ului asupra proceselor de osteoregenerare/osteointegrare la animale cu modelarea defectelor mandibulare.

5. Studiarea rolului BioR[®]-ului în optimizarea intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal și a metodelor de reabilitare a ocluziei la pacienții edentați.

Metodologia cercetării științifice s-a bazat pe teoriile și conceptele moderne:

- principiile de cercetare multidisciplinară în stomatologie [12, 38, 42, 47, 49];
- concepte ale medicinei parodontale și implanto-protetice moderne [192, 206, 308];
- conceptele de osteogeneză, osteoinducție și osteoconducție [206];
- conceptul *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominanta canină* privind diagnosticul și reabilitarea ocluziei [268];
- conceptul acțiunii modulatorie ale substanțelor biologice active [335, 372].

Noutatea și originalitatea științifică

• A fost demonstrată existența anumitor interconexiuni patologice între gradul de indentație (proeminare) în sinusul maxilar, gravitatea parodontitei cronice generalizate și modificările cantitative (grosimea) ale membranei Schneider.

• În premieră a fost demonstrat că la pacienții cu parodontită cronică generalizată și edentații acțiunea sanogenă a preparatului BioR[®], la nivelele clinic, funcțional, morfologic, metabolic, se manifestă în funcție de gravitatea procesului patologic și căile de administrare a preparatului (spray, intragingival, intramuscular).

• În baza studiilor clinice *in vivo* și experimentale *in vitro* au fost evidențiate și sistematizate

particularitățile de acțiune a preparatului BioR® la nivel metabolic: acțiune antioxidantă, antiradicalică, membranostabilizantă, lizozomotropă, de menținere a echilibrului proteaze/antiproteaze și a metabolismului mineral-osos.

- În premieră a fost argumentat conceptul *parodontită–organ–țintă (cord)*, ce reflectă manifestările clinice și preclinice, conexiunile patogene bidirecționale/multidirecționale bacteriene, toxice, neurogene, metabolic-umorale dintre procesul patologic parodontal și dereglările ischemice în miocard.

- Pe cale experimentală la animale, în premieră a fost demonstrată optimizarea proceselor de osteoregenerare și osteointegrare a defectelor osoase mandibulare, sub influența materialelor bioplastice în asociere cu preparatul BioR®.

- A fost elaborată și brevetată compoziția materialului de grefare osoasă cu includerea BioR®-ului, care a ameliorat rezultatele intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal și a diminuat complicațiile posibile.

- Pentru prima dată au fost evidențiate particularitățile de modificare a membranei Schneider în corelație cu indicii de osteodensitate și procesele de resorbție osoasă după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal.

- A fost elaborată și brevetată optimizarea procesului de reabilitare funcțional-estetică a ocluziei, cu restabilirea personalizată a parametrilor ocluzali și celor mandibulocranieni la pacienții cu edentație parțială sau totală, în funcție de rezultatele diagnosticului funcțional al sistemului stomatognat.

- În premieră, a fost elaborat conceptul *parodontită–organ–țintă* referitor la optimizarea tratamentului parodontitei cronice generalizate și a edentației, în baza diagnosticului multidisciplinar și tratamentului complex, la nivelul sistemului stomatognat, stării generale a organismului, metabolismului și activității organelor-țintă.

Rezultatele principiale noi pentru știință și practică obținute țin de optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate, edentației parțiale și totale, în baza acțiunii terapeutice complexe și concomitente asupra sistemului stomatognat, stării generale a organismului, metabolismului și activității organelor parodontită-țintă.

Semnificația teoretică

S-au extins cunoștințele teoretice referitor la influența gradului și lateralității indentației (rădăcini dentare proeminate în sinusul maxilar) asupra modificărilor cantitative ale membranei Schneider în corelație cu gradul de manifestare a parodontitei cronice generalizate.

În rezultatul abordării multidisciplinare a problemei parodontitei cronice generalizate și

edentației, au fost obținute cunoștințe conceptuale noi privind evoluția parodontitelor cronice cu implicarea în procesul patologic a cordului (deregări ischemice preclinice). În baza acestor studii, a fost elaborat conceptul *parodontita–organ–țintă (cord)*, ce reflectă diferite manifestări clinice și preclinice. Aceste rezultate creează suportul teoretic pentru o abordare multidisciplinară, în aspect de diagnostic și terapeutic al pacientului cu parodontită cronică generalizată și edentație.

Preparatul BioR® prezintă o semnificație teoretică importantă în diminuarea proceselor inflamatorii, în optimizarea proceselor metabolice și de osteogeneză, cu sporirea potențialului celular cardioprotector și hepatoprotector.

Au o importanță teoretică semnificativă rezultatele obținute referitor la dinamica cantitativă (grosimea) a membranei Schneider, în funcție de osteodensitatea osului rezidual subantral și activitatea proceselor de resorbție osoasă, după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal. Au fost confirmate clinic datele experimentale [183, 274] referitor la rolul membranei Schneider în procesele de osteogeneză, ceea ce extinde viziunile teoretice existente, care explică potențialul osteogen al structurilor sistemului stomatognat.

Valoarea aplicativă a lucrării

- Analiza particularităților cantitative (grosimea) ale membranei Schneider la pacienții cu parodontită cronică generalizată și edentație creează posibilitatea de a evidenția sinuzitele preclinice, acutizarea proceselor sinuzale cronice și aprecierea eficienței tratamentului aplicat.

- Eficiența tratamentului complex al gingivitei și parodontitei cronice generalizate crește esențial la administrarea diferențiată a preparatului BioR® (spray, intragingival, intramuscular), în funcție de gravitatea maladiei, deregările metabolice sistemice și starea funcțională a organelor–țintă (cord).

- Depistarea la pacienții cu parodontită cronică a manifestărilor preclinice ischemice în miocard impune realizarea managementului multidisciplinar (stomatologie, cardiologie).

- Optimizarea tratamentului parodontitei cronice se bazează pe identificarea agenților bacterieni, în special în cazurile rezistente la tratament, pe diagnosticul deregărilor sistemului stomatognat, în corelație cu starea generală a organismului, evidențierea deregărilor umoral-metabolice, prezența/absența deregărilor ischemice în miocard.

- Asocierea preparatului BioR® în structura compoziției preparatelor bioplastice, în procesul de elevare a planșeului sinuzal, sporește eficiența tratamentului, contribuie la osteointegrarea implanturilor dentare, reduce complicațiile intraoperatorii și postoperatorii.

- În procesul monitorizării pacienților supuși intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, se va acorda o atenție deosebită proceselor de osteoresorbție și modificărilor cantitative

(grosimea) ale membranei sinuzale, pentru a evita complicațiile postoperatorii timpurii și tardive.

- Reabilitarea optimă a ocluziei, optimizarea parametrilor funcționali ocluzali și mandibulocranieni la pacienții cu edentație parțială sau totală se realizează după restabilirea integrității structurale a sistemului stomatognat, aplicarea programelor de diagnostic specifice și a metodelor de corecție a ocluziei în baza conceptului *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominantă canină*.

Rezultatele principale înaintate spre susținere:

- Polimorfismul dereglărilor la pacienții cu parodontită cronică generalizată și edentație corelează cu procesele de destrucție a suportului dentoparodontal, atrofia procesului alveolar, gradul și lateralitatea indentației în sinusul maxilar.

- Parodontita cronică generalizată, edentația parțială și cea totală pot fi asociate cu anumite modificări cantitative ale membranei Schneider.

- Parodontita cronică generalizată se manifestă prin particularități ale dereglărilor metabolice la nivelele sistemic, hepatic și cardiac.

- Agravarea parodontitei cronice generalizate se poate asocia cu apariția dereglărilor preclinice ischemice în miocard.

- În cronicizarea procesului parodontal se formează un sistem patologic cu manifestări clinice și preclinice: *parodontită–organ–țintă (cord)*, cu căi specifice multidirecționale de interacțiune.

- La pacienții cu parodontită cronică generalizată, preparatul BioR® manifestă anumite particularități terapeutice, în funcție de calea de administrare (spray, intragingival, intramuscular).

- Asocierea preparatului BioR® în compoziția materialelor bioplastice intensifică procesele de osteoregenerare și osteointegrare după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal.

- Reabilitarea funcțional-estetică a ocluziei, cu restabilirea valorilor parametrilor ocluzali și mandibulocranieni la pacienții cu edentație parțială sau totală, se află în corelație cu restabilirea integrității structurale a sistemului stomatognat, cu rezultatele diagnosticului funcțional specific și metodele de corecție aplicate.

- Optimizarea tratamentului parodontitelor cronice generalizate și al edentației se realizează conform programului personalizat, prin acțiunea concomitentă asupra sistemului stomatognat, stării generale a organismului, metabolismului și organului-țintă (*parodontită–organ–țintă (cord)*).

Implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele investigațiilor realizate au fost implementate în Clinica Universitară ”Neuronova”, Chișinău (act nr. 215, 15.02.2014); în procesul didactic la Catedra FECMF a IP

USMF „Nicolae Testemițanu”, (act nr. 31, 31.07.2011); la Catedra de otorinolaringologie a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, (act nr. 697, 30.11.2013); la Catedra de medicină alternativă și complementară a IP USMF „Nicolae Testemițanu”, (act nr. 51, 28.12.2014); la clinica stomatologică „Omnident” SRL, Chișinău (act nr. 21, 30.09.2012).

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele și concluziile principale obținute la tema tezei au fost comunicate și discutate în cadrul a 55 de reuniuni științifice naționale și internaționale.

Congrese: 1st International Congress of General and Oro-Maxillo-Facial Rehabilitation „Actualities in dental medicine, classic and modern” (Istanbul, 2015); 20th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS) „New interdisciplinary approaches in oral and general rehabilitation. Jubilee edition” (București, 2015); „Reabilitarea ocluzală a pacienților cu disfuncții musculo-articulare prin aplicarea tehnologiilor digitale moderne”, al XVIII-lea Congres Internațional al Uniunii Naționale a Asociațiilor Stomatologice (București, 2014); al XVII-lea Congres Național al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova (Chișinău, 2014); Congresul XI al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova (Chișinău, 2001); Congresul XII al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova (Chișinău, 2003); Congresul XIV al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova (Chișinău, 2008).

Conferințe și simpozioane internaționale: simpozioane internaționale de la Poltava, Ucraina (2005, 2012, 2013); Zilele francofone medicale dentare. Edițiile: XV, XVI, XVII, XVIII a Zilelor Facultății de Medicină Dentară (2011–2014), Iași, România; DentArt, Poltava, Ucraina: „Показания к прямой реставрации зубов”, „Прямая реставрация или не прямая? Верное решение” (2005), „Функциональная диагностика – основа направленной терапии” (2011), „Жевательный орган: состояние, диагностика, реабилитация”, (2012), „Микрохирургия пародонта” (2013); „Dental Therapeutic Restorative Treatment”, Lucrările Săptămânii XXVII a Uniunii Medicale Balcanice (2002); „The confections of the bridge manufacture using the implantable supports”, Balkan Medical Union (Chișinău, 2009); „Osteoplastic materials”, New techniques and products (Suzhou, China, 2008); „Osteoplastic Materials”, IV International Warsaw Invention Show (2010); „Periodontitis-heart-target concept in the modern paradigm of periodontology” – 20th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS) – New Interdisciplinary approaches in oral and general rehabilitation (2015).

Seminare științifico-practice internaționale: „Endodonția” (Moscova, 2004); „Funcțiile și disfuncțiile articulației temporomandibulare” (Moscova, 2012); „Tratamentul interdisciplinar în stomatologie” (Moscova, 2013).

Conferințe științifice și simpozioane la expoziții internaționale: „Method of treatment of the paradont”, Experience Inpex Invention (Pittsburgh, SUA, 2005); Salon international des inventions des techniques et produits nouveaux, Geneve: „Methode de traitement du periodont” (2005); Materiaux d'osteoplastie (2006); ”Application of BioR® in stomatology” (2010); „Gel for treatment of periodontium affections” (2012); „Modern method of dental implant occlusion” (2013); „Method of prosthetic treatment for temporo-mandibular dysfunctions, to diagnose the state of occlusion” (2014); „Combined method for fixing dentures by using implanted supports” (2014); „Therapeutic-prophylactic toothpaste”, European Exhibition of creativity and innovation (Iași, 2009); Innova, Brussels: „Remedy for treatment of parodontium affections” (2011); „Modern method in treatment of dental implant occlusion” (2013).

Conferințe științifice naționale: Conferințele anuale ale colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu” (2003–2013); conferințe în cadrul expozițiilor MoldExpo, MoldDent (Chișinău, 2008–2014).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Catedrei de Chirurgie OMF, implantologie orală și stomatologie terapeutică ”Arsenie Guțan”, IP USMF ”Nicolae Testemițanu” din 11.06.2014 (proces verbal nr. 6); Comisia de doctorat, departamentul implantologie, restaurări amovibile, tehnologie, UMF ”Gr. Popa” Iași, din 27.04.2015 (proces verbal nr. 4); ședința Seminarului științific de profil „Stomatologie”, din 20.05.2015 (proces verbal nr. 2).

Publicații la tema tezei. În baza materialelor tezei au fost publicate 53 de lucrări științifice, inclusiv o monografie, 2 ghiduri metodice, 25 articole în reviste recenzate la nivel național, 3 articole în reviste de nivel internațional, dintre care 1 articol în revistă cu impact factor – 2.18, 25 articole în culegeri naționale, 10 teze ale comunicărilor științifice naționale și internaționale, 11 brevete de invenție, o îndrumare metodică.

Cuvinte cheie: gingivită, parodontită, edentație, diagnostic, tratament complex, optimizare, dereglări preclinice, indicele miocardului.

Sumarul compartimentelor tezei

Teza este expusă pe 200 pagini de text imprimat, include: introducere, 6 capitole, concluzii, recomandări, este ilustrată cu 58 figuri și 48 tabele, bibliografie cu 375 referințe, adnotări în limbile română, engleză, rusă, 2 anexe.

În *Introducere* se argumentează actualitatea studiului, ipoteza de lucru, scopul și obiectivele cercetării, noutatea și originalitatea științifică, semnificația teoretică, problema științifică soluționată în teză, valoarea aplicativă a lucrării, postulatele de bază înaintate spre susținere, implementarea rezultatelor științifice, aprobarea rezultatelor.

În capitolul I (*revista literaturii*) este analizată etiopatogenia afecțiunilor parodontale în aspectul interacțiunii sistemelor stomatognat-extrastomatognat. Sunt analizate particularitățile agenților bacterieni și factorii susceptibilității gazdei în aspectul medicinei parodontale moderne. Sunt expuse căile de interacțiune între parodontul afectat și organele nonorale, cu accent asupra afecțiunilor cardiovasculare (deregările ischemice în miocard, ateroscleroza etc.). Sunt analizate interrelațiile parodontitei cronice cu factorii metabolici, imunologici, bacterieni, genetici etc. Este expusă sistematizarea factorilor de risc comuni a parodontitei cronice și a afecțiunilor cardiovasculare. Un compartiment important este dedicat diagnosticului și tratamentului conservativ/chirurgical al afecțiunilor parodontale cronice. Prin prisma datelor moderne sunt analizate diagnosticul și tratamentul implanto-protetic al edentației, factorii care influențează procesul de osteoregenerare. Conform datelor literaturii moderne, sunt expuși factorii care influențează procesele de osteoresorbție, osteoregenerare și osteointegrare. Capitolul se încheie cu expunerea ipotezei de lucru referitor la optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice, edentației parțiale sau totale.

În capitolul II – *Material și metode* – sunt descrise metodele și metodologiile de cercetare, metodele de analiză statistică a rezultatelor obținute. Acest capitol cuprinde caracteristica generală a studiului, care a inclus cercetări experimentale pe animale și clinico-terapeutice. Design-ul general al investigațiilor experimentale pe animale și al studiului clinico-terapeutic la pacienții cu gingivită, parodontită cronică generalizată și edentație, a fost algoritmat conform scopului și obiectivelor formulate în cercetare. De rând cu metodele tradiționale stomatologice (anamneza, manifestările clinice, examenul radiologic etc.), au fost aplicate metode noi de investigație (*ECG dispersion mapping*). Sunt expuse metodele de studiere a particularităților metabolismului sistemic (*in vivo*) în țesutul hepatic și cel cardiac (*in vitro*). Sunt expuse diferite variante de tratament conservativ și chirurgical, aplicate în studiu. Pentru prelucrarea statistică au fost folosite fișe speciale cu acumularea datelor, procesate computerizat prin intermediul soft-urilor Microsoft Excel, Epilinfo și Social Sciences for Windows v.20.

În capitolul III – *Diagnosticul și tratamentul complex la pacienții cu gingivită și parodontită cronică generalizată* – sunt prezentate rezultatele corelației manifestărilor clinice ale parodontitei cronice, indentației cu modificările cantitative ale membranei Schneider. Sunt expuse rezultatele privind frecvența indentației uni- și bilaterale în corelație cu gravitatea parodontitei cronice generalizate. Pentru prima dată au fost sistematizate datele care demonstrează corelația gradului de indentație a premolarului II, molarilor I, II și III cu gravitatea parodontitei cronice generalizate și grosimea membranei Schneider. Este analizat detaliat dinamica manifestărilor clinice la pacienți cu gingivită și parodontită cronică generalizată, sub influența tratamentului complex cu

administrarea BioR®-ului. Se analizează valoarea indicilor noi – indicele integral parodontal (IIP) și indicele E₅₀ (timpul de înjumătățire a gravității parodontitei cronice) pentru monitorizarea în dinamică a gravității parodontitei cronice și eficienței tratamentului. Este demonstrată eficiența preparatului biologic activ BioR® în tratamentul complex al gingivitelor și parodontitelor cronice generalizate, în funcție de gravitatea maladiei, asocierea dereglărilor ischemice preclinice în miocard și calea de administrare a preparatului (spray bucofaringian, intragingival, intramuscular). Un compartiment important este descrierea manifestărilor clinice ale parodontitei cronice generalizate în corelație cu procesele ischemice preclinice în miocard. În premieră au fost descrise particularitățile probei masticatoare și procedurii de igienizare orală profesională în aspectul evidențierii dereglărilor ischemice preclinice în miocard și s-a stabilit valoarea diagnostică a acestor probe.

În capitolul IV (*Particularitățile proceselor metabolice sub influența utilizării preparatului BioR®*), informația este prezentată în trei compartimente: dinamica indicilor metabolici sub influența tratamentului cu administrarea intragingivală și intramusculară a preparatului BioR®; dinamica proceselor metabolice în țesutul hepatic și cel cardiac, în condiții experimentale pe animale (șobolani albi). Sunt analizați indicii metabolici ce reflectă acțiunea antioxidantă, antiradicalică, membranostabilizantă, lizozomotropă. Este argumentată sporirea potențialului celular cardioprotector și hepatoprotector, efectul BioR®-ului la nivel metabolic, având preponderent acțiune modulatorie.

În capitolul V – *Reabilitarea morfofuncțională a sistemului stomatognat la pacienții edentați (studiu clinico-experimental)* – sunt prezentate și analizate modele experimentale de osteoplastie, cu aplicarea materialelor bioplastice în asociere cu preparatul BioR®. S-a demonstrat că în procesul de osteoplastie experimentală, asocierea Bio-Oss-ului cu preparatul BioR® favorizează procesele de osteoinducție și osteoconducție, micșorează reacțiile antigenice și resorbția excesivă osoasă în zonele de intervenție. Un compartiment separat îl ocupă analiza corelațiilor indicilor cantitativi ai membranei Schneider și ai osului alveolar, sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal. În premieră s-a demonstrat că grosimea membranei Schneider, în limitele normei preoperatoriu, crește pronunțat în perioada postoperatorie, cu tendințe de restabilire în primele 6 luni postoperatorii; grosimea patologică a membranei preoperatoriu, nu se modifică esențial sub influența intervenției de elevare a planșeului sinuzal; valorile resorbției osoase mai mari sunt asociate cu diminuarea mai pronunțată a grosimii membranei Schneider. Este relevată optimizarea tratamentului edentației prin elevarea planșeului sinuzal, aplicarea diferitor compoziții din materiale de grefare osoasă, în asociere cu BioR®. S-a demonstrat că asocierea BioR®-ului în structura compoziției materialelor de grefare pentru elevarea planșeului sinuzal duce la reducerea

proceselor de resorbție excesivă a osului alveolar în perioada de osteointegrare, micșorează complicațiile inflamatoare, hemoragiile intra- și postoperatorii, intensitatea durerii în zona intervenției. Se propune clasificarea complicațiilor conform frecvenței de apariție la pacienții cu edentații sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinusal. Sunt expuse metodele moderne versus metodele tradiționale de reabilitare a ocluziei la pacienții cu edentație. S-a demonstrat că eficiența reabilitării morfofuncționale a sistemului stomatognat și reducerea dereglărilor ischemice în miocard la pacienții cu edentații și dereglări ale ocluziei cresc în ordinea aplicării metodelor *convențională–conformativă–reorganizată*.

În *Sinteza rezultatelor obținute*, este descris sistemul patologic *parodontită–organ–țintă (cord)*, structura și căile patogene/sanogene de interacțiune. De rând cu datele din literatură, sunt sistematizate rezultatele proprii, care confirmă rolul cordului în calitate de organ parodontită–țintă. Sunt analizate căile de interacțiune în sistemul patologic *parodontită–organ–țintă (cord)*: în baza factorului infecțios (bacteremia); neurogenă; umoral-metabolică și a factorilor toxici; în baza determinismului genetic. Un compartiment aparte îl constituie sinteza rezultatelor obținute referitor la optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate și al edentației. S-a demonstrat că optimizarea diagnosticului și tratamentului complex include acțiuni în mai multe direcții: sistemul stomatognat; starea generală a organismului; metabolismul (sistemic, hepatic etc.); *parodontită–organ–țintă*. Este analizată, multilateral acțiunea sanogenă a preparatului BioR[®], cu evidențierea efectelor modulatorie. Este propus algoritmul managementului multidisciplinar al pacienților cu parodontită cronică generalizată și edentație, în viziunea conceptului *parodontită–organ–țintă (cord)*.

Teza este finalizată cu 9 concluzii și 10 recomandări practice.

1. MEDICINA PARODONTALĂ ȘI IMPLANTO-PROTETICĂ: ASPECTE TEORETICE ȘI PRACTICE (revista literaturii)

1.1. Etiologia și patogenia afecțiunilor parodontale (interacțiunea sistemelor stomatognat-extrastomatognate)

Parodontita cronică reprezintă o afecțiune complexă de origine microbiană, cu evoluție lentă sau agresivă, care morfologic se caracterizează prin distrugerea elementelor de suport dentoparodontal, apariția pungilor parodontale și mobilității dentare [192]. Se prognozează că, în anul 2030, numărul persoanelor cu parodontită cronică în SUA va ajunge la 71 milioane (fiecare a 5-a persoană). Parodontita cronică severă afectează în jur de 35% din populația SUA [90, 217], afecțiunea se manifestă mai frecvent și mai pronunțat la persoane cu vârstă trecută de 50 de ani [290]. Maladiile parodontale prezintă semne distructive ale gingiei și ale suportului dentoparodontal, care se dezvoltă prin procese inflamatoare, induse de biofilmul microbial, principiu enunțat de către Loe și colab. [194]. Inflamația nu se limitează doar la țesuturile parodontale, bacteriile și mediatorii inflamatori pot să pătrundă în circuitul sangvin și să disemineze sistemic, având un impact semnificativ asupra inflamației sistemice [294]. Maladia parodontală nu întotdeauna apare la persoane cu igienă deficitară, care sunt gazde a diverși patogeni parodontali (*gazdă susceptibilă*) [192]. Actualmente, determinanții susceptibilității față de maladia parodontală distructivă nu sunt clar definiți.

Teoria "focarului infecțios", care a fost promovată în secolul XIX și începutul secolului XX, stipula că *focarele* de sepsis sunt responsabile de inițierea și progresarea unei varietăți mari de boli inflamatoare [254]. Actualizările recente, în cadrul clasificării și identificării microorganismelor orale, au dus la o apreciere mai realistă a importanței focarului oral de infecție. În prezent se studiază profund și multidisciplinar relația dintre afecțiunea parodontală și starea generală de sănătate. A apărut noțiunea de "medicină parodontală", care se referă la relația multiplă și complexă dintre afecțiunile parodontale și starea generală de sănătate. Unul din postulatele de bază este că infecția parodontală, prezentă ca inflamație cronică, duce la manifestări nocive la nivel sistemic.

Încă în 1891, Miller W.D. a descris cavitatea orală drept *focarul de infecție* prin care bacteriile și produșii lor intră în părțile adiacente corpului uman sau la distanță de acesta [39]. În 1900, Hunter W. folosește termenul de "sepsis oral", pe care îl consideră drept cauză a unor infecții și maladii (endocardita, meningita etc.).

Câteva specii bacteriene, recunoscute ca fiind asociate cauzal cu parodontita, o simplă colonizare a nișei subgingivale de către aceste specii nu este însă suficientă pentru apariția maladiei

[116]. Printre cei mai frecvenți patogeni parodontali întâlniți sunt 3 specii microaerofile (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus* și *Eikenella corrodens*), precum și 7 specii anaerobe (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium* și spirochetele). Socransky et al. [271] divizează patogenii în două grupe de microorganisme: complexul roșu și cel oranj. Complexul roșu conține trei specii înrudite: *T. forsythia*, *P. gingivalis* și *T. denticola*. El se consideră a fi cel ce cauzează hemoragia la sondare și creșterea pungilor parodontale. Complexul oranj include subspeciile *F. nucleatum/periodonticum*, *F. nuc. vincentii*, *F. nuc. polymorphum*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *C. rectus*, *C. gracilis*, *C. showae*, *Eubacterium nodatum* și *Streptococcus constellatus*, observându-se că precedă colonizării de către complexul roșu. Autorii evidențiază și alte complexe (galben, verde, violet, albastru) cu diferite funcții în dezvoltarea procesului patologic (Fig. 1.1). În prezent, este acceptat rolul principal și determinant al factorului microbial (cauză), ceilalți fiind factori favorizanți sau predispozanți (factori de risc). Datele OMS, de asemenea confirmă placa microbială drept cauză primară a afecțiunilor parodontale [18].

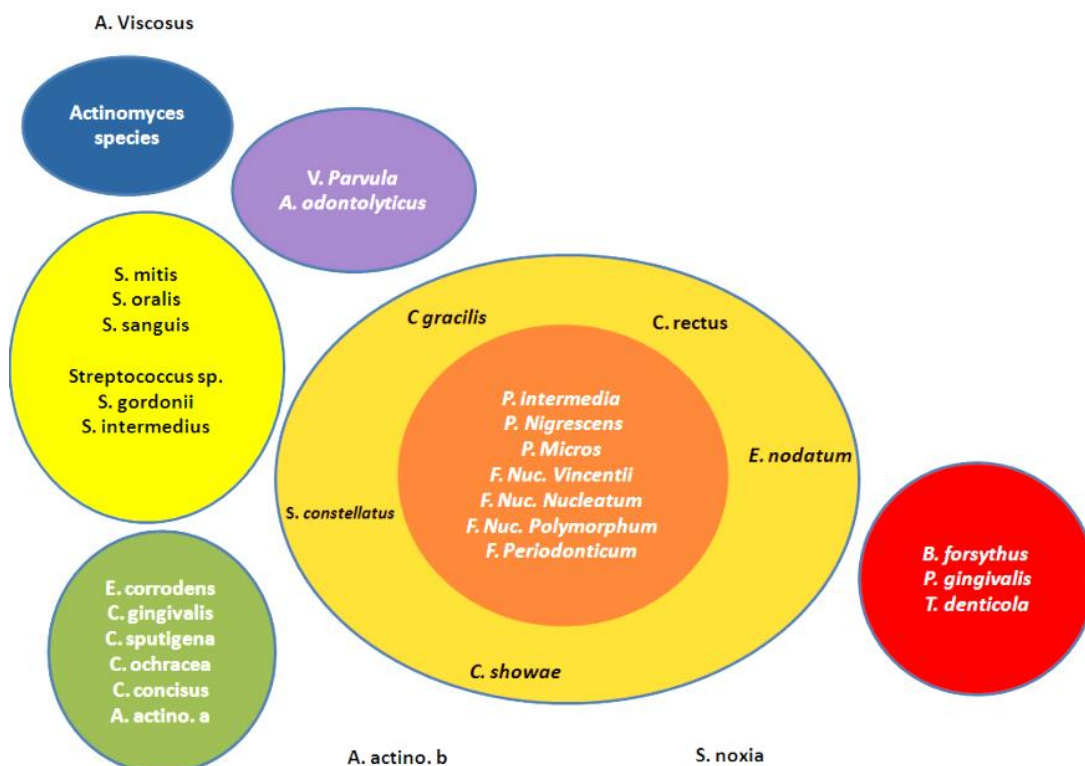


Fig. 1.1. Complexe microbiene subgingivale [268]

Infecția endodontică și cea parodontală la oameni sunt asociate cu microflore complexe, în care au fost descoperite aproximativ 200 specii în parodontita apicală și mai mult de 500 de specii

în parodontita marginală [113, 201]. Nesse a descris o tehnică de calculare a cantității de țesut parodontal inflammat (*Periodontal Inflamed Surface Area*, PISA) întru aprecierea sarcinii inflamatoare prezentate de parodontită [208].

În parodontită infecția nu este limitată doar la gingie sau la cavitatea orală. Infecțiile nonorale, cauzate de patogeni orali, au fost pentru prima dată descrise acum câteva decenii și includ, printre altele, endocardita, infecțiile pulmonare, abcesele hepatice și cerebrale [112, 202]. Bacteriile orale, diseminate din leziunile parodontale, mucozale sau endodontice, pot supraviețui în circuitul sangvin și pot să adere la alte structuri nonorale – locul de minimă rezistență (*locus minoris resistentiae*).

Bacteriile parodontale au fost depistate în ateroamele carotide și în alte vase sangvine [136], dar rolul acestor identificări în patogeniza maladii vasculare rămâne neclar. Este posibil că aceste bacterii cauzează distrucția tisulară sau inițiază inflamația. Într-o serie de experimente pe șoareci, Deshpande ș.a., [121] după administrarea orală de *Porphyromonas gingivalis*, a identificat aceste bacterii în fâșiile lipidice din aortă.

Microorganismele ce obțin acces la circuitul sangvin sunt, de obicei, eliminate de sistemul reticuloendotelial în câteva minute (bacteremia tranzitorie), fără a manifesta simptome clinice [189]. Bacteriile și antigenii bacterieni, care sunt sistematic dispersați, declanșează o inflamație sistemică semnificativă. Leucocitele, celulele endoteliale și hepatocitele răspund la factorii de virulență/bacterii prin secreția mediatorilor proinflamatori (citokine, chemokine, proteina C-reactivă). La o expunere îndelungată, antigenii reacționează cu anticorpii specifici circulanți și formează complexe imune, care ulterior amplifică inflamația în zonele de depunere [190]. De asemenea, mediatorii proinflamatori, precum IL-1 β , IL-6, TNF- α și PGE₂, produși la nivel local, în țesuturile gingivale inflamate, pot pătrunde în circulația sangvină și prezenta un impact sistemic, precum inducerea unei disfuncții endoteliale [59, 129]. Citokinele proinflamatoare, aflate în circuit, induc dereglări și maladii sistemice asociate cu parodontita.

Devine evident că anume cavitatea orală reprezintă zona de origine a răspândirii organismelor patogene în alte structuri și sisteme ale organismului. Bacteremia este amplificată prin procedee mecanice în timpul periajului dentar, masticației, examinării orale, tratamentului endodontic [243], detartrajului și surfasajului radicular [177]. În parodontita cronică, deja la o masticație ușoară se eliberează endotoxine bacteriene din cavitatea orală în circuitul sangvin, inducând producția citokinelor (TNF, IL-1 și PGE₂) [143]. În mai multe studii epidemiologice s-a stabilit că infecția orală, în special parodontita apicală și cea marginală, este factor de risc pentru maladiile sistemice [75]. Reyes L. et al. [241] evidențiază câteva căi principale de diseminare sistemică a bacteriilor în parodontita cronică: perturbarea barierelor fizice gingivale; dereglarea

mecanismelor de migrare transcelulară; perturbarea proceselor fagocitare. În cadrul maladiilor parodontale, epiteliul pungilor parodontale, ulcerat, inflammat, vulnerabil față de bacterii reprezintă o *poartă de intrare*.

În ultimul deceniu au fost publicate numeroase studii care indicau o relație pozitivă sau negativă între afecțiunile parodontale și maladiile sistemice (maladiile cardiovasculare, diabetul zaharat, greutatea scăzută la nașterea prematură, osteoporoza). Cercetătorii au lansat diferite ipoteze privitor la rolul biofilmului parodontal în patogenizarea acestor maladii sistemice [75, 139, 220, 294].

Mai multe mecanisme sau căi au fost propuse pentru explicarea asocierii dintre infecțiile orale și efectele secundare sistemice [108]: răspândirea metastatică a infecției din cavitatea orală, ca urmare a bacteremiei tranzitorii; efectele toxinelor microbiene orale circulante și inflamația metastatică cauzată de leziuni imunologice induse de microorganismele orale. Se evidențiază trei căi de interacțiune între parodontul afectat și organele nonorale (Fig. 1.2): *diseminarea sistemică a bacteriilor* (bacteremia); *inflamația sistemică* (interleukine etc.) și *endotoxemia* (bacteriile sunt înghițite și prin efecte nocive asupra tractului digestiv provoacă endotoxemia) [161]. Biofilmul parodontal ar putea afecta susceptibilitatea *gazdei* la maladiile sistemice prin trei căi: prin factorii de risc comuni; prin biofilmul subgingival, ce acționează ca rezervor de bacterii gram-negative, și prin intermediul parodontului, care acționează ca un rezervor de mediatori proinflamatori [112].

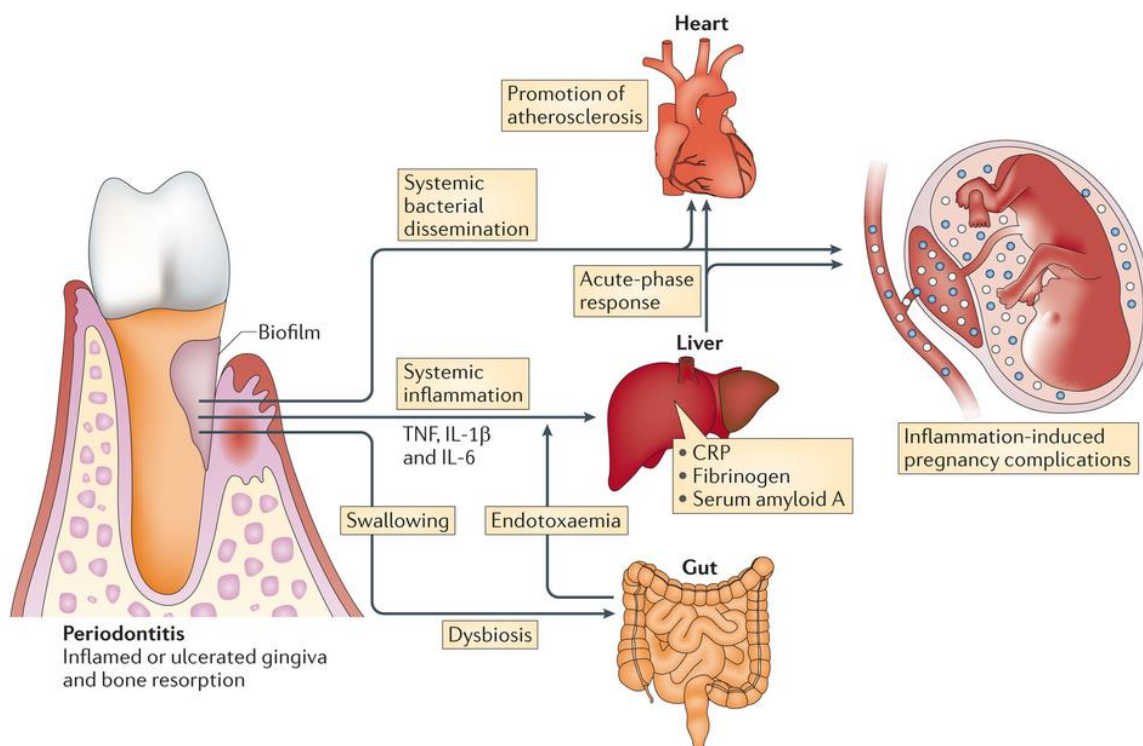


Fig. 1.2. Căile de interacțiune între parodontul afectat și organele nonorale [152]

La pacienții cu afecțiuni parodontale persistă aceiași factori de risc ca și la pacienții cu maladii cardiovasculare, printre care: vârsta; sexul (predominant bărbații); statutul socioeconomic vulnerabil; stresul și fumatul [71]. În același timp, o mare parte din pacienți cu afecțiuni parodontale, prezintă de asemenea și maladii cardiovasculare [193].

Raportul aprobat de Academia Americană de Parodontologie recomandă ”*Pacienții și prestatorii de servicii de sănătate trebuie să fie informați că intervențiile parodontale pot preveni debutul sau progresarea maladiilor induse de ateroscleroză*” [254]. Meurman ș.a. au raportat o creștere de 20% a riscului de boală cardiovasculară la pacienții cu afecțiuni parodontale [204]. Parodontita este asociată în 26% cazuri cu boala hipertensivă, în 10,6% – cu boala ischemică [327].

Riscul relativ pentru evenimente fatale al bolii cardiace coronariene, crește pentru bărbați și femei odată cu pierderea dinților [162]. Persoanele cu un număr mic de dinți raportați (≤ 10) prezentau un risc semnificativ mărit de boală cardiacă coronară, în comparație cu persoanele cu un număr mai mare de dinți prezenți (25 și mai mult). Indivizii cu o valoare a *numărului de dinți pierduți* mai mare decât mediana specifică vârstei prezintă un risc semnificativ sporit al deceselor, cauzate de infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral [56]. Aceste riscuri sporite au fost prezente atât la bărbați, cât și la femei, indiferent de *statutul de fumător*.

Parodontita cronică sporește nivelul concentrației sistemice a mediatorilor proinflamatori, care pot contribui la apariția bolilor cardiovasculare, iar tratamentul parodontal reduce acest nivel [223, 292].

Există dovezi privind existența unei relații directe între agenții microbieni parodontali (*Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*) și ateroscleroza preclinică, independent de proteina C-reactivă [122].

Pussinen ș.a. [236] au constatat că parodontita diminuează potența antiaterogenică a lipoproteinelor de densitate înaltă (*high density lipoprotein*), astfel sporind riscul apariției bolilor cardiovasculare. Experimentele pe *modele-animale* demonstrează că infecțiile specifice, cu patogeni parodontali pot accelera aterogeneza. Spre exemplu, șoarecii heterozigoți și homozigoți, cu deficit congenital de apolipoproteină-E, prezintă un nivel sporit al apariției aterosclerozei aortale la administrarea intravenoasă de *P. gingivalis* [99, 147, 189].

În cazul unui experiment efectuat pe porci normocolesterolemici, s-a observat declanșarea la aceștia a leziunilor coronare și aortale la aplicarea *P. gingivalis* [86]. Prin investigarea cu eșantionarea plăcilor ateromatoase carotide, Cairo ș.a. [94] au detectat ADN-ul *T. forsythia* în 79% din eșantioane, *F. nucleatum* – 63%, *P. intermedia* – 53%, *P. gingivalis* – 37% și *A. actinomycetemcomitans* – 5%.

Etiologic, aterogeneza poate fi provocată prin 2 căi la prezența cronică a bacteriilor parodontale: (1) invazie directă în peretele arterial [136] și (2) eliberare, ca răspuns la infecție, a mediatorilor proinflamatori sistemici, cu efecte aterogene [197]. Patogenii parodontali obișnuiți, precum *P. gingivalis*, aderă și invadează variate celule vasculare umane. Această bacterie poate invada celulele endoteliale cardiace și aortice [121], inducând proliferarea celulelor musculare netede, cu cauzarea destrucției și afectarea funcționalității vasomotoare a celulelor endoteliale [59, 106]. Infectarea celulelor endoteliale aortale cu *P. gingivalis* provoacă un răspuns procoagulator, cu un posibil rol vasculopatic [247].

S-au expus o serie de ipoteze referitor la mecanismele ce ar explica rolul patologic potențial al maladii parodontale în cadrul etiologiei bolilor cardiovasculare: mecanismele *directe* – bacteriile și produsele acestora, ce penetrează pereții vasculari (endoteliul), direct, prin intermediul circuitului sangvin afectează procesul de formare și/sau evoluția plăcii ateromatoase; mecanismele *indirecte* – prin intermediul cărora maladia parodontală poate afecta organele cardiovasculare, precum: colesterolul seric total și cel cu lipoproteine de densitate joasă; tensiunea arterială; metabolismul glucozei, agregarea trombocitelor etc.

Câteva studii observaționale au prezentat asocieri semnificative între afecțiunea parodontală și nivelul seric total al colesterolului [173]. Proteina *C-reactivă* persistă la disfuncția endotelială, iar nivelele sporite ale acesteia explică legătura dintre afecțiunile parodontale și bolile cardiovasculare [59, 163, 173]. La pacienții cu afecțiuni parodontale, cu nivele sporite plasmatiche ale TNF- α și ale fibrinogenului, există și o asociere a creșterii grosimii intima-media la nivelul arterei carotide [193].

Un mecanism adițional este prezentat în cadrul ipotezei "mimicrii moleculare" [262]. Aceasta se bazează pe importanța răspunsului imun în cadrul aterogenezei. Produsele bacteriene și/sau mediatorii proinflamatori pot induce faptul ca endoteliul, la rândul său, să producă factori de protecție a gazdei împotriva proteinelor bacteriene. Acest răspuns imun în cadrul plăcilor ateromatoase, poate exacerba inflamația deja prezentă, astfel promovând apariția, evoluția și stabilitatea acesteia.

În peste 60 de publicații au fost studiate și realizate aprecieri cantitative ale riscurilor din afecțiunile cardiace (maladia cardiacă coronariană, infarctul miocardic, sindromul coronar acut). Majoritatea acestor studii au prezentat asocieri semnificative între maladia parodontală și aceste afecțiuni [124]. Atunci când *P. gingivalis* este prezent la nivelul pungilor parodontale, există un risc de 2,8 ori mai mare de apariție a infarctului miocardic. S-a demonstrat că pierderea masei osoase cu 20% este asociată cu creșterea incidenței bolilor cardiovasculare cu 40% [72]. Noi descoperiri sugerează că, de fapt, pierderea dinților semnifică legătura dintre bolile

cardiovasculare și sănătatea orală. Elter ș.a. [128] concluzionează, în studiul său, că la persoanele edentate riscul de apariție a maladiilor cardiace coronariene este de 1,8 ori mai mare. La pierderea dinților, riscul relativ de apariție a maladiilor coronare cardiace constituia 1,36 pentru bărbați și 1,64 pentru femei [162]. Pierderea amplă a suportului osos parodontal a fost asociată cu ateroscleroza carotidă, independent de alți factori [122, 130]. Pierderea dinților a fost asociată cu probabilitatea sporită a deceselor în urma infarctului miocardic [56]. Grosimea medie a plăcii carotidiene a fost semnificativ mai mare la pacienții cu pierdere amplă a suportului osos parodontal ($\geq 50\%$) în comparație cu acei a căror pierdere a suportului osos parodontal era mai redusă ($< 50\%$) [130].

Sunt peste 1000 de cazuri clinice care asociază procedurile stomatologice sau afecțiunile dentare cu declanșarea endocarditei [125]. De asemenea, experimentele multiple pe modele-animale (șobolani, iepuri, câini) au arătat că bacteriile orale și chiar extracția dentară pot provoca endocardita [149]. Drangsholt [125] a studiat literatura publicată din 1930 până în 1996 și a concluzionat că incidența endocarditei infecțioase variază între 0,70 și 6,8 per 100 000 persoane-ani; 8% din toate cazurile de endocardită infecțioasă sunt asociate cu afecțiunea parodontală. Bacteremia timpurie/inițială poate *pregăti* suprafața endotelială a valvelor cardiace pe durata a mai multor ani și va promova îngroșarea primară a valvelor. Aceasta face ca valva să fie susceptibilă la aderarea ulterioară și colonizarea bacteriană. Bacteremia târzie poate dura de la câteva zile la câteva săptămâni și permite bacteriilor să adere, colonizând valva, rezultatul fiind o infecție fulminantă specifică.

Parodontul inflammat lansează citokine inflamatoare, lipopolizaharide bacteriene și bacterii în circulația sistemică, acestea inducând dezvoltarea aterosclerozei și afectând coagularea, funcția trombocitelor, sinteza prostaglandinelor, astfel contribuind la declanșarea unui accident vascular cerebral sau cardiac. Starea nesatisfăcătoare orală era întâlnită mai des la pacienți cu infarct cerebral decât la cei din grupul de control [241]. Alt studiu a arătat că patologiiile orale și dentare severe erau semnificativ asociate cu diagnoza de accident vascular cerebral [196]. Pacienții cu parodontită cronică severă au un risc de 4,3 ori mai mare de apariție a ictusului ischemic, în comparație cu persoanele fără afectarea parodontului sau cu manifestări ușoare ale afecțiunii parodontale [246].

Sindromul parodontal sever deseori coexistă cu diabetul zaharat. Diabetul este un factor de risc în afecțiunile parodontale. Legătura reciprocă dintre afecțiunea parodontală și statusul diabetic (predispunere/exacerbare) atrage o atenție sporită [98]. Este bine cunoscut faptul că diabeticii sunt mai susceptibili la apariția afecțiunilor parodontale decât nondiabeticii și severitatea parodontitei este asociată cu durata diabetului [286]. Prevenția și managementul afecțiunilor parodontale

trebuie să fie considerate ca parte integrantă a managementului diabetic. Mulți cercetători au observat corelații pozitive între calitatea controlului glicemic și pierderea atașamentului dentoparodontal [103].

Descoperirile epidemiologice privind asocierea afecțiunii parodontale și diabetului sunt susținute de datele studiilor experimentale, ce demonstrează efectele hiperglicemice ale câtorva citokine proinflamatoare, inclusiv IL-6 și TNF- α [278]. Studii recente au prezentat dovezi ce indică o relație adversă, bidirecțională între tipul I/II de diabet zaharat și afecțiunea parodontală [287]. Rezultatele sugerează că *E. corrodens*, *T. denticola*, *C. albicans* și *P. gingivalis* ar avea un rol important, dar nu întotdeauna dominant, în procesele parodontale la persoanele cu diabet zaharat tipurile I și II [305]. Îndată ce patogenii parodontali s-au stabilit în gazda diabetică, infecția parodontală poate agrava complicațiile microvasculare (retinopatie, nefropatie, neuropatie) și pot contribui la progresarea complicațiilor macrovasculare (maladia arterială coronariană, afecțiunea cerebrovasculară și afecțiunea vasculară periferică) [59].

Studii ulterioare au arătat că, în comparație cu pacienții nondiabetici, diabeticii de tip II vor avea pierderea atașamentului tisular de 2,8 ori mai des și pierderi de os apreciate radiografic de 3,4 ori mai mult decât în loturile de control normoglicemice. De asemenea, un studiu longitudinal, pe o perioadă de 2 ani, a demonstrat că pacienții diabetici au un risc sporit de pierdere a osului alveolar, în comparație cu nondiabeticii [286].

Boala parodontală este caracterizată atât prin absorbție osoasă, specifică pentru osul alveolar, cât și prin pierderea atașamentului dentoparodontal, semne apărute și în osteoporoză. Osteopenia orală și sistemică prezintă factori de risc comuni, precum vârsta [146], deficiența de estrogen și fumatul [166].

Multe cercetări au relevat o corelație pozitivă, semnificativă statistic, între afecțiunea parodontală și deficiența de estrogen [164]. Estrogenul, direct sau indirect, modulează citokinele care sunt reglatori importanți ai metabolismului osos și ai răspunsului inflamator al gazdei, cum ar fi IL-1 α , IL-1 β , TNF- α . Astfel, insuficiența de estrogen duce la sporirea numărului de osteoclaste, proces inițiat de citokine. Aceasta creează un dezechilibru în metabolismul osos, care duce la diminuarea densității osoase, minerale [216]. Unele citokine, precum IL-1 β , TNF- α , IL-6 și IL-8, au fost observate în țesutul gingival uman, cu nivel sporit, în concentrație capabilă să inducă resorbția osoasă [120, 144]. Într-un studiu realizat de Wactawski-Wende ș.a. [297] s-a determinat o asociere persistentă și consistentă între valoarea înălțimii crestei alveolare și osteoporoză.

Deși s-au obținut progrese semnificative în determinarea relației dintre afecțiunea parodontală și osteoporoză, mai sunt necesare studii ulterioare, care să clarifice această corelație.

Un alt aspect ține de faptul că afecțiunea parodontală este diagnosticată, în majoritatea cazurilor, la bărbați, iar osteoporoza – la femei.

Unii autori susțin că corelația dintre osteoporoză și afecțiunea parodontală ar fi ne semnificativă, dar aceasta nu împiedică ca osteoporoza să fie considerată un factor de risc în cadrul afecțiunilor parodontale la femei [164, 297].

Maladiile parodontale cronice sunt des depistate la pacienți cu maladii hepatice. Cavitățile orale reflectă disfuncția hepatică sub formă de icter al mucoasei, coagulopatie, peteșii, vulnerabilitate sporită la lezarea integrității mucoasei, gingivită, gingivoragie, cheilită, limbă netedă, xerostomie [148, 157]. Pacienții cu ciroză avansată prezintă o igienă orală deficitară, în special dacă deficitul hepatic este asociat cu abuzul de alcool.

Bagan ș.a. [68] au raportat înrăutățirea stării dentare la pacienți cu ciroză hepatică, similar datelor prezentate de alți autori, precum Novacek ș.a. [211]. S-a demonstrat o interacțiune bidirecțională a parodontitei cronice cu gradul de dislipidemie [169].

Un studiu realizat de Scannapieco ș.a. [254] a arătat că subiecții ce au valori medii ale indicelui igienei orale (OHI) sunt de 1,3 ori mai susceptibili de a dezvolta o maladie respiratorie, decât cei cu un OHI cu valoarea 0. În mod similar, subiecții cu valori OHI maxime sunt de 4,5 ori mai predispuși spre o maladie respiratorie cronică, decât cei cu valoarea 0 a OHI. Rezultatele au arătat că pacienții cu o pierdere a atașamentului parodontal în medie de 2,0 mm au un risc sporit de dezvoltare a maladiilor pulmonare cronice, față de cei care au o pierdere a atașamentului în medie <2,0 mm [254].

Microorganismele pot infecta tracturile respiratorii inferioare prin diferite căi: aspirația conținutului orofaringian; inhalarea aerosolilor infecțioși; răspândirea infecției din structurile învecinate [201] și răspândirea hematogenă extrapulmonară a infecției [67]. De obicei, pneumonia bacteriană rezultă din aspirarea florei orofaringiene în tractul respirator inferior.

Afecțiunea parodontală poate provoca nașterea prematură, avortul spontan ș.a. În timpul sarcinii, raportul speciilor bacteriene anaerobe gram-negative față de speciile aerobe crește în plăcile dentare în semestrul II [83, 251].

Studii de tip caz-control au demonstrat că, femeile care au nou-născuți cu greutate insuficientă, drept consecință a travaliului timpuriu sau a rupturii premature a membranelor amniotice, tind să prezinte afecțiuni parodontale mai severe decât mamele cu nou-născuți cu masă corporală în limitele normei [170]. Totodată, sarcina poate influența sănătatea gingivală. Schimbările hormonale în timpul sarcinii pot promova procese inflamatoare gingivale [194]. Acest tip de gingivită apare fără schimbări în nivelurile de placă dentară [251].

Contraceptivele orale pot de asemenea să producă schimbări în sănătatea gingivală.

Persoanele care folosesc contraceptive orale au nivel sporit de inflamație gingivală, însă un nivel relativ scăzut al plăcii dentare. Contraceptivele orale cauzează schimbări precum alterarea microvaselor și creșterea permeabilității gingivale [123].

Afecțiunea parodontală este agravată de câțiva factori de risc: fumatul; maladiile sistemice; medicamentele (steroizii); medicația antiepileptică; medicația în tratamentul oncologic; punțile dentare debordante; înghesuirile dentare; obturațiile nesatisfăcătoare; graviditatea; contraceptivele orale [196]. Factorii de risc asociați cu dezvoltarea maladiei parodontale includ factori locali, sistemici și genetici.

Stresul, anxietatea și depresia au fost documentate ca factori posibili ce contribuie la apariția parodontitei [226]. Persoanele supuse stresului excesiv tind să adopte unele obiceiuri care sunt dăunătoare pentru sănătatea orală, precum igiena orală neglijentă, intensificarea consumului de alcool, nicotină etc. Pierderea atașamentului tisular este asociat cu creșterea stresului legat de muncă și de starea financiară [245].

Fumatul este considerat principalul factor de risc pentru boala parodontală. Fumatul joacă un rol crucial în prevalența, incidența, severitatea, progresarea și răspunsul la tratament [166, 193, 210]. Fumatul și stresul sunt factori de risc pentru afecțiunile parodontale, deoarece cauzează vasoconstricția arteriolelor periferice și astfel reduc fluxul sangvin către țesutul gingival. Aceasta permite supraviețuirea anaerobilor în țesuturi și activarea collagenazelor latente [195].

Fumatul reprezintă un factor de risc major pentru dezvoltarea parodontitei cronice, chiar și pentru fumătorii pasivi. Fumătorii au o pierdere a osului alveolar de 6-7 ori mai mare decât nefumătorii [201]. Pacienții fumători cu parodontită cronică prezintă pierderea atașamentului tisular de 3-5 ori mai des decât cei nefumători [306].

Aspectele genetice ale afecțiunii parodontale sunt dificil de demonstrat. Primii care au demonstrat existența asocierii dintre parodontită și determinismul genetic a fost Michalowicz et al. [205, 160]. S-a demonstrat relația dintre un polimorfism specific al genotipului interleukinei-1 (IL-1) și expresia fenotipică a parodontitei. Gravitatea riscului pentru parodontită severă la persoanele cu genotip pozitiv (*periodontal susceptibility test* – PST) este estimat a fi de 6,8 ori mai mare, în comparație cu persoanele cu genotip negativ. Se estimează că circa 30% din populație ar prezenta acest marker genetic [39]. Însă, la persoanele cu genotip pozitiv există o predispoziție genetică pentru apariția parodontitei (factor genetic de risc).

Un aspect important patogenetic al parodontitei cronice și edentației este modificarea indicilor umorali metabolici în funcție de gravitatea maladiei și de eficacitatea tratamentului.

Componentele microbiene, mai ales lipopolizaharidele (LPS), activează macrofagii pentru sinteza și secreția unei varietăți de molecule proinflamatoare, inclusiv citokinele – interleukina-1

(IL-1) și α -factorul de necroză tumorală (TNF- α); prostaglandine, în special prostaglandina E₂ (PGE₂), și enzimele hidrolitice. În mod similar, substanțele bacteriene activează T-limfocitele pentru producerea IL-1 și limfotoxinei (LT) – o moleculă cu proprietăți similare ale TNF- α . Aceste citokine manifestă proprietăți puternice proinflamatoare și catabolice, având rolul-cheie în destrucția tisulară parodontală, prin intermediul enzimelor colagenolitice, cum ar fi metaloproteinazele matriciale (MMP) [144].

Pierderea atașamentului tisular duce la adâncirea sulcusului, creând astfel punga parodontală. Aceasta creează o nișă microbiană cu adâncimea între 4 și 12 mm, care poate conține 10⁷-10⁹ celule bacteriene [145]. Progresarea și extinderea degradării tisulare sunt determinate în mare parte de concentrațiile relative și *timpul de înjumătățire* a IL-1, TNF- α și a citokinelor asociate [144].

Afecțiunea parodontală a fost asociată cu creșterea semnificativă a nivelului proteinei C-reactive (30% mai mare), a nivelului activatorului tisular al plasminogenului (11% mai ridicat) și al colesterolului cu lipoproteine de densitate joasă (11% mai ridicat) [173]. Pacienții care au răspuns clinic la terapia parodontală prin reducerea adâncimii pungilor au prezentat o diminuare a concentrației serice a proteinei C-reactive de 4 ori mai des, în comparație cu pacienții cu răspuns insuficient la tratament. Elter ș.a. de asemenea au raportat diminuări ale biomarkerilor serici, precum și îmbunătățirea funcției endoteliale la 22 de pacienți cu parodontită cronică tratați prin dezinfecția completă a cavității bucale [129].

Unele bacterii gram-pozitive și gram-negative au proprietatea de a produce proteine difuzabile sau exotoxine. Exotoxinele au o acțiune specifică, fiind considerate unele dintre cele mai puternice și letale toxine cunoscute. Endotoxinele fac parte din membranele externe ale microorganismelor care se eliberează după moartea celulară [201]. Endotoxina este compusă dintr-o lipopolizaharidă; atunci când este introdusă în gazdă, va declanșa un număr mare de manifestări patologice [294].

Parodontul reprezintă un *rezervor de citokine* aflat în continuă înnoire, cu eliminare permanentă a substanțelor toxice în circulația sangvină, inducând și perpetuând efectele sistemice [112]. Citokinele proinflamatoare TNF- α , IL-1 β , γ -interferonul, precum și prostaglandina E₂ (PGE₂) ating concentrații tisulare înalte în parodontită [217].

Unul din factorii care favorizează răspândirea inflamației în țesuturile parodontale profunde, accelerând progresarea parodontitei, este încărcarea ocluzală excesivă. Traumatizarea ocluzală se poate defini ca „lezarea parodontului ca urmare a forțelor ocluzale care depășesc capacitatea reparatorie a atașamentului tisular”, adică o leziune ce apare din cauza că parodontul nu poate compensa nivelul sporit de stres la care este supus [117].

Traumatismul ocluzal poate apărea în conjuncție cu maladiile inflamatoare sau independent, însă în toate cazurile acesta poate accelera pierderea de atașament tisular la pacienții cu parodontită cronică [117]. Pentru determinarea diagnosticului traumatismului ocluzal, actualmente este formulată o regulă, cunoscută sub denumirea de *mobilitate plus...* [366]: *mobilitate + mărirea gradului de mobilitate/ + migrare progresivă/ + înclinarea progresivă a dinților/ + dereglarea funcției = traumatism ocluzal*.

Asocierea parodontitei și traumatismului ocluzal se caracterizează prin combinația simptomelor specifice pentru fiecare din aceste situații (fațete congruente pe dinți, resturi alimentare în spațiile interdentare, recesiuni gingivale asimetrice, sensibilitatea suprafețelor ocluzale, marginea gingivală festonată, dureri faciale neclare, eroziuni și defecte cuneiforme, înghesuiri dentare, excursie limitată sau liberă a mandibulei etc.) [366].

Corecția ocluziei în planul de tratament al maladiilor parodontale este esențială. Etapa de corecție ocluzală se face după eliminarea procesului inflamator [366].

Așadar, parodontita cronică reprezintă o problemă în sănătatea publică prin: declanșarea multor procese patologice în organism, agravarea maladiilor inflamatoare și metabolice, apariția dereglărilor sistemice, în special cardiovasculare etc. Parodontita cronică este o problemă majoră nu numai prin consecințele sale medicale, dar și prin cele socioeconomice.

1.2. Diagnosticul și tratamentul afecțiunilor parodontale cronice

Există diferite metode de diagnosticare a parodontitelor cronice. Screeningul parodontal a fost propus de către *American Dental Association* și *American Academy of Periodontology*, pentru a facilita detecția timpurie a parodontitei printr-o tehnică de sondare simplificată și documentare minimă. Metoda este pe larg folosită de către stomatologii-generalști în timpul screeningului inițial al maladiei. Această metodă a demonstrat o corelare cu metoda tradițională de examinare completă parodontală, totuși aceasta poate subestima prezența parodontitei [192].

În cadrul diagnosticării gradului de extindere a parodontitei, adâncimea de sondare reprezintă un bun indicator al gradului de progresare a afecțiunii [60]. Clinic, pacienții cu pungi parodontale de 4 mm și mai mult sunt diagnosticați cu parodontită [128, 192, 308]. Datorită simptomatologiei minime (sângerare gingivală, pierderea atașamentului tisular, lipsa durerii), parodontita este deseori ignorată de către pacienți. Fiind netratată, gingivita poate progresa spre parodontita ireversibilă, rezultând în pierderea dinților.

În Statele Unite ale Americii, aproximativ 35% dintre adulți (cu vârsta de la 30 la 90 de ani) au prezentat cel puțin o zonă afectată cu pierderea atașamentului parodontal (*clinical attachment loss*) ≥ 3 mm și prezența pungii parodontale (*probing depth*) ≥ 4 mm [217].

Interpretarea radiografică este cel mai important element adițional după sondarea parodontală pentru a se diferenția pierderea de atașament propriu-zisă față de edemul gingival. Totuși, radiografiile convenționale subestimează pierderea de țesut osos. Examinarea vizuală a radiografiilor realizate consecutiv poate releva schimbări în acest țesut doar după ce are loc resorbția a 30-50% din conținutul mineral osos [192].

Astfel, diagnosticarea maladiei trebuie să includă atât o examinare parodontală minuțioasă, cât și o evaluare radiografică atentă, pentru a determina stadiile timpurii ale parodontitei cronice. În acest aspect, în ultimii ani, prezintă un interes deosebit studierea particularităților membranei Schneider. Au apărut primele investigații referitor la modificările cantitative ale membranei sinuzale în funcție de gravitatea maladiei [168, 273]. Se studiază corelațiile dintre grosimea membranei Schneider și severitatea procesului inflamator, dependența indicilor cantitativi ai membranei de gradul de pneumatizare a sinusului maxilar, de procesele atroifice/hipertrofice la nivelul structurilor maxilei etc. [179, 184, 218, 265, 301]. În rezultatul investigațiilor comparative, la pacienți cu afecțiuni stomatologice și persoane sănătoase au fost stabilite valorile normale ale grosimii membranei Schneider, limita de tranziție spre un proces patologic fiind de 0,8 mm [168]. S-au început investigații privitor la utilizarea indicilor grosimii membranei Schneider drept indicator al sinuzitelor preclinice, ceea ce ar permite realizarea unei profilaxii eficiente a complicațiilor parodontitei cronice la nivel sinuzal [168].

Esențial este faptul că, parodontita cronică progresează lent și nedureros. De notat că gingivita este forma prevalentă a maladiei, afectând până la 75-90% din populație [59, 90], și se caracterizează prin inflamație gingivală, hiperemie, edem și hemoragii frecvente [146]. Un clinician trebuie să rețină că nu fiecare caz clinic de gingivită progresează spre o parodontită cronică și nu fiecare parodontită cronică a progresat dintr-o gingivită. Un studiu a raportat că declarația obișnuită, raportată de către majoritatea persoanelor cu parodontită cronică, este: ”Mi s-a spus că am o boală gingivală”. A doua expresie des întâlnită este: ”Aș dori să-mi salvez dinții”. Datorită faptului că maladia decurge indolor, persoanele rareori apelează la asistența medicală specializată. Doar 6,2% din pacienți au raportat dureri gingivale [88]. Astfel, majoritatea din diagnosticalele acestei patologii apar atunci când maladia atinge un stadiu sever, când mobilitatea detectabilă clinic și pierderea suportului osos, apreciată radiologic, sunt evidente. Formele avansate de parodontită sunt destul de răspândite, afectând, de exemplu, aproximativ 30% (gravitate medie) și 10% (gravitate severă) din populația adultă a SUA [126].

Diferiți factori pot contribui la progresarea maladiei și pot influența răspunsul la tratament – fumatul, diabetul, stresul, factorii genetici, traumatismul ocluzal, factorul iatrogen și gradul de cooperare a pacientului cu medicul. Datorită varietății și complexității factorilor, un management

de succes a evoluției parodontitei cronice este greu de realizat. Astfel, este crucial ca clinicianul, înainte de a planifica tratamentul, să cunoască factorii de risc care contribuie la susceptibilitatea pacientului față de maladie, la răspunsul potențial la terapie.

Prima etapă în prevenția pierderii de atașament tisular este de a combate inflamația gingivală. Diagnosticarea parodontitelor cronice la stadii timpurii va permite clinicianului să realizeze managementul mai eficient al tratamentului maladii pe termen lung, deoarece stadiile severe sunt mai dificil de controlat. Pacienții cu maladii cronice cooperează slab, în special dacă consideră că maladia nu este periculoasă [185]. Studiile arată că pacienții cooperează în 30-40% din vizitele realizate. Majoritatea vizitelor necooperante sunt cele din primul an al terapiei de menținere [185, 213]. Motivele necooperării din partea pacienților sunt foarte variate și pot include frica, situația financiară, lipsa de compasiune din partea stomatologului [185].

În caz de sănătate orală normală și igienă satisfăcătoare, doar o mică parte dintre speciile bacteriene facultative pot invada circuitul sangvin. Totuși, la o igienă orală nesatisfăcătoare, numărul bacteriilor ce colonizează dinții, în special supragingival, poate să crească de 2-10 ori [195], astfel fiind posibilă invazia mai multor bacterii în țesuturi și în circuitul sangvin.

Baza tratamentului parodontal o reprezintă îndepărtarea mecanică a depozitelor bacteriene și a tartrului din mediul subgingival, realizându-se prin instrumentarea manuală sau prin intermediul dispozitivelor ultrasonice, manopere realizate fie chirurgical, fie nonchirurgical, paralel cu instituirea unui regim strict de monitorizare și combatere a plăcii dentare. În majoritatea cazurilor de parodontită, afecțiunea poate fi combătută prin îndepărtarea mecanică atentă, reducerea masei bacteriene și tartrului din mediul subgingival [192, 258, 308], însă îndepărtarea completă a plăcii subgingivale și a tartrului este limitată, în special odată cu creșterea adâncimii pungilor parodontale [192]. Majoritatea pacienților cu parodontită cronică, în urma terapiei parodontale chirurgicale și nonchirurgicale, vor avea rezultate bune [192, 258, 308].

S-au studiat diferite modalități de terapie mecanică. Numeroase studii au raportat eficiența comparativă a instrumentării sonice sau/și ultrasonice versus instrumentarea manuală. Aceste studii au arătat că instrumentarea sonică sau ultrasonică oferă aceleași rezultate, în comparație cu instrumentarea manuală, și necesită cu 20-50% mai puțin timp [192]. Pentru a reduce durata tratamentului și a minimiza recolonizarea bacteriană, în practica stomatologică s-a implementat detartrajul întregii cavități orale (*full-mouth debridement*). Acest protocol constă din instrumentarea mecanică, timp de 24 de ore, cu/fără folosirea antisepticelor (clorhexidină). Studiile arată că atât abordarea *full-mouth debridement*, cât și cea convențională cu detartrajul pe cadrane trebuie să fie alese individual, în funcție de disponibilitatea pacientului și, cel mai important, în funcție de gravitatea maladii [96, 209].

Controlul plăcii este esențial pentru un răspuns favorabil la tratamentul parodontal. Pacienții care sunt instruiți referitor la modalitățile de control al plăcii bacteriene au un răspuns bun la tratament, prezentând o stabilitate a rezultatelor clinice, precum și niveluri diminuate de bacterii subgingivale, comparativ cu pacienții care nu respectă regimul de control al plăcii dentare [192]. În absența unui regim corespunzător de control al plăcii dentare, repopularea microbiană a zonelor tratate revine la starea pretratament în câteva săptămâni după manopera parodontală [192, 258]. Cooperarea pacientului privitor la necesitatea efectuării vizitelor de reevaluare și de igienizare profesională, este esențială pentru managementul tratamentului parodontitei. Pacienții care nu au respectat terapia de menținere post-tratament au prezentat o rată de pierdere a dinților de 2 ori mai mare. Cu cât mai conștienți vor fi pacienții de importanța vizitelor de reevaluare și menținere a stării de sănătate parodontală, cu atât probabilitatea apariției maladiilor și complicațiilor care pot provoca pierderea dinților, va fi minimizată [213].

După prima etapă nonchirurgicală (detartrajul, surfasajul radicular), ca supliment se pot indica soluții pentru clătiri bucale, precum și medicamente ce ar ajuta la regenerare sau preparate antibacteriene. Tetraciclina sau o combinație a amoxicilinei cu metronidazol poate fi folosită datorită spectrului larg de acțiune [230]. Totuși, la o întrebuințare excesivă, aceste preparate pot deveni incapabile de a nimici bacteriile. Un alt dezavantaj al terapiei cu antibiotice este dificultatea identificării și *întiririi* asupra unui patogen specific, datorită florii mixte din placa dentară.

Eforturile întru combaterea inflamației au fost concentrate asupra utilizării agenților farmacologici, pentru a inhiba căile mediatorilor proinflamatori, de exemplu, prin antiinflamatoare nesteroidiene [260]. Însă profilurile efectelor adverse ale acestor preparate în terapia parodontală interzic folosirea lor îndelungată.

Există dovezi ce arată că utilizarea adițională a antibioticelor oferă un beneficiu în tratamentul parodontitei cronice [270], însă există o serie de motive care vor exclude folosirea necumpătată a acestora. După cum s-a menționat anterior, majoritatea pacienților cu parodontită cronică prezintă un răspuns favorabil în urma terapiei mecanice. De asemenea, există motive de îngrijorare privitor la rezistența față de antibiotice. Actualmente se consideră că dacă nu este prezent un motiv clar, care să indice utilizarea antibioticelor, acestea nu trebuie folosite [133, 230].

Întrebarea este, însă, ce antibiotice se vor folosi. Noi tehnici au relevat faptul că cavitatea bucală umană conține peste 700 de specii diferite de bacterii, multe dintre care nu pot fi cultivate în condiții de laborator [113, 201]. Placa subgingivală se prezintă ca un biofilm. Aceste biofilme au o rezistență la antibiotice de peste 500 de ori mai mare decât la bacteriile cultivate planctonic [259]. Aceasta înseamnă că conceptele curente asupra susceptibilității și rezistenței la antibiotice, bazate pe cercetările *in vitro* ale culturilor pure pe medii de agar sau bulion, nu pot fi aplicate și

biofilmelor. Bacteriile din biofilm demonstrează un metabolism încetinit față de cele crescute planctonic din cauza disponibilității limitate a nutrienților [113, 201, 298]. Un antibiotic ar trebui să fie capabil să penetreze celula bacteriană, pentru a-și exercita efectul antimicrobian. De asemenea, pentru a fi mai eficient, antibioticul are nevoie ca bacteriile să metabolizeze activ nutrienții. Metabolismul încetinit și barierele asociate cu penetrarea antibioticelor în biofilmele mature, scad eficiența acestora [201, 251, 298].

Problema frecventă a clinicienilor este selectarea antibioticului corespunzător în caz de recidivă a maladiei sau când tratamentul nu este eficient. Din păcate, nu există un anumit antibiotic ce ar putea fi aplicat în tratamentul afecțiunii. Testarea susceptibilității florei subgingivale poate fi benefică și poate oferi un anumit ghidaj pentru clinician [264]. Totuși, puține laboratoare oferă astfel de servicii. În prezent nu sunt disponibile probe ADN pentru determinarea markerilor de rezistență la antibiotice. Astfel, clinicianul este deseori pus în situația de a selecta preparatul de maximă eficiență din varietatea de posibilități existente. În prezent, medicamentul de elecție, bazat pe folosirea empirică a acestuia, precum și în baza testelor clinice, este combinația dintre amoxicilină (250-500 mg) și metronidazol (250-500 mg), administrată de 3 ori pe zi timp de 7-10 zile [244]. Dacă pacientul este alergic la grupul penicilinelor, atunci se vor indica alternative, precum doxiciclina, minociclina sau metronidazolul [299]. Combinarea metronidazolului și ciprofloxacinei a fost recomandată pentru cazurile în care există suspecție de bacterii enterice, pseudomonade sau *A. actinomycetemcomitans* [270]. Este important de menționat că pentru tratamentul parodontitei agresive se recomandă asocierea antibioticelor la tratament, datorită beneficiilor adiționale semnificative [270, 299].

Tetraciclina sunt considerate preparate ce manifestă efecte modulatorie asupra gazdei, adică realizează inhibiția activității collagenazei în țesutul gingival al pacienților cu parodontită cronică [133]. Astfel, o doză redusă, nonantimicrobiană de doxiciclină de 40 mg, administrată zilnic, a fost utilizată ca tratament adjuvant al parodontitei cronice. Studiile arată beneficiile clinice, adiționale ale utilizării dozelor subantimicrobiene de doxiciclină, în conjuncție cu detartrajul și surfasajul radicular [234].

În concluzie, pacienților cu parodontită cronică, la care eficiența tratamentului mecanic este insuficientă, li se pot indica, adițional, antibiotice. Din păcate, nici un antibiotic nu poate fi considerat drept un remediu magic pentru utilizarea în terapia adjuvantă a parodontitei cronice.

Dacă pungile parodontale nu au fost reduse, iar pierderea de os alveolar este constatată și în continuare, se va recurge la o intervenție chirurgicală, pentru a preveni pierderea dinților [308]. Pungile parodontale, mai adânci pot fi tratate mai eficient atunci când se realizează terapia chirurgicală [308]. De notat că pungile adânci și defectele intraosoase reprezintă zone dificile

pentru instrumentarea subgingivală. Cu cât mai adâncă este punja, cu atât mai puțin se poate elimina din depozitele subgingivale [192]. Doar intervenția chirurgicală pentru eliminarea depozitelor subgingivale din zonele cu acces dificil poate eficientiza tratamentul [258, 308].

În ultimii ani se atestă o tendință în investigarea eficienței metodelor nonfarmacologice în tratamentul gingivitei și parodontitei cronice. Laserterapia, diferite variante ale terapiei fotodinamice, variate remedii fitoterapice și homeopatice nu sunt destul de eficiente în comparație cu detartrajul și surfasajul radicular [66, 104, 263]. Au perspectivă preparatele biologice active, de origine vegetală, cum ar fi preparatul autohton BioR®. Acesta se obține prin tehnologii originale de sintetizare orientată, extragere succesivă, fracționare și purificare a componentelor bioactive din biomasa algei cianofite *Spirulina platensis* (Nordst) Geitl. Acest preparat conține componente bioactive: aminoacizi și oligopeptide, produse intermediare ale metabolismului glucidic și lipidic, macro- și microelemente esențiale [46]. BioR®-ul este un preparat cu spectru larg de acțiune: citoprotector, regenerator, antiinflamator, hipolipemiant, antiaterogen, hepatoprotector, imunomodulator [14, 18, 27, 32, 46].

Unele din primele investigații ale BioR®-ului în tratamentul complex al parodontitei s-au realizat sub conducerea profesorului V. Burlacu [14, 18, 19, 52]. Datele cercetărilor au demonstrat eficacitatea terapiei de imunoreabilitare prin administrarea preparatului BioR® în parodontitele generalizate cronice. În cazul indicilor imuni inițial reduși, BioR®-ul se manifestă ca un imunostimulator. Asupra indicilor imuni inițial crescuți, preparatul acționează imunosupresiv, iar în cazul în care indicii imunologici sunt în limitele normei, preparatul nu intervine în nivelul lor [32]. Preparatul BioR®, în anumite concentrații, prezintă *in vitro* activitate antibacteriană și antifungică [45].

Pentru a crea scheme de tratament specific, medicii-stomatologi trebuie să perceapă impactul negativ al factorilor psihosociali asupra sănătății. Într-un studiu retrospectiv de cohortă, prezența depresiei la pacienți a avut un impact negativ asupra stării posttratament, la evaluarea peste un an, în comparație cu pacienții nedepresivi [300].

O provocare pentru clinicieni reprezintă tratamentul parodontal al pacienților fumători, din cauza rezultatelor mai puțin favorabile, în comparație cu cei nefumători [210, 306]. Rapoartele constată că fumătorii au o reducere nesemnificativă a adâncimii pungilor față de nefumători. Un studiu care a monitorizat pacienții pe durata a 7 ani de terapie de menținere a constatat că fumătorii au pierderi mai mare ale atașamentului tisular decât nefumătorii [306].

În prezența proceselor patologice în țesuturile parodontale, rezistența fibrelor ligamentului parodontal scade. Ca urmare, stresul ocluzal obișnuit începe să depășească rezistența suportului dentoparodontal și se transformă în factor traumatizant, care dereglează troficitatea parodontului

și distruge țesuturile acestuia. Astfel, apare așa-zisa *ocluzie traumatică*, care ulterior va avea rolul principal în evoluția acestei maladii [366]. Datele din literatură demonstrează prezența anumitor devieri de la ocluzia normală în 96,4% cazuri la pacienții cu maladii parodontale [349]. Termenul de *ocluzie traumatică* a fost pentru prima oară propus de către P. R. Stillman în 1919. Pentru caracterizarea încărcării sporite a parodontului există și alți termeni, precum: articulație traumatică; traumatism funcțional; ocluzie patologică; încărcare funcțională traumatică a dinților etc. [309]. Ocluzia traumatică reprezintă o stare patologică a contactării arcadei dentare, în care apare o încărcare hiperfuncțională a anumitor dinți sau grupuri de dinți, duce la schimbări în țesuturile parodontale, la disfuncții musculare, la afecțiuni ale articulațiilor temporomandibulare [334].

Diagnosticarea clinică a traumei ocluzale trebuie să facă parte din planul de tratament al parodontitei cronice. Simptomele traumei ocluzale includ: mobilitatea dentară; migrarea dentară; odontalgia sau disconfortul în timpul masticației sau percuției; schimbări radiologice; sensibilitate a mușchilor masticatori sau alte semne și simptome ale disfuncției temporomandibulare; prezența semnelor de uzură dentară, nespecifice vârstei sau dietei pacientului; fisuri în smalț sau fracturi coronare/radiculare etc. [371]. Schimbările radiologice includ: mărirea spațiului ligamentar parodontal; distrucția laminei dure; radiotransparența furcăției sau a apexului dintelui vital și resorbția radiculară. Dacă trauma ocluzală este detectată concomitent cu diagnosticarea parodontitei cronice, planul de tratament trebuie să includă ajustarea ocluzală pentru reducerea gradului de traumatizare [137]. De asemenea, tratamentul parodontal, în conjuncție cu ajustarea ocluzală, sporesc gradul de atașament tisular, comparativ cu cel obținut fără ajustarea ocluzală [89].

Conform evoluției, se deosebesc 3 tipuri de ocluzie traumatică [27, 334]: primară, secundară, combinată. Ocluzia traumatică *primară* se dezvoltă pe fundalul parodontului neafectat (intact), ca urmare a acțiunii unei încărcări ocluzale sporite sau neobișnuite. Pentru ocluzia traumatică sunt specifice procesul patologic asimptomatic (asociat cu deteriorarea receptorilor parodontali și a pulpei dinților supraîncărcați) și limitarea zonei lezate. Ocluzia traumatică *secundară* apare în afecțiunile parodontale ca urmare a diminuării rezistenței structurilor de suport dentoparodontal. Sub acțiunea forțelor ocluzale, dinții deseori se vor supune înghesuirii, migrării sau schimbării poziției față de ax [108, 137, 232]. Ocluzia traumatică *combinată* apare în cazul asocierii unei încărcări sporite și al bolii parodontale. La diagnosticarea acestei forme apar anumite dificultăți, deoarece sunt prezente semne de ocluzie traumatică primară sau secundară [334].

Parametrul clinic de bază, care indică succesul tratamentului, este raportul dinți pierduți/dinți prezenți în timp. Din cauza dificultăților de apreciere a acestor parametri, majoritatea studiilor

evaluează răspunsul la tratamentul parodontal se orientează spre variabilele rezultatelor pe termen scurt, care sunt ușor de măsurat pentru clinicieni, cum ar fi reducerea plăcii dentare, micșorarea pungii parodontale, reducerea hemoragiei la sondare [192, 258]. Hemoragia la sondare este de asemenea foarte importantă clinic, deoarece absența acesteia poate fi folosită ca criteriu de apreciere a stabilității parodontale [192]. Reducerea hemoragiei poate varia în timp de la 6-64% într-o singură lună la 10-80% după 3 luni și la 12-87% după 6 luni [258, 308].

Un compartiment aparte este tratamentul complex al pacienților cu parodontită cronică în asociere cu maladii cardiovasculare – acești pacienți au mulți factori de risc comuni și multe verigi patologice multidirecționale. Pentru a preveni acțiunea nocivă asupra endoteliului la pacienții cu parodontită cronică, sunt indicate măsuri de vasoprotecție complexă [302] (Fig. 1.3).

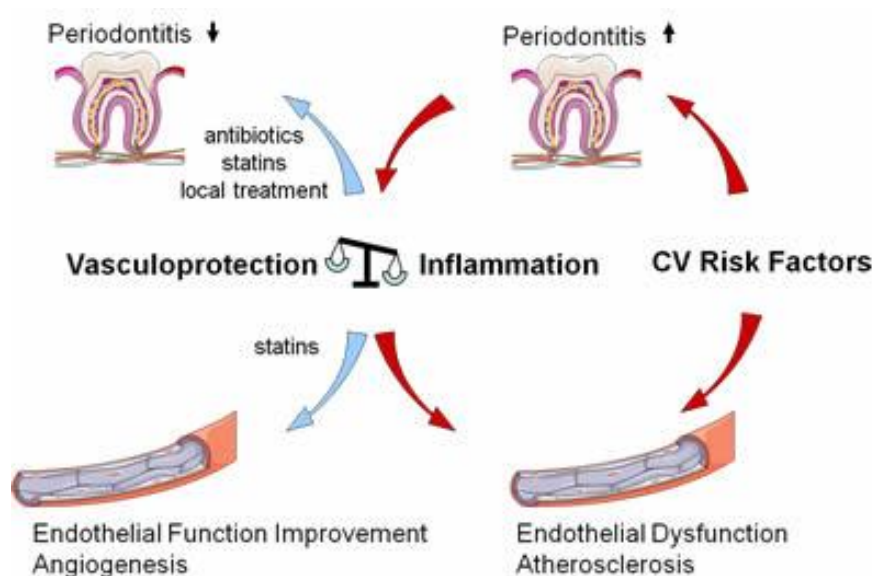


Fig. 1.3. Parodontita și funcțiile endoteliului (factori de risc–inflamație–vasoprotecție) [302]

În general, parodontitele cronice, în funcție de formele clinice, necesită metode de tratament conservativ, chirurgical, ortopedo-protetic, redresare ortodontică etc., aplicate în mod oportun și asociate în diverse forme, care oferă posibilitatea de a executa un tratament efektiv, capabil să frâneze evoluția procesului morbid [12]. Tratamentul complex (terapie etiologică, terapie patogenică, terapia de susținere) include utilizarea metodelor și mijloacelor de acțiune asupra diferitor verigi ale procesului inflamator-distruktiv.

În jur de 20-30% din toate cazurile de parodontită cronică nu răspund favorabil la tratamentul parodontal convențional [192, 308]. La acest răspuns negativ, pot contribui mulți factori cum ar fi: severitatea maladii; înlăturarea insuficientă a depozitelor bacteriene, a tartrului și a plăcii dentare; prezența maladiilor sistemice, care duc la imunodeficiență; restaurări defectuoase; caria; disfuncții ocluzale; sindromul endoparodontal; fumatul și altele.

Optimizarea tratamentului parodontitei cronice se realizează în baza diagnosticului stării morfofuncționale a sistemului stomatognat și stării generale a organismului. Analiza datelor din literatură ne dă posibilitatea să concluzionăm că astăzi tratamentul stomatologic al parodontitelor cronice nu corespunde pe deplin conceptelor moderne referitor la diseminarea infecției/toxinelor în organism, acumularea factorilor proinflamatori, cu invazia lor în anumite organe și sisteme.

1.3. Diagnosticul și tratamentul implanto-protetic al pacientului edentat

Actualmente, implantologia orală reprezintă ramura chirurgiei stomatologice cu cea mai înaltă dinamică de dezvoltare [206, 308]. Un tratament implantologic corespunzător permite nu doar de a schimba statutul stomatologic al pacientului, ci și de a îmbunătăți calitatea vieții acestuia [131].

Pierderea de os alveolar, de obicei, este asociată cu diferite maladii sau cu pierderea dinților, dar poate apărea și în cazul unei traume, unor defecte de dezvoltare, intervenții chirurgicale de rezecție în cazul maladiilor oncologice [206].

Este cunoscut faptul că în cazul unei atrofii medii a osului alveolar, la 80% din pacienți cu edentații totale lipsește suportul pentru fixarea protezelor dentare mobilizabile. În astfel de cazuri, este necesar de a se recurge la osteoplastie, urmată de tratamentul implanto-protetic [351].

Problema de bază în procesul de planificare a tratamentului implantologic este cantitatea și calitatea insuficientă a osului în zona prognozată pentru realizarea implantării [329, 348, 351, 367]. Câmpul protetic sau *infrastructura* cuprinde totalitatea formațiunilor anatomice care vin în contact direct sau indirect cu piesa protetică și care contribuie la menținerea, sprijinul și stabilitatea acesteia [2]. Morfologia și fiziologia câmpului protetic la edentatul parțial sau total variază de la caz la caz, în funcție de vârstă, de starea generală a organismului, de momentul apariției edentației, precum și de modul cum s-au efectuat extracțiile dentare [2, 30]. Se susține că resorbția și atrofia osoasă pot fi simetrice și uniforme, dacă extracțiile dentare au avut loc în intervale scurte de timp, sau pot fi asimetrice și neuniforme, atunci când pierderile dinților s-au succedat în perioade mai îndelungate de timp [2, 30].

Este important să menționăm că crestele edentate cu înălțime și lățime redusă, cu un grad accentuat de resorbție oferă un prognostic nefavorabil inserării implanturilor endoosoase. Postextracțional, substratul osos suferă modificări imediate și apoi continue, remodelarea fiziologică fiind supusă unui proces constant de activare, resorbție și formare [2]. Conform constatărilor unor cercetători, lipsa de stimuli asupra osului rezidual la pierderea dinților determină reducerea trabeculilor și, consecutiv, a densității osoase, cu micșorarea înălțimii și lățimii creștelor edentate [2, 30, 214]. Astfel, la un an de la pierderea unui dinte, crestele edentate se micșorează

cu aproximativ 4 mm în înălțime și cu 25% din lățime. Acest proces este cu o intensitate de 4 ori mai mare la mandibulă decât la maxilă, fenomen datorat pierderii timpurii a dinților din zona de sprijin, dar și unei troficități și vascularizări reduse. Evoluția în timp a acestui proces nu este constantă, fiind influențată atât de factori locali, cât și de factori generali, neuroendocrini [2, 206].

Într-o serie de studii, autorii menționează că posibilitatea realizării tratamentului implantologic depinde de particularitățile anatomice și structurale ale oaselor maxilare ale pacientului. Asupra succesului tratamentului influențează atât cantitatea, cât și calitatea osului [311, 330]. Experiența clinică demonstrează că posibilitatea de eșec a tratamentului implantologic crește odată cu prezența unor condiții anatomice nefavorabile [365].

Osul alveolar are un rol esențial în confecționarea și stabilizarea atât a protezelor tradiționale, cât și a celor cu suport implantar. Numeroși autori menționează că prezența unui volum suficient de țesut osos, în zona preconizată intervenției chirurgicale, reprezintă criteriul final pentru luarea deciziei de realizare a tratamentului implantar [365]. Insuficiența de țesut osos împiedică asigurarea unei stabilități primare a implantului [362].

Este bine cunoscută și importanța încărcării mecanice asupra masei osoase. Conform legii de transformare a lui Wolff (1892), orice schimbare funcțională va atrage după sine modificări anatomice și structurale, care iau parte la realizarea funcției date [140]. De asemenea, funcția va dicta forma, structura, organizarea și gradul de dezvoltare a elementelor constructive ale osului, precum și raportul cantitativ al straturilor de os compact și spongios, adică al arhitectonicii osoase [351].

În ultimul timp, în osteologie se pune accentul pe cercetarea calității osului, ceea ce prezumă analiza arhitectonicii, matricei organice și prezența microleziunilor [337]. Calitatea țesutului osos se caracterizează printr-un raport proporțional al corticalei față de spongioasă [206]. Densitatea osului alveolar se formează în baza gradului de încărcare funcțională și depinde de vârstă, sex, masa corporală, statutul hormonal, prezența maladiilor sistemice și de alți factori [321].

Țesutul osos al maxilarelor este constituit din elemente celulare și acelulare (fibre). În funcție de rolul exercitat de os, are loc orientarea și poziționarea fibrelor între ele și față de direcția încărcării. Fibrele mineralizate formează trabecule ce reprezintă una din etapele de organizare a materialului acelular. Intensitatea proceselor metabolice din trabecule depășește de aproximativ 8 ori activitatea metabolică din osteoanele stratului compact [356].

Existența unor spații extinse în masa spongioasă reprezintă o suprafață de contact micșorată între implant și os, cu transmiterea încărcării pe un volum de os mai redus [373].

Se menționează că diferențele anatomice dintre maxilarul superior și cel inferior se vor transpune și în cazul realizării implantării. Datorită prezenței unei mase spongioase pe zone extinse

și unor lamine corticale mai subțiri, mărimea suprafeței de contact a implantului cu osul la maxilă este cu 30-40% mai mică decât la mandibulă [357].

Conform clasificării calității osului efectuate de Misch C. (completare a clasificării Misch C., Judy K.W.M., 1987), se cunosc 4 tipuri de densitate osoasă [206]: D1 – os compact gros; D2 – os compact gros, trabecule mari ale stratului spongios; D3 – os compact subțire, trabecule bine dezvoltate; D4 – os compact foarte subțire, trabecule bine dezvoltate ale stratului spongios.

Pentru fiecare tip de densitate osoasă au fost determinate avantaje și dezavantaje, s-au elaborat protocoale chirurgicale și regimuri de încărcare. Se recomandă dozarea încărcării asupra osului, cu creșterea treptată a acesteia, deoarece osul are capacitate de adaptare funcțională [206].

Actualmente, datorită dezvoltării tehnologiilor computerizate, a devenit posibilă determinarea biologică a tipului țesutului osos până la începerea intervenției chirurgicale, ceea ce permite de a determina și de a ajusta preliminar protocolul de realizare a tratamentului implantologic [206, 308]. Prin tomografie computerizată se poate realiza densitometria, care apreciază în unități Hounsfield (HU) densitatea osoasă a structurilor examinate. A fost elaborat un tabel de valori caracteristice biotipurilor osoase D1, D2, D3, D4, conform scării Hounsfield, precum urmează: Biotipul D1 – densitate >1250 HU, se întâlnește la mandibulă, în jumătate din cazuri în zona frontală, iar la maxilă practic nu se întâlnește; biotipul D2 – densitatea este între 850 și 1250 HU, reprezintă cel mai des întâlnit tip de densitate osoasă; biotipul D3 – densitatea este între 350 și 850 HU, este caracteristică pentru sectoarele posterioare ale mandibulei și în 50% cazuri ale maxilei, mai ales în zona premolarilor, și aproximativ pentru 25% din zonele edentate frontale ale mandibulei; biotipul D4 – densitatea <350 HU, în majoritatea cazurilor se observă la maxilă [206].

În normă, osul alveolar al maxilei este constituit din 27-30% strat compact și 70-73% strat spongios. Raportul acestora reprezintă aproximativ 1:3 [119, 206]. Împreună cu alte oase ale scheletului facial, maxila formează sinusurile maxilare și cavitatea nazală. Cantitatea osului alveolar al maxilei depinde de gradul de resorbție a țesutului osos, de dimensiunile și poziționarea sinusului maxilar [207, 353].

Procese de atrofie a mandibulei sunt determinate de aceiași factori ca și în cazul maxilei, de exemplu: extracția dinților; tensionarea musculară; vârsta; sexul; forma feței; starea de sănătate locală și generală; purtarea protezelor dentare [357]. Atrfia accentuată a apofizei alveolare și a corpului mandibulei duce la o pierdere accentuată a înălțimii treimii inferioare a feței. Micșorarea volumului apofizei alveolare, la rândul său, scade posibilitatea aplicării tratamentului implantologic, din cauza riscului sporit de lezare a nervului alveolar inferior [272]. Resorbția țesutului osos al apofizei alveolare, după pierderea dinților, deseori duce la insuficiență cantitativă

de os la mandibulă, distal față de orificiul mentonier, și la o localizare mai superficială a nervului alveolar inferior. O serie de autori menționează că o problema importantă apare în cazul atrofiei țesutului osos, în special la nivelul primului molar sau al premolarilor, în acest caz nervul mentonier poate să fie poziționat liber pe suprafața osului [330, 357].

Înlăturarea defectelor osoase ale osului alveolar este considerată drept una dintre cele mai complicate sarcini în chirurgia oromaxilofacială [311, 330]. Reconstrucția apofizelor alveolare poate fi realizată prin intermediul transplantării de blocuri osoase, cu folosirea țesuturilor locale ale pacientului, precum și prin intermediul materialelor biocompozite [61, 308].

Toate tipurile de materiale osoase și de înlocuitori de os pot fi divizate în următoarele grupe [258]: *autogene* – materiale care sunt transplantate dintr-o parte a organismului în alta a aceleiași persoane; *alogene* – materiale care se transplantează în limita aceleiași specii sau similare genetic, de la un individ la altul; *xenogene* – materiale obținute de la alte specii; *aloplastice* – materiale sintetice sau anorganice, care pot fi folosite ca înlocuitori ai osului. Conform opiniei unui șir de autori, transplantul osos autogen, până la momentul actual, rămâne singura sursă de celule osteogene și este considerat drept standard la reconstrucția defectelor osului alveolar [311, 330].

După structură, grefele osoase se divid în [363]: *corticale* (craniu, menton, corpul mandibulei); *spongioase* (osul tibial sau apofiza osului iliac); *cortical-spongioase* sau *mixte* (apofiza osului iliac).

Este cunoscut faptul că anumite surse de os (apofiza osului iliac) cu un conținut relativ sporit de măduvă osoasă prezintă proprietăți osteogene mai accentuate. Aceasta se explică prin prezența semnificativă a celulelor nediferențiate [311].

Evoluția transplantului are loc în rezultatul proceselor de remodelare și resorbție, care sunt urmate de unele micșorări ale volumului osos. Viteza și volumul resorbției depind de mai mulți factori: dimensiunea și calitatea transplantului osos; calitatea osului acceptor; proprietățile biomecanice și fixarea față de țesuturile învecinate. Cunoașterea particularităților de revascularizare și regenerare tisulară osoasă este esențială pentru a înțelege modificările care au loc în cazul transplantării osoase [311].

La realizarea plastiei osoase este necesar de a efectua o alegere corectă a osului, de a determina indicațiile pentru utilizarea acestuia, locul și metoda de prelevare. În urma cercetărilor, s-a demonstrat că blocurile osoase din sursele intraorale, spre deosebire de cele extraorale, prezintă o resorbție mai mică, se revascularizează mai rapid și se regenerează în zona recipientă [311].

Unul din scopurile cele mai importante ale transplantării este păstrarea formei și structurii blocului osos, adică prevenirea resorbției [316]. D. Buser ș.a. afirmă că fără acoperirea transplantului osos autogen cu o membrană resorbția este imprevizibilă și poate atinge 30-60% din

volumul transplantului [92]. Însă G. Widmark ș.a. menționează că folosirea membranelor poate duce la complicații (infectare etc.) [303]. După datele mai multor autori, în cazul măririi înălțimii apofizei cu ajutorul osului autogen, membranelor neresorbabile și prezenței unei carcase de titan, complicații s-au relevat în 9-17% din intervenții [101].

Deși osul autogen rămâne standardul de aur printre materialele folosite pentru regenerarea osoasă, la mărirea volumului apofizei alveolare se pot folosi transplanturi alogene și xenogene [186].

Transplanturile alogene au fost propuse pentru stimularea formării de os. Folosirea alotransplanturilor este asociată cu prezența unui risc minimal de dezvoltare a reacțiilor antigene și de răspândire a infecțiilor [258].

În ultimii ani, prezintă un interes deosebit potențialul osteogen al membranei Schneider, evidențiat în experiențe pe animale [184, 218]. Inițial a fost demonstrat că celulele membranei Schneider participă la procesul de osteoregenerare a structurilor perisinuzale [102]. S-a demonstrat experimental posibilitatea de regenerare a osului și fără adăugarea materialelor de grefare [156, 218]. Actualmente se realizează studii experimentale pentru a elabora condițiile necesare fiziologice întru stimularea potențialului osteogen al membranei Schneider [274, 275]. Un alt aspect reprezintă investigațiile cu scop de potențare a capacităților membranei sinuzale în calitate de barieră anatomo-fiziologică între sinusul maxilar și structurile situate inferior de această membrană [156, 168]. Primele investigații au evidențiat anumite corelații între grosimea membranei Schneider și osteodensitatea osului rezidual subantral [218, 274, 275].

Defectele osului alveolar de dimensiuni relativ mici pot fi restaurate prin intermediul țesutului osos local. La aceste metode de reconstrucție, cu utilizarea țesuturilor osoase locale, se atribuie: plastia *sandwich*; extensia osului alveolar (*splitting, spreading*); osteogeneza prin distracție [41, 206, 308].

Metoda *plastiei sandwich* se folosește în scopul reconstrucției apofizei alveolare a mandibulei, în cazul prezenței unei atrofii verticale. O înălțime insuficientă a osului îngreunează inserarea implanturilor sau o face chiar imposibilă. Mai apoi metoda a fost modificată de mai mulți autori [272].

Esența metodei de *spreading* al osului alveolar sau de osteotomie intracorticală (*Ridge splitting technique*) constă în realizarea unei osteotomii pe lungimea apofizei alveolare în plan sagital prin intermediul instrumentelor speciale, care se plasează între cele două lamine corticale și treptat vor mări suprafața alveolară a mandibulei, înlocuind lamina corticală vestibulară cu o parte din țesutul spongios, care la rândul ei va permite – imediat sau peste 4-6 luni – inserarea implanturilor de diametru standardizat. Lamina corticală vestibulară se va fractura după tiparul

fracturii în lemn verde, iar spațiul format între laminele corticale va fi umplut cu material osos sau cu înlocuitor de os [134]. Indicațiile pentru realizarea acestei metode de *spreading* sunt: înălțimea suficientă a osului, atrofia apofizei alveolare a maxilarelor în plan orizontal, cu prezența unei apofize alveolare înguste, dar cu o bază lată, și prezența de os spongios între cele două lamine corticale [261, 281]. Mai mulți autori susțin că, lățimea rezultantă a apofizei alveolare nu trebuie să fie mai mică de 3 mm, în același timp să conțină cel puțin 1 mm de țesut spongios [206].

Una din metodele care permite obținerea majorării volumului osos și a țesuturilor moi, este metoda de osteogeneză prin distracție [284]. În anul 1961, chirurgul ortoped rus Г. А. Илизаров a propus o nouă metodă de osteosinteză, care consta în fixarea fragmentelor osoase cu un aparat inventat de autor prin intermediul unei secvențe de compresare și distracție [331]. În chirurgia oromaxilofacială, această tehnică a fost folosită de mai mulți cercetători [253].

Metoda de osteosinteză prin distracție conține 3 perioade consecutive: osteotomia și instalarea aparatului de distracție (perioada latentă, perioada de retenție); perioada de distracție (activarea aparatului de distracție); perioada de consolidare, cu înlăturarea ulterioară a aparatului de distracție.

Drept etalon al extensiei osoase la maxilarul superior și inferior, ca și în cazul membrelor, se consideră o viteză de 0,5–1 mm pe zi [143]. Micșorarea vitezei de mobilizare a segmentului osos duce la o osificare timpurie a cicatricii osoase și la conglomerarea fragmentelor osoase, iar mărirea acestei viteze – la formarea țesutului fibros între fragmentele osoase [161].

Principalul avantaj al osteosintezei prin distracție constă în posibilitatea măririi concomitente a osului și a țesuturilor moi [171]. Totuși, în afară de avantaje, metoda de osteosinteză prin distracție prezintă și unele dezavantaje [225].

În chirurgia reconstructivă modernă, în zona oromaxilofacială, precum și în implantologie, și-au găsit aplicare pe larg diferite materiale de înlocuire a osului [93]. Varietatea materialelor osteoplastice existente pune în dificultate alegerea celui optim dintre ele. [154] Actualmente nu este posibilă evidențierea unui biomaterial *ideal* pentru utilizarea acestuia în diferite domenii ale chirurgiei [330].

Г. А. Воложин ș.a. [320] au ajuns la concluzia că introducerea în conținutul materialelor osteoplastice a factorilor de creștere, ce prezintă proprietăți osteoinductive, majorează capacitatea acestora de a activa osteogeneza. Pentru optimizarea osteogenezei se aplică diferite substanțe biologic active și hormonale. Majoritatea hormonilor influențează direct sau indirect procesele de osteogeneză și osteodestrucție – calcitriolul sporește resorbția țesutului osos, iar calcitonina reduce acest proces și stimulează osteoinducția. Estrogenii și testosteronul, prin intermediul interleukinelor, în special IL-6, au acțiune nocivă asupra proceselor de osteoremodelare.

Materialele biocompozite care prezintă proprietăți osteoconductive și osteoinductive au fost dezvoltate pe baza collagenului osos de tipurile I și III și a glucozaminoglicanilor sulfatați osoși animal și umani. Complexele proteinice cu glucozaminoglicani sulfatați creează modificări specifice în țesutul osos și fixează ionii de calciu. Biomaterialele cu proprietăți osteoconductive și osteoinductive sunt prezentate de *Biomatrix* (conține xenocolagen osos și glucozaminoglicani sulfatați osoși), *Allomatrix-implant* (conține alocolagen osos și glucozaminoglicani sulfatați osoși), *Osteomatrix* (conține o biocompoziție pe bază de componente osoși naturali: xeno- sau alocolagen, glucozaminoglicani sulfatați și hidroxiapatită) [330].

M. Steigmann a folosit pentru mărirea volumului osos, în direcție verticală și orizontală, blocuri deproteinizate de os bovin; după 6 luni de la intervenție, s-a observat o adaptare marginală satisfăcătoare a transplantului [276]. Deoarece blocurile xenogene sunt supuse unei remodelări și integrări lente în structura osului natural, volumul acestora se menține pe o perioadă îndelungată de timp. Aceasta asigură stabilitatea rezultatelor obținute, până la realizarea protezării pe suport implantar, moment în care se va începe procesul natural de remodelare [276].

În anii '70 ai secolului trecut, Hill Tatum a propus intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinusal (*sinus lifting*) [285]. Esența operației constă în decolarea membranei sinuzale de pe planșeul sinusului maxilar, elevarea acesteia, cu scopul creării unui spațiu subantral, cu umplerea ulterioară a acestuia cu material osos, inferior de anastomoza sinuzală [299, 373].

În anul 1994, R. B. Summers [281] a propus o metodă simplificată de elevare a planșeului sinusului maxilar, prin intermediul apofizei alveolare, cu folosirea osteotoamelor. Această metodă, minim invazivă, permitea la nivel local să se efectueze elevarea planșeului sinusal cu 3-4 mm, în cazul prezenței unei înălțimi osoase de 5-10 mm. Pentru realizarea acestei metode, era necesar osteotomia Summers, care mărea loja implantului în direcție apicală și laterală. La îndeplinirea cu acuratețe a metodei, membrana sinuzală rămânea intactă, iar sub aceasta avea loc formarea de os nou. Coeficientul de succes era la nivelul de 96%. Mai târziu, autorul a modificat metoda și la elevarea planșeului sinusal cu ajutorul osteotoamelor a implementat și introducerea biomaterialului osos [281].

Se consideră a fi mai efektivă, intervenția chirurgicală, în variantă deschisă, cu crearea accesului prin peretele lateral al sinusului, mai ales dacă înălțimea rezultantă a osului nu permite inserarea concomitentă a implanturilor, odată cu realizarea intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinusal [357, 285].

Pentru formarea noului os, se folosesc diverse combinații de materiale [311]. La realizarea intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinusal s-a folosit gel trombocitar autogen, care îndeplinește 2 funcții: livrarea locală a factorilor de creștere către suprafețele descoperite ale

implanturilor și stabilizarea materialului osos [353].

Cu scop de mărire a înălțimii apofizei alveolare în zonele posterioare ale maxilarului superior, se folosește os autogen prelevat. Pentru obținerea culturii de țesut osos, din periostul prelevat de la pacient se izolează celulele mezenchimale precursori osteoblastelor, care mai apoi erau cultivate *in vitro* într-o matrice tridimensională. Discurile osoase obținute se foloseau pentru augmentarea sinusului maxilei. Peste 4 luni se inserau implanturi cu fixarea ulterioară a construcțiilor ortopedice. Conform datelor autorilor, coeficientul de succes al implantării, peste 12 luni după protezare, reprezenta 100% [207].

Elevarea planșeului sinusului maxilar permitea inserarea implanturilor de lungime corespunzătoare în poziții optime, ceea ce asigură stabilitatea acestora la încărcarea ocluzală. Decizia realizării implantării imediate este luată de către chirurg în funcție de gradul de stabilitate primară [375]. Riscul instabilității implanturilor inserate în osul rezidual cu o înălțime mai mică de 5 mm este considerabil mai mare decât al implanturilor inserate în os cu o înălțime mai mare [225].

Un aspect important, dar studiat insuficient, este resorbția osoasă. Resorbția osoasă periimplantară, numită *fiziologică*, este considerată drept o normă [41, 206].

J. W. Verhoeven ș.a. au raportat o resorbție de 30% a volumului transplantului la mandibulă după 1 an de la transplantare și o resorbție de 36% peste 3 ani. Autorii recomandă stimularea regenerării osoase prin intermediul încărcării implanturilor la 5-6 luni de la inserarea lor [295]. Conform lui G. Widmark ș.a., resorbția la momentul implantării corespundea valorii de 25%, iar la instalarea abutmentelor – 60 % [303]. Conform datelor lui Stellingsma, resorbția osoasă la nivelul implanturilor inserate în zona reconstrucției, prin metoda *plastiei sandwich*, a fost de 0,7 mm după 24 de luni și de 0,9 mm peste 38 de luni de la realizarea intervenției chirurgicale [277].

Per Ingvar Brånemark [85], medic suedez, a fost primul cercetător care a dovedit științific (în 1969) posibilitatea existenței unui contact direct, structural și funcțional între osul viu și un implant încărcat funcțional. Acest proces a fost denumit *osteointegrare*. Relația dintre os și implant este definită ca o legătură *anchilotică funcțională* [82, 85, 132].

Stabilitatea implantului este o combinație a stabilității biologice și mecanice: stabilitatea mecanică este rezultatul compresiei țesutului osos în timpul implantării; stabilitatea biologică este rezultatul noilor celule osoase formate, care sunt create pe suprafața implantului în timpul procesului de osteointegrare. Ca urmare a al osteointegrării, stabilitatea mecanică inițială este parțial înlocuită de stabilitatea biologică. Stabilitatea finală a implantului este o combinație a acestor două stabilități [132].

D. Tolman, după analiza a 107 surse literare, a concluzionat că nivelul supraviețuirii

implanturilor, la realizarea implantării imediate este de 92% iar la realizarea implantării amânate – 84% [291]. M. Esposito a prezentat date, conform cărora 15% din implanturile inserate în zona transplantului prezentau instabilitate după 3 ani de la încărcare, la pacienții cu edentații parțiale și totale [132]. Conform unui studiu multicentric de retrospectivă, realizat pe o perioadă de 3 ani, în cazul autotransplantării blocurilor osoase, supraviețuirea implanturilor constituia aproximativ 80% [187].

Conform lui A. Scipioni [257], pe parcursul monitorizării gradului de supraviețuire a 329 de implanturi pe durata a 5 ani, inserate la 170 de pacienți la 4-5 luni de la realizarea splittingului, gradul de supraviețuire a fost de 98,8%. Peste 7 luni de la inserarea implanturilor, în apofiza alveolară, anterior supusă extensiei (spreadingului), indicatorii cantitativi ai țesutului osos nu s-au deosebit de cei din cazul realizării implantării într-o apofiză alveolară cu lățime inițial corespunzătoare [257].

A. Sethi, T. Kaus [261] au cercetat 150 pacienți cărora le-au fost inserate 449 implanturi, paralel cu realizarea splittingului maxilarului superior edentat total – gradul de supraviețuire după 5 ani a fost de 97%. A fost realizat un studiu clinic de retrospectivă, pe durata a 10 ani, asupra implanturilor inserate în os supus splittingului. În total au fost inserate 1715 implanturi la pacienți cu vârsta cuprinsă între 17 și 86 ani. La maxilă s-au instalat 79,4% din numărul total de implanturi, iar la mandibulă – 20,6%. Rata de supraviețuire a implanturilor inserate la maxilă a fost de 100%, iar la mandibulă – 94,7%. Succesul osteointegrării în sectoarele posterioare ale maxilarelor a fost de 99,5%, iar în cele frontale – 82% [316].

Terapia edentației presupune aplicarea consecutivă a diferitor metode de tratament conservativ și chirurgical, printre care un rol important îl au diverse metode de reabilitare a ocluziei. În ultimii ani, aceste metode au progresat considerabil, deoarece se bazează nu numai pe diagnosticul sistemului stomatognat, dar și pe multiplele relații cu sistemele extrastomatognate (mandibulocranian, indicii posturali, particularitățile sistemului neuromuscular și osos etc.).

Până în prezent au fost elaborate mai multe concepte ocluzale: ocluzia organică [279], ocluzia funcțională [200], ocluzia bilateral/general echilibrată [279]. Actualmente, are aplicare mai largă conceptul ocluziei miocentrice [167] și conceptul ocluzal *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominantă canină*, elaborat de către profesorul R. Slavicek și coautorii [268]. R. Slavicek pe bună dreptate afirmă că: „*Natura este interesată ca organismul uman să funcționeze eficient, cu executarea atribuțiilor sale, într-o manieră optimă. Natura nu se bazează pe concepte, ci funcționează după legitățile sale. Reieșind din acestea, am formulat un „concept artificial” (o ipoteză a ocluziei), al ordinii diagnosticului și terapiei ocluziei organului masticator*”.

Analiza literaturii moderne și rezultatele preventive experimentale și clinice obținute de noi

ne-au permis formularea *ipotezei de lucru*, conform căreia optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate, al edentației parțiale și totale se bazează pe evidențierea particularităților etiopatogene și a manifestărilor clinice, cu acțiune terapeutică complexă și concomitentă: corecția dereglărilor morfofuncționale, inflamatoare și metabolice la nivelul sistemului stomatognat; ameliorarea stării generale a organismului; corecția dereglărilor metabolice bidirecțional asociate cu procesele parodontale patologice și diminuarea efectelor toxice; corecția dereglărilor funcționale și metabolice la nivelul organelor care suferă de invazia bacteriană (organe-țintă). Pentru optimizarea tratamentului în acest aspect al parodontitei cronice generalizate și al edentației, se preconizează de asociat metodele de tratament specific stomatologic, cu tehnologii și metode capabile să influențeze verigile patogene sus-menționate. Ne-am propus să studiem preparatul biologic activ BioR[®], care posedă un spectru larg de acțiuni (citoprotector, regenerator, antiinflamator, hipolipemiant, antiaterogen, hepatoprotector, imunomodulator) [18, 19, 32, 45].

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Parodontita cronică și edentația de diferită etiologie reprezintă probleme importante în sănătatea publică, prin consecințele medico-sociale și economice grave. Gingivita și parodontita cronică sunt calificate drept *epidemii*, având o răspândire foarte mare în populația globului.
2. În prezent, în literatură se postulează principiile *medicinii parodontale*, care se referă la relația complexă dintre afecțiunile parodontale și starea generală de sănătate.
3. Parodontita cronică reprezintă o afecțiune complexă de origine microbiană, cu afectarea parodontului, cu evoluție lentă sau agresivă, care morfologic se caracterizează prin distrugerea elementelor de suport dentoparodontal, prin simptome inflamatorii și distructive.
4. În literatură se studiază pe larg rolul factorilor de risc primari și secundari în apariția parodontitei cronice și edentației, printre care un rol mai important îl au igiena nesatisfăcătoare, fumatul, vârsta, sexul, alimentația, abuzul de alcool și droguri, prezența unor maladii sistemice cronice (maladii cardiovasculare, diabet, osteoporoză etc.).
5. În ultimii ani, au apărut studii experimentale și clinice care demonstrează o asociere între inflamația parodontului și procesele inflamatorii în diferite organe și sisteme ale organismului. Cele mai multe investigații sunt dedicate conexiunilor parodontitei cronice cu afecțiunile cardiovasculare și hepatice, însă acest aspect al problemei este studiat insuficient.
6. Parodontita cronică tratată neadecvat conduce la pierderea dinților, cu apariția proceselor atrofice ale oaselor maxilarelor. Parodontita cronică și edentația sunt asociate cu dereglări

metabolice importante la nivel sistemic și în sistemul stomatognat, care la etapa actuală nu sunt suficient luate în considerație în programele de tratament.

7. Intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal (*sinus lifting*) este o intervenție aplicată pe larg în practica stomatologică pentru crearea condițiilor necesare implantării dentare. Pentru optimizarea acesteia și diminuarea complicațiilor, diferiți specialiști modifică compoziția materialelor de grefer.
8. Diagnosticul și monitorizarea manifestărilor parodontitei cronice și edentației se realizează nu numai în baza manifestărilor clinice, dar și a dereglărilor la nivel preclinic. Au apărut primele publicații în baza experiențelor pe animale referitor la rolul membranei Schneider, atât în patogeniza parodontitelor cronice și edentației, cât și în apariția sinuzitei preclinice.
9. Optimizarea tratamentului parodontitei cronice se realizează în baza diagnosticului stării morfofuncționale a sistemului stomatognat și stării generale a organismului. În baza analizei datelor din literatură, putem concluziona că, actualmente, tratamentul parodontitelor cronice nu corespunde pe deplin conceptelor moderne, privind răspândirea infecției/toxinelor în organism, acumularea factorilor proinflamatori, cu invazia lor în anumite organe și sisteme.
10. Deși există multiple programe de tratament complex conservativ și chirurgical al parodontitelor cronice și edentației, eficiența acestora nu atinge nivelul scontat și se înregistrează diverse complicații. Astfel, reieșind din analiza multiplelor surse de literatură, se poate concluziona că actualmente există necesitatea stringentă de a elabora noi viziuni teoretice și practice, care ar sta la baza sporirii eficienței tratamentului parodontitei cronice și edentației.

Reieșind din analiza literaturii moderne, din experiența proprie acumulată și ipoteza de lucru propusă pentru investigație, putem formula scopul și obiectivele studiului.

Scopul studiului – optimizarea tratamentului complex, în asociere cu BioR[®], al gingivitei și parodontitei cronice generalizate, al edentației parțiale și totale, în baza studiului multidisciplinar.

Obiectivele studiului:

1. Evaluarea proceselor ischemice preclinice în miocard la pacienții cu parodontită cronică generalizată și edentație sub influența tratamentului complex.
2. Studiarea corelației grosimii membranei Schneider, indentației cu gravitatea parodontitei cronice generalizate; a indicilor cantitativi ai osului rezidual subantral/os augmentat cu grosimea membranei Schneider în diferite perioade ale intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal.

3. Evaluarea tratamentului complex al gingivitei și al parodontitei cronice generalizate, indicilor metabolici (*in vivo*), în țesutul hepatic și cel cardiac (*in vitro*) sub acțiunea preparatului BioR®.
4. Analiza influenței BioR®-ului asupra proceselor de osteoregenerare/osteointegrare la animale cu modelarea defectelor mandibulare.
5. Studierea rolului BioR®-ului în optimizarea intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinusal și a metodelor de reabilitare a ocluziei la pacienții edentați.

2. MATERIAL ȘI METODE

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Cercetările științifice au fost efectuate în cadrul Catedrei de chirurgie oromaxilofacială, implantologie și stomatologie terapeutică "Arsenie Guțan", IP USMF „Nicolae Testemițanu”, Clinica stomatologică „Fala Dental” SRL, Departamentul de Morfopatologie al Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență și în cadrul Catedrei de anatomie topografică și chirurgie operatorie.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate, au fost efectuate cercetări experimentale pe animale și cercetări clinice. Studiul a inclus metode de analiză prospectivă și retrospectivă.

Pentru determinarea numărului necesar de pacienți, am utilizat următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2}, \quad (2.1)$$

unde:

P_0 – proporția pacienților cu edentații parțiale sau totale. Conform datelor bibliografice, succesul reabilitării condiționate se stabilește în 72,5% cazuri ($P_0 = 0,725$);

P_1 – proporția pacienților cu edentații parțiale sau totale reabilitați cu valoarea succesului până la 92,5% ($P_1 = 0,925$);

$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,825$;

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație – este de 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$;

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației – este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 0,84$;

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f = 10,0\%$ (0,1).

Introducând datele în formulă, am obținut:

$$n = \frac{1}{(1-0,1)} \times \frac{2(1,96 + 0,84)^2 \times 0,825 \times 0,175}{(0,725 - 0,925)^2} = 63. \quad (2.2)$$

Cercetările au fost aprobate de Comitetul de Etică al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz pozitiv din 20 iunie 2011).

În studiu au fost respectate următoarele criterii de includere:

- pacienții care suferă de gingivită cronică, parodontită cronică generalizată, edentație parțială sau totală;
- pacienți de ambele sexe, cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de ani;
- pacienți cu tablou normal al ECG clasice;
- acordul scris al pacientului.

Criterii de excludere:

- afecțiuni acute, exacerbarea maladiilor cronice ale diferitor organe și sisteme, aritmii cardiace, hipertensiune arterială, diabet, obezitate, traume oromaxilofaciale severe în anamneză;
- prezența în anamneză a diferitor afecțiuni cardiovasculare;
- prezența maladiilor sexual transmisibile și HIV;
- alcoolism, narcomanie, toxicomanie;
- graviditate;
- prezența chisturilor și a altor formațiuni în sinusurile maxilare, prezența lichidului în sinusurile maxilare, sinuzită seroasă sau purulentă;
- utilizarea de lungă durată a remediilor farmacologice;
- prezența afecțiunilor psihice și neurologice;
- alte afecțiuni stomatologice severe în afară de cele indicate în criteriul de includere;
- pacienți necooperanți.

Investigațiile au fost realizate conform design-ului expus în Fig. 2.1, cu repartizarea pacienților în diferite grupuri.

În total au fost investigați 357 pacienți: 27 – gingivită cronică, 94 – parodontită cronică generalizată, 236 – edentație (Fig. 2.2, 2.3, Tab. 2.1). Pacienții cu parodontită cronică generalizată au fost repartizați conform sexului – 33 pacienți de sex masculin (35,1%) și 61 de sex feminin (64,9%).

Intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal au fost supuși 130 pacienți cu analiza detaliată conform obiectivelor propuse. Complicațiile intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, au fost analizate la 302 pacienți, dintre care la 72, li s-a aplicat compoziția cu includerea BioR[®]-ului și 230 pacienți fără includerea acestui preparat.

Este de menționat că reabilitarea ocluziei a fost realizată la toți pacienții conform indicațiilor. Însă, în cadrul studiului, pentru determinarea tuturor indicilor ocluzali și mandibulocranieni, au fost incluși 192 de pacienți.

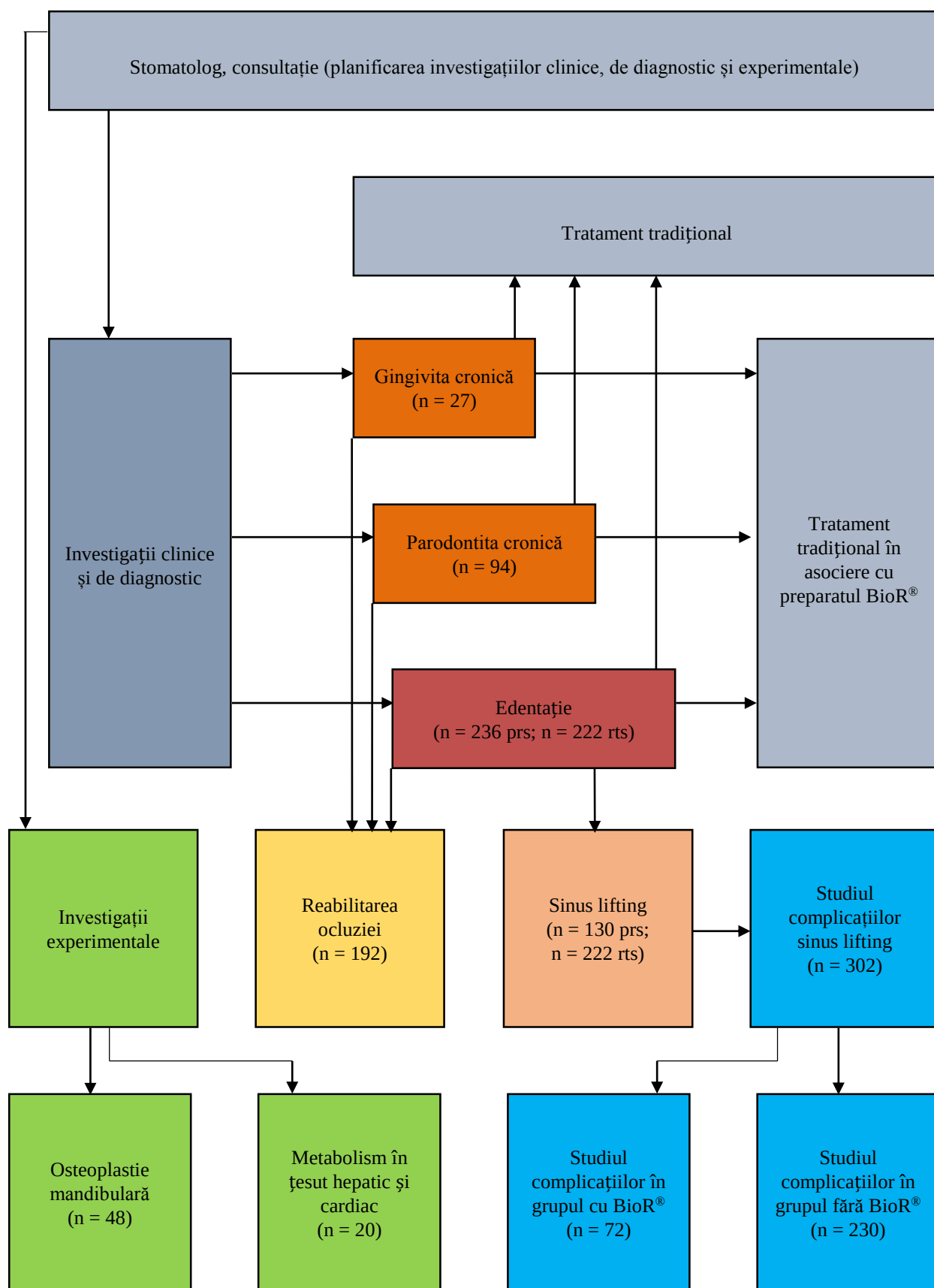


Fig. 2.1. Design-ul general al investigațiilor experimentale la animale și al studiului clinic la pacienții cu gingivită, parodontită cronică generalizată și edentație.

Notă: în numărul total de pacienți și animale sunt incluse și grupele de control; prs – studiu prospectiv; rts – studiu retrospectiv.

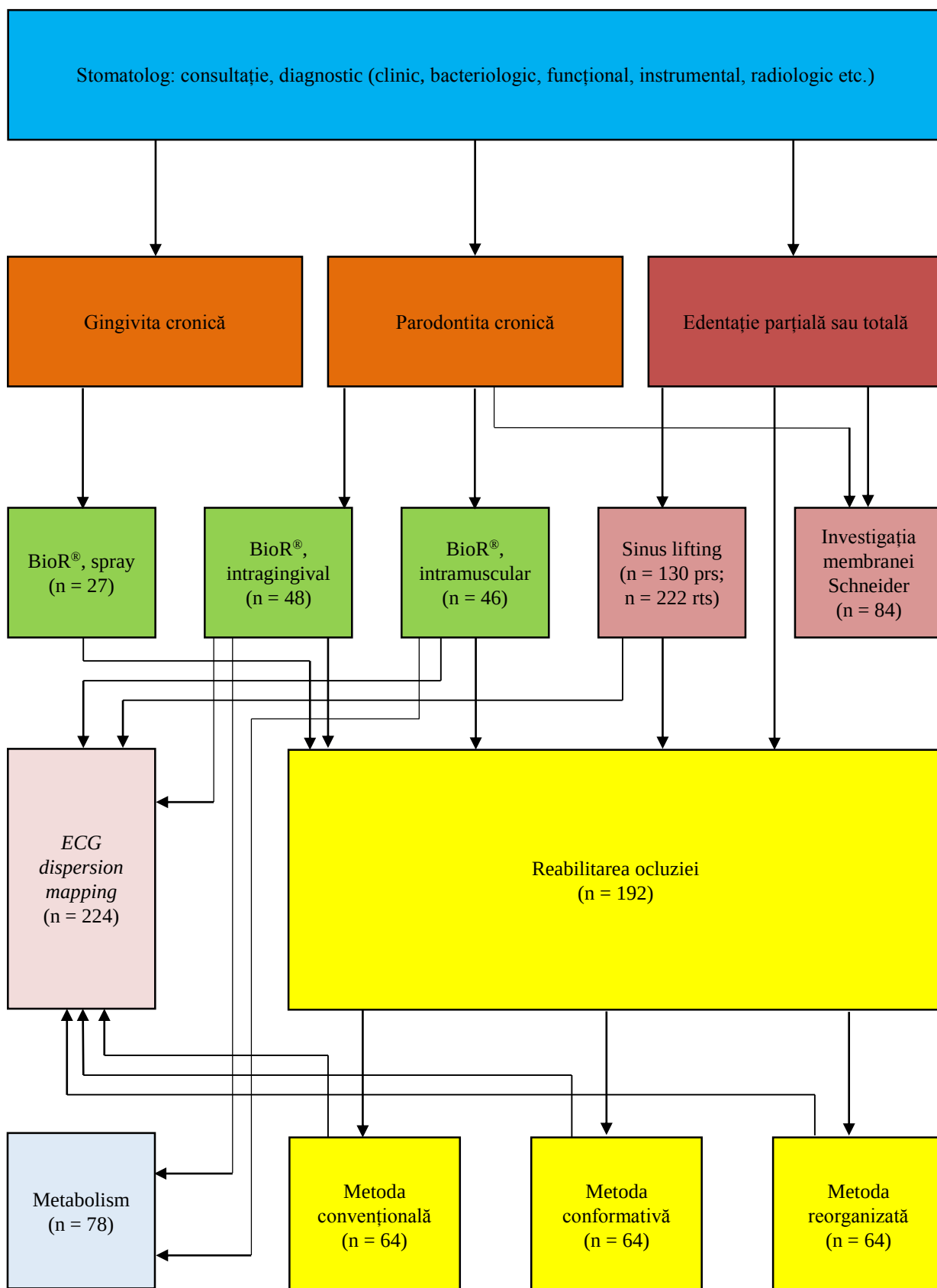


Fig. 2.2. Repartizarea pacienților cu gingivită, parodontită cronică generalizată și edentație în funcție de investigațiile științifice în aspect de diagnostic, aspect clinic, terapeutic, conservativ și chirurgical.

Nota: prs – studiu prospectiv; rts – studiu retrospectiv.

Conform ipotezei de lucru și obiectivelor propuse, am realizat *ECG dispersion mapping* la 224 pacienți (tratamentul cu BioR® și în grupurile de control, influența probei masticatoare și procedurii de igienizare orală profesională, grupurile de pacienți înainte și după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal, grupuri de pacienți sub influența metodelor de corecție a ocluziei).

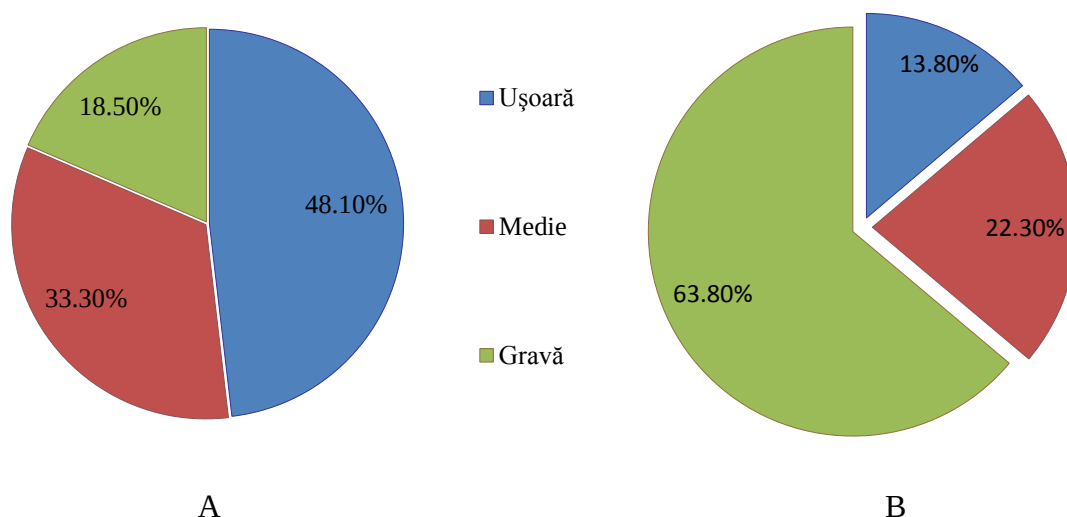


Fig. 2.3. Repartizarea pacienților cu gingivită catarală cronică (A) și parodontită cronică (B) în funcție de gravitatea bolii

Tabelul 2.1. Repartizarea pacienților cu parodontită cronică generalizată în funcție de vârstă și sex

Sex	Diapazonul de vârstă, ani					Total
	20-29	30-39	40-49	50-59	≥60	
Bărbați	$\frac{5}{5,3\%}$	$\frac{7}{7,4\%}$	$\frac{8}{8,5\%}$	$\frac{9}{9,6\%}$	$\frac{4}{4,3\%}$	$\frac{33}{35,1\%}$
Femei	$\frac{12}{12,8\%}$	$\frac{12}{12,8\%}$	$\frac{14}{14,9\%}$	$\frac{16}{17,0\%}$	$\frac{7}{7,4\%}$	$\frac{61}{64,9\%}$
Total	$\frac{17}{18,1\%}$	$\frac{19}{20,2\%}$	$\frac{22}{23,4\%}$	$\frac{25}{26,6\%}$	$\frac{11}{11,7\%}$	$\frac{94}{100\%}$

Notă: la numitor – numărul absolut de pacienți, la numărător – procentul lor.

Reieșind din conceptele actuale, în standardizarea biologică au fost programate și executate cercetări experimentale pe animale, cu respectarea strictă a cerințelor bioetice [48]. Conform acestor premise, în procesul modelării patologiei pe animale s-a recurs în fiecare serie de experiențe la utilizarea unui număr minim de animale.

2.2. Metode clinice și paraclinice de examinare a pacienților cu parodontită cronică și edentație

Examenul clinic al pacienților s-a efectuat conform schemei tradiționale: anamneza, examenul clinic exobucal și endobucal, după care urma cel paraclinic.

Anamneza începea cu motivația adresării și evidența simptomelor induse de dereglările ocluzale, anamneza actualei maladii și anamneza modului de viață, cu precizarea maladiilor suportate până la adresare, a obiceiurilor vicioase (scrâșnitul din dinți, menținerea arcadelor dentare în contact în eforturi fizice, masticație unilaterală etc.). Se atesta evoluția patologiei cu precizarea caracterului și duratei tratamentului stomatologic (conservator, chirurgical, protetic).

În timpul discuțiilor se acorda atenție următoarelor aspecte: controlul primar – a depista cauza adevărată, ce a determinat pacientul să se adreseze la medicul-stomatolog; anamneza medicală – pacientul a completat personal ancheta-tip de chestionare (ancheta conține întrebări despre afecțiunile generale la momentul adresării și cele anterioare); anamneza stomatologică se obținea prin răspunsul la întrebările din anchetă cu privire la acuze sau starea funcțională a sistemului stomatognat. Din anamneză se determinau posibilele traumatisme ale capului, gâtului, intervențiile stomatologice semnificative etc.; starea psihologică a pacientului (aprecierea subiectivă de către pacient a stării sale generale, a necesității tratamentului); prezența durerilor cronice (dacă erau prezente, se acorda atenție localizării lor în regiunea umerilor, gâtului, capului etc.).

În studiu am aplicat chestionarul elaborat de R. Slavicek și recomandat de *Center of Interdisciplinary Dentistry* (Austria) [268], care include scalele: Starea medicală; Anamneza stomatologică; Starea generală/Tratamente anterioare.

Scala *Starea medicală* include afecțiuni sau dereglări existente în prezent sau în trecut: 1 – infecții; 2 – afecțiuni ale sistemului cardiovascular; 3 – disfuncții ale sistemului respirator; 4 – patologii ale tractului gastrointestinal; 5 – disfuncții metabolice; 6 – alergii; 7 – patologii ale tractului urinar; 8 – afecțiuni ale sistemului nervos central; 9 – disfuncții psihologice; 10 – afecțiuni reumatice; 11 – dereglări hormonale; 12 – alte afecțiuni.

Scala *Anamneza stomatologică* (indicele ocluzal, *Oral Rehabilitation Subjective Test*) include: 1 – probleme cu masticația; 2 – probleme cu dicția; 3 – căutarea poziției confortabile la închiderea maxilarelor; 4 – sensibilitatea mărită a dintelui; 5 – dureri la deschiderea maximă a gurii; 6 – zgomote în regiunea articulației temporomandibulare; 7 – dureri în regiunea articulației temporomandibulare; 8 – cefalee; 9 – spasme în regiunea capului, gâtului, faringelui; 10 – probleme de postură.

Scala *Starea generală/Tratamente anterioare* include: 1 – accidente grave; 2 – anestezie generală (intubație); 3 – tratament ortodontic în trecut; 4 – aplicarea gutierei în trecut; 5 – autoaprecierea stării psihologice; 6 – bruxism; 7 – tratamente stomatologice efectuate și eficiența lor; 8 – cauza adresării la medicul-stomatolog; 9 – aprecierea necesității tratamentului; 10 – autoaprecierea gravității dereglărilor.

La *examenul clinic exobucal* se pune în evidență prezența sau absența simetriei faciale, starea treimii inferioare, poziția buzelor, a țesuturilor periorale și caracterul unghiurilor mandibulare. Ulterior se execută palparea zonei periarticulare și a articulației temporomandibulare, a mușchilor, apoi se studiază cinematica mandibulară la deschidere și închidere a cavității bucale etc.

Examenul clinic endobucal începea cu constatarea stării țesuturilor și organelor din cavitatea bucală, a numărului dinților restanți pe arcada dentară, a topografiei și caracterului edentației, conform clasificării Kennedy. La examenul dinților restanți s-a acordat atenție la: leziunile carioase netratate; semnele de abraziune; distrofii; obturații; microproteze; fisuri; fracturi etc. Apoi urma analiza relațiilor intermaxilare, contactelor ocluzale în ocluzia de intercuspitate maximă și funcțională.

În cadrul diagnosticului diferențial, s-a utilizat clasificarea clinică a afecțiunilor parodontale (după T. Lemețkaia, 1980, 1998).

Analiza literaturii privind importanța de diagnostic a diferitor indici care caracterizează gradul de afectare a parodontului a evidențiat o serie de indici care, conform investigațiilor speciale, au o sensibilitate nu mai mică de 95% și o specificitate mai mare de 75% [110]. Acestor cerințe corespundeau indicii ce reflectau starea igienei cavității orale (OHI-S), gradul de manifestare a procesului inflamator (PMA), gradul de sângerare (PBI), mobilitatea dentară (MD) și indicele parodontal (IP) care includeau elemente de inflamație, mobilitate dentară și adâncimea pungii parodontale. Indicii nominalizați au fost determinați la toți pacienții incluși în studiu.

Reieșind din experiența proprie de diagnostic și tratament al parodontitelor cronice, am propus doi indici noi, care oferă posibilitatea de a monitoriza integral manifestările patologice:

- indicele integral parodontal (IIP), ce reprezintă suma PMA, OHI-S, IP, PBI și MD;
- E₅₀ – timpul necesar (zile) pentru diminuarea a 50% din gravitatea manifestărilor parodontitei generalizate cronice (timpul de înjumătățire a gravității simptomelor).

Am aplicat metoda de determinare a intensității durerii – *scala vizuală analogică (SVA)* [172]. Pacientul marca intensitatea durerii pe o linie orizontală de 10 cm lungime, având la capete notațiile: „Fără durere la nivelul 0” și „Durerea cea mai mare” la nivelul 10.

Pacientul era instruit să indice pe linie nivelul senzației sale dureroase: distanța de la 0 până la nivelul indicat reprezintă nivelul analog al durerii sale, care era utilizat ca indice numeric al severității durerii.

În procesul tratamentului, în caz de necesitate, conform indicațiilor clinice (agravarea dereglărilor în procesul tratamentului, farmacorezistența etc.), s-a realizat examenul bacteriologic în laboratorul „Micromed SRL”, conform normativelor, cerințelor și instrucțiunilor în vigoare. Prelevarea se realiza dimineața, pe nemâncate, sau cel puțin după patru ore de la consumul de apă sau alimente. Se purcedea la recoltarea secreției din punga parodontală cu tamponul steril. În timpul recoltării, tamponul era rotit pentru a colecta cât mai mult din produsul patologic (o simplă atingere cu vârful tamponului înseamnă recoltare incorectă și duce la rezultate false). După recoltare, probele erau transportate, timp de 20-30 min, la laborator. După identificarea tulpinilor cu semnificație patogenă, se efectua antibiograma difuzimetrică.

Ortopantomografia zonei maxilofaciale (OPT)

Importanța acestei metode constă în obținerea simultană a imaginii radiografice a tuturor dinților restanți, a stării parodonțiului, oaselor maxilarelor și a articulației temporomandibulare. Ortopantomografia reprezintă o metodă de înregistrare a înălțimii veridice a septurilor interalveolare și, prin urmare, permite monitorizarea modificărilor ce pot avea loc în țesutul osos alveolar [2, 16].

Pentru realizarea acestei metode, a fost utilizat *Orthoralix-9200* (*Gendex Dental Systems*, Germania). Pacientul era poziționat conform instrucțiunii, ceea ce permitea obținerea filmelor identice.

Tomografia computerizată (CT)

Tomografia computerizată (CT, tomodensitometrie, CT-scan, CAT-scan) este metoda imagistică neinvazivă, care permite vizualizarea secțiunilor corpului uman și se bazează pe realizarea unei imagini precise, detaliate, obținute din diferența de densitate a unor structuri anatomice.

Odată cu introducerea în imagistică a tomografiei computerizate cu fascicul conic (CBCT-*cone beam computer tomography*) s-au deschis noi orizonturi de utilizare a imagisticii tridimensionale (3D), ca instrument de diagnosticare și planificare a tratamentului, pentru specialiștii în ortodonție, parodontologie, implantologie, ORL și chirurgie oromaxilofacială.

Imaginile CBCT au fost obținute prin intermediul tomografului *Gendex GXCB-500™* (*Gendex Dental Systems*, SUA) la 0,125 voxeli. Timpul de expunere a fost de 23 s. Pentru toate imaginile CBCT s-a selectat un câmp de vedere (FOV – *field of view*) limitat la 8x8 cm. Datele sunt constituite din secțiuni (*slices*), la un interval de 0,5 mm. Analizele și măsurările au fost

efectuate prin intermediul software-ului specializat (*i-CAT Vision*).

S-au efectuat măsurări, pentru determinarea grosimii membranei sinuzale Schneider, conform metodei elaborate de Janner ș.a. [168].

Tomografia computerizată a structurilor anatomice ale purceilor vietnamezi (mandibula dezarticulată, eliberată de țesuturi moi și despăcată în două) s-a realizat în Secția de Radiologie a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (tomograf 3D VCT Select, *General Electric*, SUA).

Radioviziografia computerizată

Radioviziografia computerizată este o metodă analogică tehnologiei intraorale, cu diferența că razele Roëntgen nu cad pe pelicula radiografică, ci pe o matrice specială electronică, care este compusă din numeroși detectori. În urma acțiunii razelor Roëntgen, în fiecare detector apare o încărcătură electrică de o anumită mărime. Software-ul cumulează această informație de pe toată suprafața matricei electronice și formează imaginea vizualizată la monitor. În timpul prelucrării imaginii, dimensiunile ei pot fi mărite și devine posibilă mărirea contrastului, transformarea imaginii negative în pozitivă, corectarea coloristică. Prelucrarea computerizată a informației permite de a îmbunătăți considerabil calitatea imaginii.

Avantajul radioviziografiei constă în micșorarea gradului de iradiere a pacientului și în obținerea imaginii radiografice vizualizate la monitor, după câteva secunde de la momentul radiografiei. De asemenea, metoda permite studiul detaliat al anumitor zone, a lungimii canalelor radiculare, densitometriei țesutului osos. Calitatea înaltă a imaginilor radioviziografice nu este supusă diferitor schimbări și erori legate de procesul de dezvoltare a peliculelor radiografice.

Pentru obținerea imaginilor radioviziografice a dinților restanți interesați, am utilizat radioviziograful *Trophy* și programul *Trophy Windows 2000*, ce permitea obținerea unor rezultate calitative, avantajoase, cum ar fi studiul imaginilor în diferite regimuri (posibilitatea de a mări imaginea sau numai un sector al ei, obținerea imaginilor alb-negru, color, negative, de a efectua unele măsurări).

Densitometria computerizată

Starea țesutului osos alveolar este dirijată și influențată de forța funcțională, permanent modificată și receptată de la unitățile dentare respective. Determinarea densității optice – recunoscută ca o metodă modernă, obiectivă și precisă – permitea evidențierea modificărilor morfologice în fazele incipiente ale procesului distructiv.

Densitatea optică a fost determinată în unități convenționale de densitate Hounsfield (HU) prin intermediul software-ului *iCat Vision*.

Radiografia cefalometrică

Prelucrarea computerizată a radiografiei cefalometrice constă în localizarea pe

teleradiografie a anumitor puncte antropometrice care, la rândul lor, reprezintă intersecții, linii sau suprapuneri ale structurilor anatomice. Analiza cefalometrică a teleradiografiei reprezintă evaluarea raporturilor dintre aceste puncte și unele repere cefalometrice.

Studiile lui R. Slavicek [268] în domeniul reabilitărilor ocluzale au stat la baza dezvoltării unui sistem computerizat de analiză, care creează o simulare grafică a obiectivelor tratamentului, având la bază analiza teleradiografiei prin *Visual Treatment Objectives* (VTO). Este important de a menționa că direcția și nivelul localizării planului ocluzal sunt determinate de planul axei orbitale (*axis orbitalis plane*). La elaborarea planului de tratament se ține cont de modificările structurilor scheletice, care impune consecutivitatea procedurilor tratamentului.

Obiectivele analizei modelelor de studiu din ghips au fost: aprecierea formei arcadelor dentare și a stării dinților restanți; analiza topografică a breșelor edentate; aprecierea relațiilor intermaxilare, care asigurau montarea modelelor într-un simulator; analiza la paralelograf a modelelor de studiu din ghips.

Studiul a decurs în trei etape: prima etapă – analiza separată a modelelor deschise pe masă; a doua etapă – realizarea analizei modelelor în angrenare interdentară și ușor dezangrenate, privite din multiple norme de examinare; a treia etapă – diagnosticul funcțional-instrumental, care se realiza cu modele montate în articulator, având la bază înregistrarea parametrilor ocluzali și mandibulocranieni, statici și dinamici, prin intermediul arcurilor faciale, transferul datelor cu montarea ulterioară a modelelor de studiu și ajustarea articulatorului, conform procedeului stabilit. Urma examenul ocluzal specific al contactelor dentodentare statice, în pozițiile de referință și dinamice, în cadrul mișcărilor-limită. Astfel erau confirmate constatările clinice, cu anumite precizări în stabilirea diagnosticului de stare ocluzală.

Condilografia (axiografia) a fost elaborată de Lee și apoi perfecționată de către Slavicek [268]. Este o metodă de înregistrare grafică a excursiilor condiliene, care permite reprezentarea lor într-un sistem cartezian tridimensional.

Condilografia computerizată a fost inițiată din necesitatea de a îmbunătăți înregistrarea și interpretarea traiectelor condiliene. Metoda prevede înregistrarea excursiilor condiliene și oferă sisteme analitice pentru evaluarea acestora. În studiul nostru am folosit condilograful *Cadiax*[®] (*Gamma Dental, Austria*).

Prin condilografie se înregistrează excursiile condiliene în următoarele mișcări mandibulare: mișcări-limită de deschidere maximă, închidere, propulsie și lateralitate; mișcări funcționale în timpul deglutiției, fonației, masticăției; mișcări parafuncționale din bruxism.

Axiografia are următoarele avantaje: explorarea neinvazivă funcțională a articulației temporomandibulare; folosirea axei-balama terminale, ca referință, reducerea riscului de apariție

a artefactelor, a distorsionării mișcărilor condiliene, în comparație cu pantografia și kineziografia; diferențierea diferitor forme de disfuncție a ansamblului condil-disc.

Examenul clinic sistematizat al ocluziei dentare oferă date veridice, atât despre starea componentelor ocluzale, caracterul contactelor dentare din ocluzia de intercuspidare maximă în cea de relație centrică, protruzie și laterotruzie, cât și despre starea dimensiunii verticale de ocluzie, planul și curbele respective ale arcadei dentare, lipsa sau prezența semnelor odontoparodontale ale traumei ocluzale etc.

Examenul clinic al ocluziei dentare este foarte important în diagnosticul edentațiilor parțiale și include următoarele etape: examenul ocluzal general și examenul ocluzal specific.

Examenul ocluzal general cuprinde următoarele etape distincte: evaluarea dimensiunii verticale de ocluzie; analiza planului de ocluzie; examinarea celor două arcade dentare.

Dimensiunea verticală de ocluzie reprezintă dimensiunea etajului inferior al feței, măsurată între două puncte tegumentare de reper – vârful nasului și mentonul, atunci când pacientul realizează contacte ocluzale în poziție centrică.

Planul de ocluzie este caracterizat de *curba sagitală a lui Spee*, ce trece prin vârfurile cuspizilor vestibulari ai premolarilor și molarilor, continuând pe marginea anterioară a ramurii ascendente a mandibulei. Convexitatea maximă a curbei se găsește la nivelul primului molar.

Curba transversală a lui Wilson rezultă din înclinarea vestibulară a dinților posteriori maxilari și înclinarea linguală a dinților posteriori mandibulari. Curba respectivă are concavitate orientată în sus.

Aprecierea concavității curbei lui Wilson are o importanță deosebită pentru realizarea dezocluzei dinților posteriori, în mișcarea de laterotruzie. Un ghidaj anterior eficient, o fonație corectă și un aspect estetic plăcut reflectă *curba incizală* normală.

La examinarea arcadei dentare se lua în considerație forma, simetria și integritatea arcadei dentare, numărul dinților restanți pe arcadele dentare, numărul și topografia breșelor edentate, poziția dinților pe arcade.

Examenul ocluzal specific cuprinde etape distincte: analiza contactelor ocluzale în relația centrică; analiza raporturilor ocluzale în intercuspidare maximă; examinarea contactelor ocluzale în protruzie; analiza contactelor ocluzale în laterotruzie.

În cadrul evaluării s-au analizat un șir de parametri mandibulocranieni, care influențau morfologia suprafeței ocluzale, cu impact direct asupra mișcărilor mandibulei.

Sunt cunoscuți un șir de parametri statici și dinamici mandibulocranieni [2]. Parametri *statici*: triunghiul Bonwill, relația centrică, axa-balama terminală; parametri *dinamici*: înclinarea pantei tuberculului articular, curbura traiectoriei condiliene, unghiul Bennett, mișcarea Bennett,

înclinarea pantei retroincisive.

Înregistrarea și diagnosticul contactelor dentodentare patologice se efectuau cu ajutorul ocluzogramei. S-au aplicat metode de obținere a ocluzogramei în ceară și cu ajutorul hârtiei de articulație. La baza investigațiilor a stat conceptul ocluzal modern *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominanta canină* [268].

2.3. Cartografierea microamplitudinilor ECG (*ECG dispersion mapping*)

Actualmente, metoda de electrocardiografie (ECG) este una din metodele medicale cele mai răspândite, cu aplicare largă nu numai în cardiologie. Deși are loc perfecționarea în continuare a metodelor ECG clasice, acestea, până în prezent, au specificitate și sensibilitate mici (30-40%) în evidențierea proceselor ischemice în miocard [360]. Aceasta înseamnă că în 60% cazuri formele clinice ale ischemiei miocardului vor rămâne neevidențiate.

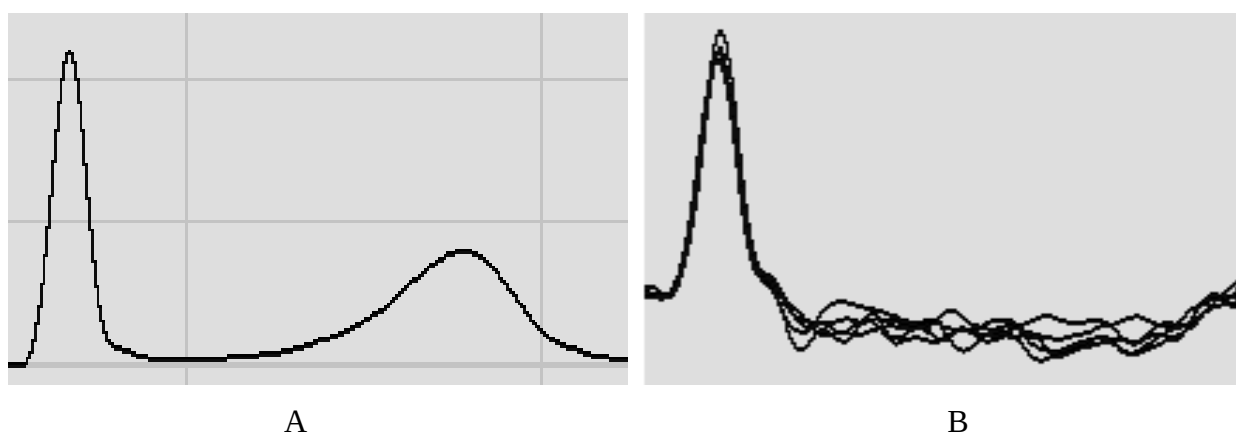


Fig. 2.4. Fluctuațiile amplitudinilor mici înregistrate prin intermediul complexului de diagnostic *CardioVisor-06s* la o persoană sănătoasă (A) și la un pacient cu dereglări ischemice în miocard (B) [360]

Cu scopul de a spori valoarea diagnostică a metodei ECG, a fost elaborată o tehnologie nouă – *ECG dispersion mapping*, bazată pe analiza și vizualizarea emanării electromagnetice a miocardului, cu înregistrarea fluctuațiilor amplitudinilor mici (Fig. 2.4). Caracteristicile cantitative și calitative ale fluctuațiilor amplitudinii sunt analizate folosind complexul de diagnostic *CardioVisor-06s* și software-ul specializat.

Tehnologia permite obținerea mai multor indici, printre care indicele miocardului (IM), care reflectă cantitativ procesele ischemice în miocard, în diapazonul de la 0 până la 100%. La persoane sănătoase, indicele miocardului nu depășește 15%. Cu cât acest indice este mai mare, cu atât dereglările ischemice în miocard sunt mai exprimate.

Tehnologia permite obținerea unui *tablou* dispersional al cordului, ce reflectă rezultatul final al analizei biopotențialelor și se vizualizează în formă de două imagini: proiecția ventriculului și atriului drept; proiecția ventriculului și atriului stâng (Fig. 2.5).

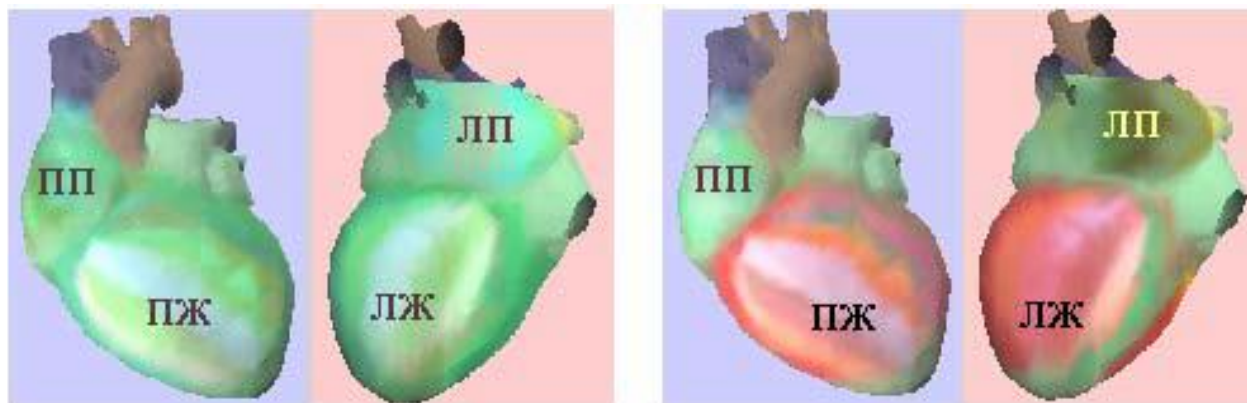


Fig. 2.5. Imaginile cordului la o persoană sănătoasă (A) și la un pacient cu dereglări ischemice în miocard (B) conform tehnologiei *ECG dispersion mapping* [358]

Pentru a obține rezultate veridice, în procesul investigației se respectau anumite condiții:

- înregistrarea se efectua în intervalele dintre orele 9-11 și 18-20, deoarece s-a demonstrat existența unui bioritm de acutizare a ischemiei în anumite perioade ale zilei;
- se recomanda de realizat înregistrarea în stare de confort (relaxare) și îndată după efectuarea unei probe (activitate fizică etc.), cu scopul de a mări frecvența pulsului cu 15-25%, condiție mai favorabilă pentru evidențierea dereglărilor ischemice;
- în cazurile în care, în stare de confort (relaxare), imaginea cordului era de culoare roșie și valoarea indicelui miocardului era foarte mare (60-100%), era necesară alegerea adecvată a probelor. Cu cât mai intensă este culoarea roșie, cu atât mai pronunțată este ischemia. În normă, la o persoană sănătoasă, imaginea cordului conform tehnologiei este de culoare verde;
- înregistrarea și interpretarea rezultatelor se realiza luând în considerație preparatele farmacologice administrate pacientului.

De notat că metoda *ECG dispersion mapping* este mult mai informativă în comparație cu ECG clasică – dereglările ischemice în miocard pot fi depistate la persoane cu indicii ECG clasice în limitele normei (Fig. 2.6).

Valoarea diagnostică a acestei metode în evidențierea dereglărilor ischemice în miocard este foarte mare – sensibilitate de peste 80% [360].

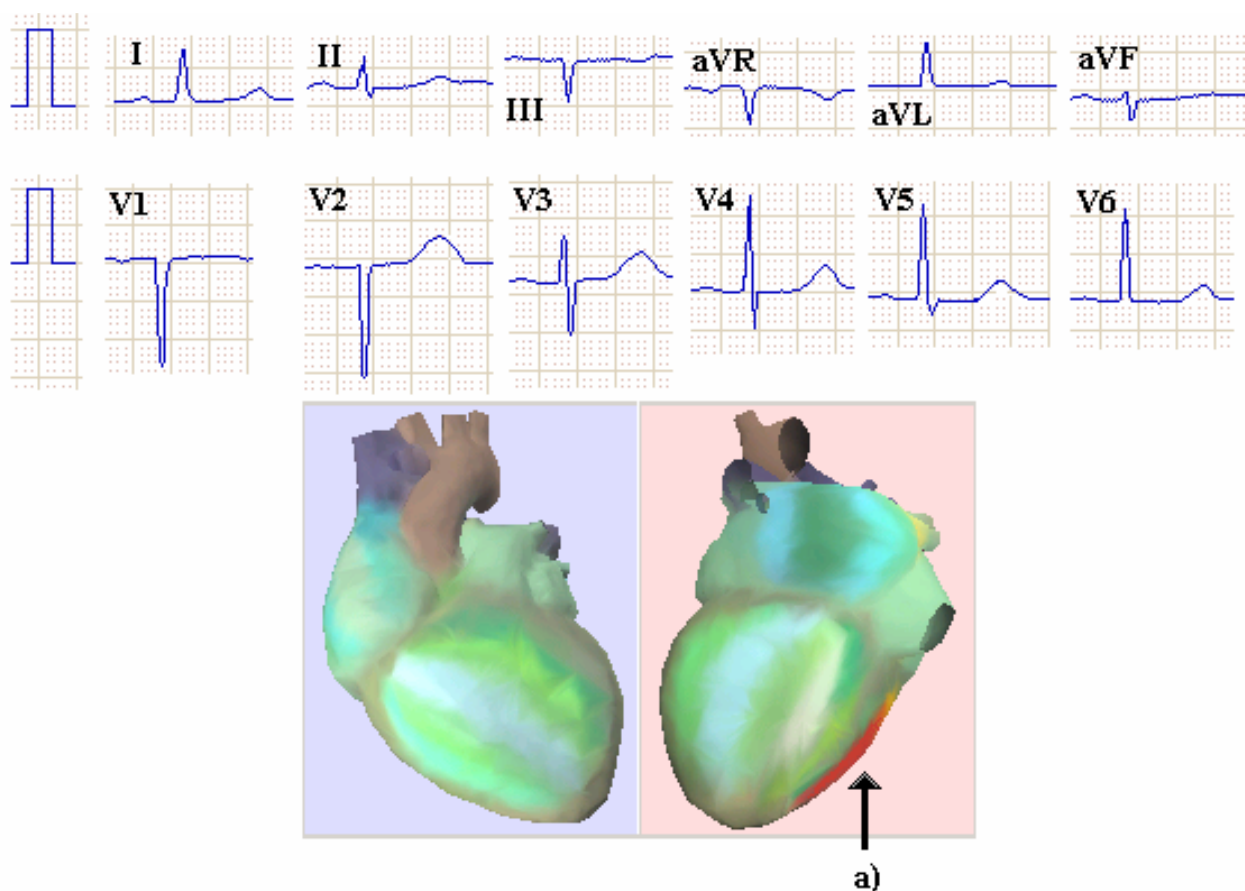


Fig. 2.6. Evidențierea dereglărilor ischemice în miocard (a – zona ischemică de culoare roșie) prin aplicarea utilajului *CardioVisor-06s*, la o persoană cu indicii ECG clasice în limitele normei [360]

Metoda permite evidențierea nu numai a dereglărilor organice, dar și a celor funcționale în miocard. Aceasta oferă posibilitatea de a evidenția dereglările ischemice la nivel preclinic, ceea ce este necesar pentru realizarea obiectivelor propuse în studiu.

2.4. Metode de investigație a metabolismului la pacienții cu parodontită cronică generalizată și la animale în țesutul hepatic și cardiac

În investigațiile clinico-biochimice, testele biochimice s-au efectuat în serul sangvin, inițial, până la debutul tratamentului, peste 15 și peste 30 de zile de la începutul tratamentului.

Intensitatea proceselor de peroxidare a lipidelor (OPL) în serul sangvin la pacienți a fost estimată după nivelul hidroperoxidilor lipidici și al dialdehidei malonice [48, 80].

Potențialul antioxidant și parametrii ciclului glutationic au fost apreciați prin determinarea activității glutathionreductazei, glutathionperoxidazei, glutathion-S-transferazei, superoxidismutazei și catalazei, precum și a indicilor activității antioxidante totale în serul sangvin [80].

Valorile ceruloplasminei – o proteină specifică fazei acute a inflamației cu proprietăți antioxidante și care prognozează evoluția procesului inflamator – au fost estimate în serul sangvin,

prin metoda descrisă de B. Г. Колб și B. Камышников [338].

Determinarea tripsinei, precum și α_1 -antitripsinei și α_2 -macroglobulinei – principalii inhibitori al proteinazelor serinice în serul sanguin – a permis aprecierea rolului sistemelor proteolitice serice în patologia stomatologică [34].

Gradul de exocitoză a hidrolazelor lizozomice în urma destrucției biomembranelor celulare și a degranulării leucocitelor în focarul patologic a fost determinat pe baza aprecierii activității N-acetil- β -D-glucozaminidazei, β -glucozidazei, β -glucuronidazei, β -galactozidazei, arilsulfatazelor A și B în serul sangvin [34].

Activitatea *enzimelor* – markerii remodelării osoase (fosfataza acidă tartratrezistentă) – a fost determinată cu ajutorul seturilor de reactivi *Eliteh*, Franța, conform instrucțiunilor anexate.

Starea metabolismului mineral a fost evaluată prin determinarea macroelementelor (calciu, fosfor) și a oligoelementelor (magneziu, cupru, zinc), folosind seturile de reactivi *Eliteh*, Franța, conform instrucțiunilor anexate.

Dipeptidele histidinice au fost dozate prin metodele descrise de V. Gudumac ș.a. [34].

Dozarea acizilor uronici și a hidroxiprolinei libere, ce caracterizează diferite tipuri de collagen, proteoglicani, glicoproteine structurale ce intră în componența matricei extracelulare a țesuturilor mineralizate, s-a efectuat conform procedurii elaborat de M. Cesaretti ș.a., în modifi cația lui V. Gudumac și colab. [34, 47].

Proteinele totale au fost determinate prin după metoda biuretică cu setul de reagenți *Eliteh*, Franța.

Nivelul elastazei a fost apreciat prin procedeul elaborat de L. Dzaliaszynski și T. Hoffmann, cu utilizarea substratului sintetic *Z-Gly-O-Nitrophenol* în modifi cația lui V. Gudumac și colab. [34].

Pentru a studia influența preparatului BioR[®] asupra proceselor metabolice, s-au efectuat investigații *in vitro* ale țesutului ficatului și miocardului la șobolani albi (în total 20 de animale). Organele au fost extrase de la animale practic sănătoase. Ficatul și inima, spălate cu soluție rece de NaCl 0,85%, au fost omogenizate: zaharoză 0,25M (pH 7,4), ce conținea 1 mmol EDTA, astfel ca diluția finală să constituie 1:10. Ulterior, omogenatele obținute au fost centrifugate 15 min la +4°C la 500 g. La cantitatea necesară de omogenat s-a adăugat un volum egal de preparat cercetat. Amestecul obținut s-a incubat 30 min la +25°C, apoi s-au efectuat cercetările. În proba-martor s-a introdus același volum de soluție – 0,85% NaCl. Estimarea activității totale a enzimelor lizozomale a necesitat preincubarea omogenatelor cu triton X-100 în concentrația finală 0,1%.

În acest scop, omogenatele au fost supuse ultracentrifugării timp de 30 min, la 105 000 g, iar supernatantul rezultat s-a păstrat în congelator la -18°C.

Pentru determinarea coenzimelor nicotinamidice, nucleotidelor adenilice, a metaboliților ciclului Krebs, precum și ai metabolismului glucidic, proba de țesut congelat și triturat în azot lichid (circa 400 mg) a fost introdusă în eprubeta de centrifugare, fiind apoi răcită pe gheață, unde în prealabil s-a turnat 1 ml soluție de zaharoză 0,25 M (pH 7,4), ce conținea 1 mM EDTA. În continuare s-a adăugat un volum egal de preparat cercetat. În proba-martor s-a introdus același volum de soluție de 0,85% NaCl. Amestecul obținut a fost incubat 30 min la +25° C.

Ulterior, s-a introdus 1 ml soluție 12% acid percloric și după agitare s-a lăsat pentru 10 min la gheață pentru o extracție mai bună a metaboliților. Precipitatul de proteine s-a separat prin centrifugare timp de 10 min la 3000 g. Extractul neproteic obținut a fost transpus în eprubeta de centrifugare, excesul de acid percloric fiind eliminat prin adăugarea soluției de K₂CO₃ 5M în raportul 0,05 ml de soluție la 2 ml de extract. Pentru sedimentarea completă a percloratului de potasiu, proba a fost lăsată 10 min la gheață, apoi precipitatul a fost separat prin centrifugare în decurs de 5 minute la 3000 g. Extractul neutralizat s-a folosit imediat pentru determinarea metaboliților sus-numiți.

Studiul parametrilor metabolismului energetic a inclus determinarea activității dehidrogenazelor și a conținutului de metaboliți ai ciclului Krebs, dozarea concentrației de coenzime nicotinamidice, aprecierea intensității glicolizei, precum și a indicilor metabolismului nucleotidelor adenilice.

În omogenatele ficatului și inimii au fost determinate concentrația cofermenților nicotinamidici și activitatea succinatdehidrogenazei (SDH), a dehidrogenazelor anabolice – izocitratdehidrogenazei NADP-dependente (NADP-ICDH) și malatdehidrogenazei NADP-dependente (NADP-MDH) [355].

Intensitatea proceselor glicolitice a fost apreciată după conținutul de acid piruvic și acid lactic [339].

Evaluarea nucleotidelor adenilice în inimă și ficat a fost executată prin procesul de evidență a concentrației de macroergi fosfați ATP, ADP și AMP, a activității celor mai importante enzime ale ciclului adenilic – adenilatdezaminazei (AMP-aza), adenozindezaminazei (ADA-aza) și 5'-nucleotidazei [315]. S-a calculat apoi suma nucleotidelor adenilice și potențialul energetic.

Creatina și fosfocreatina au fost evaluate cu ajutorul seturilor de reactivi *Sigma* (SUA), conform instrucțiunilor anexate.

Studiul mecanismelor enzimatic de protecție a organismului față de acțiunea substanțelor exogene a suscitat determinări pentru aprecierea funcționalității aparatului lizozomal al celulelor hepatice, a activității fermentilor metabolismului glutatationului și monoaminoxidazelor A și B. Acestea, după cum se știe, participă la inactivarea compușilor exogeni și endogeni, precum și a

produșilor de metabolizare oxidativă a xenobioticelor. Starea funcțională a aparatului lizozomal a fost apreciată după nivelul activității totale și nesedimentate a arilsulfatazelor A și B, β -glucuronidazei, catepsinelor B, H, D, L [338].

Studiul ciclului metabolismului glutationului a inclus determinarea activității glutationreductazei (GR), glutationperoxidazei (GPO), glutationtransferazei (G-S-T) și γ -glutamyltranspeptidazei (γ -GTP) în ficat și miocard [338]. Activitatea monoaminooxidazelor A și B a fost determinată conform metodei elaborate de Silvestri [264]. Intensitatea proceselor de peroxidare lipidică a fost estimată în raport cu acumularea hidroperoxizilor lipidici (HPL) și dialdehidei malonice (DAM) [65].

A fost examinată și activitatea enzimelor ce asigură protecția antioxidantă – superoxiddismutaza, catalaza și conținutul de antioxidanți naturali – α -tocoferol și retinol, precum și indicii activității antiradicalice [34]. Cercetarea indicilor metabolismului lipidic s-a efectuat prin aplicarea kiturilor *Kone*, Finlanda, și *Lahema*, Cehia.

Examele în seriile experimentale au avut scopul de apreciere a activității acetilcolinesterazei și pseudocolinesterazei, aminotransferazelor (ALT și AST) [338]. Concomitent, în toate investigațiile biochimice s-a evaluat conținutul de proteine în omogenat prin metoda Lowry și colab. [198].

2.5. Materiale, metode și scheme chirurgicale experimentale pe animale

Modelele experimentale chirurgicale au fost efectuate pe 18 purcei de rasă vietnameză, cu capacitate de creștere rapidă, devenind maturi la 4 luni, atingând în greutate 50-60 kg. Majoritatea comunităților universitare din lume consideră această specie de purcei drept animale de laborator relevante pentru cercetările în domeniul medicinei experimentale (Fig. 2.7).



Fig. 2.7. Purcel de rasă vietnameză sub anestezie generală

Perioadele de sacrificare, în contextul obiectivelor trasate, au fost coordonate cu colaboratorii Catedrei de obstetrică și chirurgie, în cadrul Facultății de Medicină Veterinară, UASM. Intervențiile au fost realizate după aplicarea narcoticelor Calipsol și Sedalgin, efectuând și o anestezie locală cu Ultracaină, în conformitate cu „Regulile efectuării cercetărilor medico-biologice pe animale,, și în corespundere cu cerințele Comitetului de Etică.

Testarea materialelor plastice a fost efectuată prin modelarea defectului osos pe suprafața laterală a corpului mandibulei din partea dreaptă. Din stânga, mandibula rămânea intactă, cu scopul de a fi utilizată pentru comparare (control). S-a efectuat stratificat incizia pielii, țesutului subcutanat adipos, mușchilor faciali și a periostului pentru denudarea mandibulei subperiostale. Pe suprafața laterală a corpului mandibulei au fost modelate defecte rotunde, la distanță de aproximativ 5 mm, cu o freză de 5 mm în diametru. S-au modelat 2 și 3 defecte (Fig. 2.8). În total au fost realizate 48 de plombări, dintre care cu Bio-Oss – 15 plombări, Bio-Oss+BioR® – 18 plombări și fără adaosul de Bio-Oss și BioR® (grupul de control, defectul cu cheag de sânge) – 15.

Plaga, după o hemostază minuțioasă, a fost suturată strat cu strat. Inițial, intramuscular s-au administrat antibiotice cu scop de prevenție a complicațiilor. Postoperatoriu, animalele s-au aflat în situații adecvate, fiind îngrijite și supravegheate în cadrul gospodăriei „Animale exotice” din satul Bardar, raionul Hâncești.

Autopsia pentru cercetări morfologice și radiologice s-a realizat peste 1,5 luni după operație la 6 animale, peste 3 luni – la 6, peste 5 luni – la 6 animale.

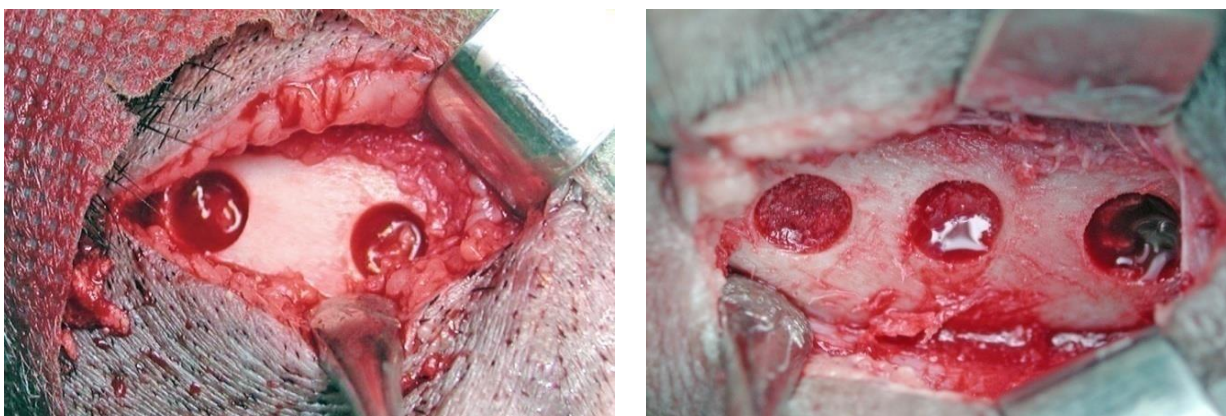


Fig. 2.8. Două și trei defecte pe suprafața laterală a corpului mandibulei purcelului vietnamez

Rezultatul postoperatoriu la toate animalele a fost evaluat prin metode radiologice și morfologice. Mandibula a fost dezarticulată, eliberată de țesuturile moi și despicată în două (Fig. 2.9). Macropreparatele au fost prelucrate la Catedra de anatomie topografică și chirurgie operatorie a IP Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.



Fig. 2.9. Mandibula dezarticulată, eliberată de țesuturi moi și desplicată în două; structurile anatomice ale capului porceilor vietnamezi, preparate pentru tomografie computerizată

Structurile anatomice au fost supuse radiografiei simple și tomografiei computerizate (tomograf 3D VCT Select, *General Electric*, SUA) în Secția de Radiografie a Institutului de Neurologie și Neurochirurgie (Fig. 2.9).

Pentru cercetări histologice, structurile anatomice s-au fixat în soluție de formol neutralizat de 10%. În total, au fost supuse analizei 375 de secțiuni histologice. Din locul defectului au fost secționate fragmente respective care, ulterior, s-au decalcificat în soluție de acid azotic de 15% și s-au inclus în parafină.

Cu ajutorul microtomului s-au obținut secțiuni histologice de 7-10 microni în grosime, fiind colorate cu hematoxilină-eozină și picrofuxină, conform procedurii Van-Gieson. Secțiunile histologice au fost cercetate în cadrul Departamentului de Morfopatologie al Centrului Național Științifico-Practic Medicină de Urgență.

2.6. Remedii, utilaj și tehnologii aplicate în tratamentul parodontitei cronice generalizate, edentației și dereglărilor ocluzale

La realizarea tratamentului conservativ al parodontitei cronice generalizate s-a folosit sistemul *Vector* (*Dürr Dental*, Germania). De asemenea, pentru îndepărtarea tartrului, s-a utilizat *KaVo SONICflex 2003-L* – un dispozitiv de precizie înaltă, care folosește frecvențe joase (până la 6000 Hz).

Pentru tratamentul pacienților cu parodontită cronică generalizată în asocieră cu migrarea dinților, a fost elaborată și implementată metoda care include mai multe etape: etapa *terapeutică*, etapa *chirurgicală* și etapa *ortodontică* [6].

În studiu, pentru optimizarea tratamentului complex, conform ipotezei de lucru și obiectivelor propuse, am administrat preparatul biologic activ BioR[®], reieșind din spectrul său larg de acțiune sanogenă.

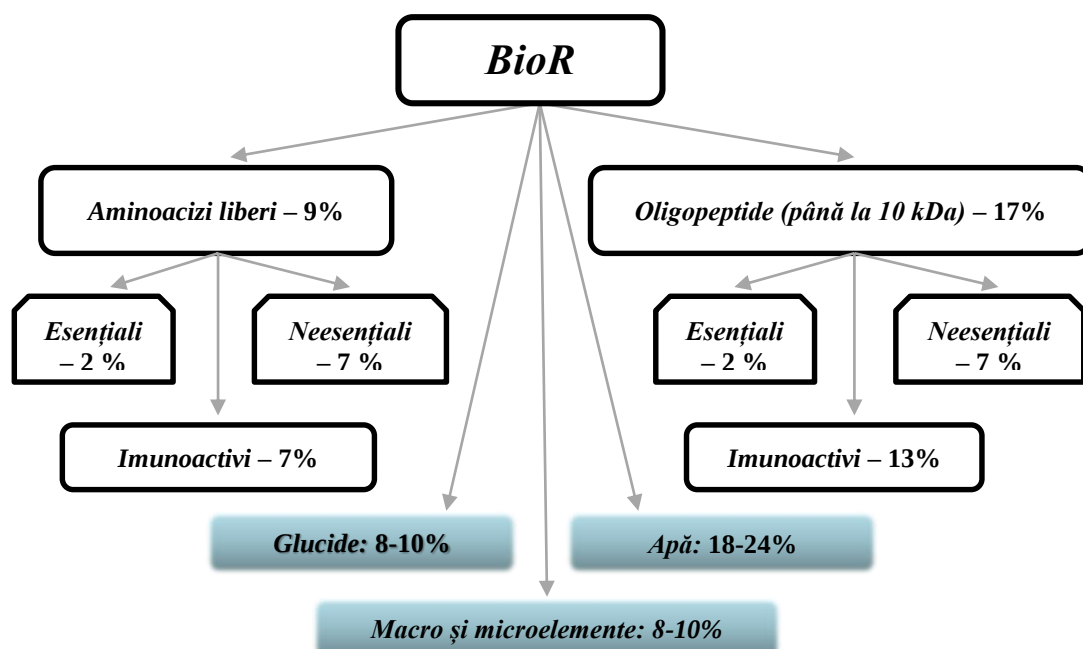


Fig. 2.10. Componenta preparatului BioR® [19, 31, 42]

Partea activă a preparatului BioR® reprezintă un complex de elemente bioactive, constituit din aminoacizi în stare liberă și în componenta oligopeptidelor, dintre care un procent mare le revine aminoacizilor considerați imunoactivi – glicina, valina, alanina, acidul glutamic, acidul asparagic, arginina, serina și treonina, triptofanul, cisteina, acidul gamma-aminobutiric, care în sinergism cu hidrații de carbon, macro- și microelementele sunt antioxidante și imunogene [19, 32, 45] (Fig. 2.10).

BioR®-ul, conform rezultatelor experimentale preventive, posedă acțiune antioxidantă și de stabilizare a membranelor celulare și lizozomale, menține la un nivel optim echilibrul dintre sistemele de oxidare peroxidică a lipidelor și cel antioxidant, stimulează procesele de regenerare a țesuturilor, normalizează schimbul energetic al limfocitelor.

Conform obiectivelor propuse, am elaborat și am implementat remedii medicamentoase cu includerea BioR®-ului [4, 5].

În contextul celor expuse, prezintă interes teoretic și aplicativ investigațiile de evidențiere a eficienței BioR®-ului în tratamentul gingivitei și parodontitei cronice generalizate, precum și a posibilităților BioR®-ului de a optimiza procesele de osteoregenerare/osteointegrare după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinusal.

Preparatul BioR a fost administrat în formă de spray bucofaringian, intragingival și intramuscular. Injecțiile locale cu BioR se aplicau în regiunea joncțiunii mucogingivale vizibile pe fața vestibulară a ambelor maxilare – metodă de administrare numită în continuare *administrare intragingivală*.

Tehnica de augmentare a planșeului sinuzal s-a efectuat cu aplicarea compoziției elaborate [3], cu inserția implanturilor într-o ședință.

Realizarea tehnicii de augmentare osoasă, a intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, a avut loc în următoarea succesiune: efectuarea inciziei de-a lungul crestei edentate, din regiunea tuberozitară până în zona canină (în funcție de topografia și lungimea breșei, gradul de pneumatizare a sinusului maxilar), urmată de incizii verticale până la fundul sacului vestibular; decolarea lamboului mucoperiostal, cu crearea accesului la peretele lateral al sinusului maxilar; stabilirea locului de realizare a osteotomiei, creându-se astfel fereastra osoasă cu marginea inferioară amplasată cu 2-4 mm deasupra planșeului sinuzal; mobilizarea fragmentului de os delimitat, cu decolarea și elevarea mucoasei sinuzale Schneider, evitând perforarea acesteia; recoltarea autogrefei din zonele endoorale; pregătirea compoziției pentru favorizarea procesului de regenerare osoasă; forarea neoalveolei pe mijlocul crestei edentate cu ieșirea în spațiul nou-creat al sinusului maxilei; măsurarea lungimii tunelului osos creat cu ajutorul limitatorului de profunzime, pentru controlul final ale dimensiunilor prestabilite al implantului și a design-ului acestuia; introducerea sub membrana Schneider elevată a unei membrane resorbabile din collagen, plasate între membranele obținute din fibrină îmbogățită cu trombocite; aplicarea compoziției din materiale de grefare osoasă, pentru favorizarea procesului de regenerare osoasă; inserția implanturilor endoosoase în aceeași ședință, cu obținerea stabilității primare; completarea spațiilor restante prin adăugarea și condensarea compoziției, urmată de acoperirea defectului osos cu membrană resorbabilă din collagen, plasată între membrane de fibrină îmbogățită cu trombocite; repoziționarea lamboului mucoperiostal, cu suturarea etanșă a plăgii.

La realizarea intervenției chirurgicale de implantare s-a folosit dispozitivul *Intrasurg 1000* (KaVo, Germania) și dispozitivul *Piezotome-2* (Satelec Acteon, Franța). Sistemul *Intrasurg 1000* prezintă opțiuni de programare multiplă (10 programe, fiecare program cu câte 10 trepte), cu posibilitate de personalizare a setărilor. *Piezotome-2* conține două regimuri de utilizare, destinate atât chirurgiei implantologice, cât și tratamentului parodontal și endodontic.

Am elaborat, am brevetat și am implementat obținerea compoziției materialelor pentru grefare osoasă și realizată prin: colectarea sângelui venos pentru obținerea fibrinei îmbogățite cu trombocite (PRF – *platelet-rich fibrin*) și a membranelor din PRF prin presare; recoltarea autogrefei prin frezaj osos (regiunea frontală a mandibulei); amestecarea rumegușului osos recoltat cu materialul de grefare xenogen (Bio-Oss) – proporția amestecului depinde de factorii locali și cei generali; amestecarea extractului din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* în raport cantitativ 1:100 de substanță uscată la compoziția materialelor pentru grefare; amestecarea compoziției materialelor de grefare cu fibrină îmbogățită cu trombocite.

Fibrina îmbogățită cu trombocite (PRF – *platelet-rich fibrin*) se obține prin centrifugare, conform protocolului propus de Choukroun [105], care constă din etapa de prelevare a sângelui, urmată de centrifugare cu obținerea a trei straturi – concentrat eritocitar, plasmă săracă în trombocite și fibrină bogată în trombocite. În acest scop s-a utilizat centrifuga *EBA 20* (*Andreas Hettic*, Germania) [105].

La realizarea tratamentului protetic am aplicat metode proprii elaborate și brevetate: metoda combinată de fixare a punților dentare cu utilizarea suporturilor implantate [9] și metoda de suplینire a edentațiilor parțiale cu localizare adiacentă punții dentare [8].

Conform metodei elaborate, brevetate și implementate de tratament protetic al disfuncțiilor temporomandibulare [10] cu utilizarea gutierelor ocluzale, s-au realizat următoarele etape:

1. Examinarea clinică și paraclinică a pacientului.
2. În baza datelor investigațiilor, confecționarea individuală a gutierelor ocluzale, pe care pacienții le purtau 4-6 săptămâni, 24 ore din 24.
3. Realizarea tratamentului direcționat propriu-zis, prin optimizarea ocluziei și a arcadelor dentare (metodă directă sau indirectă, în funcție de caz), ținând cont de parametrii ocluzali individuali pentru fiecare pacient în parte.
4. Confecționarea gutierelor acrilice de stabilizare individuală, care se purtau 24 de ore pe o perioadă de 3-5 ani.
5. Evaluarea rezultatelor cu determinarea eficacității tratamentului.

Etaple de confecționare a gutierelor ocluzale: anamneza; examinarea clinică și paraclinică; obținerea amprentelor de studiu; obținerea modelelor de studiu demontabile; obținerea registratului în poziție posterioară de contact (relație centrică) și în ocluzie centrică; obținerea poziției maxilei cu ajutorul arcului facial anatomic; ghipsarea modelelor în articulaturul adaptabil, cu ajutorul registratului și a arcului facial anatomic; analiza modelelor în articulatur și proiectarea șinelor ocluzale de stimulare și relaxare; confecționarea gutierelor de relaxare și ajustarea gutierelor ocluzale la pacient.

După 4-6 săptămâni se pregătea gutiera de stabilizare din substanța acrilică, cu respectarea următoarelor etape: obținerea amprentelor, modelelor și registratului (după înlăturarea gutierei de relaxare, pacientului i se interzicea de a închide gura până la contactul dentodentar, astfel se obținea registratul în poziție de relație centrică); obținerea poziției maxilei cu ajutorul arcului facial anatomic; ghipsarea modelelor în articulaturul adaptabil cu ajutorul registratului și a arcului facial anatomic; modelarea din ceară a viitoarelor gutiere de stabilizare, după indicii parametrilor ocluzali medii; transferarea construcției din ceară în acrilat; ajustarea gutierelor de stabilizare pe arcadele dentare; aprecierea contactelor ocluzale funcționale; monitorizarea pacientului.

2.7. Prelucrarea matematico-statistică a rezultatelor obținute

Pentru prelucrarea statistică au fost elaborate fișe speciale, care includeau datele examenului clinic și rezultatele investigațiilor paraclinice. Datele primare au fost prelucrate matematico-statistic, computerizat, prin intermediul *Microsoft Excel*, *EpiInfo* și software-ului *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) for Windows versiunea 20, cu calcularea ratelor, proporțiilor și erorilor standard, pentru valorile relative și valorile medii. Veridicitatea rezultatelor obținute a fost determinată prin calcularea valorilor, conform criteriului *t-Student*, pentru indicatori parametrici, și criteriului *Wilcoxon-Mann-Whitney*, pentru indicatori neparametrici. Dinamica parametrilor, sub influența tratamentului, a fost evaluată prin criteriul *t-Student* pentru selecții coerente. Pentru determinarea corelațiilor, conform obiectivelor propuse, am determinat coeficienții de corelare după Pearson (variabilele cantitative cu o distribuție normală) sau Spearman (variabile cantitative fără distribuție normală). Pentru determinarea eficienței tratamentului, în baza *Tabelului de contingență 2x2*, au fost calculate: RR (riscul relativ), ÎÎ (intervalul de încredere), χ^2 , NNT (numărul necesar de pacienți tratați) și alți indici.

La studierea valorii diagnostice a metodelor analizate, s-au determinat următorii indici: sensibilitatea (capacitatea de a recunoaște afecțiunea, când ea este prezentă); specificitatea (capacitatea de a da rezultate negative, când lipsește afecțiunea); pronosticarea rezultatului pozitiv (probabilitatea cu care persoana clasificată bolnavă într-adevăr suferă de maladia dată); pronosticarea rezultatului negativ (probabilitatea cu care persoana clasificată sănătoasă într-adevăr nu suferă de maladia dată).

Rezultatele obținute sunt prezentate în tabele, grafice și diagrame.

2.8. Concluzii la capitolul 2

1. Lucrarea reprezintă o cercetare științifică integrată (prospectivă și retrospectivă), care include două etape: studiul experimental și cel clinic, cu respectarea tuturor cerințelor etice. Subiecții de studiu au fost selectați după criterii bine definite, aleatoriu, iar grupurile sunt comparabile, conform criteriilor de bază (vârstă, sex etc.).
2. Pentru realizarea obiectivelor propuse, au fost utilizate metode de cercetare și investigare moderne. Studiul experimental are la bază cercetări clinice, radiologice, biochimice, morfologice.
3. Loturile studiate au fost selectate omogen, criteriile de includere și cele de excludere au fost bine definite.
4. Datele primare au fost prelucrate matematico-statistic, prin aplicarea metodelor moderne cu calcularea ratelor, proporțiilor, erorilor-standard, pentru valorile relative și medii, indicatorului de corelație.

3. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL COMPLEX

LA PACIENȚII CU GINGIVITĂ ȘI PARODONTITĂ CRONICĂ GENERALIZATĂ

3.1. Corelația dintre manifestările clinice ale parodontitei cronice generalizate, ale indentației și modificările cantitative ale membranei Schneider

Diagnosticul parodontitei cronice generalizate s-a bazat pe analiza manifestărilor clinice, datelor bacteriologice, modificărilor radiologice, cu anumite criterii bine definite. După cum se cunoaște, la o simptomatologie minimă, un loc deosebit îi revine lipsei durerii, afecțiunile parodontale sunt deseori ignorate de pacienți și, nefiind tratate, pot progresa de la o fază la alta a parodontitelor ireversibile, cu pierderea dinților. Chiar și în statele înalt dezvoltate, această problemă este actuală – în SUA, aproximativ 35% dintre adulți prezintă cel puțin o zonă afectată, cu pierderea atașamentului dentoparodontal [217]. Totodată, examinarea vizuală a radiografiilor, realizate consecutiv, poate releva schimbări în țesutul osos doar după ce are loc resorbția a 30-50% din conținutul mineral al osului [192]. Astfel, problema diagnosticului timpuriu include atât atitudinea pacientului, cât și diagnosticul clinico-radiologic profesionist.

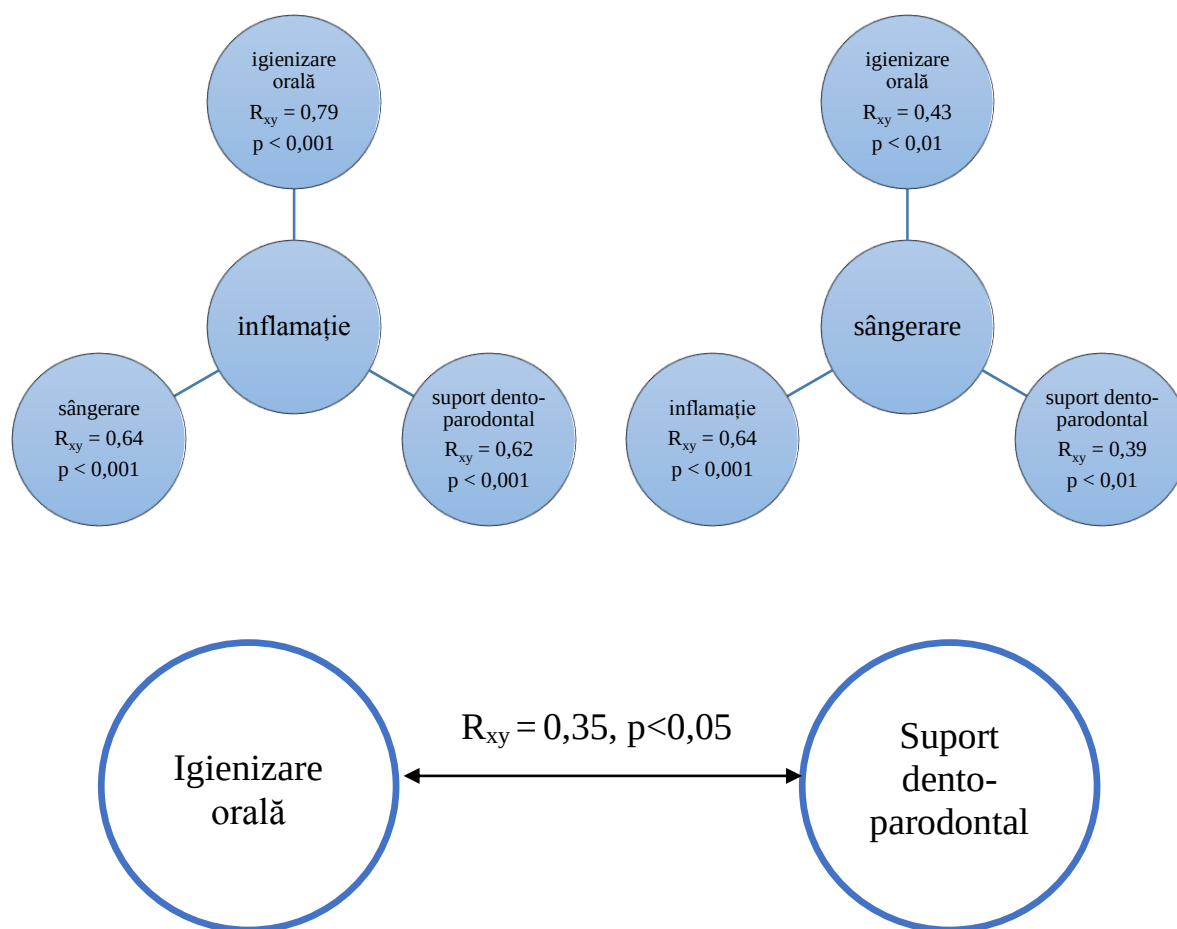


Fig. 3.1. Corelațiile (R_{xy}) statistic veridice ale manifestărilor clinice la pacienții cu parodontită cronică generalizată până la tratament

În procesul diagnosticului parodontitei cronice generalizate este importantă evidențierea simptomelor care au anumite interrelații în aspectul apariției lor consecutive.

Se știe că o igienă orală nesatisfăcătoare duce la apariția inflamației, care, la rândul ei, provoacă alte dereglări patologice.

După cum se vede în Fig. 3.1, cele mai strânse legături există între procesele inflamatoare și igienizare, sângerare și procesele de destrucție a suportului dentoparodontal. Astfel, tratamentul inflamației, la etapele incipiente, este o necesitate majoră, diminuarea efectivă a inflamației va preîntâmpina apariția simptomelor nominalizate. Sângerarea gingiilor are conexiuni strânse atât cu procesul inflamator, cât și cu calitatea igienizării și gradul de destrucție a suportului dentoparodontal. Cea mai slabă corelație s-a depistat între igienizare și adâncimea pungilor parodontale, posibil din cauza altor dereglări provocate de igienizări nesatisfăcătoare, care preced procesului distructiv și formării pungilor parodontale.

Conform datelor publicate de OMS, parodontita cronică generalizată, în diferite țări în curs de dezvoltare, se manifestă după vârsta de 35 de ani în 65-98% cazuri, iar la vârsta de 15-19 ani – în 55% [227]. S-a stabilit că parodontita cronică generalizată se manifestă mai frecvent și mai pronunțat la persoane cu vârsta de peste 50 de ani [290].

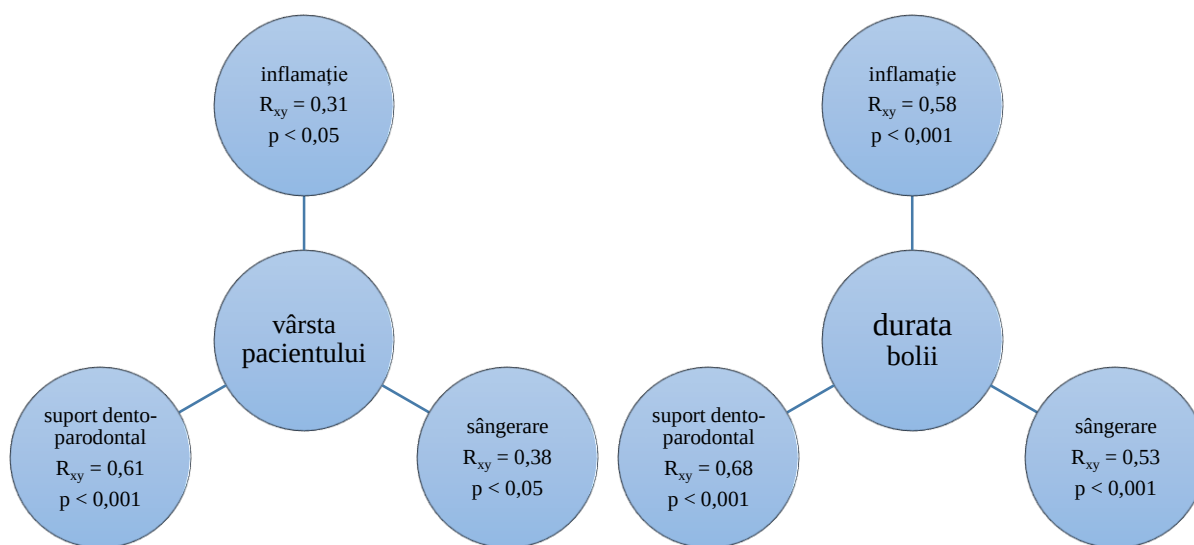


Fig. 3.2. Corelațiile (R_{xy}) manifestărilor clinice ale parodontitei cronice generalizate cu vârsta pacienților și cu durata maladiei

După cum se vede din Fig. 3.2, procesele inflamatorii sunt mai exprimate odată cu avansarea în vârstă a pacientului și durata perioadei de boală, însă durata maladiei are corelații mai strânse cu procesul inflamator, ceea ce confirmă faptul că gravitatea inflamației este asociată cu cronicizarea procesului. Aceleași particularități se evidențiază și în corelația sângerării cu indicii de vârstă și cu durata bolii. Analiza corelațiilor vârstei pacientului și duratei bolii cu procesele de

destrucție a suportului dentoparodontal a evidențiat faptul că atât vârsta pacientului, cât și durata maladiei corelează în măsură aproximativ egală cu gradul proceselor destructive. Acest fapt are o importanță deosebită în cazurile în care la o persoană în vârstă persistă parodontita cronică generalizată.

În ultimii ani, la pacienții cu parodontită cronică generalizată se studiază particularitățile membranei Schneider [168, 273], însă până în prezent nu sunt elaborate criteriile de diagnostic în funcție de gravitatea maladiei și alți factori.

Reieșind din experiența proprie, propunem extinderea viziunii, privind monitorizarea parodontitei cronice generalizate. În procesul diagnosticului se va acorda o atenție deosebită modificărilor cantitative ale membranei Schneider, care, conform datelor obținute, au anumite particularități la pacienții cu parodontită cronică, în special asociate cu gradul de severitate a maladiei.

Membrana Schneider este o structură care are legături morfofuncționale strânse cu structurile dentoparodontale. S-a demonstrat că membrana Schneider conține celule capabile să elimine fosfatază alcalină, osteoproteină morfogenetică-2, osteopontină, osteonectină, osteocalcina, care pot participa la procesele de mineralizare a matricei extracelulare [273].

Tabelul 3.1. Frecvența de manifestare a variantelor de grosime a membranei Schneider la pacienții cu parodontită cronică generalizată în funcție de gravitatea maladiei

<i>Grosimea membranei Schneider</i>	<i>Parodontita cronică generalizată, gravitatea maladiei</i>		
	<i>Ușoară (n = 20)</i>	<i>Medie (n = 14)</i>	<i>Gravă (n = 14)</i>
Mai mică de 0,8 mm	25,0%	7,1%	7,1%
0,81-2,0 mm	35,0%	21,4%	14,3%
Mai mare de 2 mm	40,0%	71,4%***	78,6%***

Notă: diferențe statistic concludente în comparație cu indicii normali: *** - $p < 0,001$.

Așadar, potențialul osteogen al membranei Schneider nu poate fi ignorat la pacienți cu parodontită cronică generalizată, deoarece la acești pacienți sunt prezente fenomene osteodestructive localizate în vecinătatea acestei membrane.

Conform Tab. 3.1, în toate formele de parodontită cronică generalizată (ușoară, medie, gravă), predomină variantele cu grosimea membranei Schneider mai mare decât valorile normale ($>0,8$ mm).

Grosimea membranei în diapazonul 0,81–2 mm se întâlnește mai rar, comparativ cu membrana de 2 mm și mai mare. Pacienții cu forma gravă a parodontitei, în 78,6% cazuri au

membrana Schneider mai groasă de 2 mm, ceea ce corespunde cu datele din literatură de specialitate și denotă prezența sinuzitei preclinice [168].

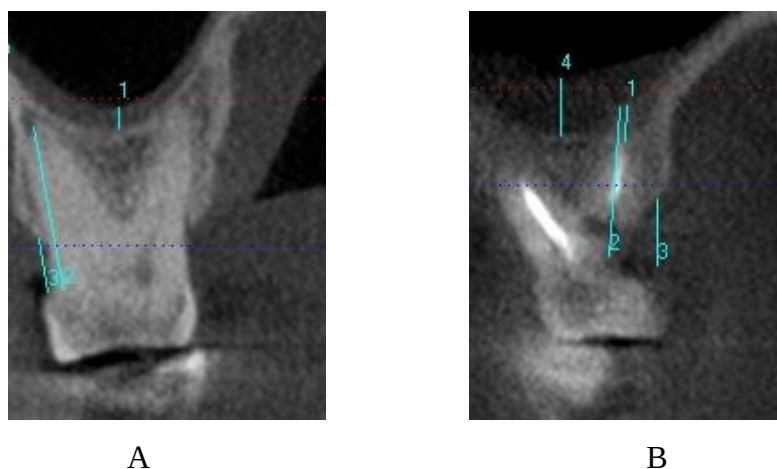


Fig. 3.3. Diferite variante clinice ale parodontitei cronice generalizate, cu grad variat de îngroșare a membranei Schneider (pacientul A., 37 ani – 1,8 mm; pacientul B., 59 ani – 4,4 mm)

În Fig. 3.3 și 3.4 sunt prezentate diferite variante de grosime a membranei Schneider la pacienți cu parodontită cronică generalizată.

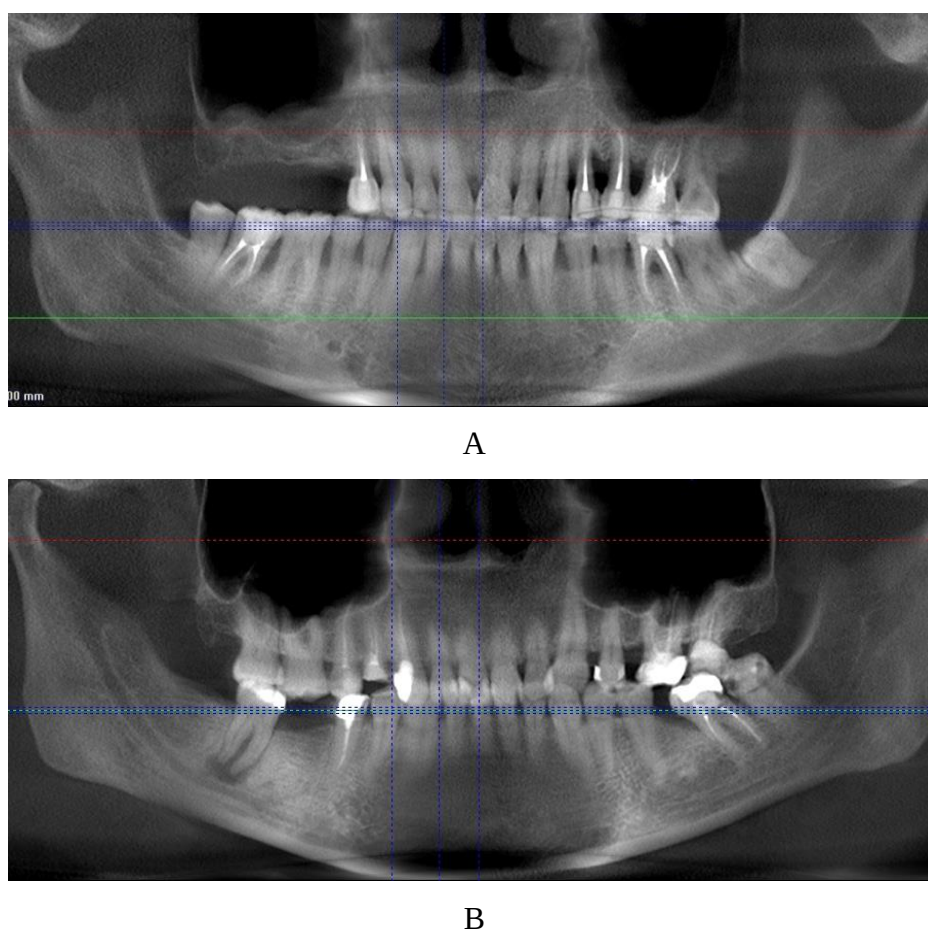


Fig. 3.4. Parodontita cronică generalizată, asociată cu diferit grad de îngroșare a membranei Schneider (grosimea medie a membranei la pacientul A. – 4,62 mm; la pacientul B. – 2,24 mm)

Este de notat că în studiu au fost incluși pacienții fără semne clinice manifeste ale sinuzitei seroase sau purulente și fără prezența lichidului în cavitatea sinusului. De asemenea, în studiu au fost incluși pacienții fără formațiuni și chisturi sinuzale. Odată cu creșterea gravității parodontitei cronice generalizate, se evidențiau două tendințe contradictorii: prima – micșorarea progresivă a cazurilor cu grosimea membranei Schneider de până la 2 mm; și a doua – creșterea frecvenței de cazuri cu grosimea mai mare de 2 mm.

Aceste rezultate demonstrează convingător că odată cu agravarea procesului parodontal sporește esențial numărul de cazuri cu sinuzite preclinice – în parodontita gravă, în 78,6% cazuri membrana Schneider este mai groasă de 2 mm, însă fără manifestări clinice evidente ale sinuzitei (dureri, edem, eliminări etc.). Care este importanța acestui fenomen? Pe de o parte, se poate presupune că reacția membranei Schneider, prin îngroșarea ei, are caracter de apărare prin crearea unui obstacol, în calea infecției și a toxinelor parodontale. Pe de altă parte, posibil îngroșarea membranei poate reflecta multiplicarea celulelor osteogene, cu acțiunea lor sanogenă asupra focarului parodontal.

A fost studiată frecvența cazurilor de proeminare (*indentation* – indentație) în sinusul maxilar a rădăcinilor dentare, din numărul total de premolari secunzi și molari superiori restanți la pacienți. Se poate constata, în linii generale, că gravitatea parodontitei cronice generalizate sporește odată cu creșterea frecvenței indentației.

Aceste rezultate denotă că procesul inflamator parodontal, prin ascensiune, atinge membrana Schneider și, în cazurile în care suprafața de contact cu cavitatea sinusului este mai mare, apar condiții favorabile pentru afectarea membranei sinuzale.

Din punct de vedere practic, atunci când există o indentație, este importantă determinarea gradului de proeminare a rădăcinilor dentare în sinus. Gradul de proeminare se determină în milimetri față de nivelul superior al planșeului sinuzal, mai exact, la nivelul interfeței dintre os și membrana Schneider [168].

Frecvența de manifestare a indentației este aproximativ egală în grupurile de pacienți cu parodontită cronică generalizată ușoară (55%), medie (57,1%) și gravă (64,3%), cu tendința de sporire a frecvenței la cei cu parodontită gravă.

Prezintă interes compararea frecvenței indentației în funcție de prezența ei unilaterală (un singur sinus) și bilaterală (concomitent în ambele sinusuri) (Fig. 3.5).

Se observă că, odată cu creșterea indentației bilaterale, crește și gravitatea parodontitei. Concomitent, se observă și micșorarea frecvenței indentației unilaterale, de la 20% până la 14,3%.

Se poate constata că există o legătură strânsă între indentația bilaterală și predispoziția persoanei spre afectarea parodontului. De notat că indentația creează unele condiții nefavorabile

pentru drenarea lichidului sinuzal și favorabile pentru acumularea exsudatului în nișele formate. Totodată indentația mărește considerabil suprafața de contact a rădăcinii dentare cu membrana Schneider.

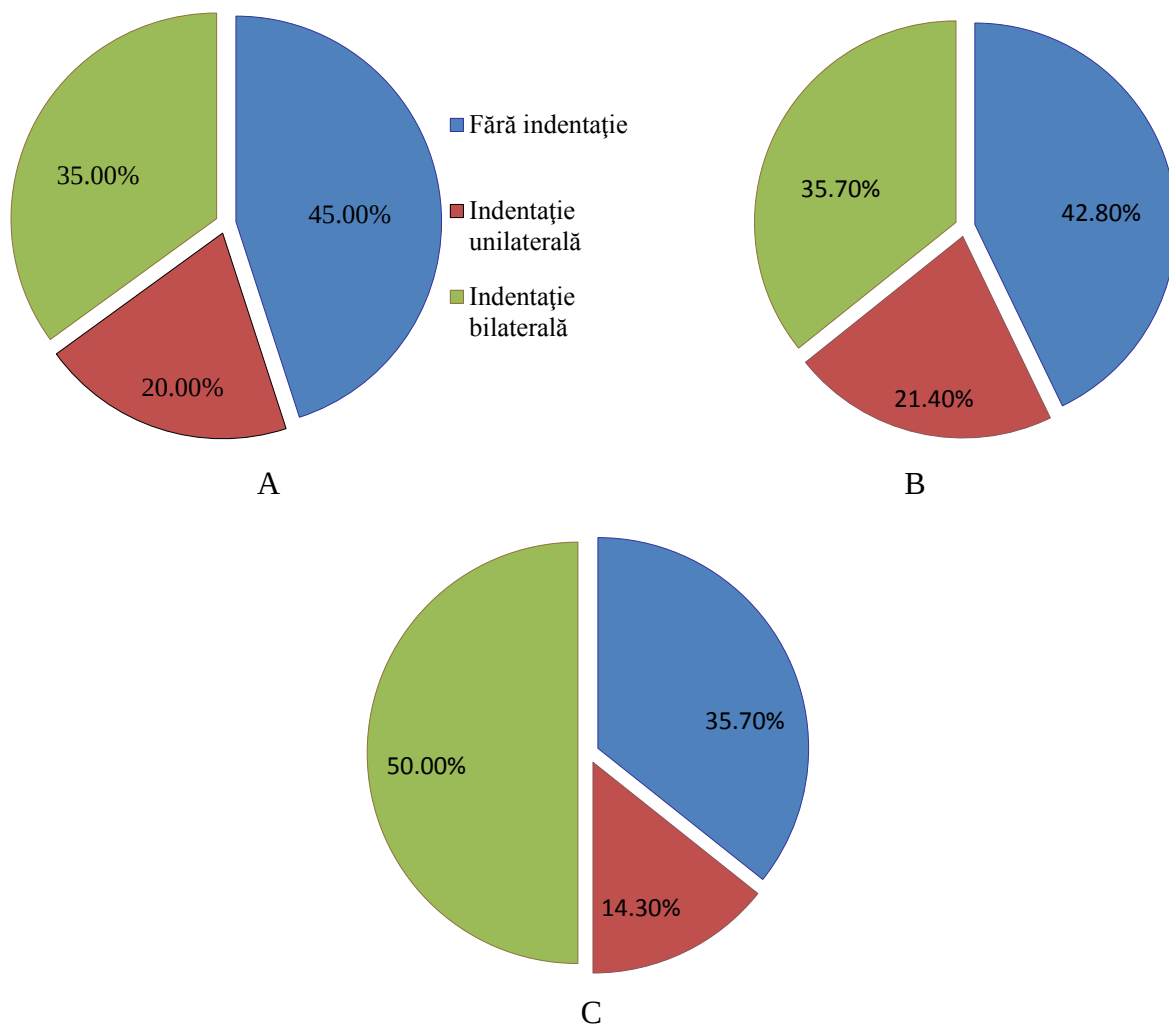


Fig. 3.5. Frecvența de manifestare a indentației unilaterale și bilaterale la pacienți cu parodontită cronică generalizată în funcție de gravitatea maladiei

Notă: A – parodontită ușoară (n = 20), B – medie (n = 14), C – gravă (n = 14)

Un factor important este micșorarea distanței dintre structurile dentoparodontale și cavitatea sinusului maxilar, ceea ce creează condiții mai favorabile pentru pătrunderea bidirecțională (cavitatea bucală–dinți–sinus) a infecției și toxinelor.

Analiza realizată a evidențiat că la pacienții cu parodontită cronică generalizată, indiferent de gravitatea procesului patologic, se constată valoarea proeminării egală în medie cu $2,34 \pm 0,46$ mm (48 de pacienți din toate grupele). Prezintă un interes mare, din punct de vedere practic, gradul de proeminare în sinus a fiecărui dinte din zona studiată (Tab. 3.2).

Tabelul 3.2. Gradul de proeminare (indentație) în sinusul maxilar a rădăcinilor dentare la pacienți cu parodontită cronică generalizată, în funcție de gravitatea procesului patologic

<i>Dinții cu rădăcini indentate</i>	<i>Indentația, mm / gravitatea parodontitei cronice generalizate</i>		
	<i>Ușoară (n = 20)</i>	<i>Medie (n = 14)</i>	<i>Gravă (n = 14)</i>
Premolarul II	1,59 ± 0,21	2,60 ± 0,23**	3,10 ± 0,70*
Molarul I	1,94 ± 0,51	2,81 ± 0,50	2,39 ± 0,63
Molarul II	1,45 ± 0,22	2,97 ± 0,46**	3,47 ± 0,90**
Molarul III	0,81 ± 0,12	1,53 ± 0,13***	3,40 ± 0,94**
Media	1,45 ± 0,27	2,48 ± 0,33*	3,09 ± 0,79*

Notă: diferențe statistic concludente în comparație cu valorile din grupul cu parodontită de grad ușor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Se observă anumite particularități între creșterea gravității parodontitei cronice generalizate și sporirea valorilor indentației. Premolarul II, molarul II și III au dinamica de majorare a gradului de indentație, în paralel cu creșterea gravității parodontitei, pe când gradul de indentație al molarului I nu se deosebește statistic semnificativ în funcție de gravitatea parodontitei cronice generalizate ($p > 0,05$).

În Tab. 3.2 sunt redată rezultatele prelucrării statistice, care reflectă tendințele modificărilor cantitative referitor la gradul indentației și gravitatea parodontitei. Se observă că cele mai mari valori ale indentației le are molarul II ($3,47 \pm 0,9$ mm). Însă, la unii pacienți erau prezente diverse asocieri ale gradului de indentație, grosimii membranei sinuzale și gravității parodontitei.

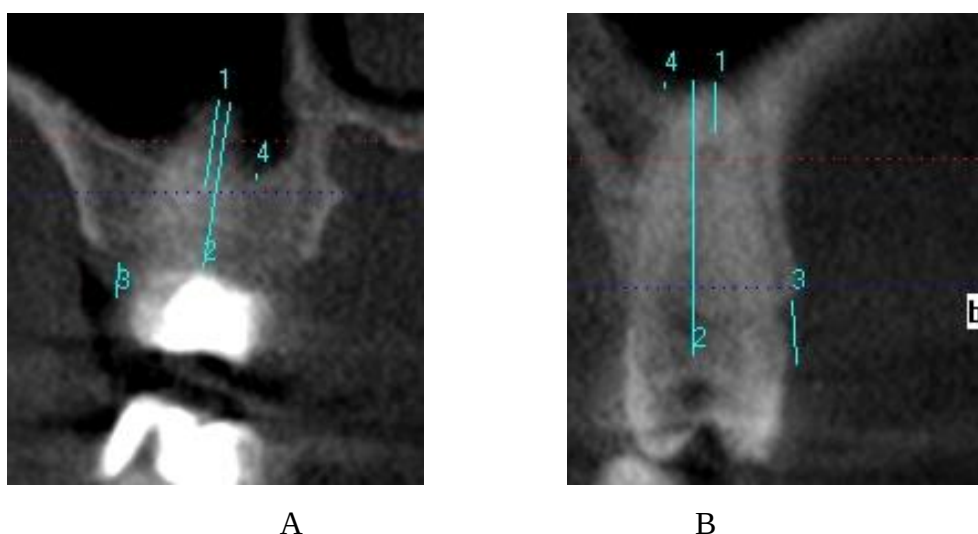


Fig. 3.6. Secțiune CBCT la pacienta S., 43 ani (A), și pacientul V., 28 ani (B), cu parodontită cronică generalizată de grad mediu și diferit grad de indentație

În Fig. 3.6 sunt redate exemple de secțiuni ale tomografiei pacienților cu parodontită cronică generalizată de grad mediu, la care se atestă într-un caz o indentație pronunțată de 5,26 mm (pacienta S., 43 ani), în alt caz (pacientul V., 28 ani), indentația este de aproape 2 ori mai mică (2,8 mm), ambele fiind asociate cu grosimea membranei Schneider, în limitele normei (0,4 mm).

Tabelul 3.3. Analiza corelației gradului de indentație în sinusul maxilar cu grosimea membranei Schneider la pacienți cu parodontită cronică generalizată, în funcție de gravitatea procesului patologic

<i>Dinți cu rădăcini indentate</i>	<i>R_{xy}: indentație (mm) – grosimea membranei Schneider (mm) în funcție de gravitatea parodontitei cronice generalizate</i>		
	<i>Ușoară (n = 20)</i>	<i>Medie (n = 14)</i>	<i>Gravă (n = 14)</i>
Premolarul II	0,244 p>0,05	0,179 p>0,05	0,192 p>0,05
Molarul I	0,563 p<0,05	0,585 p<0,01	0,768 p<0,001
Molarul II	0,650 p<0,05	0,829 p<0,01	0,891 p<0,001
Molarul III	0,411 p<0,05	0,620 p<0,01	0,739 p<0,001

Pentru a răspunde la întrebarea referitor la relațiile dintre gradul de indentație și grosimea membranei Schneider am realizat analiza corelațiilor dintre indicii corespunzători (Tab. 3.3).

Valoarea R_{xy} pentru premolarul II este statistic neconcludentă în grupurile studiate. Aceste date denotă că influența indentației premolarului II asupra grosimii membranei Schneider și, respectiv, asupra manifestărilor preclinice ale sinuzitei este minimală.

Un alt tablou se prezintă pentru indentația molarilor – odată cu creșterea gravității parodontitei are loc sporirea valorilor corelației dintre gradul indentației și grosimea membranei. Deci, dinții studiați au un aport diferit în procesele de modificare cantitativă a membranei Schneider și în apariția manifestărilor preclinice sinuzale: gradul de indentație în sinusul maxilar al rădăcinilor dentare corelează cu grosimea membranei Schneider – valori maxime ($R_{xy} = 0,891$, $p < 0,001$) pentru molarul II și minime ($R_{xy} = 0,179$, $p > 0,05$) pentru premolarul II.

După cum se vede în Tab. 3.4 există o diferență importantă privind asocierea gradului de indentație și influența acestuia asupra membranei Schneider, în funcție de gravitatea parodontitei cronice generalizate.

Tabelul 3.4. Analiza comparativă integrală a rezultatelor statistic concludente referitor la relațiile gravității parodontitei cronice generalizate cu gradul de indentație și cu grosimea membranei Schneider

<i>Dinți cu rădăcini indentate</i>	<i>Rezultate statistic concludente</i>	
	<i>Indentație/Gravitatea parodontitei</i>	<i>Indentație/Grosimea membranei Schneider</i>
Premolarul II	+	-
Molarul I	-	+
Molarul II și III	+	+

Notă: (+) – rezultate statistic concludente; (-) – rezultate neconcludente.

Se pot evidenția trei grupe de dinți cu diferite combinații ale efectelor sus-numite: prima include premolarul II, care are conexiuni statistic concludente cu gravitatea parodontitei și statistic neconcludente privind interrelația indentație–grosimea membranei Schneider; a doua include molarul I, care are relații inversate față de cele ale premolarilor II; a treia include molarul II și III, care are relații statistic concludente, în aspectul influenței indentației atât asupra membranei Schneider, cât și asupra gravității procesului parodontal.

Aceste rezultate au o importanță teoretică și aplicativă, deoarece pot servi ca suport suplimentar în diagnosticul parodontitelor cronice generalizate, cu evidențierea gradului de răspândire ascendentă a procesului inflamator/toxic spre sinusul maxilar, cu afectarea membranei Schneider. Considerăm că diagnosticul parodontitei cronice generalizate trebuie să includă, în mod obligatoriu, evidențierea modificărilor cantitative ale membranei Schneider.

Extracția dinților indentați are o influență considerabilă asupra proceselor de pneumatizare a maxilarului, factor important în intervențiile chirurgicale de elevare a planșeului sinusal. Cauzele apariției pneumatizării nu sunt pe deplin studiate, acest proces este influențat de: ereditate [212]; presiunea atmosferică asupra mucoasei nazale [289]; configurația structurilor craniului facial; densitatea osoasă; hormonii de creștere [265]; presiunea aerului în sinus [289] și intervențiile chirurgicale realizate în sinus [179].

Asupra vitezei și gradului procesului de pneumatizare a maxilarului superior, după pierderea dinților, poate influența proeminarea rădăcinilor dentare în sinusul maxilar. La extragerea dintelui, inevitabil are loc lezarea osului, creând condiții favorabile expansiunii sinusului către alveola dentară [301]. Studiile ulterioare vor evidenția corelația dintre aceste procese și indicii cantitativi ai membranei Schneider.

3.2. Dinamica manifestărilor clinice la pacienții cu gingivită și parodontită cronică generalizată sub influența tratamentului complex cu administrarea preparatului BioR®

Conform rezultatelor preliminare, unul din factorii care permit optimizarea tratamentului complex, cu administrarea BioR®-ului, este gravitatea procesului patologic. Formele mai ușoare ale patologiei studiate se manifestă prin gingivită catarală. De notat că gingivita este forma prevalentă de maladie, care afectează până la 75-90% din populație [59, 90] și se caracterizează prin inflamație gingivală, hiperemie, edem și hemoragii frecvente [146]. Un clinician trebuie să rețină că nu fiecare caz clinic de gingivită progresează spre o parodontită cronică și nu fiecare parodontită cronică a progresat dintr-o gingivită.

Tabelul 3.5. Rezultatele comparative la administrarea topică a preparatului BioR® (spray bucofaringian) la pacienți cu gingivită catarală cronică, în funcție de gravitatea procesului

<i>Criteriile terapeutice</i>	<i>Gingivită catarală cronică, grad ușor (n = 13)</i>	<i>Gingivită catarală cronică, grad mediu (n = 9)</i>	<i>Gingivită catarală cronică, grad grav (n = 5)</i>
1. Menținerea efectului deodorant	12	5	2
D_{MH} , p	G.u./G.m.: $D_{MH} = 3,9$, $p = 0,04816$ G.m./G.g.: $D_{MH} = 0,3$, $p = 0,59093$		
2. Dispariția edemului gingival după trei zile	13	3	3
D_{MH} , p	G.u./G.m.: $D_{MH} = 14,8$, $p = 0,00012$ G.m./G.g.: $D_{MH} = 0,9$, $p = 0,35188$		
3. Dispariția edemului gingival după șapte zile	13	9	5
D_{MH} , p	G.u./G.m.: $D_{MH} = 0$, $p = 1$ G.m./G.g.: $D_{MH} = 0$, $p = 1$		
4. Dispariția hiperemiei după trei zile	11	5	3
D_{MH} , p	G.u./G.m.: $D_{MH} = 2,2$, $p = 0,14152$ G.m./G.g.: $D_{MH} = 0,02$, $p = 0,8767$		

Notă: D_{MH} – indicatorul diferenței al lui Mantel Haenszel, G.u. – forma ușoară, G.m. – forma medie, G.g. – forma gravă.

La pacienții cu gingivită s-a aplicat în tratamentul complex, cu administrarea preparatului BioR® în formă de spray bucofaringian, deoarece în această formă de aplicare se manifestă efectul curativ local rapid și este posibilă focalizarea acțiunii preparatului. BioR®-ul spray bucofaringian a fost administrat topic, de două ori pe zi, după igienizarea profesională și individuală zilnică a cavității bucale. Adaosul excipienților din portocală, salvie și alte suplimente oferă preparatului un gust mai plăcut, acesta fiind agreat de pacienți.

În timpul studiului efectului clinic al preparatului BioR® (*spray bucofaringian*) în tratamentul gingivitelor catarale cronice au fost testați următorii indici (Tab. 3.5): menținerea efectului deodorant; timpul dispariției hiperemiei gingivale și edemului gingival.

Pentru determinarea eficienței modalității de administrare topică a preparatului BioR®, prin formă de spray buco-faringian, la pacienții cu gingivite catarale cronice, a fost utilizat indicatorul diferenței al lui Mantel Haenszel (D_{MH}), care a permis comparația rezultatelor obținute.

Rezultate semnificative statistic s-au obținut la pacienți cu gingivită catarală cronică, grad ușor. Menținerea efectului deodorant era de 3,9 ori mai mare decât la pacienți cu grad mediu al procesului inflamator ($p = 0,04816$). Edemul gingival, după trei zile, dispărea de 14,8 ori mai frecvent, la pacienți cu grad ușor, comparativ cu cei cu grad mediu ($p = 0,00012$). Edemul gingival, după șapte zile de tratament cu aplicarea spray-ului, s-a diminuat considerabil la toți pacienții, indiferent de gravitatea procesului (Tab. 3.5, Fig. 3.7).



Fig. 3.7. Manifestările clinice la un pacient cu gingivită catarală cronică sub influența tratamentului: starea gingiei până la tratament (A); după realizarea igienizării orale profesionale (B) și în procesul tratamentului complex cu administrarea BioR®-ului în formă de spray bucal (C)

Actualmente se realizează studii clinico-terapeutice, pentru a spori eficiența tratamentului gingivitei cronice și parodontitei cronice generalizate. Conform datelor din literatură, în jur de 20-30% din toate cazurile de parodontită cronică generalizată nu răspund favorabil la tratamentul parodontal convențional [192, 308].

La acest răspuns negativ pot contribui mulți factori, cum ar fi: severitatea maladiei; înlăturarea insuficientă a depozitelor bacteriene și a tartrului; îndepărtarea insuficientă a plăcii dentare; prezența maladiilor sistemice, care duc la imunodeficiență; restaurări defectuoase; caria; disfuncții ocluzale; implicarea endodontică-parodontală; fumatul și altele.

Conform obiectivelor propuse, a fost analizată eficiența tratamentului complex, în asociere cu preparatul BioR®. Efectele terapeutice ale tratamentului complex au fost studiate în funcție de căile de administrare a preparatului:

- administrarea intragingivală a preparatului BioR® la pacienți cu parodontită cronică generalizată fără dereglări ischemice preclinice în miocard;
- administrarea intramusculară a preparatului BioR® la pacienți cu parodontită cronică generalizată cu dereglări ischemice preclinice în miocard.

Reieșind din ipoteza propusă, drept scop a fost analiza efectelor terapeutice ale tratamentului complex, la pacienții cu parodontită cronică generalizată, cu și fără includerea preparatului BioR®.

De menționat că la progresarea maladiei și influența răspunsului față de tratament pot contribui diferiți factori – fumatul, stresul, factorii genetici, trauma ocluzală, factorul iatrogen și gradul de cooperare a pacientului cu medicul.

Reieșind din varietatea și complexitatea factorilor, un management de succes al parodontitei cronice generalizate este greu de realizat.

Astfel, este crucial ca clinicianul, înainte de a începe planificarea tratamentului, să cunoască factorii de risc care contribuie la susceptibilitatea pacientului față de maladie, potențialul de răspuns la tratament.

Pacienții cu parodontită cronică generalizată incluși în studiu au fost tratați conform programului individualizat, cu eliminarea și monitorizarea plăcii microbiene, precum și cu realizarea măsurilor terapeutice, având ca obiectiv reabilitarea individuală a funcțiilor lezate.

La prima etapă am analizat dinamica manifestărilor clinice ale parodontitelor cronice generalizate, sub influența tratamentului complex, indiferent de varianta și schema terapeutică aplicate (în acest grup au fost incluși toți pacienții tratați cu metode tradiționale, precum și cei care au primit preparatul BioR® prin diferite căi de administrare). Această analiză permite de a evidenția gradul de diminuare a dereglărilor parodontale, sub influența tratamentului *per se*, fără evidențierea unei variante terapeutice concrete (Tab. 3.6).

Tabelul 3.6. Dinamica indicilor clinici ai parodontitei cronice generalizate sub influența tratamentului complex, cu și fără administrarea BioR[®]-ului

Indicatori	<i>Până la tratament</i> (n = 94)	<i>Tratament 15 zile</i> (n = 94)	<i>P₁₋₂</i>
	1	2	
OHI-S, un.	1,49 ± 0,12	1,13 ± 0,09	<0,05
PMA, un.	2,49 ± 0,08	1,05 ± 0,07	<0,001
PBI, un.	0,97 ± 0,08	0,43 ± 0,07	<0,001
MD, un.	2,79 ± 0,08	1,02 ± 0,06	<0,001
IP, un.	2,40 ± 0,15	1,42 ± 0,11	<0,001
IIP, un.	10,16 ± 0,42	4,82 ± 0,29	<0,001
E ₅₀ , zile	6,53 ± 0,27		

Analiza E₅₀ la pacienții tratați cu diferite metode, inclusiv cu administrarea BioR[®]-ului, a evidențiat valoarea de 6,53 ± 0,27 zile.

Analiza literaturii referitoare la eficacitatea BioR[®]-ului în tratamentul diferitor maladii, demonstrează că anume calea de administrare a BioR[®]-ului este importantă și influențează esențial asupra rezultatul final terapeutic [19, 32, 45].

După cum s-a demonstrat, administrarea BioR[®]-ului în formă de spray este eficientă în tratamentul gingivitelor cronice. Reieșind din ipoteza de lucru, se poate presupune că la pacienții cu parodontită fără afecțiuni ale organelor-țintă, în special ale cordului, prin administrarea intragingivală a BioR[®]-ului se poate atinge efectul terapeutic scontat, iar în cazurile de asociere a parodontitei cu disfuncțiile organelor parodontită-țintă, evident, este necesară o acțiune sistemică mai pronunțată (administrarea intramusculară a preparatului).

Tratamentul complex tradițional, fără administrarea BioR[®]-ului, a fost realizat la 22 de pacienți cu parodontită cronică generalizată, fără dereglări preclinice ischemice în miocard, și la 19 pacienți cu parodontită cronică generalizată în asociere cu dereglări preclinice ischemice în miocard. Acest tratament tradițional a inclus: înlăturarea depunerilor moi și dure supra- și subgingivale, prin intermediul instrumentelor manuale, al sistemelor sonice (*KaVo SONICflex™*) și ultrasonice (*Dürr Dental Vector™*); surfasajul suprafețelor radiculare; aplicarea remediilor medicamentoase cu acțiune antiinflamatoare, antimicrobiană, regeneratoare și membrano-protectoare.

Tabelul 3.7. Dinamica manifestărilor clinice ale parodontitei cronice generalizate sub influența tratamentului complex, cu administrarea intragingivală a BioR®-ului

<i>Indicatori</i>	<i>Tratament tradițional</i> (<i>n</i> = 22)		<i>Tratament tradițional +</i> <i>BioR®</i> (<i>n</i> = 26)		<i>Veridicitatea statistică (p)</i>			
	<i>Până la</i> <i>tratament</i>	<i>Tratament</i> <i>(15 zile)</i>	<i>Până la</i> <i>tratament</i>	<i>Tratament</i> <i>(15 zile)</i>	<i>P</i> ₁₋₂	<i>P</i> ₃₋₄	<i>P</i> ₁₋₃	<i>P</i> ₂₋₄
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>				
OHI-S, un.	1,38 ± 0,11	1,09 ± 0,09	1,44 ± 0,12	1,12 ± 0,10	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05
PMA, un.	2,01 ± 0,08	1,24 ± 0,06	2,44 ± 0,09	0,82 ± 0,08	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
PBI, un.	0,88 ± 0,07	0,44 ± 0,08	0,81 ± 0,09	0,40 ± 0,06	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
MD, un.	2,56 ± 0,08	1,33 ± 0,09	2,82 ± 0,07	0,99 ± 0,06	<0,001	<0,001	<0,05	<0,01
IP, un.	2,06 ± 0,13	1,28 ± 0,10	2,12 ± 0,15	1,0 ± 0,1	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
IIP, un.	8,89 ± 0,39	5,38 ± 0,35	9,63 ± 0,44	4,33 ± 0,25	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
E ₅₀ , zile	6,6 ± 0,32		5,8 ± 0,20		p = 0,034			

Tabelul 3.8. Dinamica manifestărilor clinice ale parodontitei cronice generalizate sub influența tratamentului complex, cu administrarea intramusculară a BioR®-ului

Indicatori	Tratament tradițional (n = 19)		Tratament tradițional + BioR® (n = 27)		Veridicitatea statistică (p)			
	Până la tratament	Tratament (15 zile)	Până la tratament	Tratament (15 zile)	P_{1-2}	P_{3-4}	P_{1-3}	P_{2-4}
	1	2	3	4				
OHI-S, un.	1,54 ± 0,14	1,20 ± 0,09	1,63 ± 0,11	1,11 ± 0,08	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05
PMA, un.	2,84 ± 0,08	1,16 ± 0,06	2,69 ± 0,09	0,96 ± 0,07	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
PBI, un.	0,98 ± 0,08	0,48 ± 0,06	1,22 ± 0,09	0,40 ± 0,09	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
MD, un.	2,82 ± 0,08	0,95 ± 0,06	2,97 ± 0,09	0,81 ± 0,04	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
IP, un.	2,62 ± 0,15	1,43 ± 0,12	2,81 ± 0,16	1,05 ± 0,13	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
IIP, un.	10,80 ± 0,35	5,22 ± 0,26	11,32 ± 0,48	4,34 ± 0,28	<0,001	<0,001	>0,05	<0,05
E ₅₀ , zile	7,5 ± 0,22		6,2 ± 0,33		p = 0,005			

Înainte de începerea tratamentului complex cu administrarea intragingivală a BioR[®]-ului, grupurile nu se deosebeau statistic concludent după indicii OHI-S, PBI și IP, însă gradul de inflamație la pacienți tratați cu BioR[®] era mult mai pronunțat ($p < 0,01$), precum și mobilitatea dinților ($p < 0,05$).

Așadar, pacienții tratați cu BioR[®] aveau manifestări mai grave ale parodontitei la etapa inițială de studiu.

Analizând dinamica tratamentului tradițional, observăm că toți indicii studiați s-au modificat statistic concludent, cu ameliorarea semnificativă a proceselor patologice studiate.

Sub influența tratamentului cu administrarea intragingivală a BioR[®]-ului, s-au obținut rezultate pozitive similare, însă, comparând rezultatele în ambele grupuri, după finalizarea tratamentului, observăm o diferență statistic concludentă, cu o ameliorare mai pronunțată în grupul pacienților tratați cu BioR[®], și anume: procesele inflamatoare ($p < 0,001$); mobilitatea dentară ($p < 0,01$) și modificări esențiale ale indicelui integral parodontal ($p < 0,05$) (Tab. 3.7). Aceste rezultate demonstrează că administrarea BioR[®]-ului intragingival duce la optimizarea tratamentului tradițional, în special a procesului inflamator și mobilității dentare.

Analizând eficiența tratamentului tradițional, se observă că procesele patologice parodontale se diminuează statistic concludent. Asocierea BioR[®]-ului de asemenea provoacă schimbări esențiale ale tuturor indicilor studiați ($p < 0,001$).

Comparând rezultatele obținute după finalizarea tratamentului în grupurile de pacienți cu tratament tradițional și administrarea intramusculară a BioR[®]-ului, am constatat că unele manifestări patologice ale parodontitei se diminuează mult mai pronunțat ($p < 0,05$) sub influența BioR[®]-ului (PMA, MD, IP), iar alți indici (OHI-S, PBI) nu se deosebeau statistic concludent de tratamentul obișnuit.

În concluzie, se poate afirma că, în parodontita cronică generalizată, BioR[®]-ul sporește considerabil eficacitatea corecției procesului inflamator, stabilizarea suportului dentoparodontal (Fig. 3.8–3.10).

Reieșind din studiul clinic efectuat, se poate ajunge la concluzia că indicațiile de elecție a diferitor forme de administrare ale BioR[®]-ului, la pacienții cu parodontita cronică generalizată, sunt manifestările clinice grave ale procesului inflamator și slăbirea suportului dentoparodontal.

După cum s-a demonstrat, eficiența tratamentului parodontitelor cronice generalizate, conform criteriului dispariției manifestărilor clinice, se deosebește statistic veridic, în funcție de metodele de tratament aplicate. Din practica stomatologică se știe că un tratament complex conservativ, în asociere cu o igienizare calitativă, duce la obținerea rezultatelor terapeutice satisfăcătoare.



Fig. 3.8. Manifestările parodontitei cronice generalizate la pacientul A.: până la tratament (A); în procesul tratamentului (15 zile) cu administrarea intramusculară a preparatului BioR® (B)



Fig. 3.9. Indicele de igienă orală la pacientul A. cu parodontită cronică generalizată: valoarea 3, până la tratament (A); valoarea 0, în procesul tratamentului complex (15 zile), cu administrarea intramusculară a preparatului BioR® (B)

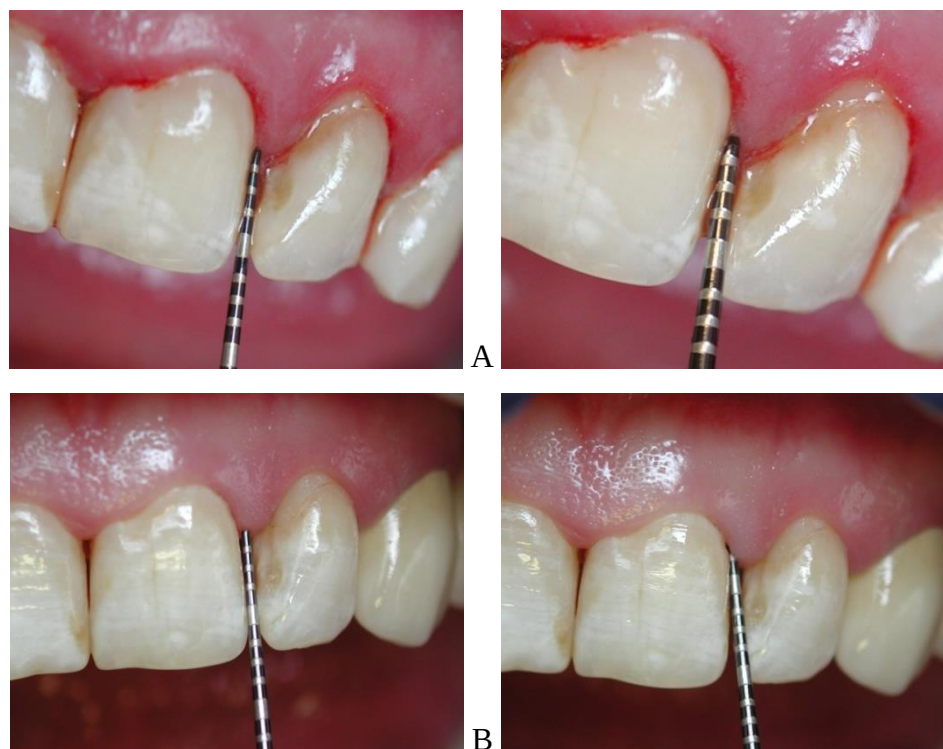


Fig. 3.10. Parodontometria cu sonda parodontală gradată, recomandată de OMS, la pacientul A. cu parodontită cronică generalizată: adâncimea pungilor parodontale 5 mm, înainte de tratament (A); adâncimea pungilor parodontale de 2 mm, în procesul tratamentului complex (15 zile), cu administrarea intramusculară a preparatului BioR® (B)

În afară de eficiența finală, pentru aprecierea unui remediu nou este importantă dinamica în timp a manifestărilor patologice. Indicele propus – E50 – reflectă timpul (zile) necesar pentru ameliorarea stării cu 50%, față de manifestările parodontitei până la tratament.

Practica administrării parenterale a preparatului BioR® a evidențiat apariția unor particularități legate de senzațiile subiective ale pacienților (frică, durere etc.) și reacțiilor locale la administrarea preparatului (tumefiere, hiperemie etc.). În acest aspect, s-a realizat un studiu comparativ, cu aprecierea următorilor indici: disconfortul în momentul injectării; prezența edemului în locul injectării; persistența durerii în momentul executării ei și în timp; dispariția semnelor inflamatoare în timp (Tab. 3.9).

S-a constatat efectul benefic la administrarea intramusculară a BioR®-ului prin așa caracteristici clinice cum ar fi: disconfortul în momentul injectării; prezența edemului în locul injectării; persistența durerii în timpul executării și după o zi de la injectare.

În concluzie, se poate constata că aplicarea BioR®-ului în tratamentul complex al gingivitelor cronice și parodontitelor cronice generalizate sporește efectele terapeutice, în special cele antiinflamatoare și de ameliorare a suportului dentoparodontal. Includerea preparatului BioR® în tratamentul complex al gingivitelor și parodontitelor cronice generalizate duce la diminuarea manifestărilor clinice și accelerează în timp reabilitarea funcționalității parodontului.

Tabelul 3.9. Modificarea în timp a manifestărilor clinice ale parodontitei cronice generalizate și a senzațiilor subiective ale pacienților sub influența injectării intramusculare și intragingivale a preparatului BioR®

<i>Manifestări patologice, senzații subiective ale pacientului</i>	<i>BioR® i/m (n = 27)</i>	<i>BioR® i/g (n = 26)</i>	<i>RR</i>	<i>I₉₅, p</i>
Disconfort în momentul injectării	7	25	0,29	0,155-0,549 <0,001
Prezența edemului în urma injectării	1	12	0,08	0,012-0,594 <0,001
Persistența durerii în timpul injectării	4	13	0,32	0,12-0,85 <0,01
Persistența durerii după o zi după injectare	2	13	0,16	0,040-0,638 <0,001
Efectul terapeutic după 3 zile: manifestări inflamatoare ușoare	23	22	0,99	0,814-1,216
Efectul terapeutic după 7 zile: manifestări inflamatoare ușoare	25	26	1,0	1,0-1,0
Efectul terapeutic după 14 zile: manifestări inflamatoare ușoare	25	26	1,0	1,0-1,0
Dispariția edemului gingival după 3 zile	14	12	1,21	0,706-2,085
Dispariția edemului gingival după 7 zile	24	26	0,96	0,886-1,04
Dispariția hiperemiei după 3 zile	21	22	0,99	0,783-1,258
Dispariția hiperemiei după 7 zile	24	23	1,1	0,925-1,274
Dispariția hiperemiei după 14 zile.	24	24	1,04	0,907-1,192
Dispariția semnelor dolore după 3 zile	19	18	1,1	0,783-1,539
Dispariția semnelor dolore după 7 zile	24	23	1,1	0,925-1,274
Dispariția semnelor dolore după 14 zile	24	24	1,04	0,907-1,192
Dispariția tumefacției după 3 zile	19	20	0,99	0,728-1,340
Dispariția tumefacției după 7 zile	24	23	1,1	0,925-1,274
Dispariția tumefacției după 14 zile	24	24	1,04	0,907-1,192

Notă: administrarea BioR®-ului intramuscular (i/m) și intragingival (i/g)

Efectele subiective, negative și reacțiile locale la utilizarea preparatului BioR® (intramuscular, intragingival, în formă de spray) sunt minimale. Includerea lui în tratamentul complex este ușor suportată de pacienți.

3.3. Manifestările clinice ale parodontitei cronice generalizate și procesele ischemice preclinice în miocard

Din literatura modernă de specialitate se știe că la pacienții cu parodontită cronică generalizată apar diferite dereglări în miocard, care pot duce la urmări grave pentru sănătatea pacientului [139, 191, 221].

În ultimele 3 decenii, progrese marcante au avut loc în aprecierea agenților infecțioși ce provoacă afecțiuni parodontale. Aproximativ 500 de entități bacteriene sunt asociate cu placa dentară microbiană [59]. Deși flora variază în diferite regiuni orale, zona cu relevanța potențială cea mai ridicată este punga parodontală. Suprafața totală a pungilor parodontale, la pacienții cu parodontită, este estimată a fi între 8 și 20 cm², iar regiunile de ulcerare din pungile parodontale vor plasa biofilmul în apropiere de circulația sangvină, cu condiții favorabile pentru invazia microbilor și toxinelor în patul sangvin [201].

Bacteremia, care își are originea în cavitatea bucală, este o manifestare obișnuită, ce poate apărea în timpul masticăției și periajului dentar [193]. Un studiu vast al literaturii a permis identificarea a peste 275 de specii bacteriene depistate în sânge, atât după efectuarea manoperelor stomatologice, cât și după activități igienice cotidiene [69].

Deși există numeroase date din literatură referitor la asocierea parodontitei cronice generalizate cu diferite dereglări în sistemul cardiovascular, actualmente sunt puțin elucidate particularitățile acestei asocieri, în special la etapele inițiale, care ar permite diagnosticul timpuriu și corecția eficientă a dereglărilor. O atenție deosebită se acordă în acest sens relațiilor dintre focarul parodontal și activitatea cordului.

Conform obiectivelor de cercetare propuse, pentru a aprecia corect starea cordului, s-a aplicat o tehnologie nouă – *ECG dispersion mapping*, care permite evidențierea proceselor ischemice în miocard, exprimate prin valoarea unui indice integral, numit indicele miocardului (IM) [176, 329, 342, 361, 364]. În normă, la persoanele sănătoase, indicele miocardului se află în diapazonul 0-15%, pe când valorile mai mari de 15% reflectă apariția proceselor ischemice în miocard și cu cât mai gravă este ischemia, cu atât mai mare este acest indice.

S-a demonstrat că metoda cartografierii micropotențialelor miocardului (*ECG dispersion mapping*) este efectivă în depistarea stărilor preclinice ale proceselor ischemice în miocard [176, 328, 310].

De notat că ECG clasică pentru evidențierea proceselor ischemice în miocard are nivelul de sensibilitate și specificitate între valorile de 25 și 50% [176, 342], iar indicele miocardului, are o specificitate de 80,3% și o sensibilitate de 90%, ceea ce este mult mai informativ, comparativ cu metoda ECG clasică [361, 364].

Unul din criteriile de includere a pacientului în diferite grupuri de investigație a fost prezența/absența dereglărilor preclinice ischemice în miocard, determinate prin metoda *ECG dispersion mapping*. În felul acesta, pacienții cu parodontite cronice generalizate au fost divizați în 2 grupuri: primul – pacienți fără dereglări ischemice preclinice în miocard (indicele miocardului se află în limitele normei – 0-15%); al doilea – cu dereglări ischemice preclinice în miocard (IM > 15%).

Indicele Miocardului a fost analizat în corelație cu manifestările clinice ale parodontitei cronice generalizate, în conformitate cu ipoteza de lucru propusă.

Pe parcursul realizării investigațiilor, cu scopul de monitorizare a pacienților parodontali referitor la prezența/absența dereglărilor ischemice preclinice în miocard, s-a conlucrat cu Clinica Universitară „Neuronova”, cu acumularea protocoalelor de investigații într-o bază de date. La pacienți cu parodontite cronice a fost determinat indicele miocardului. Acest indice avea valori patologice (IM > 15%) în 85% cazuri (190 pacienți din 224 investigați). După cum s-a demonstrat, tratamentul a 46 de pacienți cu IM sporit a dus, în 73,9% cazuri (34 pacienți), la normalizarea tabloului cartografic al micropotențialelor ECG. Se poate presupune că în 73,9% cazuri dereglările ischemice în miocard sunt parodontito-dependente. Așadar, în 26,1% cazuri, la tratamentul eficient al parodontitelor cronice generalizate, semnele preclinice ischemice în miocard nu se restabilesc până la indicii normali. Acest procent impune un diagnostic și un tratament profilactic cardiologic (pacienții din acest grup erau consultați de cardiolog).

Aceste rezultate demonstrează că în procesul tratamentului stomatologic, este necesar de luat în considerare faptul că indicele miocardului este unul obiectiv al procesului ischemic asociat cu procesul parodontal, fiind oportun atât la etapa de diagnostic și de tratament, cât și la cea de profilaxie a recidivelor. Având în vedere importanța și frecvența acestor dereglări, considerăm necesar de a recomanda aprecierea indicelui miocardului la toți pacienții cu parodontită cronică generalizată, ceea ce ar contribui la depistarea preclinică a dereglărilor ischemice în miocard, asociate cu parodontita cronică generalizată, și la elaborarea programelor de diagnostic timpuriu al acestor dereglări.

A fost studiată corelația IM cu indicele integral parodontal (IIP), cu durata maladiei, vârsta pacientului și tensiunea arterială sistolică (TAS):

<i>Corelația factorilor</i>	<i>R_{xy}</i>	<i>p</i>
IM – IIP	0,75	<0,001
IM – Durata parodontitei	0,59	<0,01
IM – Vârsta pacientului	0,42	<0,05
IM – TAS	0,46	<0,05

Indicele miocardului are o corelație puternică cu indicele integral parodontal, care reflectă gravitatea procesului patologic – cu cât mai gravă este parodontita, cu atât mai mare este valoarea IM ($p < 0,001$).

Aceste date argumentează recomandarea aplicării indicelui miocardului, în calitate de test obiectiv, ce reflectă severitatea parodontitei cronice generalizate, în aspect de implicare a cordului în procesul patologic, și gradul de influență al procesului cronic parodontal asupra dereglărilor ischemice în miocard.

Rezultate interesante s-au obținut la compararea valorilor R_{xy} ale indicelui miocardului, în funcție de durata parodontitei cronice generalizate și vârsta pacienților. Se știe că, odată cu avansarea în vârstă, crește probabilitatea dereglărilor cardiace și, posibil, acest factor a determinat valorile R_{xy} dintre IM și vârsta pacienților (0,42, $p < 0,05$).

Totodată, durata parodontitei cronice generalizate are o corelație mai puternică cu indicele miocardului ($R_{xy} = 0,59$, $p < 0,01$) decât factorul vârstei, ceea ce demonstrează că durata procesului patologic parodontal este mult mai importantă din punctul de vedere al influențelor nocive asupra proceselor ischemice în miocard.

Deși în studiul dat au fost incluși pacienți fără valori patologice ale tensiunii arteriale sistolice (TAS), au fost evidențiate corelații statistic concludente ($R_{xy} = 0,46$, $p < 0,05$) cu indicele miocardului.

Acest fapt demonstrează că variațiile TAS, chiar și în limitele normei, au o influență importantă asupra proceselor ischemice în miocard. Cu cât mai ridicate sunt valorile TAS, cu atât mai pronunțate sunt manifestările preclinice ischemice în miocard.

Analiza rezultatelor obținute demonstrează că, în unele cazuri clinice, evidențierea indicelui miocardului patologic este posibilă după diferite proceduri de diagnostic sau terapeutice stomatologice (pansamente orale etc.).

Aceste rezultate ne-au sugerat ideea elaborării unor procedee de diagnostic pentru a evidenția valoarea IM la pacienții cu parodontită cronică generalizată, în special când acest indice este normal, în stare de repaus (confort).

S-au aplicat două procedee: proba masticatoare și procedura de igienizare orală, cu determinarea indicelui miocardului înainte și după aceste procedee.

La examinarea pacienților cu parodontită cronică generalizată și indicele miocardului, în limite normale ($IM < 15$) am determinat că, în comparație cu starea de repaus (48 de pacienți/100%), la 10 pacienți (20,8%) indicele miocardului, sub influența probei de masticare, peste 20 de minute s-a mărit, iar la 38 pacienți (79,2%) acest indice a rămas stabil, fără modificări esențiale – devieri la nivel de 1-2% (Fig. 3.11).

Aceste date demonstrează că la pacienții cu parodontită cronică generalizată și indicele miocardului în limitele normei, încărcătura funcțională asupra parodontului duce la modificări negative ale IM. Deci, proba masticatoare, poate fi recomandată pacienților cu parodontită cronică generalizată și indicele miocardului în limitele normei, pentru a evidenția procesele ischemice în miocard, relativ compensate.

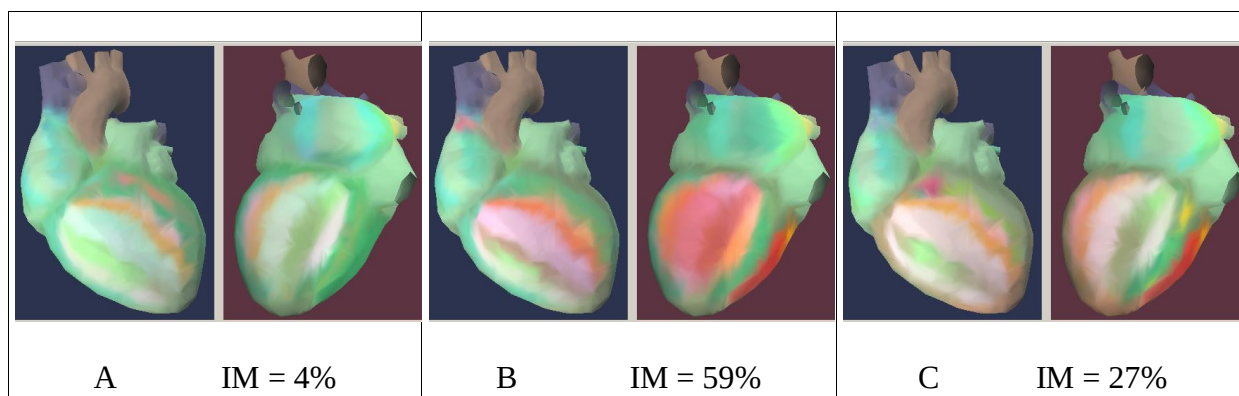


Fig. 3.11. Valorile indicelui miocardului: până la (A), peste 20 minute (B) și 60 minute (C)

după proba masticatoare, la pacientul F. (vârsta 48 ani), cu parodontită cronică generalizată

Notă: IM inițial în limitele normei, peste 20 min după proba masticatoare în miocard au apărut semne preclinice ale ischemiei.

La pacienții cu parodontită cronică generalizată, asociată cu modificarea patologică ischemică preclinică a miocardului ($IM > 15$), apare un alt tablou clinic. Sub influența probei masticatoare, la pacienții cu indicele miocardului > 15 , în 37% cazuri (17 pacienți) acest indice s-a mărit în continuare peste 20 minute, iar la 29 pacienți (63%) acest indice nu s-a modificat, rămânând la valorile inițiale, în stare de repaus (Fig. 3.12).

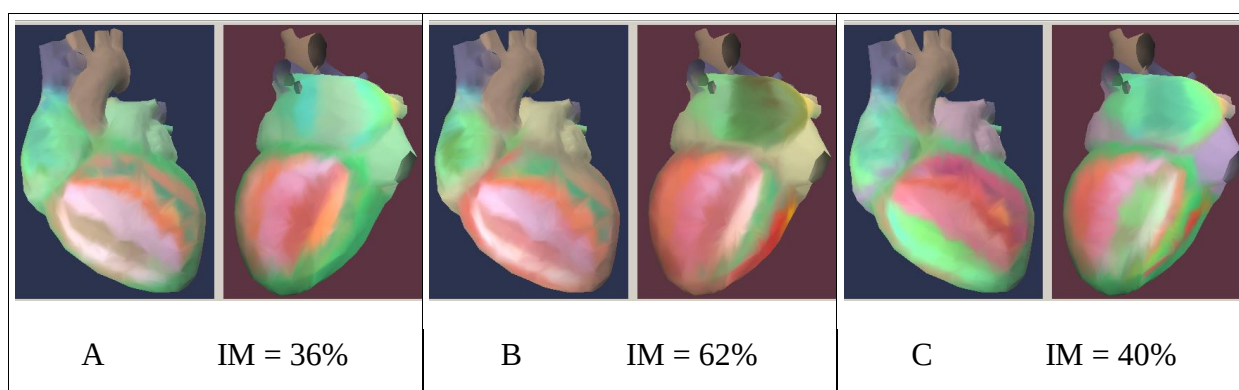


Fig. 3.12. Valorile indicelui miocardului: până la (A), peste 20 minute (B) și 60 minute (C)

după proba masticatoare, la pacientul G. (vârsta 52 ani), cu parodontită cronică generalizată

Notă: IM inițial este patologic, după proba masticatoare dereglările ischemice în miocard se intensifică.

După cum s-a menționat anterior, indicele miocardului este aplicat în cardiologie la pacienții cu procese ischemice manifestate clinic, însă acest indice se poate aplica și la persoanele care nu prezintă acuze din partea cordului.

În acest caz, indicele miocardului va servi ca metodă screening, care permite depistarea timpurie a proceselor ischemice în miocard, la etapa preclinică.

S-a studiat valoarea diagnostică a indicelui miocardului, în calitate de test-screening, la pacienții cu parodontite cronice generalizate, sub influența probei masticatoare (masticația bilaterală a 5 nuci de pădure pe durata a 2 minute):

- Se = 36,9%
- Sp = 79,1%
- +PV = 62,9%
- -PV = 43,2%

Sensibilitatea (Se – *sensitivity*), capacitatea de a recunoaște afecțiunea când ea este prezentă, permite de a clasifica persoanele sănătoase în grupul de bolnavi. Valoarea Se la pacienții cu parodontită cronică generalizată este insuficientă pentru a fi aplicată în practică. Se știe că testele cu o valoare mai mică de 50% nu se aplică în practica medicală, fiind puțin informative [370]. Însă, unii autori afirmă că testele care se deosebesc de normă, indiferent de valorile lor, au o anumită importanță de diagnostic [324].

Specificitatea (Sp – *specificity*), capacitatea de a obține rezultate negative când lipsește afecțiunea, este egală cu 79,1%, valoare ce permite aplicarea în practică cu scop de diagnostic.

+PV (*positive predictive value* – pronosticarea rezultatului pozitiv) este dependentă de specificitatea testului, reprezintă probabilitatea cu care persoana clasificată bolnavă într-adevăr suferă de maladia dată, având valoarea de 62,9%. Valoarea indicelui dat permite aplicarea sa cu scop de diagnostic.

-PV (*negative predictive value* – pronosticarea rezultatului negativ, dependentă de sensibilitatea testului) reprezintă probabilitatea cu care persoana clasificată sănătoasă într-adevăr nu suferă de maladia dată, având valoarea de 43,2%. Valoarea indicelui dat este insuficientă pentru a fi recomandată cu scop aplicativ.

Așadar, proba masticatoare poate fi aplicată la pacienți cu parodontită cronică generalizată în primul rând cu scopul de a exclude procesele ischemice preclinice în miocard (Sp = 79,1%). Experiența de mai mulți ani a demonstrat că valorile indicelui miocardului se modifică esențial sub influența diferitor manopere de diagnostic și terapeutice, în special când ele sunt aplicate în zona procesului parodontal.

O analiză specială a procedurii de igienizare orală profesională a evidențiat unele particularități importante, care pot fi utilizate atât în aspect de diagnostic, cât și în aspect terapeutic.

Analiza grupului de pacienți cu indicele miocardului inițial în limitele normei ($n = 48$) a evidențiat că procedura de igienizare orală profesională a dus la diferite modificări ale IM, în funcție de perioada de investigație. Peste 20 de minute după finalizarea procedurii, dinamica indicelui miocardului a fost următoarea:

- 29 pacienți (60,4%) – IM s-a mărit, depășind limitele normei;
- 14 pacienți (29,2%) – IM s-a diminuat;
- 5 pacienți (10,4%) – IM a rămas fără modificări.

În acest grup de pacienți, peste 24 ore s-a atestat un alt raport al indicelui miocardului:

- 34 pacienți (70,8%) – IM s-a diminuat față de valorile inițiale;
- 8 pacienți (16,7%) – IM s-a mărit;
- 6 pacienți (12,5%) – IM a rămas fără modificări.

În grupul de pacienți cu $IM > 15$ ($n = 46$), peste 20 min după finalizarea procedurii de igienizare s-au constatat:

- 23 pacienți (50%) – IM s-a mărit în continuare;
- 5 pacienți (10,9%) – IM s-a micșorat;
- 18 pacienți (39,1%) – IM a rămas fără schimbări.

Peste 24 de ore după finalizarea procedurii de igienizare, s-a constatat un alt raport:

- 18 pacienți (39,1%) – IM s-a diminuat față de nivelul inițial;
- 19 pacienți (41,3%) – IM s-a mărit;
- 9 pacienți (19,6%) – IM a rămas fără schimbări esențiale.

După cum se vede din datele expuse și din Fig. 3.13, se pot evidenția două faze de modificări ale valorilor indicelui miocardului sub influența procedurii de igienizare.

Prima – *faza de agravare a dereglărilor preclinice ischemice în miocard*. Această fază se manifestă în primele minute și ore după procedura de igienizare profesională, fiind cauzată, posibil, de intensificarea acțiunii factorilor patogeni comuni pentru procesele parodontale cronice și dereglările ischemice în miocard [86, 121, 189, 190].

În timpul procedurilor de igienizare are loc o microtraumatizare a țesuturilor cu *deschiderea porților parodontale*, ceea ce contribuie la pătrunderea și diseminarea bacteriilor în cantități mai mari în patul sangvin, care până la urmă ating și țesutul cardiac. În felul acesta, are loc activizarea verigilor patogene în sistemul patologic *parodontita–organ–țintă (cord)*. Infecțiile orale și manoperele stomatologice cauzează bacteremia tranzitorie.

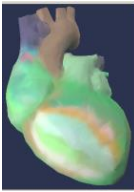
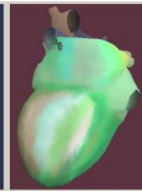
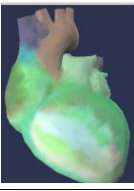
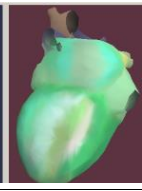
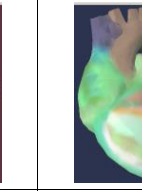
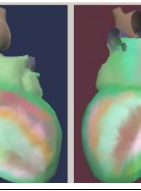
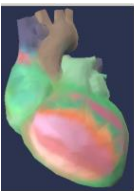
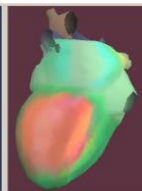
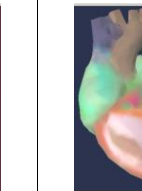
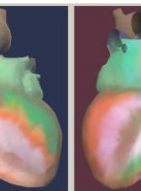
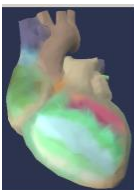
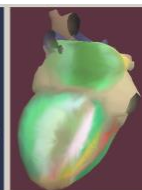
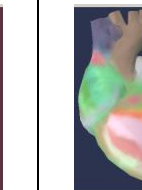
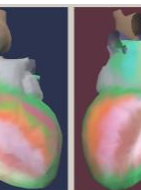
				<i>Valorile indicelui miocardului (inițial în normă) înainte și după realizarea procedurii de igienizare orală (faza I – mandibula)</i> A – înainte de procedura de igienizare orală (IM < 15) B – 20 minute după procedura de igienizare orală (IM > 15) C – 12 ore după procedura de igienizare orală (IM < 15)
A	IM = 6%	B	IM = 24%	
				<i>Valorile indicelui miocardului (inițial în normă) înainte și după realizarea procedurii de igienizare orală (faza II – maxila)</i> A – înainte de procedura de igienizare orală (IM < 15) B – 20 minute după procedura de igienizare orală (IM > 15) C – 12 ore după procedura de igienizare orală (IM < 15)
A	IM = 8%	B	IM = 22%	
				<i>Valorile indicelui miocardului (inițial patologice) înainte și după realizarea procedurii de igienizare orală (faza I – mandibula)</i> A – înainte de procedura de igienizare orală (IM > 15) B – 20 minute după procedura de igienizare orală (IM > 15) C – 12 ore după procedura de igienizare orală (IM > 15)
A	IM = 29%	B	IM = 55%	
				<i>Valorile indicelui miocardului (inițial patologice) înainte și după realizarea procedurii de igienizare orală (faza II – maxila)</i> A – înainte de procedura de igienizare orală (IM > 15) B – 20 minute după procedura de igienizare orală (IM > 15) C – 12 ore după procedura de igienizare orală (IM < 15)
A	IM = 21%	B	IM = 38%	
		C	IM = 9%	

Fig. 3.13. Modificarea valorilor indicelui miocardului la pacienții cu parodontită cronică generalizată sub influența procedurii de igienizare orală profesională

Microorganismele, care obțin acces la circuitul sangvin și circulă prin tot organismul, sunt de obicei eliminate de către sistemul reticuloendotelial în câteva minute (bacteremie tranzitorie) și, de regulă, nu creează alte simptome clinice decât o mică creștere a temperaturii corpului [243]. Însă, în afară de factorul bacteremiei, în acest proces se includ posibil și alți factori patogeni (substanțe proinflamatoare, proteina C-reactivă, *endocrine-like substance* etc.) din focarul parodontal, care au o acțiune nocivă asupra cordului.

A doua – *faza de atenuare a dereglărilor ischemice preclinice în miocard* sub acțiunea procedurilor de igienizare. Această fază se instalează peste mai multe ore și se manifestă prin îmbunătățirea IM, ca urmare a sanării focarului parodontal, cu diminuarea volumului și intensității de invadare și diseminare a agenților patogeni în patul vascular. Totodată, se poate presupune că, de rând cu procesul patogen, are loc și o amplificare a proceselor sanogene în sistemul patologic *parodontită–organ–țintă (cord)*.

De notat că, în 79,8% cazuri, în procesul probei de igienizare orală profesională se manifestă ambele faze (agravare/atenuare), iar în 20,2% cazuri, faza de agravare se menține în timp, fără a trece în faza de atenuare. Persistența indicelui miocardului patologic, în condițiile de sanare a cavității bucale, este o indicație pentru investigații suplimentare la cardiolog, pentru a preveni agravarea în continuare a proceselor ischemice în miocard.

Reieșind din datele obținute referitor la igienizarea orală la pacienții cu dereglări preclinice ischemice în miocard, se recomandă realizarea igienizării profesionale în două etape (regiunea mandibulară și maxilară), timp de 24 de ore. Aceste etape vor permite o diminuare relativă a bacteremiei, comparativ cu realizarea igienizării într-o etapă.

De menționat că și cavitatea bucală umană conține peste 700 de specii diferite de bacterii, multe dintre care nu pot fi cultivate în condiții de laborator [113, 201]. Biofilmul din placa subgingivală are o rezistență la antibiotice de peste 500 de ori mai mare comparativ cu bacteriile cultivate planctonic [259]. Reieșind din aceste date și din rezultatele obținute de noi referitor la agravarea proceselor ischemice în miocard sub influența procedurii de igienizare profesională orală, propunem diferențierea aplicării acestei proceduri, în special în cazurile prezenței proceselor ischemice până la realizarea procedurii de igienizare. Recomandăm medicului-stomatolog respectarea cel puțin a unor condiții pentru diminuarea agravării proceselor ischemice în miocard sub influența procedurii de igienizare orală profesională: pacientul va fi informat înainte de procedură să aibă la îndemână remediile medicamentoase recomandate de cardiolog (nitroglicerina etc.); micșorarea duratei de așteptare înainte de procedură (profilaxia stresului psihoemoțional de așteptare); folosirea premedicației, în special la persoane anxioase (5-10 mg diazepam înainte de procedură); realizarea procedurii de igienizare în timp scurt (în aproximativ

20-30 minute); monitorizarea funcțiilor vitale (respirație, tensiune arterială, puls etc.) în timpul procedurii și înregistrarea continuă în fotoliu a indicelui miocardului (în special la pacienții cu dereglări ischemice preclinice în miocard, depistate înainte de procedura de igienizare); la aplicarea anesteziei locale se vor evita anestezicele care conțin epinefrină; la necesitate se administrează oxigen (3 l/min prin mască); pacienții la care indicele miocardului sporește esențial după procedura de igienizare orală profesională și se menține în timp (IM > 50%) necesită consultația cardiologului.

Incidența bacteremiei în urma manoperelor stomatologice, cum ar fi extracția dentară, tratamentul endodontic, chirurgia parodontală și surfasajul radicular, a fost documentată de mulți autori [222, 243]. Conform autorilor, bacteremia a fost observată la 100% din pacienți după extracția dentară, la 70% după detartrajul dentar, la 55% după manopere chirurgicale la extracția molarului III și la 20% după tratamentul endodontic. Diseminarea microorganismelor orale în circuitul sangvin este des întâlnită și chiar la mai puțin de 1 minut de la manopera stomatologică invazivă microorganismele din focarul infectat deja ajungeau la cord, plămâni și sistemul capilar periferic [222].

În cavitatea orală sunt prezente mai multe bariere de prevenire a invaziei bacteriene din placa dentară: fizică; electrică; imunologică (fagocitară) [195]. Un alt mecanism efektiv de apărare a gazdei este vascularizarea înaltă a țesutului gingival, care astfel reprezintă o barieră oxidativă împotriva penetrării bacteriilor anaerobe din placa dentară. Aceste sisteme de barieră lucrează concomitent pentru inhibarea și eliminarea bacteriilor agresoare [195].

S-a demonstrat că bacteriile din circuitul sangvin sistemic aderă la celulele endoteliale și declanșează diferite procese patologice [139, 191, 221]. Endoteliul vascular are funcții vitale, precum reglarea tonusului vasomotor prin monoxidul de azot și alți mediatori, prevenția trombozei, reglarea interacțiunii peretelui vascular cu trombocitele, leucocitele, monocitele [109]. Disfuncția endotelială se poate prezenta ca manifestare primară a maladiilor cardiovasculare aterosclerotice. Injectarea la animale a *Porphyromonas gingivalis* duce la modificări patologice în endoteliul vaselor sistemului cardiovascular: sporește concentrația citokinelor proinflamatoare în rezultatul alterării endoteliului, apar efecte procoagulante, apoptoza la nivel endotelial [241]. S-a demonstrat că *Porphyromonas gingivalis*, invadând endoteliul vaselor, au capacitatea de a traversa barierele, cu migrarea din endoteliu în celulele miogene [190].

Câteva studii din domeniu au indicat o asociere semnificativă între maladia parodontală și anumite stări patologice coronariene și ameliorarea funcției endoteliale (dilatarea brahială mediată de circulație), după realizarea tratamentului parodontal [75, 292]. Se studiază relația mecanismelor patogene dintre parodontita cronică generalizată și procesele ischemice în miocard, în aspectul

evidențierii factorilor de risc [280]. Este important de menționat că proteina C-reactivă este factorul de risc atât pentru parodontită, cât și pentru procesele ischemice în miocard. S-a stabilit că doza > 2 mg/l de proteină C-reactivă este critică și poate activa procesele patogene în sistemul parodont–vase sangvine–cord [242].

Studiile ulterioare vor evidenția corelațiile dintre proteina C-reactivă și apariția dereglărilor ischemice preclinice în miocard la pacienții cu parodontită cronică generalizată.

Tabelul 3.10. Dinamica indicelui miocardului și indicelui integral parodontal la pacienții cu parodontită cronică generalizată sub influența diferitor variante de tratament

Varianta de tratament	n	Până la tratament		Tratament 15 zile		P_{1-3}	P_{2-4}
		IM	IIP	IM	IIP		
		1	2	3	4		
Toate variantele (Tradițional, BioR®)	94	19,70 ± 2,49	10,16 ± 0,42	12,59 ± 2,20	4,82 ± 0,29	<0,05	<0,001
Tradițional +BioR®	53	19,20 ± 2,66	10,48 ± 0,46	10,0 ± 2,16	4,34 ± 0,26	<0,01	<0,001
Tradițional	41	20,20 ± 2,32	9,85 ± 0,38	15,20 ± 2,24	5,30 ± 0,31	>0,05	<0,01

La următoarea etapă a fost studiată influența tratamentului asupra indicelui miocardului. După cum se vede din Tab. 3.10, de rând cu ameliorarea manifestărilor clinice sub influența diferitor variante de tratament, se atestă și o dinamică pozitivă a IM, însă sub influența tratamentului tradițional, modificările sunt fără semnificație statistică ($p>0,05$). Este important de menționat că indicele integral parodontal s-a ameliorat statistic concludent în toate variantele de tratament. Aceste rezultate demonstrează necesitatea elaborării tratamentului cu individualizarea în aspectul corelării stării sistemului stomatognat și a cordului.

S-au studiat particularitățile terapeutice la administrarea BioR®-ului intragingival și intramuscular la pacienții cu parodontită cronică generalizată, în asociere cu dereglări ischemice preclinice în miocard și în absența lor.

Analiza comparativă a efectelor terapeutice al BioR®-ului, la administrarea intragingivală și

intramusculară, a evidențiat unele particularități importante, în special legate de administrarea preparatului la pacienții cu sau fără dereglări ischemice preclinice în miocard.

Tabelul 3.11. Dinamica indicelui miocardului și indicelui integral parodontal la pacienții cu parodontită cronică generalizată sub influența tratamentului complex cu administrarea intragingivală a BioR®-ului (grupul de pacienți cu IM < 15%)

Varianta de tratament	n	Până la tratament		Tratament 15 zile		P_{1-3}	P_{2-4}
		IM	IIP	IM	IIP		
		1	2	3	4		
Tradițional	22	14,22 ± 1,18	8,89 ± 0,39	13,9 ± 1,25	5,38 ± 0,35	>0,05	<0,001
Tradițional+BioR® (intringival)	26	13,6 ± 2,05	9,63 ± 0,44	9,45 ± 1,96	4,33 ± 0,25	>0,05	<0,001

În grupul de pacienți cu parodontită cronică generalizată și indicele miocardului mai mic de 15, administrarea BioR®-ului intragingival a provocat ameliorarea acestui indice, însă valorile s-au modificat statistic neconcludent (Tab. 3.11). De notat că, în acest grup, înainte de tratament, indicele miocardului era în limitele normei.

Aceste rezultate confirmă datele din literatură referitor la acțiunea modulatoră a BioR®-ului – când valorile sunt în limitele normei, preparatul nu provoacă devieri patologice [33]. Tratamentul cu administrarea intragingivală a BioR®-ului a condus la ameliorarea semnificativă a indicelui integral parodontal ($p < 0,001$).

În grupul de pacienți cu parodontită cronică generalizată și indicele miocardului mai mare de 15, aplicarea tratamentului complex, cu și fără BioR®, a provocat o ameliorare statistic concludentă a IM, mai puternic evidențiată sub influența administrării intramusculare a BioR®-ului ($p < 0,001$), (Tab. 3.12). Indicele integral parodontal, ca și în alte variante de tratament, s-a ameliorat considerabil ($p < 0,001$).

Datele obținute demonstrează că administrarea BioR®-ului, prin diferite căi, este argumentată atât din punctul de vedere al gravității parodontitei, cât și din punctul de vedere al prezenței/absenței dereglărilor preclinice ischemice în miocard.

Tabelul 3.12. Dinamica indicelui miocardului și indicelui integral parodontal la pacienții cu parodontită cronică generalizată sub influența tratamentului complex cu administrarea intramusculară a BioR®-ului (grupul de pacienți cu IM > 15%)

Varianta de tratament	n	Până la tratament		Tratament 15 zile		P ₁₋₃	P ₂₋₄
		IM	IIP	IM	IIP		
		1	2	3	4		
Tradițional	19	26,2 ± 3,46	10,80 ± 0,35	16,4 ± 3,22	5,22 ± 0,26	<0,05	<0,001
Tradițional+BioR® (intramuscular)	27	24,8 ± 3,26	11,32 ± 0,48	10,6 ± 2,36	4,34 ± 0,28	<0,001	<0,001

Analiza rezultatelor obținute în viziunea ipotezei propuse referitor la optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate, ne oferă posibilitatea de a constata unele aspecte importante teoretice și aplicative.

În primul rând, investigațiile realizate și datele din literatură au confirmat că parodontita cronică generalizată afectează activitatea cordului [193, 294]. Experiența acumulată referitor la diagnosticul și tratamentul parodontitelor cronice generalizate ne permite să generalizăm informația și să propunem un concept referitor la relația procesului parodontal cu *manifestările ischemice preclinice în miocard*. În acest concept, poziția-cheie o ocupă procesul parodontal și organul-țintă (cord). Evident că rolul organului-țintă, la diferiți pacienți, îl are nu numai cordul, dar și alte organe (ficat, plămâni, prostata etc.), reieșind din existența *locus minoris resistentiae*, în urma maladiilor suportate etc. Însă acest aspect necesită studii speciale, pentru a evidenția particularitățile specifice ale fiecărui organ.

Argumentarea conceptului *parodontita–organ–țintă (cord)* se bazează pe experiența proprie și pe datele din literatură, ce reflectă diferite conexiuni patogenetice între afectarea parodontului și dereglarea cordului (endocardita, infarct miocardic, stenocardie etc.) [75, 127, 139, 193, 221, 249, 256, 292, 294]. Autorii menționați, în baza multiplelor studii clinice și experimentale, au evidențiat diferite conexiuni ale procesului parodontal cu structurile și funcțiile cordului.

În baza studiilor efectuate, în premieră am demonstrat apariția dereglărilor preclinice ischemice în miocard, la pacienții cu parodontită cronică generalizată, determinând condițiile de evidențiere a lor (proba masticatoare, procedura de igienizare profesională orală) și particularitățile

de modificare, sub influența tratamentului complex.

Reieșind din cele expuse, apare oportunitatea aplicării în practica stomatologică a procedeeleor și metodelor de diagnostic a organelor-țintă la pacienți cu parodontită cronică generalizată, ceea ce va permite optimizarea tratamentului complex și extinderea măsurilor de prevenție a afecțiunilor cardiace.

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. La pacienții cu parodontită cronică generalizată gravă, în 78,6% cazuri este prezentă sinuzita preclinică, confirmată prin îngroșarea membranei Schneider mai mult de 2 mm.
2. Frecvența indentației (proeminării) este aproximativ egală la pacienții cu parodontită cronică generalizată ușoară (55%), medie (57,1%) și gravă (64,3%); odată cu creșterea frecvenței indentației bilaterale, crește și gravitatea parodontitei cronice generalizate. Premolarul II, molarul II și III au o dinamică de creștere a gradului de indentație, în paralel cu creșterea gravității parodontitei; gradul de indentație a molarului I nu se deosebește statistic semnificativ în funcție de gravitatea parodontitei cronice generalizate. Gradul de indentație în sinusul maxilar a rădăcinilor dentare corelează cu grosimea membranei Schneider – valori maxime ($R_{xy} = 0,891$, $p < 0,001$) pentru molarul II și minime ($R_{xy} = 0,179$, $p > 0,05$) pentru premolarul II.
3. Gradul de manifestare a procesului inflamator și de gingivoragie este dependent, preponderent, de durata procesului parodontal; gradul de destrucție a suportului dentoparodontal este dependent, în egală măsură, de durata maladiei și de vârsta pacientului.
4. Monitorizarea integrală a manifestărilor clinice ale parodontitei cronice generalizate în procesul tratamentului se poate realiza prin determinarea indicelui integral parodontal (IIP – suma manifestărilor clinice) și timpului de înjumătățire (zile) a dereglărilor față de manifestări, până la tratament.
5. Aplicarea BioR®-ului în formă de spray bucofaringian în tratamentul complex al gingivitei catarale cronice contribuie esențial la dispariția hiperemiei și a edemului gingival.
6. Optimizarea tratamentului complex la pacienții cu parodontită cronică generalizată, fără dereglări preclinice ischemice în miocard, se realizează prin administrarea intragingivală a preparatului BioR®; la pacienții cu parodontită cronică generalizată și manifestări preclinice ischemice în miocard, dinamica dereglărilor clinice este mai eficientă, sub influența tratamentului complex, cu administrarea intramusculară a preparatului BioR®.
7. Pacienții cu parodontită cronică generalizată se caracterizează prin prezența în 85% cazuri a dereglărilor tabloului cartografic al micropotențialelor ECG (dereglări ischemice preclinice),

care corelează pozitiv cu gravitatea și durata procesului parodontal, cu vârsta pacientului și cu nivelul tensiunii arteriale sistolice.

8. Includerea BioR[®]-ului în tratamentul complex al parodontitelor cronice generalizate, duce la diminuarea manifestărilor clinice, în special a celor inflamatoare, ameliorează suportul dentoparodontal, accelerează în timp restabilirea funcțiilor normale ale parodontului.
9. Modificarea indicelui miocardului (*ECG dispersion mapping*), sub influența probei masticatoare, are o valoare diagnostică importantă, pentru excluderea proceselor ischemice preclinice în miocard, la pacienții cu parodontită cronică generalizată.
10. La pacienții cu parodontită cronică generalizată, sub influența probei de igienizare profesională orală, în 79,8% cazuri se manifestă consecutiv două faze (agravare, cu durata de minute și ore/atenuare, cu durata de ore și zile) ale proceselor ischemice în miocard; în 20,2% cazuri, faza de agravare se menține în timp, fără a trece în faza de atenuare, fapt care necesită consultația cardiologului.
11. Sub influența tratamentului complex al parodontitelor cronice generalizate cu includerea preparatului BioR[®], se manifestă o diminuare mai considerabilă a dereglărilor ischemice preclinice în miocard, în comparație cu tratamentul fără includerea BioR[®]-ului.

4. PARTICULARITĂȚILE PROCESELOR METABOLICE SUB INFLUENȚA ADMINISTRĂRII PREPARATULUI BIOR®

4.1. Dinamica indicilor metabolici sub influența tratamentului cu administrarea intragingivală și intramusculară a preparatului BioR®

Conform ipotezei de lucru propuse, optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate poate fi realizată prin acțiunea terapeutică concomitentă asupra sistemului stomatognat, stării generale a organismului, metabolismului sistemic și hepatic, organului parodontită-țintă.

Reieșind din cele relatate, am studiat modificările sistemice (indicii proceselor metabolice) la pacienții cu parodontită cronică generalizată, sub influența tratamentului complex, cu administrarea intragingivală și intramusculară a preparatului BioR®.

Din literatura modernă se cunoaște că un element patogenic important în exacerbaria răspunsului inflamator, la pacienții cu patologie parodontală, este stresul oxidativ, care se manifesta prin dezechilibrul dintre sistemele generatoare de radicali liberi ai oxigenului, pe de o parte, și sistemele protectoare antioxidante, pe de altă parte.

Conform obiectivelor propuse, au fost studiate procesele de peroxidare cu radicali liberi a lipidelor, starea sistemului antioxidant sub influența injectării intragingivale a preparatului BioR®.

Testele de evaluare a produselor peroxidării lipidice și a sistemului antioxidant în serul sangvin al pacienților cu afecțiuni parodontale au demonstrat că, la administrarea preparatului BioR® intragingival, la 15 zile de tratament și după aceasta creștea statistic concludent față de lotul-martor concentrația HPL și CD, în ambele faze – hexanică (lipofilică) și izopropanolică (hidrofilică), în special a conjugatelor cetodienice (Tab. 4.1 și 4.2).

La administrarea intragingivală a preparatului au crescut mai pronunțat față de lotul-martor și valorile produsului final al proceselor de peroxidare lipidică – dialdehida malonică (DAM).

Tot mai multe studii lansează ideea că dealdehida malonică este nu numai un produs normal al metabolismului celular, dar și o moleculă importantă în sistemele de semnalizare și de reglare.

Este de menționat că, la administrarea preparatului intragingival, se determina un deficit de substanțe antioxidante, demonstrat prin diminuarea veridică a activității antioxidante totale (AAT) în ambele faze – hexanică și izopropanolică (Tab. 4.2).

La administrarea intragingivală, activitatea superoxiddismutazei (SOD) și a catalazei nu a suferit modificări statistic concludente.

Tabelul 4.1. Modificările proceselor de peroxidare a lipidelor în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată la administrarea intragingivală a preparatului BioR®

Grupurile de studiu și etapele	Peroxizii lipidici, uc/ml					
	Faza hexanică			Faza izopropanolică		
	HPL	CD	CC	HPL	CD	CC
Martor (n=25)	2,84 ± 0,09	1,64 ± 0,1	0,502 ± 0,02	1,65 ± 0,04	0,88 ± 0,02	0,41 ± 0,01
Până la tratament (n=26)	3,05 ± 0,24	2,43 ± 0,15**	0,53 ± 0,08	1,92 ± 0,01***	3,01 ± 0,04***	0,35 ± 0,01
Tratament (15 zile) (n = 26)	3,36 ± 0,23*	2,87 ± 0,13*** ^x	0,41 ± 0,06	1,94 ± 0,02***	3,01 ± 0,06***	0,35 ± 0,02
30 zile post-tratament (n = 26)	3,44 ± 0,13**	3,85 ± 0,65*** ^x	0,43 ± 0,06	1,93 ± 0,03***	2,78 ± 0,05*** ^{xxx}	0,36 ± 0,02

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; diferență statistic semnificativă față de indicii până la tratament: ^x - p<0,05;

^{xxx} - p<0,001.

Tabelul 4.2. Modificările proceselor de peroxidare a lipidelor și ale unor indici ai sistemului antioxidant în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată la administrarea intragingivală a preparatului BioR®

Indicii	Lotul-martor (n = 25)	Lotul de studiu		
		Până la tratament (n = 26)	Tratament (n = 26)	
			15 zile	30 zile
DAM, $\mu\text{M/l}$	$2,06 \pm 0,15$	$2,79 \pm 0,18^*$	$2,96 \pm 0,16^{**}$	$2,84 \pm 0,15^{**}$
AAT-hexan, mM/s.l	$1,72 \pm 0,09$	$1,36 \pm 0,04^*$	$1,34 \pm 0,09$	$1,32 \pm 0,03^*$
AAT-izopr., mM/s.l	$2,54 \pm 0,101$	$2,06 \pm 0,19$	$3,17 \pm 1,28$	$2,18 \pm 0,08^*$
SOD, u/c	$1124 \pm 40,5$	1195 ± 133	$1200 \pm 95,5$	$1017 \pm 50,9$
Catalaza, $\mu\text{M/s.l}$	$18,56 \pm 0,85$	$19,88 \pm 1,20$	$20,72 \pm 0,35$	$18,78 \pm 0,76$
GR, $\mu\text{M/l}$	$3,32 \pm 0,16$	$2,46 \pm 0,188^{**}$	$2,37 \pm 0,234^*$	$3,01 \pm 0,106^x$
G-S-T, nM/s.l	$50,56 \pm 1,94$	$50,36 \pm 4,05$	$65,65 \pm 4,78^{**x}$	$57,74 \pm 5,56$
GPO, $\mu\text{M/s.l}$	$6,62 \pm 0,29$	$6,0 \pm 0,49$	$6,84 \pm 0,26$	$5,34 \pm 0,2^*$
Peptide histidinice, $\mu\text{M/l}$	$146,92 \pm 4,3$	$157,73 \pm 2,3^*$	$144,50 \pm 2,9^{xxx}$	$143,53 \pm 6,5^x$
CP, mg/l	$381,02 \pm 8,6$	$354,67 \pm 11$	$323,89 \pm 16^*$	$309,86 \pm 12^{***,xx}$

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; diferență statistic semnificativă față de indicii până la tratament: x - $p < 0,05$; xx - $p < 0,01$; xxx - $p < 0,001$.

Sub influența administrării intragingivale a BioR®-ului, glutationreductaza (GR), la 15 zile de tratament, s-a diminuat cu 29% față de indicii martori, iar la 30 zile de tratament, nivelul GR practic nu se deosebea de indicii-martori. Administrarea intragingivală a preparatului BioR® inducea o reducere a forței catalitice a GPO cu 12-19%, după finalizarea tratamentului. Reducerea activității GPO ar putea diminua eficiența protecției celulare la acțiunea diverșilor prooxidanți și agenți citotoxici.

La administrarea intragingivală a preparatului BioR®, activitatea G-S-T, din contra, prezenta o majorare vădită, prin creșterea sa cu 30% la 15 zile de tratament.

De menționat că la injectarea intragingivală a BioR®-ului, la etapele de tratament (15 zile și 30 zile), nivelul de peptide histidinice se menținea în limitele fiziologice.

La administrarea preparatului BioR® intragingival, concentrația ceruloplasminei în serul sangvin scădea pronunțat, atât la 15 zile ($p < 0,05$), cât și la 30 de zile de tratament ($p < 0,001$) (Tab. 4.2). Ceruloplasmina este un indice al procesului inflamator. În baza valorilor acestui indice este posibilă prognozarea evoluției procesului inflamator [338].

În publicațiile de profil lipsesc date referitoare la modificările *markerului* resorbției osoase în serul sangvin la administrarea intragingivală a preparatului BioR®, la pacienți cu afecțiuni inflamatoare ale parodontului. Valorile FATR au fost determinate la fiecare 10 zile, pe parcursul a două luni. Indicii FATR, în prima lună, variaua de la 7,9 până la 12,0 $\mu\text{M/s.l}$ (în medie $10,27 \pm 0,63$); în a doua lună, acest indice varia în limitele de la 8,8 până la 9,4 $\mu\text{M/s.l}$ (în medie $9,14 \pm 0,59$). După prima lună de tratament, indicii FATR au scăzut cu 11% și nu se deosebeau statistic concludent ($p > 0,05$) de indicii din grupul-martor ($8,93 \pm 0,57$).

Un rol important în metabolismul țesutului osos aparține substanțelor minerale, în special sărurilor fosfocalcice. Ele reprezintă 95% din componența anorganică a osului, acestea fiind considerate a fi săruri de tipul hidroxiapatitei. Am determinat influența administrării preparatului BioR® intragingival asupra indicilor metabolismului mineral la pacienții cu patologie parodontală.

Sub influența tratamentului intragingival cu BioR®, nivelul calciului, fosforului, magneziului și zincului se menține, fără devieri semnificative (Tab. 4.3).

Tabelul 4.3. Modificările indicilor metabolismului mineral în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată la administrarea intragingivală a remediului BioR®

Indicii	Lotul-martor ($n = 25$)	Lotul de studiu		
		Până la tratament ($n = 26$)	Tratament ($n = 26$)	
			15 zile	30 zile
Calciu, mM/l	$2,23 \pm 0,02$	$2,42 \pm 0,03$	$2,37 \pm 0,07$	$2,4 \pm 0,03$
Fosfor, mM/l	$1,56 \pm 0,09$	$1,42 \pm 0,05$	$1,47 \pm 0,06$	$1,51 \pm 0,04$
Magneziu, mM/l	$0,84 \pm 0,19$	$0,88 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,02$	$0,87 \pm 0,01$
Zinc, $\mu\text{M/l}$	$23,79 \pm 1,3$	$19,81 \pm 3,32$	$24,45 \pm 0,9$	$23,99 \pm 0,47$
Cupru, $\mu\text{M/l}$	$22,11 \pm 1,1$	$26,54 \pm 0,86^*$	$27,47 \pm 2,24$	$23,82 \pm 2,52$

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - $p < 0,05$; diferență statistică față de indicii până la tratament: $p > 0,05$.

În patogeneza afecțiunilor parodontale, paralel cu factorul dominant, microbian, un loc aparte îl deține starea celulară și intracelulară a membranelor biologice ale macroorganismului. Printre factorii capabili de a modifica funcționarea normală a membranelor biologice, un rol deosebit, se atribuie radicalilor liberi ai oxigenului (RLO). Sub influența RLO are loc creșterea permeabilității membranelor lizozomale pentru enzimele hidrolitice, oxidarea grupărilor sulfhidrilice ale proteinelor, depolimerizarea glucidelor și degradarea dezoxiribonucleotidelor. RLO contribuie la creșterea permeabilității membranelor biologice. Reieșind din importanța acestor factori, a fost cercetată dinamica enzimelor lizozomale în serul sangvin al pacienților cu parodontită cronică generalizată, sub acțiunea preparatului BioR[®] administrat intragingival.

Rezultatele investigației enzimelor lizozomale, la pacienții cu parodontită cronică generalizată, sub influența administrării intragingivale a BioR[®]-ului sunt expuse în Tab. 4.4.

Tabelul 4.4. Activitatea hidrolazelor lizozomale în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată la administrarea intragingivală a remediului BioR[®]

Indicii	Lotul-martor (n = 25)	Lotul de studiu		
		Până la tratament (n = 26)	Tratament (n = 26)	
			15 zile	30 zile
NAG, nM/s.l	60,6 ± 2,4	52,4 ± 2,81*	59,9 ± 6,88	52,8 ± 7,03
β-glucuronidaza, nM/s.l	2,25 ± 0,12	3,74 ± 0,56***	5,04 ± 0,39***	3,22 ± 0,36***
β-glucozidaza, nM/s.l	1,62 ± 0,06	2,53 ± 0,23*	2,41 ± 0,56	1,66 ± 0,09 ^{xxx}
β-galactozidaza, nM/s.l	1,72 ± 0,08	1,64 ± 0,2	2,11 ± 0,34	1,98 ± 0,23
Arilsulfataza A și B, nM/s.l	1,25 ± 0,09	1,71 ± 0,22	1,95 ± 0,43*	1,87 ± 0,37*

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - p<0,05; *** - p<0,001; diferență statistic semnificativă față de indicii până la tratament: ^{xxx} - p<0,001.

Nivelul NAG și β-galactozidazei nu s-a modificat la toate etapele de monitorizare sub medicația cu BioR[®] intragingival. Nivelul β-glucuronidazei la toate etapele de tratament s-a modificat esențial, având deosebiri statistic concludente (p<0,001) cu indicii din grupa martor.

Tratamentul intragingival a exercitat o acțiune semnificativă asupra funcționalității arilsulfatazelor A și B, care a crescut evident, atât la 15 zile de tratament, cât și la 30 zile de tratament (p<0,05).

În ultimii ani a crescut interesul față de enzimele proteolitice în diverse domenii ale medicinei. Aceasta se explică prin faptul că enzimele date participă activ în patogenia multor afecțiuni. Una din cauzele tulburărilor funcționale ce conduc la patologia stomatologică este inducția și eliberarea excesivă a enzimelor proteolitice intracelulare, pe de o parte, și de deficitul de inhibitori ai proteazelor, pe de altă parte [19].

În evoluția proceselor inflamatoare și a celor destructive, un rol major îl deține dereglarea echilibrului în sistemul tripsină–antitripsină. Modificările acestui echilibru în direcția majorării proteolizei permit de a determina sensul și caracterul semnificativ al inflamației. Este necesar de a menționa că tripsina, elastaza și catepsina G fac parte din grupa enzimelor serinice, deoarece conțin în centrul lor activ *serina* – un aminoacid esențial, iar inhibitorii acestor enzime se numesc *serpine* [252].

Pentru a aprecia cum influențează administrarea intragingivală a preparatului BioR® asupra sistemului proteaze–antiproteaze, a fost studiată dinamica enzimelor serinice – tripsina, elastaza, catepsina G, precum și inhibitorii acestora – α_1 -antitripsina și α_2 -macroglobulina, la pacienții luați în studiu.

Tabelul 4.5. Modificările proteazelor serinice și ale inhibitorilor lor în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată la administrarea intragingivală a remediei BioR®

Indicii	Lotul-martor (n = 25)	Lotul de studiu		
		Până la tratament (n = 26)	Tratament (n = 26)	
			15 zile	30 zile
Tripsina, $\mu\text{M/s.l}$	$0,11 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02^{**}$	$0,15 \pm 0,01^{**}$
α_1 -anti-tripsina, $\mu\text{M/l}$	$0,44 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,04$	$0,36 \pm 0,05$
α_2 -macroglobulina, $\mu\text{M/l}$	$0,44 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,02$	$0,52 \pm 0,04$	$0,59 \pm 0,06$
Elastaza, nM/s.l	$109,0 \pm 4,19$	$115,1 \pm 15,9$	$123,7 \pm 11,1$	$128,5 \pm 7,2^*$
Cat G, nM/s.l	$13,2 \pm 0,35$	$16,54 \pm 2,47$	$17,97 \pm 2,12^*$	$16,61 \pm 1,3^{**}$

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; diferență statistică față de indicii până la tratament: $p > 0,05$.

După cum se vede în Tab. 4.5, în dinamica tratamentului, la pacienții supuși medicației cu BioR® intragingival, nivelul tripsinei la 15 zile și la 30 zile de tratament s-a majorat semnificativ

– cu 54% și, respectiv, cu 46%. Nivelul elastazei a crescut veridic la 30 zile de tratament ($p < 0,05$). Valorile α_1 -antitripsinei și ale α_2 -macroglobulinei practic nu au suferit careva modificări esențiale sub influența tratamentului intragingival. Administrarea BioR[®]-ului intragingival menținea enzimoactivitatea catepsinei G la valori ridicate.

Așadar putem constata că administrarea intragingivală a preparatului BioR[®] la pacienții cu parodontite cronice generalizate duce la diferite modificări metabolice: modifică echilibrul proteaze/antiproteaze prin sporirea activității tripsinei și catepsinei G, elastazei, fără modificări esențiale ale antiproteazelor; diminuează moderat stresul oxidativ, sporește potențialul antioxidant, concomitent cu tendințe slab pronunțate de modificare favorabilă a activității enzimelor lizozomale și a metabolismului mineral-osos.

La următoarea etapă am studiat eficacitatea tratamentului complex al parodontitelor cronice generalizate sub influența administrării intramusculare a BioR[®]-ului.

Activizarea oxidării peroxidice a lipidelor se implică cu rol important în lezarea țesutului parodontal [19]. Implicarea radicalilor liberi ai oxigenului, a proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor (POL) și a sistemului antioxidant în mecanismele patogene de apariție și dezvoltare a patologiilor stomatologice se atestă în mai multe lucrări [343]. Formarea radicalilor liberi ai oxigenului (RLO) și a derivaților lor are loc continuu în organism, în condiții fiziologice, dar ei nu depășesc limitele normei, datorită prezenței substanțelor antioxidante, foarte variate după natura lor. În organism acționează antioxidanți enzimatici (superoxiddismutaza, catalaza, glutathionperoxidaza ș.a.) și neenzimatici (acidul ascorbic, tocoferolul, carnozina și alte dipeptide histidinice) [48, 232]. Eficiența înaltă a antioxidanților constă în sinergismul influenței lor, fiecare acționând conform unor mecanisme variate ale lanțului evoluției RLO în organism și în diferite medii (membrane, citoplasmă, lichide extracelulare etc.).

Efectele biologice ale RLO sunt determinate de echilibrul dintre producerea acestora, pe de o parte, și viteza de anihilare a lor de către sistemul antioxidant, pe de altă parte. Alterările structurale și funcționale produse de radicalii liberi, denumite generic *stres oxidativ*, determină declanșarea unor procese adaptative sau patologice. În contextul dat, s-a propus drept scop cercetarea proceselor de peroxidare cu radicali liberi ai lipidelor, starea sistemului antioxidant al pacienților cu parodontită cronică generalizată și efectele pe care le exercită preparatul BioR[®] asupra acestora la administrarea intramusculară.

După cum se vede în Tab. 4.6, până la inițierea tratamentului cu BioR[®], unii indici, în comparație cu grupul-martor, nu se modifică esențial (AAT izopr., SOD, catalaza, G-S-T, GPO, CP), alți indici cresc statistic concludent (DAM, peptide histidinice) și, în sfârșit, al 3-lea grup de indici (AAT hexan, GR) se diminuează statistic concludent față de grupul-martor.

Sub influența tratamentului cu BioR[®], la 15 zile și 30 zile de tratament, unii indici n-au suferit schimbări esențiale (catalaza, G-S-T, CP). Valorile CP s-au mărit ($p < 0,05$) la 30 zile de tratament, în comparație cu indicii până la tratament.

Un rol important în asigurarea protecției antioxidante îi revine glutatationului și enzimelor lui. La pacienți cu patologie parodontală, activitatea GR inițial, până la inițierea tratamentului, a fost cu 23-26% veridic mai scăzută, comparativ cu lotul-martor (Tab. 4.6.). Administrarea intramusculară a preparatului BioR[®] a asigurat obținerea unui efect mai concentrat asupra activității GR la 15 de zile de tratament – valorile au crescut considerabil ($p < 0,001$), în comparație cu indicii de până la tratament. Intensificarea activității GR, indusă de preparatul BioR[®] administrat intramuscular, constituie un moment pozitiv și poate fi apreciată ca o reacție de adaptare, menită să limiteze peroxidarea lipidelor și să susțină activitatea ciclului glutationic.

Tabelul 4.6. Modificările proceselor de peroxidare a lipidelor și ale unor indici ai sistemului antioxidant în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată sub influența administrării intramusculare a preparatului BioR[®]

Indicii	Lotul-martor (n = 25)	Lotul de studiu		
		Până la tratament (n = 27)	Tratament (n = 27)	
			15 zile	30 zile
DAM, $\mu\text{M/l}$	$2,06 \pm 0,15$	$2,58 \pm 1,78^*$	$2,41 \pm 1,16$	$2,51 \pm 1,28^*$
AAT-hexan, mM/s.l	$1,72 \pm 0,09$	$1,32 \pm 0,05^{**}$	$1,19 \pm 0,06^{***}$	$1,22 \pm 0,05^{***}$
AAT-izopr., mM/s.l	$2,54 \pm 0,101$	$2,25 \pm 0,11$	$2,11 \pm 0,11^{**}$	$2,36 \pm 0,12$
SOD, u/c	$1124 \pm 40,5$	$1228 \pm 58,3$	$1279,8 \pm 43,0^*$	$1212,4 \pm 89,0$
Catalaza, $\mu\text{M/s.l}$	$18,56 \pm 0,85$	$21,23 \pm 1,0$	$19,7 \pm 0,46$	$20,13 \pm 0,94$
GR, $\mu\text{M/l}$	$3,32 \pm 0,16$	$2,54 \pm 0,1^*$	$3,28 \pm 0,13^{xxx}$	$3,17 \pm 0,12^{xxx}$
G-S-T, nM/s.l	$50,56 \pm 1,94$	$55,2 \pm 1,97$	$54,02 \pm 5,7$	$55,01 \pm 8,7$
GPO, $\mu\text{M/s.l}$	$6,62 \pm 0,29$	$6,33 \pm 0,29$	$5,67 \pm 0,37$	$5,85 \pm 0,3^*$
Peptide histidinice, $\mu\text{M/l}$	$146,92 \pm 4,3$	$164,48 \pm 2,4^{***}$	$171,67 \pm 2,2^{***x}$	$161,66 \pm 2,0^{***}$
CP, mg/l	$381,02 \pm 8,6$	$379,41 \pm 11,0$	$379,43 \pm 17,0$	$402,61 \pm 18,0^x$

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; diferență statistic semnificativă față de indicii până la tratament: x - $p < 0,05$; xxx - $p < 0,001$.

Rolul biologic principal al GR constă în menținerea nivelului înalt de G-SH și nivelului scăzut de GSSG, deoarece G-SH își realizează funcțiile sale biologice doar în forma redusă. Totodată, funcționarea GR este legată continuu cu activitatea enzimelor, care oxidează G-SH în procesele de reducere a peroxizilor (GPO și G-S-T). Astfel, prin menținerea nivelului scăzut de GSSG, care modulează activitatea mai multor enzime, GR asigură nivelul optim de funcționare a acestora. Inițial, până la instituirea tratamentului, activitatea GPO și G-S-T, în ambele grupuri de pacienți, era fără modificări față de nivelul lotului-martor (Tab. 4.6).

La pacienții cu parodontită cronică generalizată s-a determinat creșterea nivelului de peptide histidinice cu proprietăți antioxidante la etapa de debut, până la inițierea tratamentului, care putea fi apreciată drept o reacție de compensare și adaptare, orientată spre diminuarea efectelor negative ale stresului oxidativ (SO). Se știe că dipeptidele histidinice (carnozina și altele) posedă proprietăți antioxidante pronunțate, ele fac parte din grupul antioxidantilor polari, hidrosolubili, iar creșterea concentrației lor contribuie la sporirea potențialului antioxidant. Studiul efectuat denotă efectul pronunțat al injectării intramusculare a preparatului BioR[®] asupra nivelului de peptide histidinice, care se manifesta prin creșterea veridică a acestuia la etapele de monitorizare clinică (Tab. 4.6).

Astfel, la pacienții cu patologie parodontală inflamatoare medicația determinată de administrarea intramusculară a BioR[®]-ului contribuia la menținerea la valori sporite a concentrației peptidelor histidinice în serul sangvin, fapt ce ar putea limita intensitatea stresului oxidativ prin reducerea produșilor oxidării peroxidice a lipidelor.

Nivelul ceruloplasminei (CP) – o proteină a fracției α_2 -globulinelor, ce conține cupru și posedă proprietăți prooxidante și antioxidante – la etapa inițială de cercetare nu a prezentat modificări esențiale. Remarcăm că tratamentul medicamentos, cu administrarea intramusculară a BioR[®]-ului, nu numai că menținea concentrația de ceruloplasmină în limitele normale, dar și contribuia la creșterea nivelului ei. Sporirea concentrației ceruloplasminei are un caracter compensator și de protecție a organismului la acțiunea factorilor microbian și inflamator. CP manifestă efecte antiradicalice, antioxidante și antihipoxice.

Astfel, pentru pacienții cu patologie parodontală, până la inițierea tratamentului era caracteristică o intensificare semnificativă a oxidării peroxidice a lipidelor, care purta un caracter de proces de oxidare în lanț, relevat prin predominarea cantitativă a conjugatelor cetodienice și a compușilor carbonilici și creșterea nivelului produsului final al peroxidării lipidice – dialdehidei malonice. Totodată, studiile realizate în acest segment de cercetare demonstrează prezența, la pacienții cu patologie parodontală inflamatoare, a unui dezechilibru între producția de RLO și nivelul substanțelor antioxidante. Acest dezechilibru se produce din cauza formării în exces a RLO, astfel încât antioxidanții naturali nu mai fac față acestei cantități excesive și apare o

incapacitate de anihilare a lor, fapt demonstrat prin diminuarea veridică a activității antioxidante totale (AAT), comparativ cu indicii grupului-martor, în ambele faze – hexanică și izopropanolică.

Prin urmare, stresul oxidativ, care se manifesta prin dezechilibrul dintre sistemele generatoare de radicali liberi ai oxigenului și sistemele protectoare antioxidante, constituie o verigă importantă în dinamica și expresia proceselor inflamatoare la pacienții cu patologie parodontală.

În continuare, prezentăm rezultatele modificării dinamicii *FATR* – markerului resorbției osoase în serul sangvin, la pacienții cu afecțiuni ale parodontului, la administrarea intramusculară a remediei BioR®. Valorile *FATR* erau determinate la fiecare 10 zile, pe parcursul a două luni. Indicii *FATR*, în prima lună, variaua de la 7,7 până la 11,6 $\mu\text{M/s.l}$ (în medie $10,70 \pm 0,68$), în a doua lună, acest indice varia în limitele de la 8,3 până la 10,2 $\mu\text{M/s.l}$ (în medie $8,99 \pm 0,65$). După prima lună de tratament, indicii *FATR* s-au micșorat cu 16% și se deosebeau statistic concludent ($p < 0,05$) de indicii din grupul de control ($8,93 \pm 0,57$).

Datele experimentale și clinice din literatură confirmă faptul că *FATR* este un marker al activității osteoclastelor, resorbției osoase și creșterea lui este asociată cu progresarea simptomelor distructive ale parodontitei [155].

Tabelul 4.7. Modificările indicilor metabolismului mineral în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată, la administrarea intramusculară a remediei BioR®

Indicii	Lotul-martor (n = 25)	Lotul de studiu		
		Până la tratament (n = 27)	Tratament (n = 27)	
			15 zile	30 zile
Calciu, mM/l	$2,23 \pm 0,02$	$2,37 \pm 0,02$	$2,35 \pm 0,02$	$2,32 \pm 0,03$
Fosfor, mM/l	$1,56 \pm 0,09$	$1,78 \pm 0,02$	$1,74 \pm 0,01$	$1,74 \pm 0,01$
Magneziu, mM/l	$0,84 \pm 0,19$	$0,78 \pm 0,02$	$0,78 \pm 0,02$	$0,77 \pm 0,01$
Zinc, $\mu\text{M/l}$	$23,79 \pm 1,3$	$26,98 \pm 0,43$	$27,44 \pm 0,44^*$	$26,75 \pm 0,35$
Cupru, $\mu\text{M/l}$	$22,11 \pm 1,1$	$28,33 \pm 1,22^{***}$	$29,55 \pm 0,94^{***}$	$29,01 \pm 1,13^{***}$

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$; diferență statistică față de indicii până la tratament: $p > 0,05$.

Substanțele minerale, în special sărurile fosfocalcice, joacă un rol important în metabolismul țesutului osos. Sărurile fosfocalcice reprezintă 95% din componența anorganică a osului, acestea fiind considerate a fi săruri de tipul hidroxiapatitei. Concentrația calciului total și a conținutului de

fosfor anorganic în serul sangvin la pacienții cu patologie parodontală, la etapa inițială de cercetare, nu a prezentat modificări importante, în comparație cu nivelurile acestora în lotul-martor. La medicația cu BioR[®] intramuscular, calciul s-a menținut la nivelul valorilor de referință. Nivelul de fosfor anorganic în serul sangvin, sub influența injectării remediului BioR[®] intramuscular, la toate etapele cercetării s-a menținut la valori de 12-14%, nedepășindu-le pe cele ale martorului (Tab. 4.7).

A fost notabilă tendința de reducere (statistic nesemnificativă), față de valorile lotului-martor, a conținutului de Mg în serul sangvin al pacienților, la administrarea intramuscular a BioR[®]-ului.

Conținutul de zinc la pacienții incluși în studiu, la etapa inițială de cercetare, nu suferea modificări importante, în comparație cu valorile lotului-martor. Injectarea remediului BioR[®] intramuscular a indus creșterea nivelului de zinc seric la 15 de zile de tratament, față de nivelul lotului-martor ($p < 0,05$). Zincul manifestă o acțiune stabilizantă asupra membranelor citoplasmatică, împiedicând eliberarea enzimelor hidrolitice, ținând sub control viteza resorbției țesutului osos și, totodată, activând fosfataza alcalină, enzima principală a osteogenezei [341].

La pacienții cu patologie inflamatoare a parodonțiului, la etapa inițială a studiului s-a înregistrat o creștere substanțială a concentrației cuprului seric, în raport cu valorile de referință ($p < 0,001$). Tratamentul intramuscular cu BioR[®], la toate etapele de cercetare, menținea conținutul de cupru la valori sporite.

Prin urmare, BioR[®]-ul, la administrarea intramusculară, are efecte favorabile asupra modificărilor metabolismului mineral la pacienții cu patologie parodontală inflamatoare.

Conform obiectivelor propuse, s-a studiat nivelul enzimelor lizozomale în serul sangvin al pacienților cu afecțiuni parodontale inflamatoare, la administrarea preparatului BioR[®].

Rezultatele evaluării conținutului enzimelor lizozomale serice demonstrează niveluri concludente de modificare a acestei activități – sporește nivelul β -glucuronidazei ($p < 0,001$), arilsulfatazelor A și B și se micșorează valorile NAG ($p < 0,05$). La etapa inițială de cercetare, la administrarea intramusculară a preparatului, nivelul NAG s-a menținut la valori reduse față de grupul-martor ($p < 0,01$). Micșorarea funcționalității NAG, la administrarea intramusculară a BioR[®]-ului, la 15 zile și 30 zile de tratament, ar putea contribui la stabilizarea componentelor glucidice ale matricei extracelulare și poate fi considerat un fapt pozitiv (Tab. 4.8).

La administrarea BioR[®], indiferent de metoda de aplicare (intragingival sau intramuscular), activitatea hidrolazelor lizozomice (β -glucuronidazei, β -glucozidazei, arilsulfatazelor A și B) s-a menținut la valori majorate, comparativ cu activitățile enzimelor corespunzătoare la persoanele grupului-martor – mai pronunțat s-a modificat β -glucuronidaza ($p < 0,001$).

Tabelul 4.8. Activitatea hidrolazelor lizozomale în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată la administrarea intramusculară a remediei BioR®

Indicii	Lotul- martor (n = 25)	Lotul de studiu		
		Până la tratament (n = 27)	Tratament (n = 27)	
			15 zile	30 zile
NAG, nM/s.l	60,6 ± 2,4	50,8 ± 2,56*	49,9 ± 1,97**	50,5 ± 2,05**
β-glucuronidaza, nM/s.l	2,25 ± 0,12	3,23 ± 0,2***	3,46 ± 0,22***	3,29 ± 0,18***
β-glucozidaza, nM/s.l	1,62 ± 0,06	2,1 ± 0,04	2,17 ± 0,07	2,08 ± 0,05
β-galactozidaza, nM/s.l	1,72 ± 0,08	1,52 ± 0,11	1,4 ± 0,08*	1,4 ± 0,06*
Arilsulfataza A și B, nM/s.l	1,25 ± 0,09	1,64 ± 0,1*	1,72 ± 0,11**	1,72 ± 0,13*

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001; diferență statistică față de indicii până la tratament: p>0,05.

Prin urmare, BioR®-ul, la administrarea intramusculară manifestă proprietăți de modificare a activității hidrolazelor lizozomice la pacienții cu parodontită cronică generalizată.

La următoarea etapă am studiat modificările proteazelor serinice și ale inhibitorilor lor în serul sangvin, la administrarea preparatului BioR® (Tab. 4.9).

Menționăm că la toți pacienții investigați, la etapa inițială de cercetare, s-a înregistrat tendința de creștere a activității proteazelor cercetate (statistic neconcludentă), în paralel cu sporirea statistic semnificativă (p<0,05) a α₂-macroglobulinei.

Tratamentul intramuscular a condus la majorarea nivelului de tripsină, însă creșterea ei era puțin exprimată la 15 zile de tratament și devenea statistic concludentă (p<0,05) la 30 de zile.

Nivelul α₁-antitripsinei sub influența BioR®-ului avea tendințe spre creștere, însă nivelul ei, la toate etapele de investigație nu se deosebea semnificativ de valorile din grupul-martor. Administrarea intramusculară a remediei BioR® determină majorarea nivelului α₂-macroglobulinei, în comparație cu indicii grupului-martor la 15 zile (p<0,05) și la 30 de zile de tratament (p<0,01).

Astfel, avantajul administrării intramusculare a preparatului BioR® se manifesta prin sporirea potențialului antiproteazic – creșterea statistic veridică a nivelului α₂-macroglobulinei și tendințe de augmentare a concentrației α₁-antitripsinei.

Tabelul 4.9. Modificările proteazelor serinice și ale inhibitorilor lor în serul sangvin la pacienții cu parodontită cronică generalizată la administrarea intramusculară a remediei BioR®

Indicii	Lotul-martor (n = 25)	Lotul de studiu		
		Până la tratament (n = 27)	Tratament (n = 27)	
			15 zile	30 zile
Tripsina, $\mu\text{M/s.l}$	$0,11 \pm 0,02$	$0,12 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01^*$
$\alpha 1$ -antitripsina, $\mu\text{M /l}$	$0,44 \pm 0,05$	$0,5 \pm 0,1$	$0,69 \pm 0,14$	$0,57 \pm 0,12$
$\alpha 2$ -macroglobulina, $\mu\text{M /l}$	$0,44 \pm 0,05$	$0,58 \pm 0,04^*$	$0,59 \pm 0,03^*$	$0,66 \pm 0,04^{**}$
Elastaza, nM/s.l	$109,0 \pm 4,19$	$117,6 \pm 8,2$	$124,1 \pm 9,7$	$112 \pm 11,8$
Catepsina G, nM/s.l	$13,2 \pm 0,35$	$15,94 \pm 1,56$	$19,44 \pm 1,6^{***}$	$17,76 \pm 1,8^*$

Notă: diferență statistic semnificativă față de martor: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$; diferență statistică față de indicii până la tratament: $p > 0,05$.

Administrarea BioR®-ului intramuscular menține enzimoactivitatea catepsinei G la valori sporite, atât la 15 zile ($p < 0,001$), cât și la 30 zile ($p < 0,05$). Această catepsină se conține în granulele azurofile ale leucocitelor polinucleare, are o specificitate de substrat asemănătoare cu chimotripsina și face parte din grupa proteazelor serinice neutrale.

Așadar, analiza rezultatelor studiului asupra dinamicii proceselor de peroxidare cu radicali liberi ai lipidelor, a stării sistemului antioxidant și a altor parametri homeostazici, la pacienții cu patologie parodontală, denotă prezența unui dezechilibru, între producția de RLO și nivelul substanțelor antioxidante, care se manifesta prin intensificarea proceselor generatoare de radicali liberi ai oxigenului, pe de o parte, și deficitul sistemelor protectoare antioxidante, pe de altă parte. Medicația cu preparatul BioR®, la administrarea intramusculară, avea o influență pozitivă asupra potențialului antioxidant, manifestată prin creșterea nivelului de peptide histidinice la etapele de cercetare. Injectarea BioR®-ului intramuscular menținea la valori fiziologice activitatea glutathionreductazei (GR) după 15 zile de tratament și era apreciată ca o reacție de adaptare, menită să limiteze peroxidarea lipidelor și să susțină activitatea ciclului glutationic.

Tratamentul medicamentos intramuscular cu BioR® menținea concentrația de ceruloplasmină în limitele normei, ceea ce demonstra caracterul compensator și de protecție a organismului la acțiunea factorului microbial, inflamator, prooxidant. Preparatul BioR®, la administrarea intramusculară, manifesta efecte favorabile asupra modificărilor metabolismului mineral la pacienții cu afecțiuni inflamatoare parodontale, asigurate prin creșterea nivelului de Zn

seric, la 15 zile de tratament, comparativ cu nivelul lotului-martor. La administrarea intramusculară BioR[®]-ul are proprietatea de a crește substanțial nivelul α_2 -macroglobulinei și de a spori, astfel, potențialul antiproteazic. BioR[®]-ul manifesta proprietatea de a modula activitatea hidrolazelor lizozomice.

În concluzie, se poate constata că administrarea intramusculară a preparatului BioR[®], la pacienții cu parodontite cronice generalizate, duce la diferite modificări metabolice: ale echilibrului proteaze/antiproteaze, prin sporirea moderată a activității tripsinei, catepsinei G și mărirea esențială a α_2 -macroglobulinelor; diminuează considerabil stresul oxidativ, sporește potențialul antioxidant, concomitent cu tendințe slab pronunțate de modificare favorabilă a activității enzimelor lizozomale, metabolismului mineral-osos.

Se poate presupune că BioR[®]-ul poate influența asupra căilor eicosanoidelor, care semnalizează sfârșitul fiziologic al fazei inflamatoare acute [294]. Produsele eicosanoide, lipoxinele, sunt agoniști ai receptorilor, care stimulează diminuarea inflamației și reabilitarea homeostaziei tisulare [199].

4.2. Procesele metabolice în țesutul hepatic sub influența preparatului BioR[®]

Procesele hepato-metabolice sunt multidirecțional asociate cu evoluția parodontitei cronice generalizate, influențând homeostazia tisular-metabolică, inflamația, osteogeneza și resorbția osoasă, rezistența nespecifică antiinfecțioasă etc. [116, 142, 165, 262, 286].

Analiza indicilor activității enzimelor ciclului adenilic, sub influența preparatului BioR[®], pe modelul țesutului hepatic, a evidențiat o sporire statistic concludentă față de martor a AMP-dezaminazei (sporire cu 38%) și 5'-Nucleotidazei (sporire cu 33%), pe când valorile adenozindezaminazei nu s-au modificat (Tab. 4.10).

Tabelul 4.10. Modificările din activitatea enzimelor ciclului de nucleotide adenilice *in vitro* sub acțiunea preparatului BioR[®] (nmol/s. g proteină, țesut hepatic)

<i>Condiții experimentale</i>	<i>AMP-dezaminaza, nmol/s.gp</i>	<i>ADA-aza nmol/s.gp</i>	<i>5'-Nucleotidaza, nmol/s.gp</i>
Martor (n = 20)	123,4 ± 19,8	118,6 ± 3,1	81,14 ± 9,9
Preparat BioR [®] (n = 20)	170,3 ± 13,5*	118,1 ± 8,1	112,3 ± 13,1*

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - p<0,05.

Aceste rezultate pot fi interpretate în aspectul acțiunii benefice a BioR[®]-ului, deoarece sub acțiunea acestui preparat se menține intensitatea metabolismului nucleotidic la un nivel de hiperactivitate moderată, cu posibilități compensatorii în reglarea diferitor funcții energetice etc.

În ceea ce privește acțiunea preparatului BioR[®] asupra proteazelor lizozomice *in vitro*, acesta crește activitatea totală a catepsinei D în ficat, ceea ce denotă inducția selectivă a enzimei nominalizate de către preparat. Activitatea proteinazelor tiolice – catepsinelor B, H și L – este influențată diferit de BioR[®], având tendințe statistic ne semnificative de modificare. Sub acțiunea preparatului, în ficat se reducea activitatea nesedimentată a enzimelor menționate, fapt ce indică la acțiunea membranostabilizatoare a preparatului (Tab. 4.11).

Una dintre cele mai importante proteinaze lizozomale, prezentă în diferite celule, țesuturi și indispensabilă proceselor de proteoliză intracelulară, este catepsina D [68], considerată, de rând cu fosfataza acidă, markerul enzimelor lizozomale. Activitatea acestei proteinaze aspartile reflectă capacitatea celulelor de degradare enzimatică a proteinelor [235]. S-a demonstrat că catepsina D participă nu numai la catabolismul intracelular, dar și la degradarea extracelulară a proteinelor [358].

Se consideră că aproximativ 90% din proteoliza intralizozomală se realizează în baza activității coerente a endopeptidazelor cisteinice – catepsinelor B, H și L [78]. Catepsina B și H, în ficat, este localizată în celulele Kupffer endoteliale și în hepatocite, iar catepsina L este localizată în hepatocite și celulele Kupffer [304].

Tabelul 4.11. Activitatea proteazelor lizozomice *in vitro* (țesut hepatic) sub acțiunea preparatului BioR[®]

Condiții experimentale	Catepsina D		Catepsina B		Catepsina H		Catepsina L	
	Act. totală mg/ s.gp	Act. nesed. %	Act. totală, nmol/ s.gp	Act. nesed. %	Act. totală, nmol/ s.gp	Act. nesed. %	Act. totală nmol/ s.gp	Act. nesed. %
Martor (n = 20)	5,4 ± 0,3	12,8 ± 1,8	4,6 ± 0,3	8,1 ± 0,8	4,2 ± 0,3	7,3 ± 0,9	20,2 ± 1,7	15,0 ± 1,1
Preparat BioR [®] (n = 20)	9,5 ± 1,4*	6,9 ± 1,1*	5,0 ± 0,3	5,8 ± 0,73*	4,01 ± 0,4	6,2 ± 0,9	21,5 ± 2,2	11,5 ± 1,9

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - p<0,05.

Se presupune că catepsina L, în afara degradării intralizozomale a proteinelor și peptidelor, este implicată în prelucrarea peptidelor biologic active, inducerea creșterii enzimelor ce scindează

matricea extracelulară în inflamație [135]. De asemenea, se presupune participarea catepsinei L în cascada proteolitică, în apoptoză [188]. Important este faptul că, catepsina L participă în procesele de osificare endocondrală și deține rolul-cheie în procesul de resorbție a osului [81], fiind enzima proteolitică principală în procesele de degradare a colagenului în os [175]. De menționat că activitatea totală a catepsinei L, sub influența BioR®-ului, crește cu 7% (minimal), iar activitatea nesesedimentară se reduce cu 25%, față de valorile-martor.

Tabelul 4.12. Activitatea hidrolazelor lizozomice sub acțiunea preparatului BioR® *in vitro* (țesut hepatic)

<i>Condiții experimen tale</i>	<i>Fosfataza acidă</i>		<i>β-glucozidaza</i>		<i>β-glucuronidaza</i>		<i>Arilsulfataza A și B</i>	
	Act. totală nmol/s.gp	Act. nesed. %	Act. totală nmol/s.gp	Act. nesed. %	Act. totală nmol/s.g p	Act. nesed. %	Act. totală nmol/s.gp	Act. nesed. %
Martor (n = 20)	1,3±0,1	6,2±0,9	3,8±0,1	3,3±0,6	392,5±27,5	3,1±0,4	6,6±0,4	5,8±0,8
Preparat BioR® (n = 20)	1,4±0,1	5,9±0,9	4,9±0,5	5,1±0,9*	324,3±51,7	2,9±0,5	7,8±0,9	6,2±1,3

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - $p < 0,05$.

Hidrolazele lizozomice participă la procesul de stabilizare a membranelor celulare, având o acțiune membranotropă pronunțată.

După cum se vede în Tab. 4.12, BioR®-ul, are o acțiune, cu diferite tendințe, asupra hidrolazelor lizozomice, ceea ce, posibil, reflectă efectele de modulare a proceselor de stabilizare a biomembranelor. Pe lângă aceasta, β-glucuronidaza și arilsulfataza participă la procesele antimicrobiene și la modularea rezistenței antiinfecțioase (rezistență nespecifică față de agenții infecțioși) [346].

Preparatul BioR® s-a dovedit a fi inactiv în raport cu SOD hepatică (Tab. 4.13). Sub influența BioR®-ului, activitatea catalazei avea tendințe pronunțate de creștere, însă, fără semnificație statistică. Deci, modificările sistemului de protecție antiperoxidică are variații în diapazon, care nu depășește considerabil valorile din grupul-martor.

Tabelul 4.13. Sistemul de protecție antiperoxidică *in vitro* (țesut hepatic) sub acțiunea preparatului BioR®

<i>Condiții experimentale</i>	<i>SOD, % de inhibiție</i>	<i>Catalaza, nmol/s.g proteină</i>
Martor (n = 20)	26,9 ± 2,2	18,4 ± 1,48
Preparat BioR® (n = 20)	27,2 ± 3,4	22,9 ± 2,24

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: p>0,05.

La incubarea omogenatelor ficatului timp de 60 de minute, în prezența catalizatorilor reacțiilor cu radicali liberi (CCl₄, Fe²⁺) și a substanțelor care reduc Fe³⁺ (nicotinamida, ADP, NADPH), se observa activizarea marcată a proceselor cu radicali liberi, care se manifesta prin creșterea considerabilă a cantității de HPL, DAM și reducerea AAR. Preparatul BioR® contribuia la diminuarea nivelului de acumulare a produselor toxice ale reacțiilor cu radicali liberi, dovadă fiind gradul de micșorare a inducției HPL. În ceea ce privește AAR, preparatul BioR® ameliorează acest parametru (Tab. 4.14).

Prin urmare, preparatul BioR® demonstrează capacitatea sa de inhibare eficientă a proceselor cu radicali liberi, induse de CCl₄, și de ameliorare a stării AAR *in vitro*. Acest mecanism al efectului antioxidant al preparatului BioR® *in vitro* rezultă, probabil, din șuntarea NADPH în lanțul specific al transportului de electroni, care, pe de o parte, asigură reducerea CCl₄ în intermediatul activ CCl₃, iar pe de altă parte – stimulează convertirea fierului inactiv Fe³⁺ în Fe²⁺ activ. Nu este exclus că acțiunea antiradicalică a preparatului este determinată de capacitatea acestuia de a fixa ionii de fier sau radicalii liberi de tipul CCl₄, R·, OH.

Tabelul 4.14. Acțiunea preparatului BioR® asupra parametrilor OPL și activității antiradicalice (AAR) din ficatul șobolanilor albi, în experiențe *in vitro*

<i>Condiții experimentale</i>	<i>HPL, unit. conv.</i>	<i>DAM, mmol/gț</i>	<i>AAR, mmol/gț</i>
Martor (n = 20)	10,0 ± 0,47	0,29 ± 0,010	69,5 ± 1,70
Lot fără BioR® (homogenat hepatic + CCl ₄ + catalizatori ai peroxidării) (n = 20)	13,4 ± 0,38***	0,61 ± 0,020***	37,1 ± 2,87**
Lot cu BioR® (homogenat hepatic + CCl ₄ + catalizatori ai peroxidării + BioR®) (n = 20)	9,5 ± 0,62 ^{xxx}	0,72 ± 0,020*** ^x	46,3 ± 6,17**

Notă: veridicitatea statistică în comparație cu lotul-martor: ** - p<0,01; *** - p<0,001; în comparație cu lotul fără BioR®: ^x - p<0,05, ^{xxx} - p<0,001.

Cercetările au evidențiat incapacitatea biopreparatului de a reduce concentrația DAM la incubarea ficatului, în prezența CCl₄ și catalizatorilor proceselor cu radicali liberi (modelare *in vitro*). BioR[®]-ul, dimpotrivă, impulsiona, în acest caz, chiar o creștere ușoară, statistic veridică cu 18% ($p < 0,05$) a valorilor DAM. Posibil că creșterea nivelului DAM, sub influența remediului, se datorează activizării biosintezei eicosanoizilor – reacției de adaptare și compensare, orientate spre menținerea și asigurarea homeostaziei tisulare, în condițiile exacerbarii reacțiilor cu radicali liberi.

Creșterea nivelului de produse de peroxidare lipidică a fost detectată în multe patologii [330]. Până nu demult, produsele peroxidării (HPL, DAM) erau atribuite de susținătorii conceptului doar proceselor POL, în absența unor dovezi convingătoare, științific argumentate. Acum există probe care confirmă că majorarea conjugatelor dienice, DAM și a altor metaboliți, într-o varietate de maladii și afecțiuni, nu reflectă POL, ci alt proces biochimic – sinteza eicosanoizilor. Problema constă în faptul că în organism există un sistem enzimatic, controlat la nivel genetic, responsabil de sinteza eicosanoizilor (prostaglandine, leucotriene, tromboxani) și care este considerat expresia manifestării sindromului nespecific de adaptare. În acest proces de sinteză a eicosanoizilor, produsele intermediare sunt DAM și hidroperoxizii lipidici (HPL) [40, 345].

S-a constatat că la sinteza eicosanoizilor participă o serie de enzime (fosfolipaza A₂, ciclooxygenaza, lipoxigenaza etc.). Acizii grași polienici (linoleic, linolenic, arahidonic etc.) din componența fosfolipidelor membranare sunt mai întâi oxidați la hidroperoxizi, care apoi, prin reacții enzimatice succesive, sunt transformați în metaboliți – prostaglandine, prostacicline, leucotriene, tromboxani – hormoni locali, cu activitate fiziologică importantă [40]. Cu alte cuvinte, formarea de peroxizi lipidici în diferite țesuturi este un proces fiziologic și se află sub controlul sistemelor enzimatice.

O serie de cercetători, consideră eronată afirmația precum că peroxizii lipidici se acumulează în organism și au un efect toxic [332]. Majorarea conjugatelor dienice, DAM și alți metaboliți, într-o varietate de maladii și afecțiuni, susțin acești cercetători, nu reflectă POL, ci alt proces enzimatic condiționat genetic – sinteza eicosanoizilor.

În procesele metabolice hepatice, glutatyonul redus și activitatea enzimelor glutatyonice au o importanță deosebită, fiind markeri de diagnostic al proceselor enzimatice și anabolice.

Preparatul BioR[®], în țesutul hepatic, nu modifica activitatea GR, GPO și G-S-T, prefigurându-se tendința de creștere a acestor enzime în prezența BioR[®]-ului (Tab. 4.15). γ -GTP participă la transpunerea aminoacizilor prin membranele celulare și, deci, se angajează în sinteza proteică la nivel de organe și țesuturi. Activitatea acesteia în țesutul hepatic este indusă, în mod semnificativ, de preparatul BioR[®]. În acest caz, devine clar că inducția γ -GTP, prin administrarea

preparatului, poate stimula procesele anabolice în țesutul hepatic.

Tabelul 4.15. Conținutul de glutatation redus, activitatea enzimelor glutationice *in vitro* (țesut hepatic) sub acțiunea preparatului BioR®

<i>Condiții experimentale</i>	<i>GR, mmol/s.g proteină</i>	<i>GPO, mmol/s.g proteină</i>	<i>G-S-T, mmol/s.g proteină</i>	<i>γ-GTP, mmol/s.g proteină</i>
Martor (n = 20)	1,53 ± 0,08	3,61 ± 0,13	4,39 ± 0,58	81,1 ± 6,4
Preparat BioR® (n = 20)	1,91 ± 0,20	4,23 ± 0,27	4,81 ± 0,47	143,2 ± 42,2*

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - p<0,05.

Activitatea monoaminooxidazelor și colinesterazelor are o importanță mare în diferite patologii. Una din funcțiile biologice ale monoaminooxidazelor hepatice constă în apărarea organismului de acțiunea factorilor toxici exogeni și generarea intracelulară a peroxidului de hidrogen, necesar pentru diferite procese metabolice hepatice [347]. Aplicarea BioR®-ului a diminuat statistic concludent activitatea MAO A (p<0,05), (Tab. 4.16). Posibil că scăderea MAO-A sub influența BioR®-ului are caracter adaptiv fiind un stimul stresant moderat. Activitatea MAO B, ACE și PCE este mai puțin influențată de BioR®.

Tabelul 4.16. Activitatea monoaminooxidazelor și colinesterazelor sub acțiunea preparatului BioR® *in vitro* (nmol/s.g proteină, țesut hepatic)

<i>Condiții experimentale</i>	<i>MAO A</i>	<i>MAO B</i>	<i>ACE</i>	<i>PCE</i>
Martor (n = 20)	32,9 ± 1,59	42,0 ± 1,92	442,2 ± 20,88	456,2 ± 39,03
Preparat BioR® (n = 20)	21,9 ± 3,68*	44,4 ± 5,03	452,1 ± 53,02	426,3 ± 32,47

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - p<0,05.

Așadar, se poate constata că BioR[®]-ul are un spectru larg de acțiune asupra metabolismului hepatic: acțiune pronunțată asupra metabolismului energetic; sporire a activității catepsinei D; sporire a activității β -glucozidazei; diminuare a produselor toxice ale reacțiilor cu radicali liberi; ameliorare a activității antiradicalice; stimulare a gamma-glutamiltranspeptidazei; modulare a activității monoaminooxidazelor, cu o acțiune mai pronunțată asupra tipului MAO A.

4.3. Procesele metabolice în țesutul cardiac sub influența preparatului BioR[®]

Conform ipotezei de lucru elaborate, optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate are la bază componentele: reabilitarea sistemului stomatognat, a stării generale a organismului, normalizarea dereglărilor metabolice.

Corecția dereglărilor în sistemul cardiovascular și, în special, a cordului are o mare importanță, deoarece la pacienții cu parodontită cronică, sunt posibile diferite complicații legate cu acțiunea factorilor patogeni [139, 191, 221]. Este necesar de a elabora metode de diagnostic și corecție al activității cordului, în corelație cu tratamentul parodontitei cronice generalizate (elaborarea programelor complexe de optimizare a tratamentului și elaborarea măsurilor de prevenție).

O strategie adecvată pentru estimarea efectului preparatelor biologic active și a utilizării lor ca remedii medicamentoase este cercetarea detaliată a implicării lor în diverse procese metabolice. Reieșind din ipoteza de lucru referitor la cord ca organ-țintă în parodontită, s-a purces la testarea *in vitro*, pe modele experimentale de țesut cardiac, a acțiunii preparatului BioR[®] asupra proceselor biochimice.

Conform obiectivelor propuse, am studiat acțiunea preparatului BioR[®] asupra unor indici ai metabolismului energetic, care se reflectă asupra funcțiilor integrative ale organismului. Intensitatea metabolismului energetic condiționează viteza celor mai diverse reacții de biosinteză, a proceselor de creștere și dezvoltare a celulelor și organelor, a proceselor de transport și de reparație și a multor altor aspecte ale activității vitale. Aceasta explică interesul constant al savanților pentru explorarea diverselor aspecte ale metabolismului energetic.

Se știe că cele mai complete cunoștințe despre intensitatea metabolismului energetic se obțin prin abordarea complexă a problemei, care include analiza concomitentă a activității enzimelor angajate în metabolismul energetic, precum și a conținutului de metaboliți transformați prin acțiunea acestora [341].

Intensitatea proceselor biosintetice din celulă poate fi determinată prin evidențierea valorilor dehidrogenazelor NADP-dependente, care se găsesc atât în mitocondrii, cât și în citoplasmă [33].

Preparatul BioR[®] are tendințe de reducere (statistic neconcludentă) a concentrației

coenzimelor NAD și NADP. Reieșind din constanta de echilibru reactiv al lactatdehidrogenazei și malatdehidrogenazei, în prezența preparatului BioR[®] coeficientul reductibilității coenzimelor NAD și NADP calculat scădea, ceea ce semnifica sporul cantitativ al formelor reduse de coenzime (Tab. 4.17).

Tabelul 4.17. Conținutul de coenzime nicotinamidice, de metaboliți ai glicolizei, al ciclului Krebs *in vitro* prin acțiunea preparatului BioR[®] (mmol/g, țesut cardiac)

<i>Condiții experimentale</i>	<i>NAD mmol/gț.</i>	<i>NADP nmol/gț.</i>	<i>Lactat mmol/gț.</i>	<i>Piruvat mmol/gț.</i>	<i>Oxaloacetat mmol/gț.</i>	<i>Malat mmol/gț.</i>
Martor (n=20)	1,8 ± 0,32	262,9 ± 30,6	3,9 ± 0,26	0,48 ± 0,03	0,13 ± 0,01	1,12 ± 0,13
Preparat BioR [®] (n=20)	1,6 ± 0,17	151,4 ± 21,6	4,4 ± 0,39	0,56 ± 0,08	0,06 ± 0,01**	1,11 ± 0,01

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: ** - p<0,01.

Nivelul de metaboliți glucidici și al ciclului Krebs (lactat, piruvat și malat) prin acțiunea preparatului BioR[®] nu se modifică veridic. Preparatul manifesta, însă, repercusiuni esențiale asupra vitezei de metabolizare a oxaloacetatului (OA), și anume nivelul OA în mușchiul cardiac, sub acțiunea BioR[®]-ului, scădea (p<0,01).

Astfel, BioR[®]-ul *in vitro* manifesta proprietatea de a intensifica metabolizarea OA – produs intermediar, important al ciclului Krebs. Disensiunea modificărilor conținutului de OA ar putea fi determinată de viteza diferită a reacțiilor de formare și utilizare a acestui cetoacid: aspartattransferazică; citratsintetazică; malatdehidrogenazică; piruvatcarboxilazică și fosfoenolpiruvatkinazică.

Printre numeroșii factori ce reglează intensitatea reacțiilor metabolice, un rol deosebit le revine nucleotidelor adenilice, cu funcții extrem de diverse în organism. Studiile efectuate în acest sens au demonstrat că, prin acțiunea preparatului BioR[®], au avut loc modificări esențiale în sistemul nucleotidelor adenilice.

La administrarea BioR[®]-ului s-a urmărit scăderea caracteristică a nivelului ADP, definită, probabil, de activizarea adenilatkinazei (EC 2.7.4.3), întreținând nivelul optim ATP și coeficientul ATP/ADP [325]. Totuși, parametrii cantitativi ai ATP și AMP puțin se modificau. BioR[®]-ul ducea

la creșterea raportului ATP/ADP, suma nucleotidelor adenilice rămânând practic neschimbată (Tab. 4.18).

Tabelul 4.18. Conținutul de nucleotide adenilice și potențialul energetic *in vitro* sub acțiunea preparatului BioR® (mmol/g, țesut cardiac)

<i>Condiții experimentale</i>	<i>ATP</i>	<i>ADP</i>	<i>AMP</i>	<i>Raportul ATP/ADP</i>	<i>Suma nucleotide lor adenilice</i>	<i>Potențialul energetic</i>
Martor (n = 20)	6,40 ± 0,47	2,42 ± 0,15	1,72 ± 0,13	2,5 ± 0,28	10,50 ± 0,35	0,62 ± 0,02
Preparat BioR® (n = 20)	5,60 ± 0,50	2,02 ± 0,07 *	1,61 ± 0,14	2,8 ± 0,36	9,20 ± 0,30	0,72 ± 0,02

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - p<0,05.

În scopul elucidării cauzelor care duceau la modificări în sistemul nucleotidelor adenilice, prin acțiunea preparatului BioR®, acesta a fost supus unui studiu mai detaliat. Se știe că reglarea metabolismului nucleotidelor adenilice în țesuturi se realizează cu participarea unor sisteme enzimatică. Enzimele-cheie ale acestui ciclu sunt: AMP-dezaminaza (EC 3.5.4.6); adenzindezaminaza (ADA-aza, EC 3.5.4.4) și 5'-nucleotidaza (EC 3.1.3.5). Anume acestea controlează nivelul de AMP și de adenzină în celulă [103].

Studiul acțiunii preparatului BioR® asupra activității enzimelor ciclului adenilic (pe modelele experimentale de țesut cardiac) relevă sporirea activității ambelor dezaminaze (Tab. 4.19).

Tabelul 4.19. Modificările din activitatea enzimelor ciclului de nucleotide adenilice *in vitro* sub acțiunea preparatului BioR® (nmol/s. g proteină, țesut cardiac)

<i>Condiții experimentale</i>	<i>AMP-dezaminaza nmol/s.gp</i>	<i>ADA-aza nmol/s.gp</i>	<i>5'-Nucleotidaza nmol/s.gp</i>
Martor (n = 20)	66,9 ± 7,8	100,5 ± 20,9	102,2 ± 5,8
Preparat BioR® (n = 20)	86,7 ± 5,1*	125,1 ± 7,9*	106,8 ± 9,4

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - p<0,05.

Menținerea activității enzimelor studiate la valori sporite, sub acțiunea BioR[®]-ului, reprezintă un complex de mecanisme compensatorii, care întrețin la nivel satisfăcător intensitatea metabolismului nucleotidic, schimbul energetic și alte funcții ale celulelor.

Astfel, prin acțiunea preparatului BioR[®] se modificau esențial indicii metabolismului energetic. Probabil, în acest caz nu avea loc pur și simplu atenuarea unor transformări biochimice și amplificarea altora, ci intervenea comutarea alternativă a căilor metabolismului, iar modificările relevate puteau fi apreciate ca manifestări ale proceselor de adaptare întru menținerea homeostaziei celulare optime.

Sistemul enzimatic de protecție a organismului este cel care asigură puritatea mediului intern. Rolul acestui sistem în metabolizarea substanțelor exogene și endogene, structura și bazele moleculare ale mecanismului său de funcționare sunt descrise detaliat într-o serie de monografii și articole de sinteză [326]. În acest context, au fost studiate efectele preparatului BioR[®] asupra activității hidrolazelor lizozomale.

Funcția protectoare a lizozomilor, intuită de I. I. Mecinikov încă la sfârșitul secolului XIX, se manifestă prin angajarea lor la digestia intracelulară a formațiunilor macromoleculare și supramoleculare fagocitate, ca substanțe străine, precum și a structurilor proprii degradate. În afară de aceasta, enzimele lizozomale dețin un rol-cheie în perturbările posttranslaționale ale proteinelor și peptidelor, la transformarea lor în molecule funcțional active.

Unul din mecanismele de bază ale modificărilor posttranslaționale este proteoliza limitată. Ea se include în biogeneza tuturor enzimelor, hormonilor, a altor proteine și peptide biologice active.

Tabelul 4.20. Activitatea proteazelor lizozomice *in vitro* (țesut cardiac) sub acțiunea preparatului BioR[®]

<i>Condiții experimentale</i>	<i>Catepsina D (act. totală, mg/s.gp)</i>	<i>Catepsina B (act. totală, nmol/s.gp)</i>	<i>Catepsina H (act. totală, nmol/s.gp)</i>	<i>Catepsina L (act. totală, nmol/s.gp)</i>
Martor (n = 20)	4,2 ± 0,8	3,3 ± 0,2	3,1 ± 0,4	8,9 ± 0,8
Preparat BioR [®] (n = 20)	3,5 ± 0,2	3,7 ± 0,4	3,8 ± 0,6	7,04 ± 0,7

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: p>0,05.

În ceea ce privește acțiunea preparatului BioR[®] asupra proteazelor lizozomice, acesta diminuează catepsina D cu 17% și catepsina L cu 20%, concomitent cu sporirea catepsinei B cu

11% și catepsinei H cu 23%, însă aceste modificări sunt statistic nesemnificative (tab 4.20). Preparatul BioR[®] posedă proprietăți lizozomotrope. Inhibiția selectivă, persistentă a activității totale, a unor enzime (β -glucuronidaza) la administrarea preparatului BioR[®] poate crea situația de deficit enzimolizozomic.

Preparatul BioR[®] influențează asupra glucozidazelor din inimă. Nu este exclus că acțiunea inhibitorie a preparatelor algale, manifestată asupra activității totale a β -glucuronidazei din cordul animalelor de experiență, poate fi, de asemenea, legată de prezența în componența lor a anumitor clase de polizaharide. Prin urmare, preparatul BioR[®] posedă acțiune lizozomotropă și de stabilizare a biomembranelor celulare, având calitatea de a modifica starea funcțională a aparatului lizozomal (Tab. 4.21).

Tabelul 4.21. Activitatea hidrolazelor lizozomice sub acțiunea preparatului BioR[®] *in vitro* (țesut cardiac)

Condiții experimentale	Fosfataza acidă (act. totală, nmol/s.gp)	β -glucozidaza (act. totală, nmol/s.gp)	β -glucuronidaza (act. totală, nmol/s.gp)	Arilsulfataze A,B (act. totală nmol/s.gp)
Martor (n = 20)	321,1 $\pm$ 24,4	2,66 $\pm$ 0,3	69,5 $\pm$ 9,31	6,40 $\pm$ 0,6
Preparat BioR [®] (n = 20)	252,4 $\pm$ 11,06*	2,1 $\pm$ 0,2	44,5 $\pm$ 2,02*	5,1 $\pm$ 0,4

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - $p < 0,05$.

Un compartiment al studiului se referă la acțiunea preparatului BioR[®] asupra parametrilor stresului oxidativ și sistemului de protecție antiperoxidică. În procesele de oxidare biologică, organismele aerobe eliberează forme active de oxigen, în special anionul – radical superoxid (O_2^-) și alți derivați ai lui (peroxidul de hidrogen – (H_2O_2), radicalul hidroxid (OH^-) și oxigenul *singlet* (O), toate fiind substanțe cu un mare potențial reactiv, care induc oxidarea multor substanțe. Metabolizii schimbului oxigenic se manifestă cu o acțiune toxică numai în condiția unei sinteze exorbitante a lor, în condiții obișnuite, ei participând la sinteza substanțelor biologice active.

Nivelul optim de radicali oxigenici în țesuturi este reglat de sistemul antiperoxidic de protecție prin intermediul enzimei sale principale – superoxiddismutaza (SOD).

Această enzimă este constituită dintr-o diversitate de forme moleculare (izoenzime), care conțin metale cu o valență alternativă (Cu, Zn și Mn) și care catalizează ciclul de interacțiune a doi anioni superoxizi cu formarea de oxigen molecular și peroxid de hidrogen. Ulterior,

hidroperoxidii sunt scindați sub acțiunea catalazei sau glutathionperoxidazei (GPO) [118].

Preparatul BioR® s-a dovedit a fi inactiv în raport cu SOD cardiacă. În ceea ce privește o altă enzimă – catalaza, preparatul BioR® o activa (Tab. 4.22). Activizarea catalazei, enzimă antioxidantă prezentă în mitocondriile cardiomiocitelor, și capacitatea BioR®-ului de a menține expresia enzimei la limitele superioare ale normei ar putea explica acțiunea cardioprotectivă a acestui remediu, demonstrată într-un studiu recent [17]. Există dovezi care susțin că hiperexpresarea catalazei mitocondriale atenuează îmbătrânirea celulară, protejează inima și prelungește durata de viață (longevitatea) la șoareci [115].

Tabelul 4.22. Sistemul de protecție antiperoxidică *in vitro* (țesut cardiac), sub acțiunea preparatului BioR®

<i>Condiții experimentale</i>	<i>SOD, % de inhibiție</i>	<i>Catalaza, mmol/s.g proteină</i>
Martor (n = 20)	23,0 ± 3,0	2,1 ± 0,92
Preparat BioR® (n = 20)	26,3 ± 5,1	2,4 ± 0,64

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: $p > 0,05$.

La animalele experimentale, sub acțiunea BioR®-ului se releva inducția ambelor enzime antiperoxidice. Probabil, inducerea simultană a enzimelor de protecție antiperoxidică din țesutul cardiac, realizată de preparatul BioR®, va trebui să ducă la intensificarea degradării H_2O_2 și, ca urmare, să prevină hiperactivizarea OPL, caracteristică multor stări patologice.

Preparatul BioR® are proprietatea de a induce activitatea enzimelor de protecție antiperoxidică. Hipoactivitatea SOD și a catalazei poate rezulta cu slăbirea protecției enzimatică a celulei față de reacțiile de oxidare cu radicalii liberi, în condițiile unei activizări pronunțate a acestui proces, de vreme ce inducția de SOD și catalază trebuie să prevină activarea excesivă a OPL, prin amplificarea procesului de protecție antiperoxidică. Prin urmare, preparatul BioR® demonstrează capacitatea sa de inhibare eficientă a proceselor de OPL. Nu este exclus că acțiunea antiradicalică a preparatului este determinată și de capacitatea acestuia de a fixa ionii de fier sau radicalii liberi, de tipul CCl_4 , $R\cdot$, $OH\cdot$.

În studiul complex al proceselor metabolice au fost incluși și indicii care reflectă metabolismul glutatonic și activitatea enzimelor glutatindpendente. Glutathionul și enzimele ciclului glutatonic au în organism diverse funcții: reduc și izomerizează legăturile disulfurice;

mențin funcționalitatea membranelor; participă la metabolismul eicosanoizilor și cel al xenobioticelor; fortifică rezistența celulelor la acțiuni nocive; stimulează activitatea enzimelor; participă la proliferarea țesuturilor și biosinteza acizilor nucleici [193].

În vederea elucidării efectelor preparatului BioR[®] asupra metabolismului glutationic, au fost studiate câteva enzime ale ciclului glutationic: glutationreductaza (GR); glutationperoxidaza (GPO); glutationtransferaza (G-S-T); γ -glutamyltranspeptidaza (γ -GTP) și, de asemenea, conținutul de glutation redus în modelul experimental de țesut cardiac *in vitro* (Tab. 4.23).

Tabelul 4.23. Conținutul de glutation redus, activitatea enzimelor glutationice *in vitro* (țesut cardiac) sub acțiunea preparatului BioR[®]

Condiții experimentale	G-SH redus, mmol/gț	GR, mmol/s.g proteină	GPO, mmol/s.g proteină	G-S-T, mmol/s.g proteină	γ -GTP, nmol/s.g proteină
Martor (n=20)	3,10 ± 0,50	2,0 ± 0,23	2,97 ± 0,29	2,08 ± 0,15	54,65 ± 4,50
Preparat BioR [®] (n=20)	4,10 ± 0,31*	2,2 ± 0,28	2,54 ± 0,28	1,43 ± 0,20*	72,65 ± 4,40*

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - p<0,05.

Creșterea concentrației de G-SH redus se poate defini prin inducția sintezei lui, produse de preparatul BioR[®], și se poate califica ca fiind un mecanism de completare a resurselor nespecifice de protecție celulară. Inducerea biosintezei G-SH, prin administrarea preparatului BioR[®], poate spori eficiența protecției celulare la acțiunea diverșilor peroxidanți și agenți citotoxici. Este cunoscut că G-SH este componenta de baza a redox tamponului celular, care menține constant mediul redus, caracteristic pentru ea și care participă la controlul redox tiolic al activității enzimelor [203].

Autorii propun folosirea indicelui glutationului în calitate de *screening-test* (biomarker) pentru evidențierea dereglărilor cardiace asimptomatice – nivelurile diminuate ale G-SH reprezintă un factor de risc pentru maladii cardiovasculare, în special pentru afectarea vaselor mici. La persoane tinere cu nivele ridicate ale G-SH în sânge se constată tendința spre micșorarea tensiunii arteriale.

Preparatul BioR[®] inhibă puternic activitatea G-S-T, enzimă citoplasmatică care utilizează G-SH pentru conjugarea cu substanțe hidrofobe, reducerea sau izomerizarea lor. Deprecierea G-S-T poate diminua intensitatea catalizată de această enzimă, a metabolismului substanțelor toxice,

ulterior excretate de organism sub formă de acizi mercapturici. Întrucât G-SH este substratul natural al reacției catalizate de γ -GTP, se poate considera că această enzimă participă la reglarea nivelului de glutatation și, astfel, poate determina concentrația de G-SH în țesuturi. Într-adevăr, la persoanele cu deficit determinat genetic al sintezei de γ -GTP se atestă un conținut sporit de G-SH în plasma sangvină și în urină [203].

Autorii au stabilit că γ -GTP joacă un rol important în conexiunea proceselor inflamatoare și celor ischemice, fiind un biomarker de risc al bolilor cardiovasculare.

γ -GTP participă la transpunerea aminoacizilor prin membranele celulare și, deci, se angajează în sinteza proteică la nivel de organe și țesuturi. Activitatea acesteia este indusă în mod semnificativ ($p < 0,05$) de preparatul BioR[®]. În acest caz devine clar că inducția γ -GTP în țesutul cardiac, prin administrarea preparatului, poate stimula procesele anabolice în miocard. Astfel, preparatul BioR[®] modifică activitatea ciclului glutationic.

Conform obiectivelor propuse, s-a studiat influența preparatului BioR[®] asupra activității monoaminooxidazelor și colinesterazelor (Tab. 4.24).

Monoaminooxidazele (MAO), enzime ce catalizează reacțiile de dezaminare oxidativă a aminelor, dețin un rol important în transformările biochimice cărora se supun aminele biogene și multe xenobiotice [308]. Este unanim acceptată existența a două tipuri principale de MAO care catalizează dezaminarea aminelor biogene – A și B. În majoritatea țesuturilor MAO se concentrează, în special, în membranele mitocondriale și numai în unele cazuri sunt detectate cantități considerabile de această oxidază în fracția microsomală [181, 322].

Tabelul 4.24. Activitatea monoaminooxidazelor și colinesterazelor sub acțiunea preparatului BioR[®] *in vitro* (nmol/s.g proteină, țesut cardiac)

Condiții experimentale	MAO A	MAO B	ACE	PCE
Martor (n = 20)	37,3 ± 6,41	9,3 ± 1,32	257,2 ± 35,56	231,9 ± 17,91
Preparat BioR [®] (n = 20)	42,3 ± 2,57	5,7 ± 0,50*	291,8 ± 28,26	231,6 ± 20,43

Notă: veridicitatea în comparație cu lotul-martor: * - $p < 0,05$.

BioR[®]-ul are efect stimulator direct asupra MAO A (sporire cu 13% față de martor) și efect de deprimare a MAO B (diminuare cu 39%, $p < 0,05$). Aceste tendințe ar putea fi determinate de modificările mecanismelor moleculare de reglare ale acestor enzime, atât la nivelul expresiei genei, cât și la cel al posttranslației. Este important de a menționa că activitatea sistemului

colinesterazic – ACE și PCE – era slab influențată de preparatul BioR®: sporire ACE cu 13% și practic, fără modificarea PCE.

Așadar, reieșind din rezultatele cercetărilor *in vitro*, în care s-a urmărit caracterul acțiunii preparatului BioR® asupra unor procese metabolice, se pot deduce următoarele proprietăți ale preparatului: manifestă efecte modulatorie asupra activității enzimelor ciclului glutationic; de inhibare a proceselor de OPL indusă de CCl₄ și de ameliorare a stării protecției antiradicalice; posedă o anumită acțiune lizozomotropă, având calitatea de a modula activitatea hidrolazelor acide respective și de a modifica starea funcțională a aparatului lizozomal. Totodată, preparatul BioR® are proprietatea de a induce activitatea enzimelor din sistemul de protecție antiperoxidă. Prin urmare, proprietățile manifestate de acest preparat sunt determinate de mecanismul lui antioxidant, antiradicalic, membranostabilizant și lizozomotrop.

Reieșind din modificările metabolice apărute sub influența BioR®-ului, se pot evidenția unele efecte terapeutice importante ale acestui preparat: cardioprotecție, în special sporirea potențialului celular nespecific; potențarea proceselor anaerobe în miocard.

În ultimul timp, se consideră justificat că este necesar un răspuns adaptativ la acțiunea diverșilor factori pentru a induce o reacție de răspuns, care sporește, în cele din urmă, sănătatea și longevitatea, denumită *hormesis* (un răspuns adaptiv al celulei, organului sau organismului la stimuli de stres, care nu provoacă efecte nocive pronunțate). Un rol important, în acest aspect, le revin remediilor hormetice (rapamicină, resveratrol etc.). Studiile recente au demonstrat că mecanismele moleculare care mediază fenomenul *hormesis* sunt bazate pe kinaze, enzime antioxidante, factorii de creștere și transcripție, citokine etc. [74]. Luând în considerație faptul că BioR®-ul influențează semnificativ asupra proceselor metabolice și are efecte terapeutice polimorfe, explorările în această sferă sunt deosebit de importante, pentru a elucida în ce măsură preparatul se implică în realizarea mecanismelor hormetice și dacă poate fi inclus în lista remediilor hormetice. Astfel, datele furnizate de acest studiu pot constitui un suport pentru viitoarele explorări asupra mecanismelor de acțiune terapeutică ale remediei BioR®.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Administrarea intragingivală a preparatului BioR® la pacienții cu parodontite cronice generalizate duce la diferite modificări metabolice: modifică echilibrul proteaze/antiproteaze prin sporirea activității tripsinei și catepsinei G, elastazei, fără modificări esențiale ale antiproteazelor; diminuează moderat stresul oxidativ, sporește potențialul antioxidant, concomitent cu tendințe slab pronunțate de modificare favorabilă a activității enzimelor lizozomale și a metabolismului mineral-osos.

2. Administrarea intramusculară a preparatului BioR[®], la pacienții cu parodontite cronice generalizate, duce la diferite modificări metabolice: modifică echilibrul proteaze/antiproteaze prin sporirea moderată a activității tripsinei, catepsinei G și mărirea esențială a α 2-macroglobulinelor; diminuează considerabil stresul oxidativ, sporește potențialul antioxidant, concomitent cu tendințe slab pronunțate de modificare favorabilă ale activității enzimelor lizozomale, metabolismului mineral-osos.
3. Preparatul BioR[®] are acțiune pronunțată asupra metabolismului energetic în țesutul hepatic, *in vitro*, prin sporirea activității AMP-azei și 5'-nucleotidazei.
4. BioR[®]-ul crește activitatea totală a catepsinei D în țesutul hepatic, cu diferite tendințe de modificare a catepsinelor B, H și L.
5. Efectele BioR[®]-ului sunt slab pronunțate asupra hidrolazelor lizozomice hepatice *in vitro*, cu sporirea activității nesedimentare a β -glucozidazei.
6. BioR[®]-ul *in vitro* contribuie la diminuarea produselor toxice ale reacțiilor cu radicali liberi, ameliorează activitatea antiradicalică în țesutul hepatic.
7. BioR[®]-ul acționează *in vitro* asupra enzimelor ciclului glutationic din țesutul hepatic, cu o acțiune mai puternică de stimulare a gamma-glutamyltranspeptidazei
8. Administrarea *in vitro* a preparatului BioR[®] duce la modularea activității monoaminoxidazelor în țesutul hepatic, cu o acțiune mai pronunțată asupra tipului MAO A.
9. Prin acțiunea preparatului BioR[®] asupra țesutului cardiac *in vitro*, are loc modificarea indicilor metabolismului energetic, care se manifestă prin atenuarea unor transformări biochimice (oxaloacetat, ADP) și amplificarea altora (AMP-aza, adenzin-dezaminaza), apreciate ca manifestări ale proceselor de adaptare, întru menținerea optimă a homeostaziei celulare.
10. Preparatul BioR[®] are acțiune lizozomotropă asupra țesutului cardiac *in vitro*, cu efecte mai pronunțate asupra fosfatazei acide și β -glucuronidazei.
11. Preparatul BioR[®] are capacitatea de modulare a activității enzimelor ciclului glutationic, cu acțiune mai puternică asupra glutationului redus, glutation-transferazei și γ -glutamyltranspeptidazei ale țesutului cardiac, *in vitro*.
12. Administrarea *in vitro* a preparatului BioR[®] duce la modularea activității monoaminoxidazelor în țesutul cardiac, cu acțiune mai pronunțată asupra tipului MAO B.
13. BioR[®]-ul administrat *in vitro* în țesutul cardiac are o acțiune slab pronunțată de activare a sistemului de protecție antiperoxidică (superoxiddismutaza, catalaza).
14. Acțiunea sanogenă a preparatului BioR[®], stabilită în baza indicilor metabolici, este determinată de mecanismele antioxidante, antiradicalice, membranostabilizante și lizozomotrope, cu sporirea potențialului celular cardioprotector și hepatoprotector.

5. REABILITAREA MORFOFUNCȚIONALĂ A SISTEMULUI STOMATOGNAT LA PACIENȚII EDENȚAȚI (STUDIU CLINICO-EXPERIMENTAL)

5.1 Dinamica proceselor de osteoregenerare a defectelor mandibulare prin aplicarea compoziției Bio-Oss + BioR® (studiu experimental)

Dezvoltarea vertiginoasă a implantologiei clinice și a noilor sisteme de implanturi dentare metalice a înscris pagini de succes în evoluția și progresul chirurgiei plastice. În caz de necesitate, conform indicațiilor, se poate efectua plastia defectelor osoase sau de augmentare a țesutului osos. Astfel, în elevarea planșeului sinusal apare problema aplicării materialelor osteoplastice. Soluționarea acestei probleme depășește limitele cunoscute ale implantologiei și se referă la mecanismele morfogenezei, ale proceselor de regenerare reparatorie, de rehabilitare funcțională și, în fine, la soluționarea problemelor aplicative ale chirurgiei plastice și reconstructive [95, 97].

Elaborarea și aplicarea materialelor bioplastice noi, care au capacitatea de a stimula procesul de regenerare reparatorie și, deci de a majora eficacitatea intervențiilor chirurgicale reconstructive, constituie o direcție de cea mai mare perspectivă în chirurgia modernă. În acest aspect, cercetările orientate spre cunoașterea mai profundă a mecanismelor morfogenezei și regenerării sunt actuale atât pentru știința fundamentală, cât și pentru medicina clinică.

Grație efortului câtorva generații de cercetători, astăzi principiile de bază ale procesului de reparare a țesuturilor afectate sunt studiate multilateral. Este elaborat conceptul privind regenerarea, care afirmă că schimbarea capacităților reparatorii depinde și de condițiile mediului local în loja recipientului. Sunt formulate principiile de bază ale procesului de reparare: se desfășoară pe etape cu diferențierea și reorganizarea celulelor și țesuturilor; este organospecific și determinat de factori specifici sau nespecifici ereditari [91].

În aspect aplicativ, mecanismul de inducție prezintă interes, deoarece permite activarea regenerării reparatorii, în cazul în care ea este dereglată sau, în genere, stopată. În acest caz, prezintă interes materialele plastice, de origine biologică, și anume din țesutul osos. Fiind de structură fibroasă colagenoasă, având o arhitectonică de carcasă naturală, aceste materiale, în primul rând, sunt conductoare ideale pentru pătrunderea regeneratului în direcția programată, iar în al doilea rând, ele păstrează și capacitatea nativă de osteoinducție. Referitor la țesutul osos, se cunoaște că matricea lui conține un șir de proteine morfogenetice, specific osteoinductive, care, la necesitate, se includ imediat în procesul de restabilire a osului, prin inițierea diferențierii și proliferării celulelor stem preosteogene [206, 308].

În același timp, rămâne nesoluționată problema selectării materialelor din multitudinea celor

cunoscute, cum ar fi *Bio-Oss*, *Endobon*, *OsteoBiol*, *Osbone*, *Osteo-graft*, *Osteomatrix forte*, *Puros*, *MinerOss*, *SynthoGraft*, *Perioglas*, *Biogran*, *Capset*, *Regenafil*, *Regenaform*, *OrthoBlast II*, *Dynabast*, *GEM 21S*, *PepGen P-12*, *Emdogain*, *matrice osoasă demineralizată*, *țesut osos autogen*, *proteină osoasă morfogenetică*, *celule stem*, *factor vascular de creștere*, *NanoBone*, *hidroxiapatită resorbabilă*, *tricalcium fosfat* etc. [73, 238].

Deși astăzi avem la dispoziție biomaterialele plastice nominalizate, încă nu există o teorie unică de soluționare a problemelor ce țin de regenerarea tisulară. Un lucru este cert – evidențierea mecanismelor și surselor de regenerare reparatorie constituie o problemă nu numai a medicinei teoretice.

Astăzi, cercetările științifice fundamentale continuă cu investigații aplicative, inclusiv cu cele de testare directă, așa-numitele probe biologice pe animale de laborator, utilizând modele experimentale, care permit extrapolarea rezultatelor conform necesităților medicale.

Conform obiectivelor propuse, a fost studiat materialul pentru efectuarea plastiei – Bio-Oss-ul de origine biologică. În compoziția Bio-Oss-ului este inclusă partea neorganică a osului. Bio-Oss-ul se produce din os spongios de bovină, altfel spus, este xenogen. Procedul principal de prelucrare constă în deproteinizarea osului la temperatura de 300°C și înălbirea cu substanțe chimice, pentru a modifica culoarea galben-surie, naturală, în cea albă, mai atractivă comercial. Bio-Oss-ul, constituind partea neorganică a țesutului osos, manifestă numai capacități osteoconductive, devenind o carcasă excelentă pentru formarea regeneratului osos. Bio-Oss-ul este preferat, în comparație cu alte biomateriale plastice, deoarece procedura de prelucrare a lui exclude posibilitatea de transmitere a maladiilor virale și evită reacția antigenică [238].

Conform obiectivelor propuse, a fost studiat experimental rolul BioR[®]-ului în ameliorarea capacităților de osteoregenerare la animale prin aplicarea Bio-Oss-ului.

Investigațiile au inclus o serie de cercetări experimentale pe animale – modelarea defectelor osoase ale mandibulei la purcei, plombarea defectelor osoase cu diferite materiale, analiza în dinamică a osteodensității defectelor plombate, cercetarea macropreparatelor și analiza histologică.

La prima etapă, s-au modelat defecte osoase mandibulare la purcei vietnamezi, conform tehnicii operatorii descrise anterior. În total, au fost 48 de plombări dintre care cu Bio-Oss – 15, plombare cu Bio-Oss+BioR[®] – 18 și plombare fără adaos de Bio-Oss și BioR[®] – 15 (grupul de control, defect cu cheag de sânge).

Indicii osteodensității, peste 5 luni după plombarea defectelor osoase mandibulare cu Bio-Oss, Bio-Oss+BioR[®], nu se deosebeau statistic concludent de indicii în defectul de control, fiind corespunzător de $1600 \pm 44,7$ HU ($p = 0,085$), $1695 \pm 47,6$ HU ($p = 0,722$) și $1720 \pm 50,8$ HU (p

= 0,514). În acest aspect, prezintă interes corelația indicilor de osteodensitate, în zona defectelor osoase plombate (Bio-Oss, Bio-Oss+BioR[®], grupul de control), cu durata perioadei după plombare (în analiză au fost incluse trei perioade: 1,5 – 3 – 5 luni): Bio-Oss ($R_{xy} = 0,60$, $p < 0,01$); Bio-Oss+BioR[®] ($R_{xy} = 0,74$, $p < 0,001$); control ($R_{xy} = 0,62$, $p < 0,01$).

Aceste rezultate demonstrează că există o corelație între perioadele de osteoregenerare și densitatea osoasă. Cea mai mare corelație s-a evidențiat la compoziția Bio-Oss+BioR[®], ceea ce demonstrează că BioR[®]-ul ameliorează procesele de osteoregenerare, determinate de genotip, și procesele de osteoregenerare, determinate de aplicarea Bio-Oss-ului.

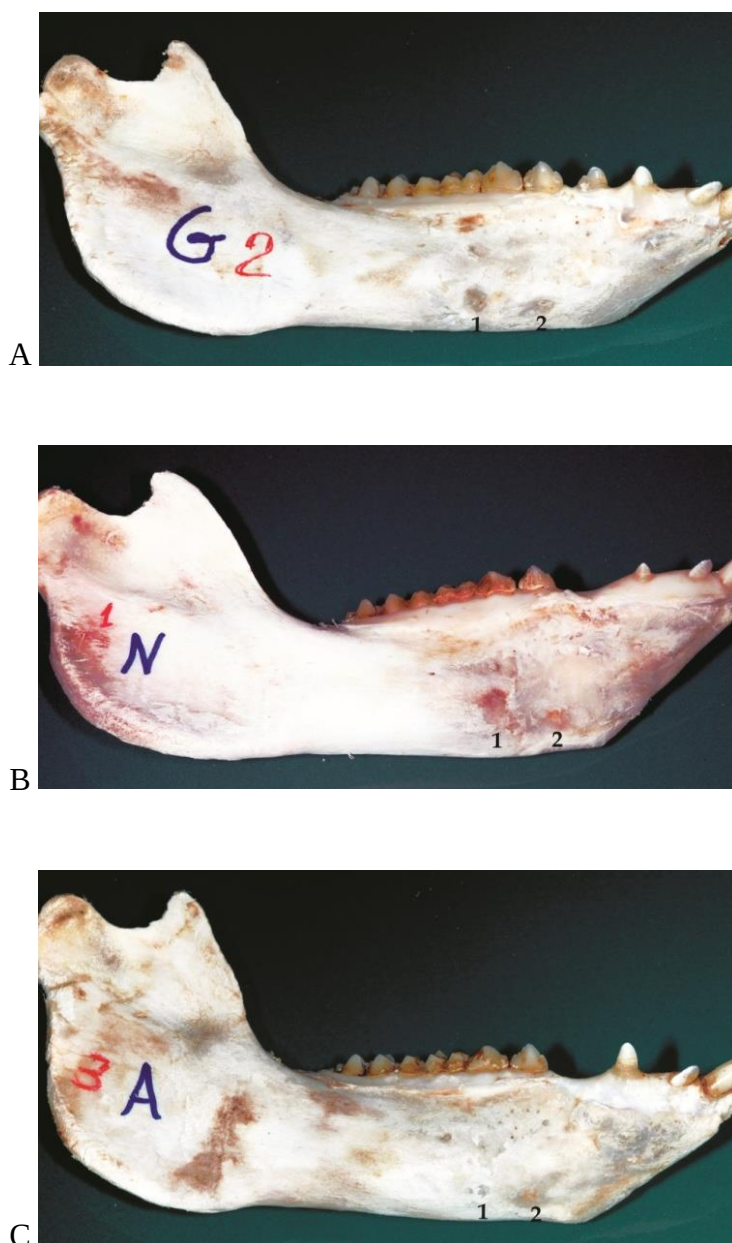


Fig. 5.1. Macropreparat al mandibulei purcelului vietnamez peste 1,5 luni (A), 3 luni (B) și 5 luni (C) după operația de osteoplastie
Notă: pete întunecate și hipertrofiate în locurile defectelor de control (1) și plombate cu Bio-Oss+BioR[®] (2).

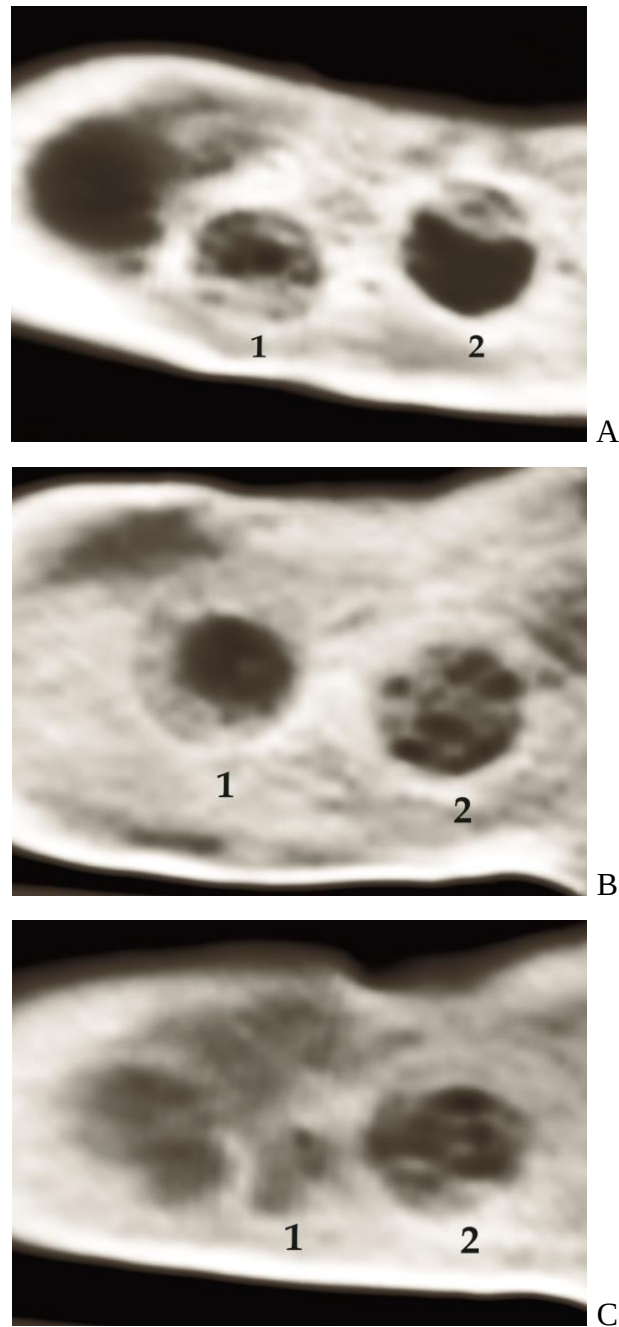


Fig. 5.2. Imagini radiografice ale mandibulei purcelului vietnamez peste 1,5 luni (A), 3 luni (B) și 5 luni (C) după plastia defectului osos

Notă: plastia defectului cu Bio-Oss +BioR® (1), defectul de control (2).

La următoarea etapă s-a analizat tabloul radiologic macro- și microscopic al rezultatelor osteoplastiei experimentale, obținute pe purcei vietnamezi (figurile 5.1 și 5.2).

În general, tabloul radiologic a demonstrat că, peste 1,5 luni după plastie, toate defectele de formă rotundă se determinau bine, lipsind țesutul osos omogen compact.

Defectul de control era evidențiat mai pronunțat. Marginea lui se manifesta printr-un inel structural mai accentuat. În imaginile radiologice se observa clar că defectul rămânea neafectat de țesutul osos.

În defectul plombat cu Bio-Oss, peste 1,5 luni se determina bine umbra granulată a materialului plastic, marginea defectului fiind sclerozată, prezenta spre centrul lui pătrunderea radială de țesut osos. Cea mai mare parte a defectului rămânea de culoare întunecată, ceea ce semnaliza lipsa țesutului osos integru mineralizat.

Peste 3 luni după plastie, limitele defectelor rotunde se determinau radiologic, formând inele albe ale țesutului osos compact și o umbră palidă a conținutului lui. Defectul de control se evidenția mai pronunțat, deoarece marginea lui era sclerozată, formând un inel gros. În limitele defectului, mulți trabeculi osoși, neregulați, erau situați perpendicular și tangențial, ocupând tot spațiul defectului. Între trabeculi se observau pete întunecate, care demonstau că structura osului nou-format, în defectul de control, este neomogenă.

În defectele plombate cu Bio-Oss, Bio-Oss+BioR[®] peste 3 luni se determina clar că ele totalmente sunt ocupate de umbra materialului plastic și țesutul nou-format. Structura umbrei era granulată și coincidea cu forma structurală a Bio-Oss-ului. Pe unele radiograme, în regiunea defectului se observau microzone mai întunecate, determinate probabil de prezența țesutului nemineralizat.

Radiologic, peste 5 luni după plastie, diferența dintre țesutul osos intact și cel nou-format din cadrul defectului nu era semnificativă. Defectul de control la margine era ocupat de umbra țesutului osos nou-format, bine remineralizat. În limitele defectului, umbra era neregulată și neomogenă, se mai observau microzone întunecate, în urma substituirii mult mai lente decât în cele cu material plastic. În defectele plombate cu Bio-Oss, Bio-Oss+BioR[®], peste 5 luni marginea putea fi determinată în toate imaginile, dar fără scleroză, cu o trecere ușoară spre țesutul osos compact din jurul lui. Densitatea țesutului osos, în limitele defectului, era comparativ asemănătoare cu cea din jurul lui. Tabloul microscopic, în rezultatul osteoplastiei experimentale, se manifesta prin schimbări specifice ale țesuturilor implicate (figurile 5.3, 5.4, 5.5).

În defectul de control, peste 1,5 luni după operație, se determinau țesut conjunctiv lax, multe vase sangvine, focare de osteogeneză și trabeculi osteoizi. Pe marginea defectului, în unele locuri era depus țesut osos reticulofibros nou-format.

Peste 3 luni, defectul era plin cu țesut conjunctiv, cu fibre neregulat orientate, cu multe vase sangvine și trabeculi osoși tineri, așezați mai compact la marginea defectului.

Peste 5 luni, defectul de control era substituit de țesut osos reticulofibros, orientat neregulat, în care se găseau osteoclaste singulare sau în grupuri câte 3-5 la număr și osteoblaste, de obicei așezate în palisadă pe marginea trabeculilor osoși în creștere.

La acest termen apărea și țesut osos lamelar, uneori cu tendință evidentă de formare a osteoanelor noi.

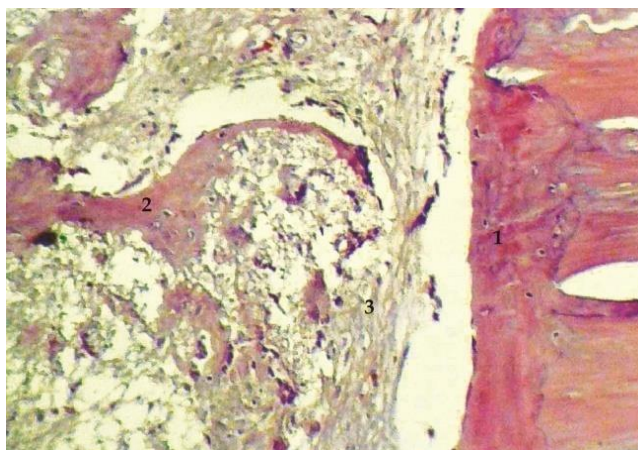


Fig. 5.3. Secțiune histologică; defectul mandibulei (grupul de control) la 1,5 luni după operația de osteoplastie la purcel vietnamez

Notă: țesut conjunctiv lax și unii trabeculi osteoizi. Hematoxilină-eozină. x200. 1 – marginea defectului; 2 – țesut osos reticulofibros nou format; 3 – țesut conjunctiv lax.

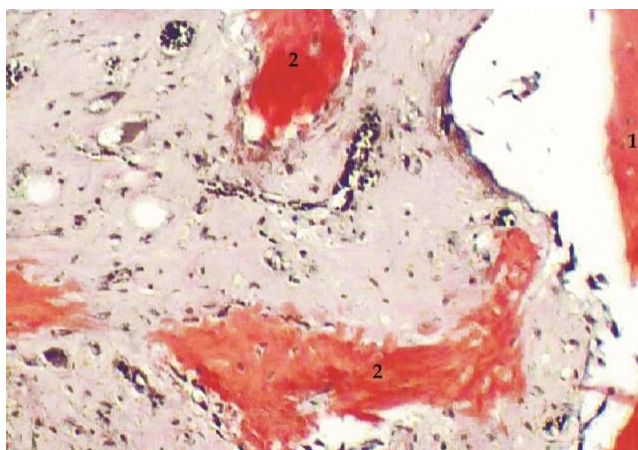


Fig. 5.4. Secțiune histologică; defectul mandibulei (grupul de control) la 3 luni după operația de osteoplastie la purcel vietnamez

Notă: țesut conjunctiv neregulat și trabeculi osoși nou-formați. Picrofuxină. x200. 1 – marginea defectului; 2 – trabeculi osoși tineri.

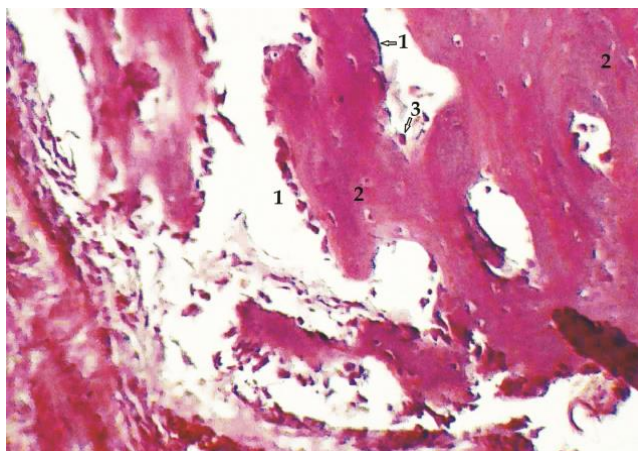


Fig. 5.5. Secțiune histologică; defectul mandibulei (grupul de control) la 5 luni după operația de osteoplastie la purcel vietnamez

Notă: țesut osos reticulofibros neregulat nou-format. Hematoxilină-eozină. x200. 1 – osteoblaste; 2 – osteocite; 3 – osteoclaste singulare.

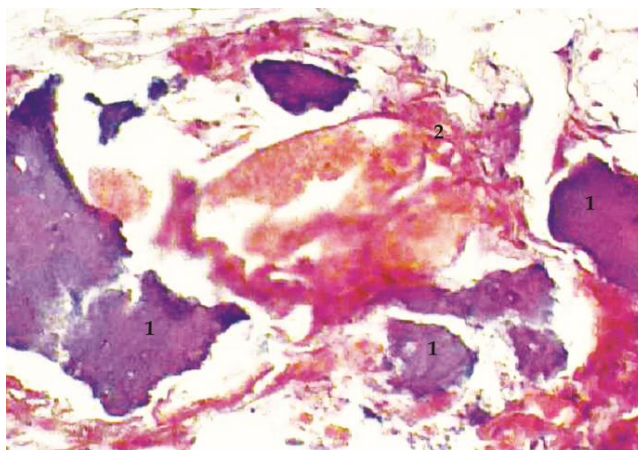


Fig. 5.6. Secțiune histologică; defect osos al mandibulei plombat, cu Bio-Oss + BioR[®], peste 1,5 luni după operația de osteoplastie la purcel vietnamez
Notă: particule de Bio-Oss (1) în țesutul conjunctiv lax (2). Hematoxină-eozină. x200.

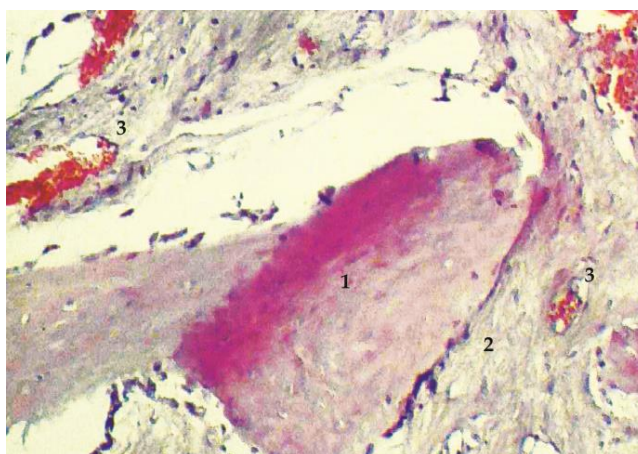


Fig. 5.7. Secțiune histologică; defect osos al mandibulei, plombat cu Bio-Oss + BioR[®], peste 3 luni după operația de osteoplastie la purcel vietnamez
Notă: particule de Bio-Oss (1) încapsulate în țesut conjunctiv (2). Hematoxină-eozină. x200.

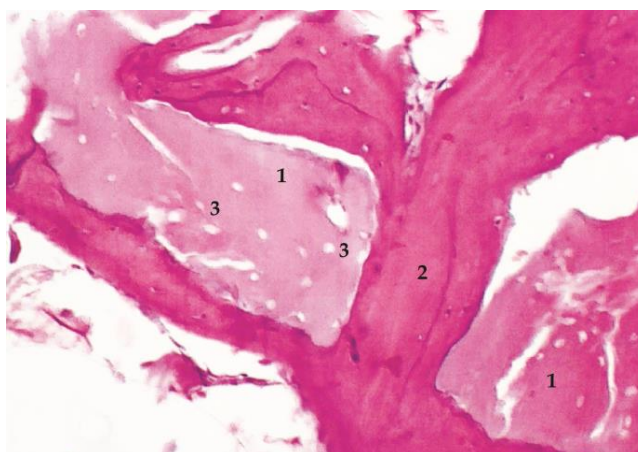


Fig. 5.8. Secțiune histologică; defect osos al mandibulei, plombat cu Bio-Oss + BioR[®], peste 5 luni după operația de osteoplastie la purcel vietnamez
Notă: particule de Bio-Oss (1) încrustate ferm în țesutul osos nou-format (2); lacunele osteocitelor (3). Hematoxină-eozină. x400.

Un alt tablou se observa în defectele plombate cu Bio-Oss+BioR® (figurile 5.6, 5.7, 5.8).

Peste 1,5 luni după plastie, se determinau clar particule de Bio-Oss în formă de fragmente de os denaturat, de mărimi variabile, înconjurate de țesut conjunctiv lax și multe vase sangvine. Particulele de Bio-Oss se deosebeau prin margini poliforme, colorație intensivă și lacune lipsite de osteocite. Focare rare de osteogeneză și trabeculi osoși nou-formați se observau mai mult pe marginea defectului, decât în centrul lui. Particulele nu erau însoțite de osteoblaste sau osteoclaste, nu era observată nicio aglomerare de limfocite, ca reacție la materialul plastic de origine biologică.

Peste 3 luni, particulele de Bio-Oss erau colorate mai palid, dar în totalitate se prezentau schimbate puțin, comparativ cu termenul precedent. În regiunea defectului apărea mai mult țesut conjunctiv dens, decât lax. Focarele de osteogeneză și trabeculii osoși nou-formați erau separate de particulele de Bio-Oss, totodată găsindu-se pe toată suprafața defectului: la margine, sub periost și în centru, în apropierea măduvei osoase. Osteoblastele erau așezate în palisadă pe trabeculii osoși nou-formați. Osteoclastele singulare se găseau în lacune de țesut osos nou format, dar nu în apropierea particulelor de Bio-Oss. La acest termen, procesul de osteogeneză era mai pronunțat în defectul plombat cu Bio-Oss, îmbogățit cu BioR®, proces, probabil, asociat cu tendințe de încapsulare a particulelor de Bio-Oss.

Peste 5 luni după plastie, defectul plombat era totalmente ocupat de țesut osos reticulofibros, cu lamele osoase depuse haotic, fără un aranjament regulat. În unele locuri, lamelele erau orientate circular, cu o tendință de formare a sistemelor de osteon. Particulele de Bio-Oss se evidențiau foarte bine ca incrustații de fragmente osoase neviabile în țesutul lamelar nou-format. Majoritatea particulelor aveau marginile netede și erau dezamblate, manifestând resorbția lor lentă, dar inevitabilă. Particulele erau palid colorate. Lacunele osteocitelor erau lărgite. În pofida acestui fapt, particulele rămâneau nerepopulate sau înconjurate de celule osteogene. Frontiera dintre particulele de Bio-Oss și țesutul osos al recipientului era asemănătoare cu o linie ondulată, demonstrând clar că țesutul nou-format nu pătrundea în textura Bio-Oss-ului.

Așadar, în rezultatul analizei detaliate, în urma osteoplastiei experimentale efectuate, se poate rezuma că, în defectul de control, procesul de regenerare trece prin toate etapele deja cunoscute, care se manifestă prin cheag de sânge, granulații, țesut conjunctiv lax, apariția țesutului osteoid, acumularea țesutului osos reticulofibros, modificarea lui în țesut osos lamelar și restructurarea ultimului la necesitățile funcționale.

Imaginile radiologice și secțiunile histologice confirmau că Bio-Oss-ul este biocompatibil și posedă o citotoxicitate joasă. Reacția celulară la Bio-Oss, de la bun început, era asemănătoare cu reacția la un material artificial. La prima vedere, se părea că defectul conține particule de hidroxiapatită sau calciu fosfat, care microscopic arătau ca granulele de praf, și numai lacunele

osteocitelor în masa particulelor dovedeau că Bio-Oss-ul era un biomaterial de origine osoasă. Materialul era integrat în țesut conjunctiv sau țesut osos nou-format. În primele 3 luni după operație, se părea că particulele de Bio-Oss erau în interpoziție, împiedicând formarea regeneratului. Apoi, reduse la număr, fiind parțial resorbate, eliberau loc pentru țesuturi noi. Particulele care rămâneau erau înconjurate de țesut osos nou-format. Semnificativ a fost faptul că particulele de Bio-Oss nu erau înconjurate de celule multinucleare, care ar manifesta o resorbție abundentă. Ele nu erau înconjurate de osteoblaste, nu atrăgeau limfocitele, ceea ce ar demonstra stimularea osteogenezei sau reacția de antigeneză. Se părea că organismul recipientului tolera Bio-Oss-ul, dar se putea considera că este indiferent de lipsa reacției lui și numai regenerarea reparatorie, determinată de genotip, asigura restabilirea defectului cu țesut osos nou-format [171].

T. Jensen menționează că osteoclastele nu recunosc particulele de Bio-Oss, acestea fiind prea mari pentru a fi fagocitate. Particulele de Bio-Oss erau supuse resorbției fără participarea osteoclastelor [171].

Putem considera că probabil, avea loc așa-numita *resorbție lacunară*, prin schimbări de pH, resorbție care decurgea lent, iar o parte de particule rămâneau incrustate în țesutul osos al recipientului, ca microcorpi străini. Astfel, particulele de Bio-Oss nu erau rejectate, ci, dimpotrivă, erau folosite în mecanismul regenerării în calitate de carcasă, prin care pătrundeau vasele, țesutul conjunctiv și țesutul osos, care se modificau până la restabilirea completă a defectului experimental, creat cu țesut osos lamelar.

Un adaos de BioR® la particulele de Bio-Oss, pentru mărirea capacităților osteoplastice la animale cu defecte mandibulare, a contribuit benefic la dinamica evoluției Bio-Oss-ului. Analiza histologică arăta că procesul de regenerare era mai activ în combinația Bio-Oss+BioR®. Astfel, putem concluziona că rezultatele preliminare referitor la asocierea Bio-Oss-ului și BioR®-ului necesită continuarea cercetărilor, prin testarea diferitor concentrații ale remediilor date, pentru a obține un tablou complet al procesului de regenerare osoasă.

Investigațiile efectuate ne-au permis, în linii generale, să presupunem existența unor particularități ale osteoregenerării la animalele studiate sub influența preparatului BioR®:

- procesele de osteoinducție, determinate de genotipul propriu organismului, se manifestă mai activ în paralel cu procesele de osteoconducție;
- reacțiile antigenice, conform indicilor histologici (migrarea limfocitelor etc.), posibil, nu împiedică procesele de osteoregenerare;
- procesele de integrare a particulelor de Bio-Oss în regeneratul nou-format se ameliorează în timp;
- resorbția osoasă nu se manifestă excesiv.

Analiza datelor din literatură [45, 50, 87, 91, 93, 95, 186, 218, 235, 276, 353] și cercetările proprii efectuate pe parcursul a 8 ani [3, 19] referitor la aplicarea materialelor pentru osteoplastie, cu includerea extractelor din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* și a diferitor factori de creștere (factor de creștere trombocitar – PDGF, factor de creștere transformator $\beta 1$ – TGF- $\beta 1$ etc.), dau posibilitatea de a sistematiza particularitățile proceselor de osteoregenerare. În spațiul perivascular se află celule cu receptori la factorii de creștere și celulele tronculare. În interiorul osului, aceste celule sunt reprezentate de osteoblaste. În preosteoblaste, care, după cum se știe, sunt activate de PDGF și TGF, celulele tronculare sunt uniform dispersate în măduva osoasă. Materialul pentru transplantare, de exemplu osul spongios, se amplacează în spațiul subantral sau la defectul vast al maxilarului inferior, sau la oricare alt defect umplut cu cheag de sânge. Regiunea defectului de plagă se caracterizează prin presiunea joasă a oxigenului ($pO_2 = 5 \dots 10$ mm Hg), acidoză ($pH = 4 \dots 6$) și conține trombocite, leucocite, eritrocite, fibrină, precum și osteocite, osteoblaste și celule tronculare, care migrează în cheagul de sânge din țesutul osos adiacent. Celulele tronculare constituie sursa de regenerare, cu toate acestea, ele sunt într-o concentrație foarte mică (la o persoană de 50 de ani aproximativ 1 celulă tronculară la 400 mii de celule diferențiate).

Regenerarea osoasă se începe din momentul acțiunii PDGF și TGF- $\beta 1$, asupra osteoblastelor, preosteoblastelor și celulelor tronculare. PDGF și TGF- $\beta 1$ sunt deja în materialul osteogen propus și se eliberează în timpul degranulării trombocitelor. PDGF stimulează mitoză celulelor tronculare și a osteoblastelor, care se află în regiunea grefei osoase, sporind numărul lor cu câteva ordine. De asemenea, el stimulează angiogeneza (infiltrarea vaselor în regiunea intervenției), datorită stimulării mitozei endoteliului vaselor. TGF- $\beta 1$ activează fibroblastele, stimulează mitoză și diferențierea predecesorilor osteoblastelor. Secreția continuă a TGF- $\beta 1$ stimulează sinteza matricei osoase de către osteoblaste și a matricei colagene de către fibroblaste, grație căreia se creează suportul pentru vasele infiltrate.

Substanțele biologice active, conținute în extractul biomasei cianobacteriei *Spirulina platensis*, contribuie esențial la sporirea activității celulare și stimulează toate procesele sus-menționate, favorizând resorbția rapidă a materialului osos, cu substituirea lui cu osul propriu. Vasele infiltrate pot fi depistate în regiunea intervenției deja la a 3-a zi, iar vascularizarea completă se produce la 12 – 15 zile. Perioada influenței nemijlocite a factorilor de creștere asupra regenerării constituie 5 zile. Menținerea activității regenerării mai mult de acest termen se asigură prin două mecanisme. Primul – transformarea celulelor tronculare în osteoblaste, care singure sintetizează TGF- $\beta 1$. Al doilea, mult mai puternic – chemotaxia în regiunea intervenției macrofagilor, în timpul substituirii lor cu trombocite, ca sursă a factorilor de creștere. În a treia zi, anume macrofagii devin

sursa principală a factorilor de creștere. PDGF este chemoatractant pentru macrofagi. Mai mult decât atât, ei se deplasează pe gradientul de presiune al oxigenului mai mult de 20 mm Hg. Presiunea oxigenului, în țesuturile sănătoase constituie 45-55 mm Hg, iar în regiunea intervenției – doar 5-10 mm Hg. Astfel, gradientul de presiune al oxigenului, dintre regiunea intervenției și țesuturile adiacente, constituie 30-40 mm Hg. Pe măsură ce influența PDGF se reduce, influența factorilor de creștere macrofagici și a factorilor de creștere a vaselor sporește. Totuși, acțiunea factorilor de creștere macrofagici și a factorilor de creștere a vaselor poate fi identică cu PDGF, doar că ei se utilizează nu prin trombocite, ci prin macrofagi. Celulele tronculare sintetizează TGF- β 1 și stimulează astfel activitatea sa proprie.

Peste 4 săptămâni regiunea intervenției este revascularizată complet, iar gradientul de presiune al oxigenului, necesar pentru menținerea activității macrofagelor, dispare. Macrofagii părăsesc această regiune, deoarece osul, deși nematur încă, singur poate menține procesul continuu de regenerare. Astfel, combinarea extractului uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*, a factorilor de creștere, cu materialul osos, permite obținerea unui rezultat cantitativ și calitativ.

Formarea osului matur, cu dezvoltarea sistemului canalelor Havers, include și participarea grupei de factori de creștere, și anume proteina morfogenetică osoasă. Pe măsură ce osteoblastele formează și mineralizează matricea osoasă, are loc depunerea proteinei morfogenetice osoase. Această proteină rezistentă la acizi se eliberează la resorbția osului de către osteoblaste, în decursul procesului de remodelare normală a osului. Procesul dat se produce și în osul matur cu o viteză de 0,7% din volumul osului pe zi, dar în osul care se maturează, în regiunea intervenției, el se produce mai intensiv – de la 5% până la 8% pe zi. Datorită proteinei morfogenetice osoase, procesele de sinteză și resorbție a țesutului osos sunt strâns legate între ele. Această proteină stimulează mitoză și diferențierea celulelor tronculare. Astfel, procesul de formare a osului, în regiunea intervenției, se finalizează, trecând într-un ciclu de resorbție și remodelare a osului matur, care se menține de la sine.

5.2. Corelațiile dintre indicii cantitativi ai osului rezidual subantral/osului augmentat și membrana Schneider sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal

La prima etapă, am studiat corelațiile dintre componentele structurale ale intervenției de elevare a planșeului sinuzal, și anume: înălțimea osului rezidual subantral; densitatea osului; grosimea membranei Schneider.

După cum s-a demonstrat experimental în ultimii ani, membrana Schneider participă în procesele de osteoregenerare a structurilor perisinuzale [102, 183, 218]. Autorii au stabilit experimental că celulele membranei Schneider participă la osteogeneză. Potențialul ei osteogenic,

oferă posibilitatea obținerii regenerării osoase calitative și fără adăugarea materialelor de grefare, în procesul intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinusal [156, 218]. Unii autori consideră că este posibilă crearea unor condiții fiziologice favorabile pentru stimularea proceselor osteogene ale celulelor membranei Schneider [275] și activizarea mecanismelor osteogene, care sunt biologic (genetic) determinate. Însă aceste investigații au fost realizate în condiții experimentale pe animale și necesită studii ulterioare în condiții clinice.

Tabelul 5.1. Valorile grosimii membranei Schneider, înălțimii osului rezidual subantral/os augmentat și densității lui, înainte și după intervenția de elevare a planșeului sinusal

<i>Parametri</i>	<i>Înainte de sinus lifting (n = 36)</i>	<i>Îndată după sinus lifting (n = 36)</i>	<i>Peste 6 luni după sinus lifting (n = 36)</i>
Grosimea membranei Schneider, mm	1,25 ± 0,33	2,83 ± 0,54**	1,94 ± 0,27
Înălțimea (os rezidual subantral/os augmentat), mm	5,50 ± 0,30	14,51 ± 0,27***	13,77 ± 0,32***
Indicii densitometriei, HU	186,5 ± 9,54	673,2 ± 22,84***	858,10 ± 25,70***

Notă: diferențe statistic concludente în comparație cu valorile înainte de sinus lifting: ** - p<0,01, *** - p<0,001.

Reieșind din importanța membranei în procesele de osteoregenerare, am studiat corelațiile grosimii ei cu caracteristicile osului rezidual subantral. După cum se vede în tabelul 5.1, grosimea membranei Schneider, practic, se dublează îndată după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinusal (p<0,01), iar peste 6 luni revine la dimensiunile inițiale, de până la intervenție.

Înălțimea osului alveolar constituia inițial 5,5 ± 0,30 mm, după intervenția chirurgicală – 14,51 ± 0,27 mm și peste 6 luni – 13,77 ± 0,32 mm, ceea ce corespunde cu datele din literatură [307]. Gradul de resorbție osoasă, în perioada de 6 luni, constituia 0,74 ± 0,05 mm. Densitatea osului rezidual subantral are o dinamică de creștere exprimată după realizarea intervenției chirurgicale.

Valorile indicilor de osteodensitate înainte de intervenția de elevare a planșeului sinusal corespund cu biotipul osos D4, conform clasificării propuse de Misch [206], în baza analizei densitometrice prin aplicarea tomografiei computerizate. Aceste rezultate confirmă datele din literatură referitor la osteodensitatea maxilei [206, 308]. Îndată după intervenția de elevare a

planșeului sinuzal valorile osteodensității *osului augmentat* (os alveolar + compoziția materialelor de grefare) corespund cu biotipul osos D3 (densitatea – 350-850 HU). Rezultatele obținute sunt similare cu datele obținute în ultimii ani [174, 293]. Rezultate noi am obținut la compararea valorilor osteodensității în diferite perioade după intervenția chirurgicală – peste 6 luni se atestă persistența valorilor specifice biotipului osos D3, cu tendințe spre biotipul D2. Rezultatele obținute demonstrează că compoziția materialelor de grefare propusă de noi creează condiții favorabile pentru realizarea proceselor de osteoregenerare, care se manifestă atât în perioada postoperatorie timpurie, cât și la distanță (6 luni).

Conform obiectivelor propuse, am studiat corelația dintre indicii osteodensității și grosimea membranei Schneider, înainte și după intervenția de elevare a planșeului sinuzal. Datele din literatură demonstrează că folosirea diferitor materiale de augmentare conduce la modificarea osteodensității în zona augmentată cu un diapazon pre-postoperatoriu foarte mare – de la 200 HU până la 1000 HU și mai mult [367]. Asupra valorilor indicilor de osteodensitate influențează o multitudine de factori, în afară de materialele de grefare folosite (volumul materialului de augmentare, gradul de compactare, etanșeitatea, aplicarea membranelor de collagen, cantitatea de PRF utilizată etc.) [206, 258, 308]. Luând în considerație factorii menționați, determinarea osteodensității în primele perioade după elevația planșeului sinuzal întâmpină anumite dificultăți în plan de interpretare și apreciere a osteodensității reale. Totuși, în ultimii ani au apărut primele studii clinico-radiologice, în care s-a făcut o comparație între osteodensitatea înainte și îndată după sinus lifting.

În acest aspect, prezintă interes compararea rezultatelor diferitor autori la aplicarea aceluiași material de augmentare, folosit și în investigațiile noastre – Bio-Oss. Conform lui Uzbek et al. [293], osteodensitatea în medie înainte de sinus lifting constituia $330,0 \pm 49,03$ HU, îndată după elevația planșeului sinuzal cu aplicarea Bio-Oss-ului $720,0 \pm 76,22$ HU ($p < 0,001$). Rezultate similare au fost obținute de Jun et al. [174] – osteodensitatea preoperatorie $421,73 \pm 202,09$ HU, densitatea postoperatorie $968,15 \pm 85,10$ HU (diferența constituie 546,42 HU). Conform acestor autori, s-a constatat o creștere esențială a osteodensității îndată după elevația planșeului sinuzal (în unele cazuri, osteodensitatea se mărea de 3 ori și mai mult – preoperatoriu 265,0 HU și postoperatoriu 821,0 HU). În investigațiile noastre prospective, pentru prima dată am analizat două aspecte ale acestei probleme: modificarea indicilor densitometriei în perioadele preoperatorie, imediat postoperatorie și la distanță (6 luni); corelarea indicilor densitometriei în perioadele menționate cu valorile grosimii membranei Schneider. Aceste date reflectă rezultatele analizei grupului de pacienți în întregime, fără evidențierea particularităților membranei Schneider, osteodensității și proceselor de resorbție.

Analiza grosimii membranei Schneider, în funcție de indicii osteodensității osului rezidual subantral, a evidențiat că, în grupul de pacienți cu osteodensitate inițială mai mică, membrana Schneider, îndată după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal, s-a îngroșat de 1,8 ori comparativ cu indicii înainte de intervenție, iar în grupa de pacienți, cu osteodensitate inițială mai mare, grosimea membranei s-a mărit de 2,7 ori (tabelul 5.2). Deci, densitatea mai mare conduce la o creștere mult mai evidentă a grosimii membranei Schneider. Explicația acestui fenomen este dificilă, sunt necesare studii suplimentare, deoarece aceste date sunt importante pentru planificarea tehnicilor de tratament chirurgical.

Tabelul 5.2. Indicii cantitativi ai membranei Schneider și ai osului rezidual subantral/os augmentat, sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal (criteriul de clasificare: valorile inițiale ale densității osului rezidual subantral)

<i>Criteriu de clasificare</i>	<i>Parametri</i>	<i>Înainte de sinus lifting</i>	<i>Îndată după sinus lifting</i>	<i>Peste 6 luni după sinus lifting</i>
Indicii densitometriei ≤ 150 HU (n = 12)	Densitate, HU	133,1 $\pm$ 5,15	662,4 $\pm$ 40,2***	792,6 $\pm$ 38,98***
	Membrana Schneider, mm	1,37 $\pm$ 0,60	2,41 $\pm$ 0,47	1,80 $\pm$ 0,50
Indicii densitometriei > 150 HU (n = 24)	Densitatea, HU	209,6 $\pm$ 10,02	683,1 $\pm$ 24,42***	871,9 $\pm$ 29,32***
	Membrana Schneider, mm	1,16 $\pm$ 0,39	3,09 $\pm$ 0,74*	1,97 $\pm$ 0,34

Notă: diferențe statistic concludente în comparație cu valorile înainte de sinus lifting: * - $p < 0,05$, *** - $p < 0,001$.

Am analizat pacienții clasificați conform grosimii membranei Schneider înainte de intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal (*sinus lifting*): primul grup cu grosimea membranei $\leq 0,8$ mm (n = 22) și a doua – $> 0,8$ mm (n = 14). Divizarea grupurilor conform criteriului de 0,8 mm reiese din investigațiile publicate, conform cărora grosimea membranei sinuzale, până la 0,8 mm se atestă la persoane cu lipsa manifestărilor patologice în regiunea nazosinuzală [168].

În grupul de pacienți cu grosimea membranei Schneider înainte de intervenția chirurgicală $\leq 0,8$ mm, se evidențiază creșterea grosimii membranei de 2,7 ori îndată după sinus lifting ($p < 0,001$) și de 2,3 ori peste 6 luni după intervenție față de valorile inițiale ($p < 0,05$). În grupul de pacienți cu

grosimea inițială a membranei $>0,8$ mm, îndată după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal și peste 6 luni creșterea grosimii era minimală ($p>0,05$) (tabelul 5.3).

Tabelul 5.3. Indicii cantitativi ai membranei Schneider și ai osului rezidual subantral/os augmentat, sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal (criteriu de clasificare: grosimea normală și cea patologică a membranei Schneider înainte de *sinus lifting*)

<i>Criteriu de clasificare</i>	<i>Parametri</i>	<i>Înainte de sinus lifting</i>	<i>Îndată după sinus lifting</i>	<i>Peste 6 luni după sinus lifting</i>
Membrana Schneider $\leq 0,8$ mm (n = 22)	Membrana Schneider, mm	$0,54 \pm 0,04$	$1,47 \pm 0,16^{***}$	$1,26 \pm 0,27^*$
	Indicii densitometriei, HU	$193,2 \pm 13,2$	$681,8 \pm 31,03^{***}$	$834,6 \pm 30,7^{***}$
Membrana Schneider $>0,8$ mm (n = 14)	Membrana Schneider, mm	$2,36 \pm 0,78$	$2,60 \pm 0,38$	$2,92 \pm 0,55$
	Indicii densitometriei, HU	$173,0 \pm 13,88$	$666,7 \pm 29,97^{***}$	$861,2 \pm 45,01^{***}$

Notă: diferențe statistic concludente în comparație cu valorile înainte de sinus lifting: * - $p<0,05$, *** - $p<0,001$.

Așadar, grosimea membranei în limitele normei înainte de intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal duce la o reacție cantitativă mai pronunțată, ceea ce se poate explica, probabil, prin activizarea celulelor membranale, pentru asigurarea funcțiilor de barieră anatomo-fiziologică și a proceselor fiziologice de osteoregenerare.

Datele din literatură demonstrează existența acestor posibilități la animale experimentale [184, 218].

De notat că grosimea membranei peste 6 luni era în limitele normei ($\leq 0,8$ mm) la pacienții care aveau grosimea normală a membranei și înainte de intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal (tabelul 5.4). La acești pacienți se atestă o reacție cantitativă a membranei îndată după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal – mărirea de 2,87 ori a grosimii față de indicii inițiali.

La pacienții cu membrana mai groasă, peste 6 luni ($2,56 \pm 0,42$) se atestă valori mai mari față de normă și în perioada inițială, până la intervenția chirurgicală ($0,94 \pm 0,15$). La fel ca și în grupul de pacienți cu membrana inițial normală, se atestă o reacție clară de sporire cantitativă de

2,26 ori a membranei îndată după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal față de valorile inițiale.

Tabelul 5.4. Indicii cantitativi ai membranei Schneider și ai osului rezidual subantral/os augmentat sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal (criteriu de clasificare: grosimea normală și cea patologică a membranei Schneider peste 6 luni după *sinus lifting*)

<i>Criteriu de clasificare</i>	<i>Parametri</i>	<i>Înainte de sinus lifting</i>	<i>Îndată după sinus lifting</i>	<i>Peste 6 luni după sinus lifting</i>
Membrana Schneider peste 6 luni $\leq 0,8$ mm (n = 19)	Membrana Schneider, mm	$0,54 \pm 0,07$	$1,55 \pm 0,21^{***}$	$0,57 \pm 0,05$
	Indicii densitometriei, HU	$194,9 \pm 16,26$	$690,0 \pm 37,76^{***}$	$855,9 \pm 39,15^{***}$
Membrana Schneider peste 6 luni $> 0,8$ mm (n = 17)	Membrana Schneider, mm	$0,94 \pm 0,15$	$2,13 \pm 0,33^{**}$	$2,56 \pm 0,42^{***}$
	Indicii densitometriei, HU	$175,2 \pm 14,51$	$670,7 \pm 32,69^{***}$	$869,3 \pm 44,32^{***}$

Notă: diferențe statistic concludente în comparație cu valorile înainte de sinus lifting: ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$.

Astfel, indiferent de grosimea inițială a membranei Schneider, are loc o mărire considerabilă (de 2 ori) a grosimii ei. Însă, în cazurile, în care inițial membrana Schneider este mai groasă, revenirea la valorile normale, peste 6 luni, nu are loc pe deplin.

Am analizat dependența procesului de osteoresorbție la pacienții cu diferit grad de osteodensitate. S-a stabilit că la pacienții cu indicii osteodensității mai joase se atesta o osteoresorbție de două ori mai activă (tabelul 5.5).

La pacienții incluși în studiu (n = 36) am analizat corelațiile (R_{xy}) dintre valorile resorbției osoase în primele 6 luni după intervenția de elevare a planșeului sinuzal și grosimea membranei Schneider în această perioadă: $R_{xy} = 0,806$, $p < 0,001$.

Astfel, în perioada de 6 luni după realizarea intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, cu cât mai activă era resorbția osoasă, cu atât mai mare era diminuarea grosimii membranei Schneider. Această corelație este semnificativă ($p < 0,001$) și, posibil, reflectă existența unor mecanisme biologice comune între osteoresorbție și activitatea celulelor membranei Schneider.

Tabelul 5.5. Indicii cantitativi ai osului rezidual subantral/os augmentat sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal (criteriu de clasificare: indicii de osteoresorbție în perioada postoperatorie de 6 luni)

<i>Criteriu de clasificare</i>	<i>Parametri</i>	<i>Înainte de sinus lifting</i>	<i>Îndată după sinus lifting</i>	<i>Peste 6 luni după sinus lifting</i>
Osteoresorbția sub valorile medii (<1,5 mm) (n = 25)	Osteoresorbția, mm	0,89 ± 0,07		
	Indicii densitometriei, HU	192,9 ± 15,84	708,4 ± 35,82***	894,4 ± 37,61***
Osteoresorbția în limita valorilor medii (≥1,5 mm) (n = 11)	Osteoresorbția, mm	1,83 ± 0,09		
	Indicii densitometriei, HU	154,0 ± 15,42	623,6 ± 20,63***	774,2 ± 34,24***

Notă: diferențe statistic concludente în comparație cu valorile înainte de sinus lifting:*** - $p < 0,001$.

După cum s-a menționat, în literatură există publicații conform cărora celulele membranei pot elimina fosfatază alcalină, osteoproteină morfogenetică-2, osteopontină, osteonectină, osteocalcină, care se implică direct în procesele de mineralizare a matricei extracelulare [273, 274]. De constatat că corelația puternică ($R_{xy} = 0,806$, $p < 0,001$) dintre procesele de resorbție osoasă și dinamica modificărilor cantitative ale membranei Schneider reflectă indirect existența unui potențial osteogen al celulelor membranale, proces care necesită investigații mai profunde.

Rezultatele obținute prezintă o noutate științifică importantă. În premieră au fost evidențiate particularitățile de modificare ale membranei Schneider în corelație cu indicii de osteodensitate și procesele de resorbție osoasă după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal.

În baza datelor experimentale, publicate în ultimii ani [184, 218, 273, 274], pot fi argumentate teoretic posibilitățile potențiale ale membranei Schneider în procesele de osteogeneză, fapt confirmat și în investigațiile noastre clinice, prin corelațiile statistic concludente al grosimii membranei Schneider cu caracteristicile osului rezidual subantral și proiecția zonei augmentate.

5.3. Optimizarea tratamentului pacientului edentat prin elevarea planșeului sinuzal, aplicarea diferitor materiale de grefare osoasă în asociere cu BioR®

Problema de bază în procesul de planificare a tratamentului implantologic este reprezentată de cantitatea și calitatea insuficientă a osului în zona prognoată pentru realizarea implantării [319, 348, 351, 367]. Câmpul protetic (infrastructura) cuprinde totalitatea formațiunilor anatomice, care vin în contact direct sau indirect cu construcția protetică și care contribuie la menținerea, sprijinul și stabilitatea acesteia [2]. Morfologia și fiziologia câmpului protetic, la edentatul parțial sau total, variază de la caz la caz, în funcție de vârstă, starea generală a organismului, de momentul apariției edentației, precum și de modul efectuării extracțiilor dentare [2, 30]. Reieșind din aceasta, în procesul diagnosticului pacientului edentat am realizat o investigație complexă morfofuncțională a sistemului stomatognat, cu evidențierea indicațiilor individualizate de tratament, inclusiv pentru realizarea intervenției de elevare a planșeului sinuzal.

Din numărul total de 94 de pacienți, în procesul intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal la 54 pacienți s-a aplicat compoziția cu BioR® (os autogen, Bio-Oss, PRF – fibrină îmbogățită cu trombocite, BioR®) și la 40 – compoziția fără BioR® (os autogen, PRF).

În ambele grupuri s-a folosit osul autogen, care este considerat „standardul de aur”, datorită faptului că aplicarea lui contribuie la optimizarea proceselor osteoinductive și osteoconductive, conținând celule osoase fără proprietăți antigenice [206].

La alegerea materialelor înlocuitoare de os ne-am condus de opinia unui șir de autori, conform căreia materialul osos ideal trebuie să corespundă următoarelor cerințe: steril; netoxic; nealergic; osteoconductiv; osteoinductiv; resorbabil; ergonomic; ieftin; comod la utilizare [154]. Materialele înlocuitoare de os trebuie să prezinte o matriță pentru formarea de os nou, să stimuleze celulele osoase și să inițieze aceste procese în conformitate cu stadiile de regenerare reparatorie. Biomaterialele moderne, folosite pentru restabilirea țesutului osos, trebuie să prezinte proprietăți de optimizare a proceselor de vascularizare și microcirculație [330].

Vârsta pacienților investigați era cuprinsă între 35 și 68 de ani. Conform obiectivelor prestabilite, inițial acestor pacienți li s-a aplicat tratamentul complex cu administrarea preparatului BioR®.

Substanțele biologic active conținute în extractul din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* (preparatul BioR®), conform rezultatelor studiului preclinic, au contribuit la sporirea activității celulare și au favorizat procesele de regenerare tisulară [19].

Pentru optimizarea acestor procese, compoziția materialelor de grefare osoasă (xenogene și autogene), a extractelor din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* a fost completată, prin asociere, cu fibrină îmbogățită cu trombocite (PRF – *platelet-rich fibrin*). PRF reduce timpul de

maturare și organizare trabeculară a osului nou, efect care se datorează stimulării osteoblastelor, preosteoblastelor și celulelor stem, dispersate uniform în țesutul osos.

În intervențiile chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal am aplicat compoziția de materiale de grefare osoasă elaborată, brevetată și implementată de noi [3]. Compoziția elaborată permite optimizarea aplicării ei în augmentarea osului disponibil, având anumite proprietăți: calitate de îndurare pronunțată a osului; capacități de modulare a imunității locale; rezistență mai mare la acțiunea florei microbiene patogene și a proceselor inflamatoare.

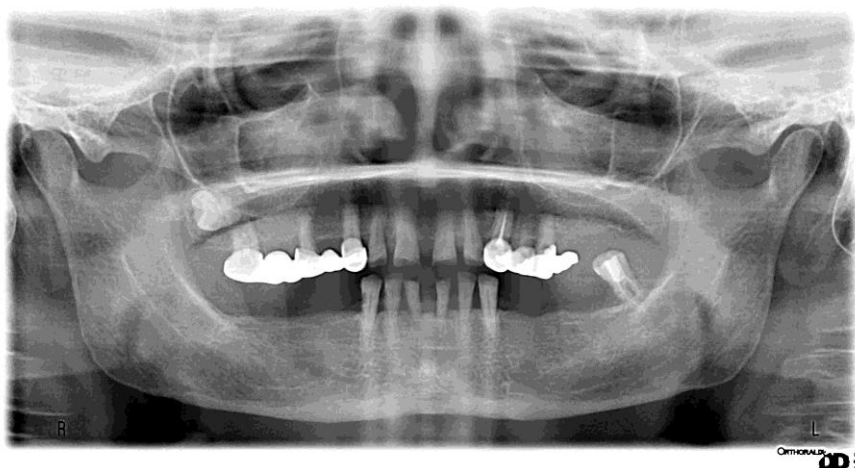
Tehnica intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal s-a aplicat în edentațiile laterale, terminale, subtotale și totale maxilare, la care oferta osoasă a fost insuficientă pentru inserția implanturilor endoosoase, fiind limitată de prezența sinusului maxilar. S-a efectuat tehnica de augmentare a planșeului sinuzal, cu aplicarea compoziției brevetate și inserția implanturilor într-o ședință, asigurând stabilitatea primară [206, 308].

Au fost inserate 643 de implanturi endoosoase de stadiul II:

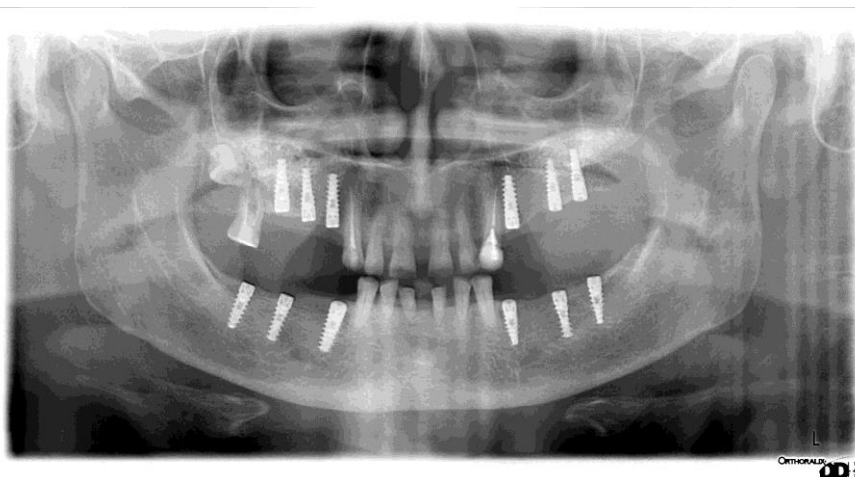
- CRESCO-Ti (*Dentsply*, SUA) 127 implanturi;
- Alpha-Bio (*Alpha-Bio Tec*, Israel) – 246 implanturi;
- AB (*AB Dent*, Israel) – 112 implanturi;
- ADIN (*ADIN Dental Implant Systems*, Israel) – 158 implanturi.

Realizarea tehnicii de augmentare osoasă a intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal a fost executată în următoarea succesiune (figura 5.9):

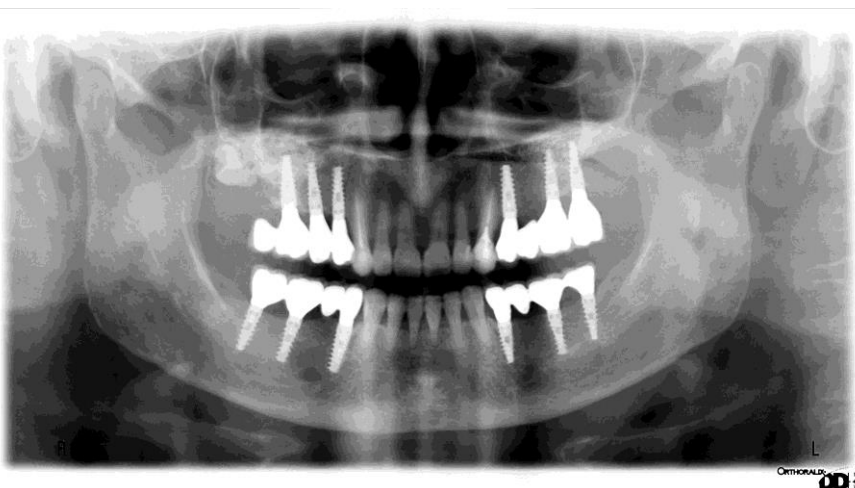
- efectuarea inciziei de-a lungul crestei edentate, urmată de incizii verticale până la fundul de sac vestibular;
- decolarea lamboului mucoperiostal, cu crearea accesului la peretele lateral al sinusului maxilar;
- crearea ferestrei osoase cu marginea inferioară amplasată cu 2-4 mm deasupra planșeului sinuzal;
- mobilizarea fragmentului de os delimitat, cu decolarea și elevarea mucoasei sinuzale; recoltarea autogrefei din zonele endoorale;
- pregătirea compoziției materialelor de grefare;
- forarea neoalveolei pe mijlocul crestei edentate;
- măsurarea lungimii tunelului osos creat, pentru controlul final al dimensiunilor implanturilor;
- acoperirea spațiului nou-creat al sinusului maxilar (membrană resorbabilă din colagen, membrane obținute din fibrină îmbogățită cu trombocite);
- aplicarea compoziției din materiale de grefare osoasă;



A



B



C

Fig. 5.9. Ortopantomografia pacientului X., cu edentație (A), după realizarea intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal (compoziție cu includere a BioR®-ului), cu inserția imediată a implanturilor (B) și restaurările protetice fixate (C)

- inserția implanturilor endoosoase, în aceeași ședință;
- completarea spațiilor restante prin aditia și condensarea compoziției, urmată de acoperirea defectului osos (membrană resorbabilă din colagen, membrane de fibrină îmbogățită cu trombocite);
- repoziționarea lamboului mucoperiostal, cu suturarea etanșă a plăgii.

Folosirea materialelor osoase sau a substituenților de os se bazează pe conceptul conform căruia astfel de materiale duc la formarea de os nou, prin intermediul unuia dintre următoarele mecanisme: osteogeneză, osteoinducție (proprietatea materialului osos de a activa țesuturile învecinate, acționând asupra lor prin factorul de semnalizare, care stimulează activitatea osteoclastelor și formarea de os nou) și osteoconducție (proprietatea materialului osos de a servi drept o matriță pentru formarea de os nou) [311, 258]. În acest aspect, prezintă interes procesele de osteoresorbție osoasă la pacienții supuși intervenției de elevare a planșeului sinuzal.

În tabelul 5.6 sunt redate datele referitoare la caracteristica ofertei osoase la pacienții cu edentații supuși intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal. Cea mai evidentă deosebire se atestă la compararea proceselor de resorbție osoasă peste 6 luni după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal: în compoziția cu BioR[®], indicele de resorbție era de $0,92 \pm 0,3$ mm, iar în aplicarea compoziției fără BioR[®] – $2,38 \pm 0,3$ mm. Resorbția medie lunară în prima variantă este de 0,15 mm, în a doua variantă – 0,39 mm. În comparație, resorbția în primele 6 luni după extracția dinților a apofizei alveolare a maxilarului superior este de 3-4 mm, ceea ce constituie în medie 0,5-0,6 mm pe lună [141].

În ambele grupe studiate (cu și fără adaos de BioR[®] în structura compoziției), densitatea osului se încadra în biotipul osos D3 (densitate între 350 și 850 HU), ceea ce este caracteristic pentru maxilarul superior, în 50% cazuri [206]. În medie, densitatea osului până la intervenție la pacienții cu aplicarea compoziției cu BioR[®] constituie $640,4 \pm 2,8$ HU, iar în grupul de pacienți cu aplicarea compoziției fără BioR[®] – $645,8 \pm 2,9$ HU.

Osul dens, compact reprezintă un suport bun pentru implanturi, de asemenea realizează un contact sporit între celulele osoase cu suprafața implantului, astfel facilitând procesul de osteointegrare și de transmitere a încărcării de la implant spre os, comparativ cu stratul spongios, care e problematic, deoarece nu este un suport suficient [206]. Pe baza densității osoase se poate modela, matematic, valoarea încărcării optime în sistemul lucrare protetică-implant-os [206].

Lățimea osului alveolar nu se deosebea statistic semnificativ în ambele grupuri studiate (cu și fără adaos de BioR[®] în structura compoziției), (tabelul 5.6). De menționat că, în cazul edentației totale a maxilarului superior, gingia îngroșată poate crea iluzia prezenței unui os dens și a condițiilor optime pentru implantare. Însă la îndepărtarea lamboului, se observă că apofiza

alveolară are o formă de muchie de cuțit, cu zone irregulare de resorbție, ce complică realizarea implantării și o face uneori imposibilă fără realizarea unei reconstrucții. Rezultate similare au fost descrise și în literatură [319].

Tabelul 5.6. Caracteristica ofertei osoase la pacienții cu edentații supuși intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, în funcție de aplicarea diferitor compoziții

Nr.	Indicii	Sinus lifting	
		Compoziție cu BioR [®] (os autogen/Bio-Oss/PRF/BioR [®]) (n = 54)	Compoziție fără BioR [®] (os autogen/PRF) (n = 40)
1	Înălțimea osului până la intervenție (mm)	5,64 ± 0,19	5,69 ± 0,20
2	Înălțimea osului îndată după intervenție (mm)	15,20 ± 0,36	14,89 ± 0,32
3	Δ_{1-2}	9,56 ± 0,21	9,2 ± 0,24
4	P_{1-2}	<0,001	<0,001
5	Înălțimea osului la 6 luni după intervenție (mm)	14,28 ± 0,24	12,51 ± 0,28
6	Δ_{1-5}	8,64 ± 0,28	6,81 ± 0,25
7	P_{1-5}	<0,001	<0,001
8	Procesul de resorbție osoasă, Δ_{2-5}	0,92 ± 0,3	2,38 ± 0,3
9	P_{2-5}	<0,05	<0,001
10	Lățimea osului alveolar (mm)	5,52 ± 0,23	5,32 ± 0,26

Aplicarea compoziției brevetate [3] a facilitat procesul de osteointegrare a implanturilor endosoase, apreciat clinic și paraclinic la finele perioadei de osteointegrare.

După cum se vede în tabelul 5.7, complicațiile apărute în urma intervenției de elevare a planșeului sinuzal nu sunt frecvente, cu tendințe de apariție mai rară la pacienții cărora li s-a aplicat compoziția materialelor de grefare cu adaos de BioR[®].

Tabel 5.7. Complicațiile intraoperatorii, postoperatorii imediate și tardive la pacienții cu edentație, sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, cu inserarea imediată a implanturilor

<i>Complicații</i>	<i>Sinus lifting</i>	
	<i>Compoziție cu includerea BioR®-ului (n = 72)</i>	<i>Compoziție fără includerea BioR®-ului (n = 230)</i>
Hemoragii intraoperatorii din țesuturi moi	8,3%	10,0%
Perforația membranei Schneider	11,1%	13,0%
Hemoragii postoperatorii imediate	22,2%	25,2%
Echimoze ale țesuturilor moi	4,2%	6,1%
Hemoragii nazale	20,8%	26,0%
Traumatizarea osului alveolar restant	4,2%	4,3%
Traumatizarea dinților vecini	2,8%	1,3%
Dehiscentța plăgii	1,4%	2,2%
Acutizarea sinuzitei cronice	4,2%	8,3%
Sinuzită purulentă	1,4%	2,6%
Sinuzită seroasă primară	5,6%	8,3%
Instabilitatea primară a implantului	1,4%	3,0%
Periimplantite	12,5%	15,2%
Expunerea implantului	1,4%	3,0%
Migrarea grefei osoase	5,6%	6,5%
Pierderea implantului	1,39%	1,74%
Durere cronică în zona operatorie	6,9%	10,0%

Complicațiile, după frecvența lor, pot fi divizate în trei grupe:

- *episodice* (frecvența de apariție până la 5%) – traumatizarea dinților vecini, dehiscenta plăgii, sinuzita purulentă, instabilitatea primară a implantului, expunerea (descoperirea) implantului, pierderea implantului;
- *rare* (frecvența de apariție 5-10%) – hemoragii intraoperatorii, echimoze ale țesuturilor moi, acutizarea sinuzitei cronice, sinuzita seroasă primară, pierderea (migrarea) grefei osoase, dureri cronice în zona operatorie;
- *relativ frecvente* (frecvența de apariție mai mare de 10%) – hemoragii postoperatorii imediate, hemoragii nazale, periimplantite și perforația membranei Schneider.

Deci, cele mai frecvente complicații ale intervenției de elevare a planșeului sinuzal sunt hemoragiile și periimplantitele.

Analiza datelor din literatură privind intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal a demonstrat că, în fiecare al cincilea caz, la decolarea și elevarea membranei Schneider apar complicații sub formă de perforații [57]. În unele publicații se indică apariția perforațiilor în 30-35% din cazuri [171, 330]. Conform datelor lui A.B. Архипов, perforarea membranei sinuzale apare în 35-40% cazuri la realizarea intervenției tradiționale de elevare a planșeului sinuzal [313].

Pentru o viziune integrală asupra complicațiilor, am efectuat analiza corelațiilor (R_{xy}), ce reflectă gradul de interacțiune a lor, însă aceste corelații statistice nu pot răspunde la întrebarea cauză-efect. Aprecierea interacțiunii reale a complicațiilor se bazează pe cunoașterea etiologiei și patogeniei, manifestărilor clinice, iar aplicarea analizei corelațiilor statistice poate numai să confirme cantitativ gradul de interacțiune a complicațiilor studiate.

După cum vedem în figura 5.10, perforarea membranei Schneider prezintă corelații directe cu sinuzitele seroase și purulente, ceea ce este evident în condițiile distrugerii barierei morfofiziologice, prezentate de membrana Schneider. Important este că corelările sunt destul de mari și acest fapt atenționează la aplicarea măsurilor profilactice în cazul perforării membranei, pentru a preveni apariția sinuzitelor.

În investigațiile noastre am constatat că perforația membranei sinuzale apare foarte rar la pacienții cu sinuzite cronice latente, dar fără focare odontogene pronunțate. Acest fenomen se poate explica prin prezența proceselor hiperplastice în mucoasa membranei, în urma cărora are loc îngroșarea acesteia, cu decolare mai ușoară.

Perforația membranei corelează statistic concludent și cu migrarea grefei osoase. Se pot presupune mai multe mecanisme ale acestei complicații.

Pe de o parte, se distruge membrana, cu compromiterea integrității barierelor; pe de altă parte, posibil că sunt afectate procesele de osteoregenerare și osteointegrare legate de activitatea

membranei Schneider, care contribuie – de rând cu alte mecanisme – la pierderea grefei osoase. După cum s-a menționat, cercetările experimentale moderne au constatat că membrana Schneider este o structură cu potențial osteogen important [184, 218, 273].

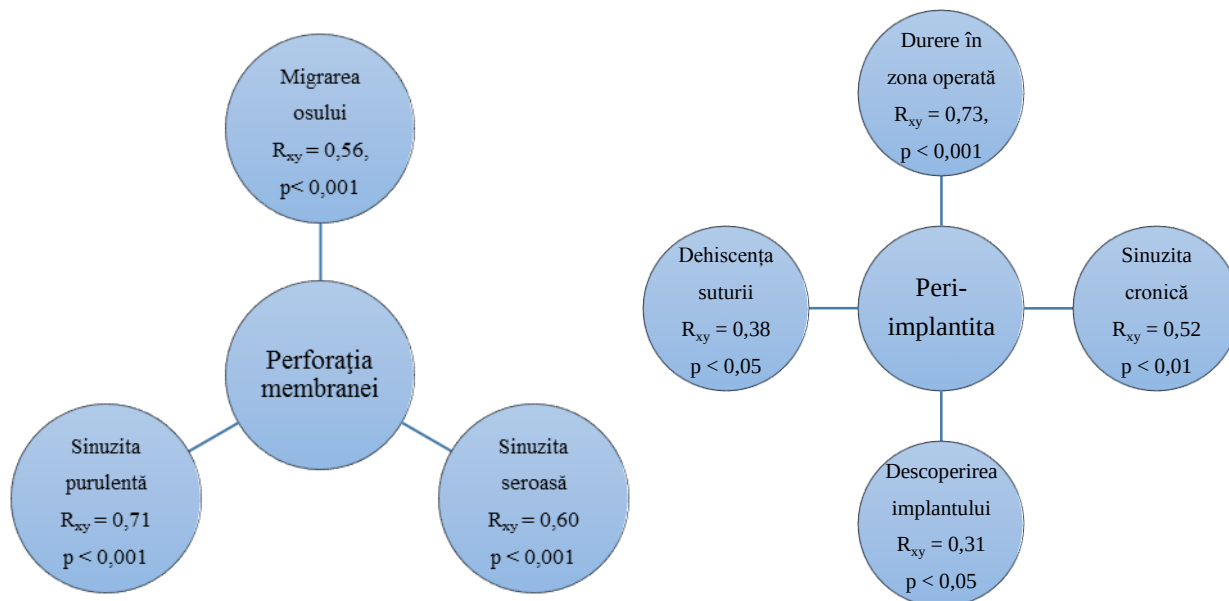


Fig. 5.10. Corelațiile complicațiilor după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal, cu inserarea imediată a implanturilor

Periimplantita ocupă un loc important în structura complicațiilor, deoarece influențează direct stabilitatea implanturilor și duce la apariția altor complicații severe. Cele mai strânse corelații cu periimplantita o are durerea cronică în zona operată ($R_{xy} = 0,73$, $p < 0,001$) și sinuzita cronică ($R_{xy} = 0,52$, $p < 0,01$).

Corelații mai slabe, însă statistic veridice, s-au constatat între periimplantite cu expunerea implantului și cu dehiscentța plăgii.

Existența durerii cronice în zona operată necesită un diagnostic mai profund, pentru a exclude periimplantita la diferite etape de evoluție. La fel, în cazurile de durere cronică, se va atrage atenție la posibila apariție sau acutizare a sinuzitelor seroase și purulente, uneori cu o evoluție lentă și manifestări clinice minimale.

Corelații statistic concludente s-au depistat între durere (apreciată conform scalei SVA) și sinuzita seroasă ($R_{xy} = 0,53$, $p < 0,01$), durere și sinuzita purulentă ($R_{xy} = 0,71$, $p < 0,001$), durere și acutizarea sinuzitei cronice ($R_{xy} = 0,68$, $p < 0,001$). Analiza complicațiilor a evidențiat că BioR®-ul diminuea complicațiile intra- și postoperatorii.

Un compartiment aparte l-a constituit analiza valorilor indicelui miocardului (IM), la pacienții cu edentație supuși intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal (Tab. 5.8).

Tabel 5.8. Valorile Indicelui Miocardului, la pacienții cu edentație, sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal

Perioada de investigație	Sinus lifting	
	Compoziție cu BioR [®] (os autogen/Bio-Oss/PRF) (n = 34)	Compoziție fără BioR [®] (os autogen/PRF) (n = 30)
Înainte de sinus lifting	45,8 ± 4,82	42,0 ± 3,96
Peste 6 luni după sinus lifting	32,6 ± 3,83*	31,0 ± 3,09*

Notă: diferențe statistic concludente: înainte și după sinus lifting: * p<0,05.

Din numărul de 102 pacienți cu edentație, la 64 indicele miocardului a fost mai mare de 15%, ceea ce constituie 62,7% cazuri. Deci, pacienții cu parodontită cronică generalizată, în comparație cu cei edentați, aveau o frecvență mai mare a manifestării IM (85%). În grupul de pacienți cu indicele miocardului mai mare de 15 se observă diferențe esențiale: la pacienții cu edentație, IM este în medie de $43,9 \pm 4,4$, iar la cei cu parodontită cronică generalizată – $25,6 \pm 3,8$. Astfel, se poate constata că, în parodontita cronică generalizată, indicele miocardului este mai mic, însă se manifestă mai frecvent, iar în edentație acesta este mai mare, dar se manifestă cu o frecvență mai mică.

În ambele grupuri de pacienți (cu și fără includerea BioR[®]-ului), modificările indicelui miocardului, peste 6 luni după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal, se diminuează statistic concludent ($p < 0,05$), ceea ce demonstrează că reflexele trigeminocardice și dentocardice se manifestă într-un diapazon patologic mai îngust. Investigațiile realizate și rezultatele obținute nu permit aprecierea mecanismelor fiziopatologice care stau la baza acestor fenomene, însă, cu siguranță că mulți factori influențau aceste procese (traumă chirurgicală, procesele de regenerare tisulară, aferența de la zonele periimplantare, încărcătura funcțională asupra osului nou-format etc.). În aspectul datelor obținute, prezintă interes informația din literatură conform căreia, la pacienți cu edentație, se manifestă stări de hiperfuncție a sistemului trigeminal, în special la nivelul trunchiului cerebral și talamusului [182]. De notat că, la pacienții cu parodontită cronică generalizată, din contra – se constată o diminuare a stării funcționale a sistemelor trigeminal somatosensor (pacienții cu parodontită cronică generalizată, de regulă, nu prezentau acuze de sindrom algic). Aceste particularități funcționale ale sistemului trigeminal se manifestă în formă de mozaică la pacientul edentat, în special atunci când edentația este rezultatul unei parodontite cronice generalizate. În consecință, la acești pacienți sunt prezenți o multitudine de factori patogeni capabili să provoace dereglări în procesele de interacțiune a sistemului stomatognat cu cordul.

5.4. Reabilitarea ocluziei la pacienții edentați

Tratamentul implanto-protetic include și reabilitarea ocluziei. Conform lui Hobo, termenul *ocluzie ideală* definește existența unor relații intermaxilare compatibile cu sistemul stomatognat, care ar asigura funcționalitatea procesului de masticăție, precum și o estetică bună, fără a cauza anomalii fiziologice [159]. În același timp, Klineberg menționează inexistența unui șablon ocluzal ideal, astfel că e necesară o abordare individuală pentru fiecare pacient, prin corelarea parametrilor ocluzali, ce reduc stresurile verticale și orizontale, evitând forțele laterale în timpul excursiilor excentrice, ceea ce asigură o intercuspidare maximă în relația centrică [178].

Până în prezent au fost elaborate mai multe concepte ocluzale: ocluzia organică, ocluzia funcțională, ocluzia bilateral echilibrată, ocluzia miocentrică etc. [178]. În practica noastră și în investigațiile științifice aplicăm conceptul contemporan *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominantă canină* [268].

Tratamentul complex, direcționat, personalizat al pacienților cu edentații parțiale sau totale au fost realizate prin metodele *conformativă*, *reorganizată*, în comparație cu metoda *convențională*.

Metoda de tratament *conformativă* prevede păstrarea poziției de intercuspidare maximă existentă, fiind și poziție terapeutică în reabilitarea ocluzală.

La pacienții cu edentații parțiale tratați prin metoda *conformativă* s-au depistat semne ușoare ale disfuncțiilor temporomandibulare, manifestate prin uzuri nesemnificative ale elementelor de morfologie ocluzală, evidențiate în rezultatul examenului clinic-instrumental și paraclinic (ortopantomografie, tomografie computerizată, modele de studiu montate în articulatorul adaptabil, conform datelor înregistrate prin intermediul arcului facial anatomic). Modelarea de diagnostic în ceară a șablonului de ghidare se efectua respectând valorile parametrilor ocluzali medii, calculate în corelare cu valorile parametrilor mandibulocranieni medii și planul axei orbitale, înregistrate prin intermediul arcului anatomic facial.

Metoda de tratament al disfuncțiilor temporomandibulare elaborată, brevetată și implementată de noi [10] prevede terapia disfuncțiilor cu utilizarea gutierelor ocluzale.

Metoda de tratament *reorganizată* prevede obținerea unei noi poziții de intercuspidare maximă, ce ar coincide cu poziția de referință a mandibulei. Reorganizarea valorilor parametrilor ocluzali, în corelație cu valorile celor mandibulocranieni, modifică schemele ocluzale existente. Metoda dată trebuie să fie aplicată atât pacienților cu semne și/sau simptome de disfuncție temporomandibulară, cât și celor fără prezența acestora.

Metoda de tratament *convențională* (lotul de control) prevedea înregistrarea relațiilor intermaxilare, fără utilizarea arcurilor faciale și montarea modelelor de studiu/de lucru în

simulatoare (ocluzoare) simple, unde nu pot fi redate valorile parametrilor traiectoriilor condiliene și sunt obținute cu aproximație valorile parametrilor ocluzali.

La pacienții reabilitați prin metoda *reorganizată* s-a obținut calitatea contactelor ocluzale statice de 4 ori mai frecvent ($RR = 3,88$, $\hat{I}I_{95}: 2,529-5,937$, $p < 0,001$), în comparație cu pacienții reabilitați prin metoda *conformativă* (tabelul 5.9).

Tabelul 5.9. Indicatorii eficienței reabilitării ocluziei la pacienții cu edentații parțiale sau totale prin metoda *reorganizată*, comparativ cu metoda *conformativă*

<i>Caracteristica</i>	<i>Metoda conformativă</i>	<i>Metoda reorganizată</i>	<i>RR</i>	<i>$\hat{I}I_{95}, p$</i>
Calitatea contactelor ocluzale statice	16	62	3,88	2,529-5,937 <0,001
Calitatea contactelor ocluzale funcționale (protruzia/retruzia)	36	63	1,75	1,407-2,177 <0,05
Calitatea contactelor ocluzale funcționale (laterotruzie)	32	63	1,97	1,538-2,520 <0,01
Coraportul <i>overjet/overbite</i>	43	63	1,47	1,231-1,744 <0,05
Cefalometria dimensiunii verticale de ocluzie	7	62	8,87	4,401-17,861 <0,001
Unghiul format între planul ocluzal și panta tuberculului articular	6	59	9,83	4,576-21,133 <0,001
Gradul de adâncime a curbei Spee	4	61	15,25	5,895-39,449 <0,001

În lotul pacienților tratați prin metoda *reorganizată*, calitatea contactelor ocluzale funcționale (protruzia/retruzia) a fost de aproximativ 2 ori mai benefică, decât la pacienții din lotul cu metoda *conformativă* ($RR = 1,75$, $\hat{I}I_{95}: 1,407-2,177$, $p < 0,05$).

Prin metoda *reorganizată*, la pacienții cu edentații parțiale sau totale, s-a obținut o calitate a contactelor ocluzale funcționale de 2 ori mai eficientă (laterotruzie) ($RR = 1,97$, $\hat{I}I_{95}: 1,538-2,520$, $p < 0,01$).

Rezultate mai bune de reabilitare s-au obținut prin metoda *reorganizată*, comparativ cu metoda *conformativă* în privința coraportului *overjet/overbite* (RR = 1,47, $\hat{I}I_{95}$: 1,231-1,744, $p < 0,05$).

Un rezultat semnificativ (RR = 8,87, $\hat{I}I_{95}$: 4,401-17,871, $p < 0,001$) s-a obținut în lotul pacienților reabilitați prin metoda *reorganizată*, în reevaluarea cefalometrică a dimensiunii verticale de ocluzie, comparativ cu metoda *conformativă*.

Corelarea indicilor unghiului format între planul ocluzal și panta tuberculului articular a fost de 10 ori mai frecventă la aplicarea metodei *reorganizate* (RR = 9,83, $\hat{I}I_{95}$: 4,576-21,133, $p < 0,001$), în comparație cu pacienți reabilitați prin metoda *conformativă*. Corelarea indicilor gradului de adâncime a curbei Spee a fost de 15 ori mai frecventă în lotul pacienților tratați prin metoda *reorganizată* (RR = 15,25, $\hat{I}I_{95}$: 5,895-39,449, $p < 0,001$).

Comparând rezultatele tratamentului prin metodele analizate mai sus, s-a observat că calitatea contactelor ocluzale statice la pacienții reabilitați prin metoda *reorganizată* este de aproximativ de 9 ori mai eficientă, în comparație cu metoda *convențională* (RR = 8,86, $\hat{I}I_{95}$: 4,396-17,845, $p < 0,001$) și de 2 ori mai eficientă (RR = 2,29, $\hat{I}I_{95}$: 1,009-5,178, $p < 0,01$) prin metoda *conformativă*, în comparație cu metoda *convențională*.

În continuare expunem rezultatele analizei statistice a componentelor de bază ce reflectă procesul și eficiența reabilitării ocluziei la pacienții cu edentație parțială sau totală:

- calitatea contactelor ocluzale statice;
- calitatea contactelor ocluzale funcționale (protruzia/retruzia);
- calitatea contactelor ocluzale funcționale (laterotruzie);
- reabilitarea coraportului *overjet/overbite*;
- reevaluarea cefalometrică a dimensiunii verticale de ocluzie;
- corelarea unghiului format între planul ocluzal și panta tuberculului articular, ce influențează relieful ocluzal;
- corelarea gradului de adâncime a curbei Spee.

Calitatea contactelor ocluzale statice obținute prin metodele *conformativă* și *reorganizată* versus *convențională* este redată prin figurile 5.11 și 5.12.

<i>conformativă</i>			<i>reorganizată</i>			<i>convențională</i>
Abs.	RR, $\hat{I}I_{95}$	p	Abs.	RR, $\hat{I}I_{95}$	p	Abs.
16	2,29 1,009-5,178	<0,01	62	8,86 4,396-17,845	<0,001	7

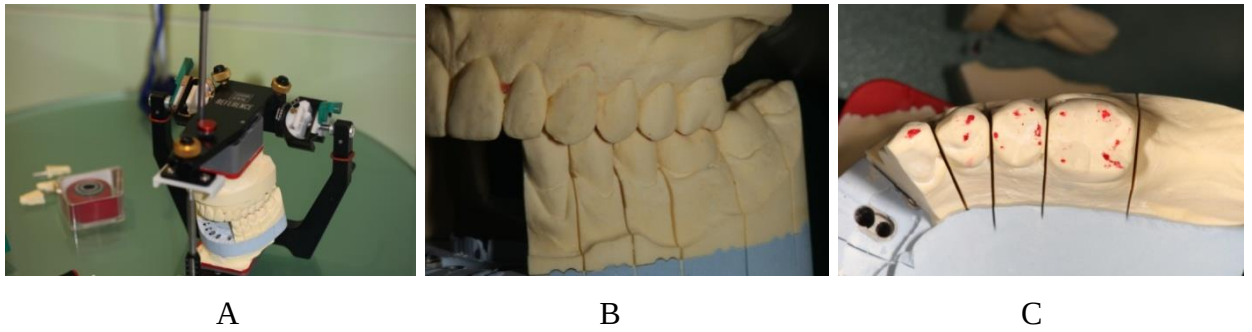


Fig. 5.11. Articulatorul adaptabil *Reference* (A), ocluzia statică (B, C)

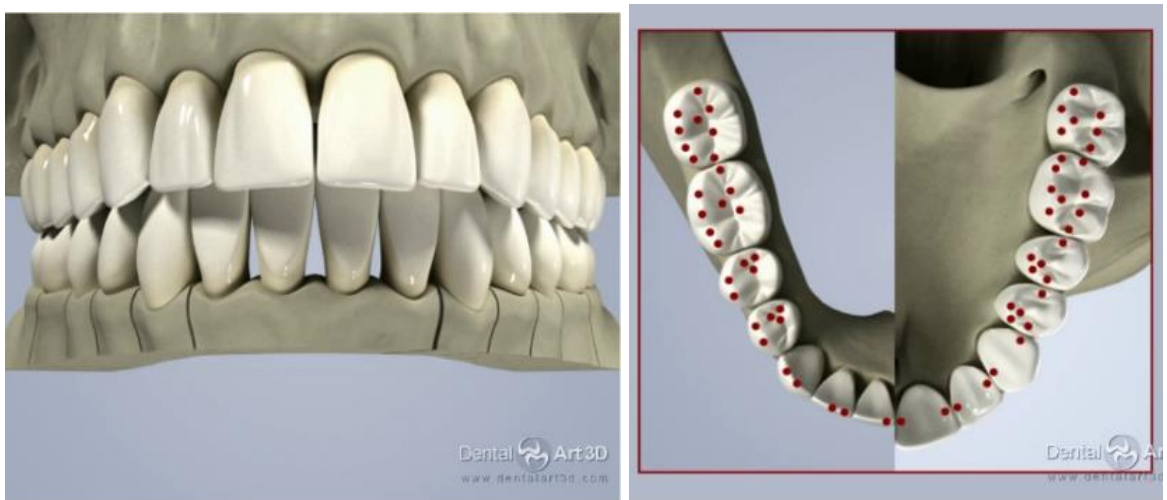


Fig. 5.12. Contactele ocluzale: statice

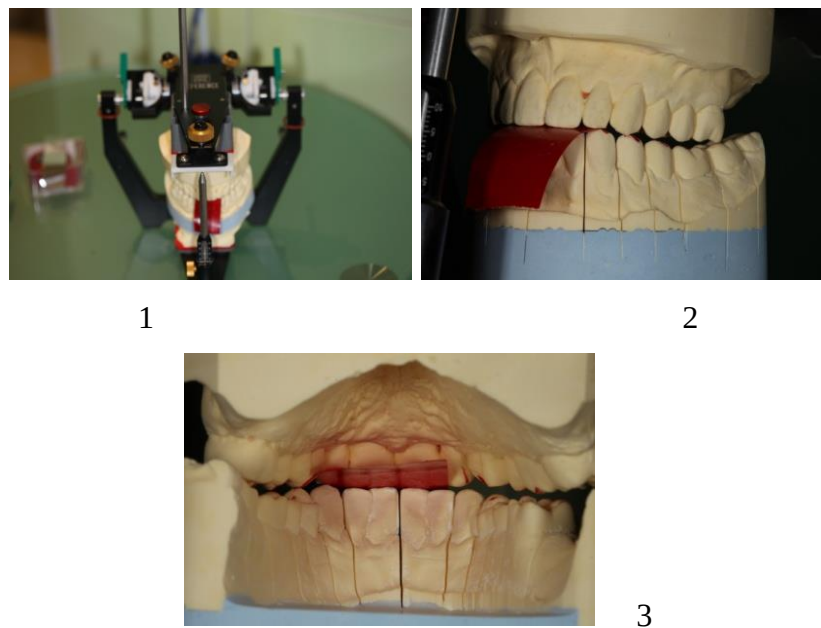


Fig. 5.13. Realizarea mișcărilor-limită protruzive ale mandibulei prin intermediul articulatorului adaptabil *Reference* (1). Verificarea calității contactelor și traiectoriilor ocluzale funcționale în protruzie, din normă frontală (2) și din normă posterioară (3)

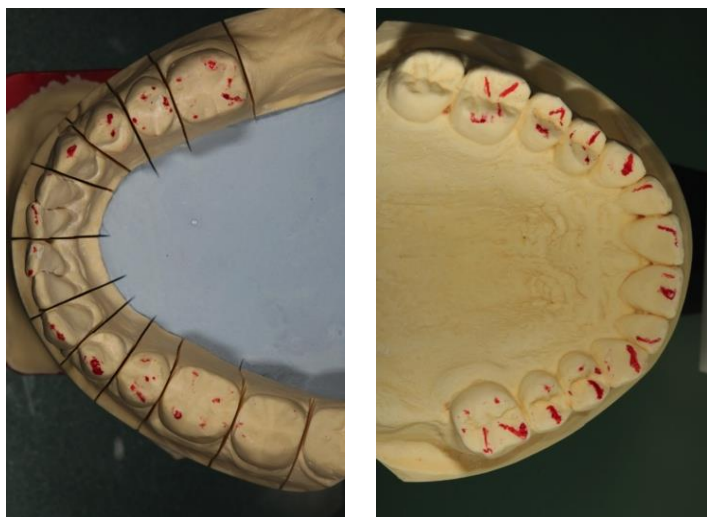


Fig. 5.14. Constatarea calității contactelor și traiectoriilor ocluzale funcționale ale arcadelor dentare pe modelele de studiu

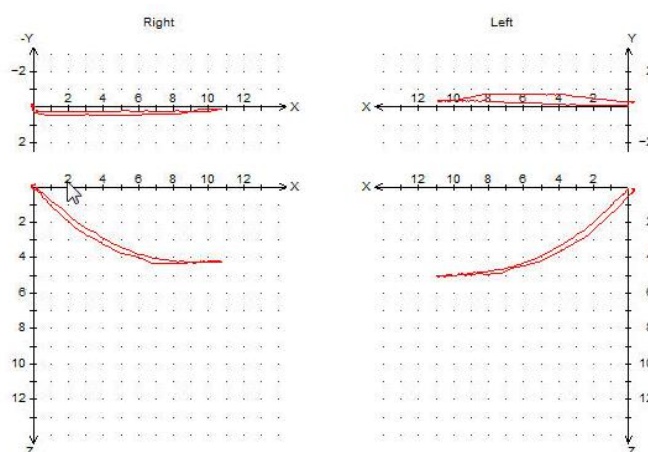
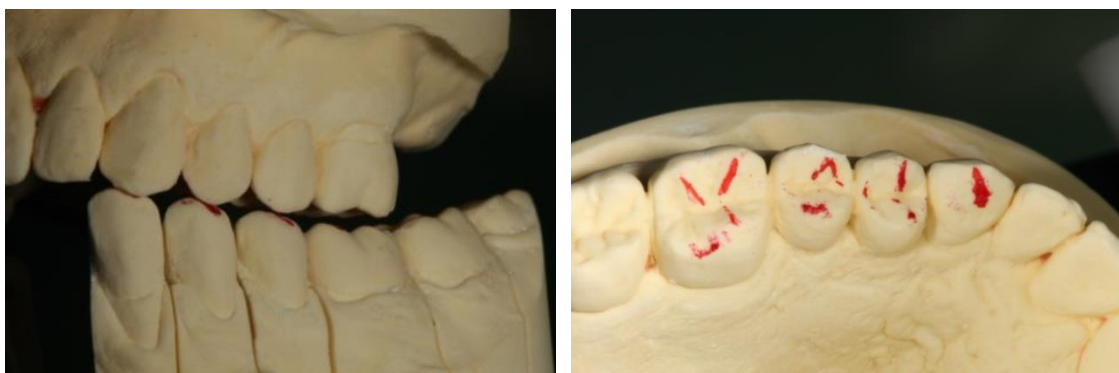


Fig. 5.15. Protruzia/retruzia. Înregistrările grafice prin condilografie *Cadiax* ale traseelor excursiilor condiliene



A

B

Fig. 5.16. Verificarea calității contactelor și traiectoriilor ocluzale funcționale la nivelul caninilor din partea stânga în laterotruzie (A), unde cuspidul dintelui 33 alunecă pe suprafața palatinală a dintelui 23, producând dezocluzia molarilor și premolarilor. Constatarea calității contactelor și traiectoriilor ocluzale funcționale ale dinților (B)

Calitatea contactelor ocluzale funcționale (protruzia/retruzia) obținute prin metodele *conformativă* și *reorganizată* versus cea *convențională* (figurile 5.13, 5.14, 5.15):

<i>conformativă</i>			<i>reorganizată</i>			<i>convențională</i>
Abs.	RR, Î ₉₅	p	Abs.	RR, Î ₉₅	p	Abs.
36	36,0 5,088-264,699	<0,001	63	63,0 9,010-440,526	<0,001	1

Calitatea contactelor ocluzale funcționale (laterotruzie) obținute prin metodele *conformativă* și *reorganizată* versus cea *convențională* (figura 5.16):

<i>conformativă</i>			<i>reorganizată</i>			<i>convențională</i>
Abs.	RR, Î ₉₅	p	Abs.	RR, Î ₉₅	p	Abs.
32	16,0 4,002-63,975	<0,001	63	31,5 8,049-123,275	<0,001	2

Reabilitarea coraportului *overjet/overbite* în metodele *conformativă* și *reorganizată* versus cea *convențională* (figura 5.17):

<i>conformativă</i>			<i>reorganizată</i>			<i>convențională</i>
Abs.	RR, Î ₉₅	p	Abs.	RR, Î ₉₅	p	Abs.
43	43,0 6,105-308,874	<0,001	63	63,0 9,010-440,526	<0,001	1



Fig. 5.17. Reabilitarea coraportului *overjet/overbite*. Dinții frontali în angrenare, până la reabilitare (A); aspectul modelelor de diagnostic demontabile, din norma vestibulară, în intercuspidare (B, C); aspectul angrenării în poziția de intercuspidare maximă a dinților frontali, după reabilitarea sistemului stomatognat (D)

Reevaluarea cefalometrică a dimensiunii verticale de ocluzie în metodele *conformativă* și *reorganizată* versus cea *convențională* (figura 5.18):

	<i>conformativă</i>				<i>reorganizată</i>				<i>convențională</i>		
Abs.	RR, Î ₉₅	p		Abs.	RR, Î ₉₅	p		Abs.			
	3,5				31,0						
7	0,756-16,209	>0,05		62	7,918-121,632	<0,001		2			

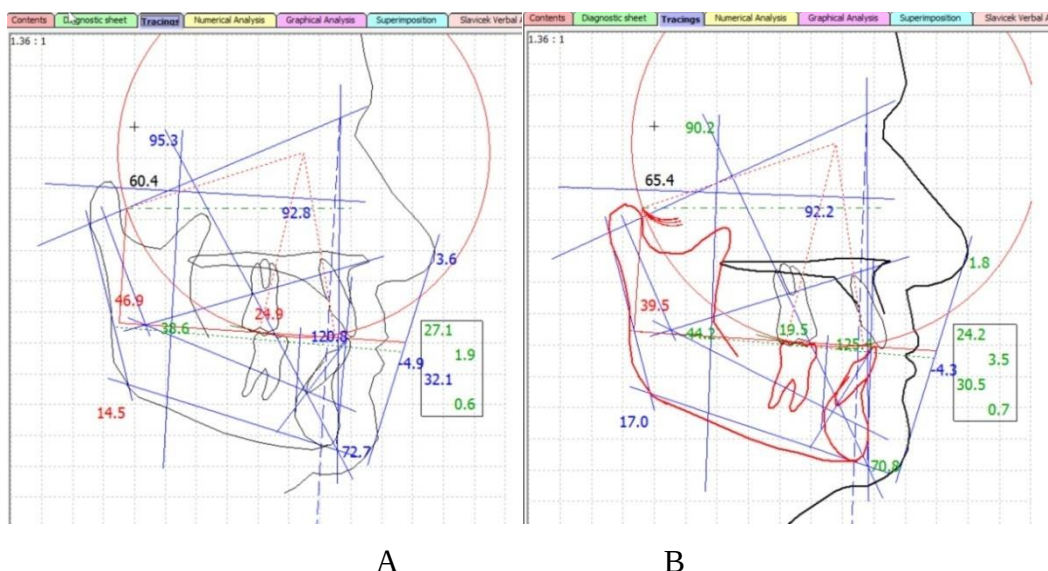


Fig. 5.18. Analiza comparativă a valorilor cefalometriei
(A – până la tratament, B – după tratament)

Corelarea unghiului format între planul ocluzal și panta tuberculului articular ce influențează relieful ocluzal în metodele *conformativă* și *reorganizată* versus cea *convențională* (figura 5.19.):

	<i>conformativă</i>				<i>reorganizată</i>				<i>convențională</i>		
Abs.	RR, Î ₉₅	p		Abs.	RR, Î ₉₅	p		Abs.			
	6,0				59,0						
6	0,743-48,435	>0,05		59	8,429-412,947	<0,001		1			

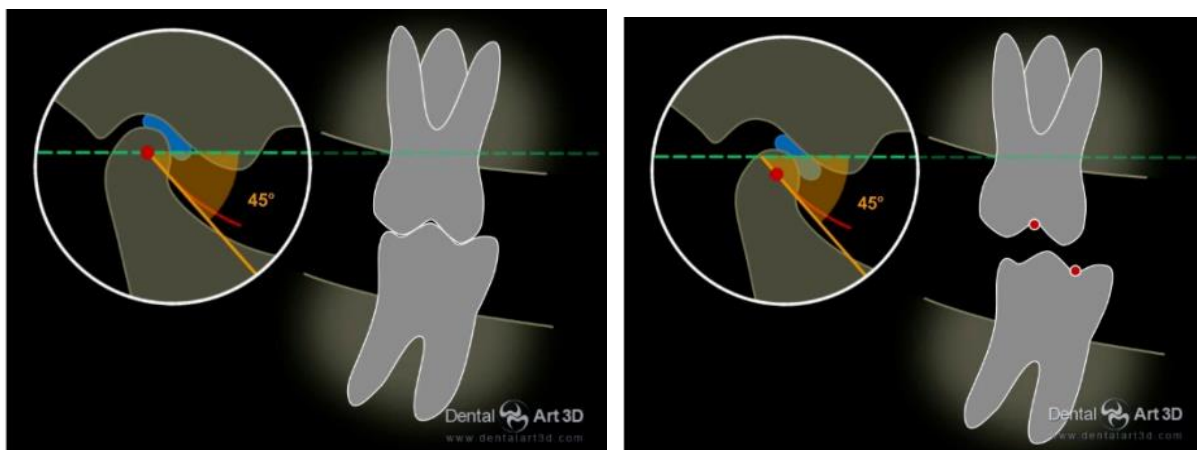


Fig. 5.19. Determinarea unghiului dezocluziei cuspidiene

Corelarea gradului de adâncime a curbei Spee în metodele *conformativă* și *reorganizată* versus cea *convențională* (figura 5.20.):

<i>conformativă</i>			<i>reorganizată</i>			<i>convențională</i>
Abs.	RR, Î ₉₅	p	Abs.	RR, Î ₉₅	p	Abs.
4	4,0 0,460-34,815	>0,05	61	61,0 8,719-426,763	<0,001	1

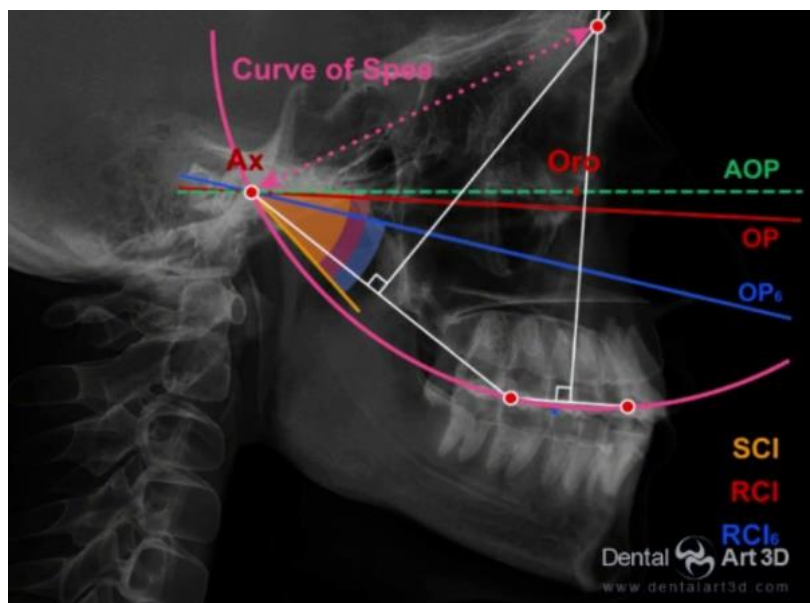


Fig. 5.20. Corelarea parametrilor ocluzali cu parametrii mandibulocranieni (curba lui Spee)

Reieșind din conceptul elaborat, prezintă interes teoretic și practic influența metodelor de reabilitare a ocluziei nu doar asupra indicilor ocluzali și mandibulocranieni, dar și asupra dereglărilor ischemice preclinice în miocard (tabelul 5.10).

Tabelul 5.10. Valorile indicelui miocardului sub influența diferitor metode de corecție a ocluziei, în perioada postoperatorie (6 luni după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal)

<i>Perioada de investigație</i>	<i>Metode de corecție a ocluziei</i>		
	<i>Convențională</i> (n = 15)	<i>Conformativă</i> (n = 21)	<i>Reorganizată</i> (n = 28)
Înainte de corecție	37,6 ± 3,84	45,2 ± 3,42	38,6 ± 3,22
Peste 30 zile după corecție	29,3 ± 1,26*	30,7 ± 2,81**	24,3 ± 2,44***

Notă: diferențe statistic concludente înainte și după corecția ocluziei: * - p<0,05; ** - p<0,01; *** - p<0,001.

După cum se vede în tabelul 5.10, toate metodele de reabilitare a ocluziei au redus statistic veridic dereglările ischemice preclinice în miocard, cu o influență mai puternică ($p < 0,001$) la aplicarea metodei *reorganizate*. Aceste rezultate se află în corelație și cu rezultatele benefice de restabilire a indicilor funcționali ocluzali și mandibulocranieni, sub influența metodei *reorganizate*.

În figura 5.21 este prezentat un exemplu al tabloului *ECG dispersion mapping* la un pacient în procesul tratamentului edentației și reabilitării ocluziei.

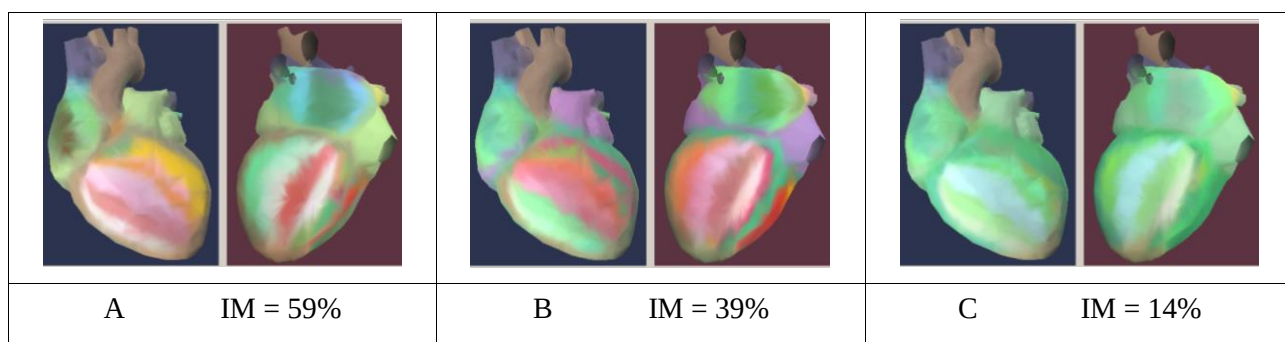


Fig. 5.21. Valorile indicelui miocardului la pacientul F., 52 ani, înainte de intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal (A); peste 6 luni după intervenția chirurgicală (B) și peste o lună după reabilitarea ocluzală (C)

Înainte intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, în caz de edentație, sunt prezente dereglări ischemice preclinice importante în miocard. Aceste rezultate confirmă datele din literatură referitor la riscul mare al pacienților edentați de a dobândi o maladie cardiacă coronariană [162], mai mult decât atât, pierderea dinților sporește cu mult riscul infarctului miocardic [56]. În afară de aceasta, înainte de intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal, pacienții au semne de atrofie osoasă, iar datele din literatură demonstrează că în aceste condiții apar mai frecvent dereglările cardiace [128].

După cum se vede în exemplul prezentat în figura 5.21, peste 6 luni după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal are loc o ameliorare a indicelui miocardului, însă fără normalizarea lui (IM la persoane sănătoase nu depășește 15%).

Posibil, procesele de osteoregenerare și osteointegrare în zona operată, de rând cu aferența de la implanturile inserate, creează condiții noi de manifestare al reflexelor trigeminocardiac și dentocardiac.

S-a demonstrat că aceste reflexe duc la apariția dereglărilor cardiace, de ritm și a hipotoniei arteriale [63]. La pacientul prezentat în figura 5.21, după reabilitarea ocluzală, s-a determinat în continuare diminuarea dereglărilor ischemice preclinice în miocard, cu normalizarea indicelui miocardului.

Tabelul 5.11. Frecvența de manifestare a dereglărilor subiective la pacienți după reabilitarea ocluziei prin diferite metode

<i>Dereglări subiective</i>	<i>Metode de reabilitare a ocluziei</i>		
	<i>Convențională</i> (n = 64)	<i>Conformativă</i> (n = 64)	<i>Reorganizată</i> (n = 64)
Probleme cu masticția	1,6%	0	0
Probleme cu dicția	1,6%	0	0
Poziție confortabilă/ neconfortabilă la închiderea maxilarelor	6,3%	1,6%	0*
Sensibilitate mărită a dintelui	4,7%	3,1%	3,1%
Dureri la deschiderea maximă a gurii	10,9%	3,1%	0**
Zgomote în regiunea articulației temporomandibulare	4,7%	3,1%	1,6
Dureri în regiunea articulației temporomandibulare	6,3%	1,6%	0*
Cefalee	12,5%	7,8%	3,1*
Spasme în regiunea capului, gâtului, faringelui	7,8%	4,7%	1,6
Dereglări minore ale posturii	6,3	3,1%	0*

Notă: diferențe statistic concludente în comparație cu valorile metodei convenționale: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

În concluzie se poate constata că reabilitarea ocluzală influențează procesele ischemice în miocard, fapt care are o importanță mare, în special, atunci când pacientul prezenta diferite dizarmonii ocluzale.

Acest aspect al problemei necesită investigații speciale, mai ales la pacienții cu diferite dereglări cardiace. Experiența noastră demonstrează că cele mai bune rezultate se obțin la reabilitarea ocluziei în baza conceptului ocluzal *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominantă canină*, concept care permite optimizarea tratamentului, cu corelarea parametrilor ocluzali și mandibulocranieni personalizați.

Eficiența reabilitării morfofuncționale a sistemului stomatognat la pacienții cu edentații și dereglări ale ocluziei crește în ordinea aplicării metodelor *convențională–conformativă–reorganizată*.

Pentru aprecierea eficienței reabilitării ocluziei, la aplicarea acestor metode de reabilitare, am analizat *Occlusal Rehabilitation Subjective Test (ORST)*, bazat pe indicele ocluzal, elaborat de Slavicek [268] și recomandat de *Center of Interdisciplinary Dentistry* (Austria), pentru aplicare practică (testul a fost aplicat cu acordul autorului, Slavicek Rudolf, Austria, 5-9 aprilie, 2010). ORST conține 10 întrebări, la care pacientul răspunde, înainte de tratament și după finalizarea acestuia.

Întrebările reflectă diferite aspecte ale activității sistemului stomatognat, starea generală a sănătății, tensionările musculare, durerile locoregionale și generale, dereglările articulației temporomandibulare, dicția, postura.

După cum vedem în tabelul 5.11, frecvența tuturor dereglărilor subiective (conform numărului de întrebări cu răspuns pozitiv) în diferite grupuri studiate se deosebește esențial.

Metoda *convențională* – 100%, (răspuns afirmativ referitor la prezența dereglărilor la toate 10 întrebări), *conformativă* – 80% (răspuns afirmativ referitor la prezența dereglărilor la 8 din 10 întrebări), *reorganizată* – 40% (răspuns afirmativ referitor la prezența dereglărilor la 4 din 10 întrebări).

Analiza dereglărilor subiective a evidențiat o eficiență mai mare a metodei *reorganizate*. Diferențe statistic concludente s-au obținut în grupul pacienților cu metoda *reorganizată*, față de cea *convențională*, pentru următoarele dereglări: determinarea unei poziții mai confortabile la închiderea maxilarelor ($p<0,05$), dureri la deschiderea maximă a gurii ($p<0,01$), dureri în regiunea articulației temporomandibulare ($p<0,05$), cefalee ($p<0,05$), dereglări ale posturii ($p<0,05$).

Așadar, la pacienții cu edentații și dereglări ale ocluziei este prezent un spectru larg de manifestări subiective locoregionale (sistemul stomatognat, regiunea capului și gâtului) și diverse devieri subiective ale posturii.

Metoda *reorganizată*, în comparație cu cea *conformativă* și cea *convențională*, ameliorează starea subiectivă a pacientului, în special (statistic concludent) diminuează senzațiile algice, dereglările de poziționare/închidere a maxilarelor și devierile subiective ale posturii.

5.5. Concluzii la capitolul 5

1. La pacienții cu edentație, în 62,7% cazuri au fost prezente dereglări ischemice preclinice în miocard.
2. Asocierea Bio-Oss-ului cu preparatul BioR® la animale (purcei vietnamezi), în procesul de osteoplastie experimentală a defectelor mandibulare, a favorizat procesele de osteoinducție, osteoconducție și a diminuat procesul de resorbție excesivă osoasă în zonele de osteoplastie.
3. Îndată după intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal crește considerabil grosimea membranei Schneider, cu tendințe exprimate de revenire spre normă în perioada de 6 luni postoperatorii; această dinamică a modificărilor cantitative ale membranei devenea mai exprimată odată cu creșterea densității preoperatorii a osului alveolar.
4. Grosimea membranei Schneider, normală preoperatoriu, crește pronunțat în perioada postintervențională, cu tendințe de restabilire în primele 6 luni; grosimea patologică preoperatorie a membranei nu se modifica esențial sub influența intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal.
5. Restabilirea până la valori normale a grosimii membranei Schneider peste 6 luni postoperatorii se atesta la pacienții cu indici cantitativi normali ai acesteia, în perioada preoperatorie. În primele 6 luni postoperator (intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal), osteoresorbția era de 2 ori mai activă la pacienții cu osteodensitate alveolară inițială mai joasă. Valorile resorbției osoase mai mari erau asociate cu diminuarea mai pronunțată a grosimii patologice a membranei Schneider ($R_{xy} = 0,806$, $p < 0,001$).
6. Asocierea BioR®-ului în structura compoziției pentru elevarea planșeului sinuzal conduce la diminuarea proceselor de resorbție excesivă a osului alveolar în perioada de osteointegrare, la micșorarea complicațiilor inflamatorii (sinuzita, periimplantita etc.), a hemoragiilor intra- și postoperatorii, a durerii în zona operației.
7. În baza conceptului ocluzal *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominantă canină* se obține optimizarea tratamentului pacienților edentați, cu aplicarea principiilor: personalizat direcționat, complex, cu obținerea corelării parametrilor ocluzali și mandibulocranieni. Eficiența reabilitării morfofuncționale a sistemului stomatognat și diminuarea dereglărilor preclinice ischemice în miocard, la pacienții cu edentații și dereglări ale ocluziei, creștea în ordinea aplicării metodelor *convențională-conformativă-reorganizată*.
8. Optimizarea procesului de osteoregenerare și osteointegrare, după intervenția de elevare a planșeului sinuzal, se obține prin aplicarea compoziției elaborate și brevetate, care conține materiale de grefare osoasă autogene și xenogene (Bio-Oss), fibrină îmbogățită cu trombocite (PRF) și extract din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis*.

9. La pacienții cu edentație și dereglări ale ocluziei este prezent un spectru larg de manifestări subiective locoregionale (sistemul stomatognat, regiunea capului și gâtului) și devieri subiective ale posturii. Eficiența reabilitării morfofuncționale a sistemului stomatognat, la acești pacienți, crește în ordinea aplicării metodelor de reabilitare *convențională–conformativă–reorganizată*.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Teoria *focarului infecțios*, promovată în sec. XIX–XX, stipula că focarele de sepsis sunt responsabile de inițierea și progresarea unei varietăți mari de boli inflamatoare [254]. Progresele recente în domeniile clasificării și identificării microorganismelor orale au dus la o înțelegere mai realistă a importanței focarului oral de infecție.

În prezent se studiază profund și multidisciplinar relația dintre afecțiunile parodontale și starea generală de sănătate.

A apărut noțiunea de *medicină parodontală*, care se referă la interrelația multiplă și complexă a afecțiunilor parodontale cu starea generală de sănătate. Unul din postulatele de bază este că infecția parodontală, prezentă ca inflamație cronică, duce la manifestări nocive la nivel sistemic.

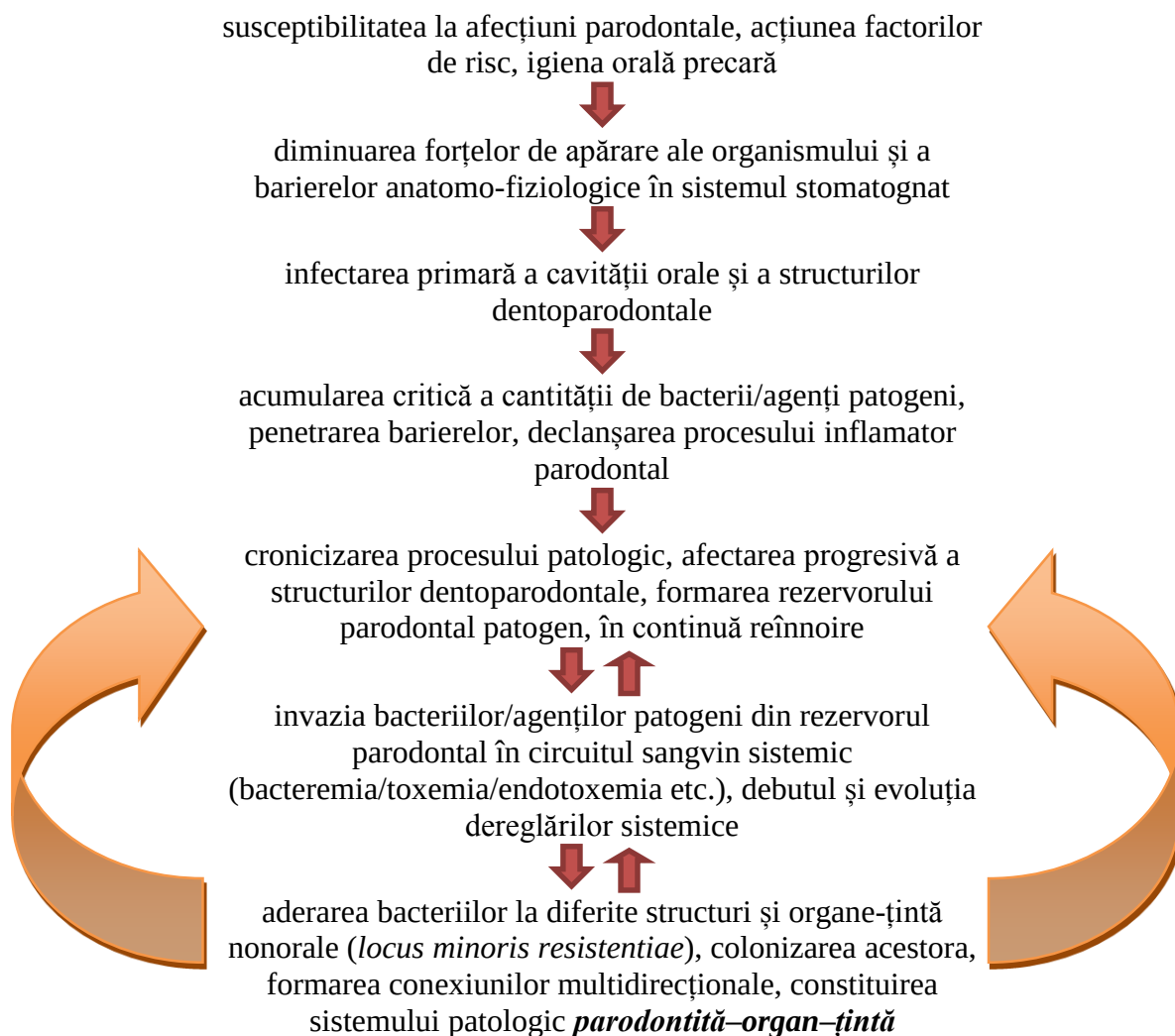
Încă în 1891, W.D. Miller a descris cavitatea orală drept „*focarul de infecție prin care bacteriile și produșii lor pătrund în părțile adiacente ale țesuturilor și organelor corpului*”, [39]. În 1900, Hunter W., folosește termenul de *sepsis oral*, pe care îl consideră drept cauză a unor infecții și maladii (endocardita, meningita etc.).

Mai multe mecanisme sau căi care au fost propuse explică asocierea dintre infecțiile orale și efectele secundare sistemice [100]: răspândirea metastatică a infecției din cavitatea orală, ca rezultat al bacteremiei tranzitorii; efectele toxinelor microbiene orale circulante și inflamația metastatică, cauzată de leziunile imunologice induse de microorganismele orale.

Se evidențiază trei căi de interacțiune a parodontului afectat cu organele nonorale: diseminarea sistemică a bacteriilor (bacteremia); inflamația sistemică (interleukine etc.) și endotoxemia (bacteriile sunt înghițite și, prin efecte nocive asupra tractului digestiv, provoacă endotoxemia) [152]. Parodontita ar putea afecta susceptibilitatea gazdei la maladiile sistemice prin trei căi: prin factorii de risc comuni; prin biofilmul subgingival, ce acționează ca rezervoare de bacterii gram-negative, și prin intermediul parodontului, care acționează ca un rezervor de mediatori inflamatori [112].

Astfel, cavitatea orală reprezintă zona de origine a diseminării organismelor patogene spre structurile și organele la distanță. Un șir de studii epidemiologice au sugestionat că infecția orală, în special parodontita apicală și cea marginală, sunt un factor de risc pentru maladiile sistemice [75]. Reyes L. ș.a. [241] evidențiază câteva căi principale de diseminare sistemică a bacteriilor în parodontita cronică: perturbarea barierelor fizice gingivale; dereglarea mecanismelor de migrare transcelulară; perturbarea proceselor fagocitare. În afecțiunea parodontală, epitelul pungilor subgingivale, ulcerat și inflammat, este vulnerabil față de bacterii și reprezintă o *poartă de intrare*.

În baza analizei datelor din literatură și reieșind din rezultatele investigațiilor proprii, am elaborat un concept referitor la sistemul patologic *parodontită–organ–țintă (cord)*, schema căruia, în linii generale, poate fi prezentată în felul următor:



Se cunoaște că, în parodontita cronică, infecția nu este limitată doar la nivelul gingiilor și structurilor dentoparodontale – infecțiile nonorale, cauzate de patogeni orali, au fost pentru prima dată descrise câteva decenii în urmă și includ, printre altele, endocardita, infecțiile pulmonare, abcesele hepatice și cerebrale [202, 112]. Bacteriile orale diseminate din focarele parodontale pot supraviețui în circuitul sangvin și pot să adere la structurile și organele nonorale – în locul de minimă rezistență (*locus minoris resistentiae*).

Noi am studiat cordul în calitate de organ parodontită–țintă, reieșind din rezultatele preventive obținute și existența multor publicații științifice din ultimii ani, consacrate relațiilor dintre procesul inflamator cronic parodontal și afectarea sistemului cardiovascular, în special a cordului. Actualmente, cele mai multe dovezi referitor la organul-țintă în parodontita cronică sunt legate de cord [75, 139, 193, 221, 250, 292].

Argumentând conceptul *parodontita–organ–țintă (cord)*, în premieră s-au constatat corelații statistic veridice între parodontul afectat și *dereglările ischemice preclinice în miocard*. În literatura modernă și în resursele online specializate, publicații referitor la conexiunile parodontitei cronice cu dereglările preclinice ischemice în miocard nu au fost găsite. Noutatea științifică și importanța practică ale acestor corelații sunt evidente – apare posibilitatea evidențierii fluctuațiilor dereglărilor ischemice preclinice în miocard la persoanele cu parodontită cronică, care au cordul practic sănătos. În acest context, menționăm că la pacienții cu parodontită cronică, în 85% cazuri au fost depistate dereglări ischemice preclinice în miocard, determinate prin metoda *ECG dispersion mapping*.

Mai mult decât atât, modificarea indicelui miocardului are o valoare diagnostică importantă la pacienții cu parodontită cronică, în condițiile de aplicare a probei masticatoare (specificitatea 79,1%, pronosticarea rezultatelor pozitive 69,2%), iar procedura de igienizare orală profesională oferă posibilitatea de a depista procesele latente ischemice în miocard. Așadar, propunem o nouă abordare a procesului de diagnosticare și de optimizare a tratamentului complex al pacienților cu afecțiuni parodontale.

Analizând multiple surse ale literaturii, privind viziunea conceptului propus, putem formula caracteristicile de bază, care confirmă rolul cordului în calitate de organ parodontită-țintă:

- prezența anumitor agenți bacterieni (*T. forsythia*, *T. denticola*, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*) concomitent atât în țesuturile parodontului, cât și în endoteliul vaselor cardiace [86, 121, 189, 190];
- injectarea la animale a *Porphyromonas gingivalis* provoacă apariția miocarditei și a infarctului miocardic [58, 64];
- injectarea la animale a *Porphyromonas gingivalis* provoacă un răspuns procoagulator, care contribuie la apariția efectelor vasculopatice [248];
- existența *mimicrii moleculare* – exacerbară inflamației, cu progresarea plăcii aterosclerotice în baza mecanismelor imune, sub influența produselor bacteriene [294];
- bacteremia la pacienții cu parodontită cronică provoacă îngroșarea valvelor cardiace [125];
- accelerarea proceselor de aterogeneză sub influența patogenilor parodontali [99, 147];
- prezența factorilor de risc comuni pentru parodontita cronică și maladiile cardiovasculare (fumatul, stresul etc.);
- asocierea frecventă a parodontitei cronice cu diferite afecțiuni cardiace (stenocardie, miocardită, ateroscleroză etc.) [190, 192, 193, 262]; bacteriile parodontale destabilizează plăcile aterosclerotice, pătrund în endoteliu și în miocitele vasculare [77];

- existența unor factori toxici comuni în parodontita cronică și în bolile cardiovasculare [145, 256, 294];
- acutizarea concomitentă a inflamației parodontului și a miocardului, la injectarea anumitor factori proinflamatori [221, 249];
- diminuarea suportului dentoparodontal (fiecare pierdere osoasă cu 20% este asociată cu creșterea incidenței maladiilor cardiovasculare cu 40%) [72];
- diminuarea gravității manifestărilor patologice ale parodontitei cronice, concomitent cu diminuarea dereglărilor morfofuncționale în sistemul cardiovascular, sub influența tratamentului [76, 129];
- existența predisponibilității genetice comune pentru afectarea parodontului și cordului (genele răspunsului imunitar și inflamator se interpătrund și influențează expresia unui fenotip hiperinflamator, care predispune atât la ateroscleroză coronariană, cât și la maladii parodontale) [39, 255].

De rând cu aceste date din literatură, în investigațiile proprii am evidențiat și alți factori care demonstrează rolul cordului în calitate de organ parodontită-țintă și anume:

- apariția frecventă a dereglărilor ischemice preclinice în miocard la pacienții cu parodontită cronică (85% cazuri);
- diminuarea/dispariția dereglărilor preclinice ischemice în miocard după tratamentul eficient al parodontitei cronice;
- diminuarea/dispariția dereglărilor preclinice ischemice în miocard la înlăturarea traumei ocluzale la pacienții cu parodontită cronică;
- agravarea dereglărilor ischemice preclinice în miocard la pacienții cu parodontită cronică, în condițiile de sporire a încărcării funcționale a sistemului stomatognat (proba masticatoare);
- schimbările fazice ale proceselor ischemice în miocard, cu agravarea în primele minute/ore și ameliorarea peste câteva ore/zile sub influența procedurilor de igienizare orală profesională, la pacienții cu parodontită cronică;
- corelarea duratei și gravității parodontitei cronice generalizate cu expresia dereglărilor preclinice ischemice în miocard.

Apare întrebarea logică: care sunt căile și conexiunile patogene/sanogene unidirecționale, bidirecționale și multidirecționale dintre structurile dentoparodontale, pe de o parte, și starea generală a organismului, starea metabolismului, starea organelor parodontită-țintă, pe de altă parte? Analiza rezultatelor obținute, în asociere cu datele din literatură, ne-a permis să evidențiem căile principale de interacțiune în sistemul patologic *parodontită –organ-țintă (cord)*:

- interacțiune în baza factorului infecțios (bacteremia);
- interacțiune umoral-metabolică, a factorilor toxici și imuni;
- interacțiune neurogenă;
- interacțiune în baza determinismului genetic.

Cunoașterea acestor interacțiuni ne va da posibilitatea să evidențiem factorii patogeni principali, în fiecare caz aparte, și să optimizăm programele complexe de tratament personalizat.

Factorul bacterian este unul dintre cei mai importanți în sistemul patologic de relații *parodontită–organe–țintă*. S-a demonstrat că cei mai frecvenți patogeni parodontali reprezintă trei specii: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*; *Campylobacter rectus* și *Eikenella corrodens* [271]. Însă, în diferite condiții patologice, rol de *bacterii principale*, pot avea și alte specii. La pacienții cu parodontită cronică au fost depistate peste 200 de specii, iar în parodontita marginală – peste 500 de specii [113, 201]. S-a demonstrat experimental apariția leziunilor în cord îndată după administrarea *Porphyromonas gingivalis*, consecutiv au fost depistate aceste bacterii în endoteliul vaselor sangvine și în fâșiile lipidice din aortă [121]. Mai mult decât atât, *P. gingivalis* și alte bacterii parodontale pot induce proliferarea celulelor musculare netede în vasele cordului, cauzând distrucția și afectarea endoteliului, cu dereglări funcționale vasomotorii [59, 106, 153] (figura 6.1). Infectarea celulelor endoteliale ale vaselor cu *P. gingivalis* provoacă un răspuns procoagulator, care contribuie la apariția efectelor vasculopatice [248].

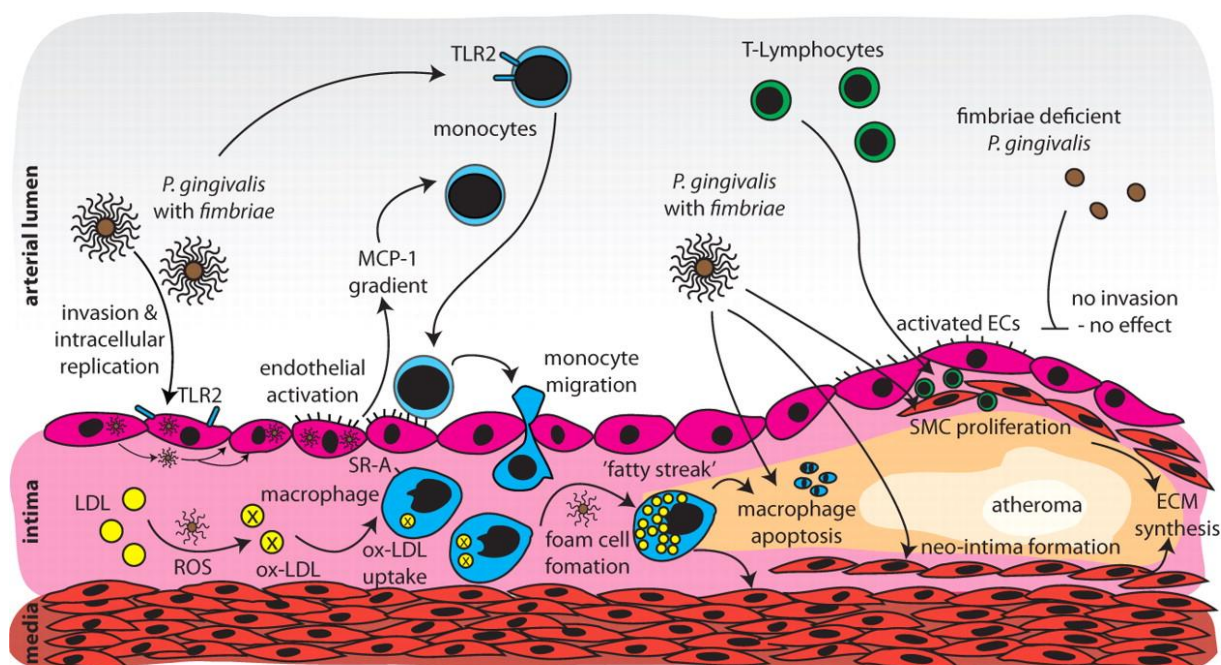


Fig. 6.1. Interacțiunea factorilor bacterieni cu structurile peretelui vascular la pacienții cu parodontită cronică [153]

Un alt aspect al bacteremiei este apariția endocarditei care în 8% cazuri, este provocată de bacteriile parodontale [125]. Endocardita infecțioasă apare cu frecvența de 1 la 3000-5000 proceduri, după o manoperă stomatologică. Bacteremia timpurie (inițială) poate pregăti suprafața endotelială a valvelor cardiace de-a lungul mai multor ani și va provoca îngroșarea valvelor, care devin susceptibile la aderarea ulterioară și colonizarea bacteriană.

Interacțiunea neurogenă este fundamentală în realizarea acțiunilor sanogene și patogene, existente în cadrul parodontitei cronice. Încă în 1870, Kratschmer ș.a. au descris fenomenele de aritmie cardiacă, hipotensiune arterială, apnee și hiperactivitate gastrică la stimularea mucoasei nazale. Apoi, în 1908, Aschner și Dagnini au descris reflexul oculocardiac, care este de fapt o variantă a reflexului trigemino-cardiac. Partea aferentă a reflexului trigeminocardiac constă din terminațiunile trigeminale somatosensorii, ganglionul Gasser, nucleele senzoriale trigeminale. Ulterior, prin intermediul fibrelor comunicante scurte, internucleare, are loc conexiunea cu structurile formațiunii reticulate și nucleele motorii ale nervului *vagus*. Diferite iritări patologice, manipulări stomatologice în bazinul *n. trigeminal* pot provoca reflexe trigeminocardiace (figura 6.2).

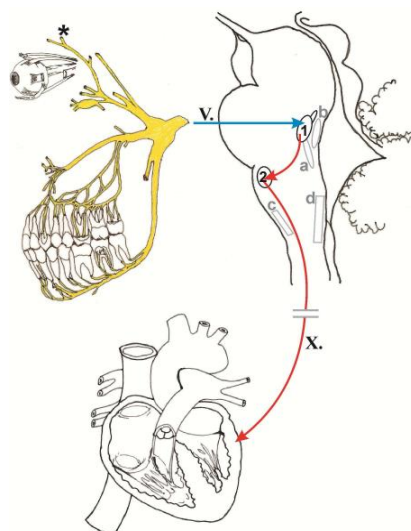


Fig. 6.2. Conexiunile aferent-eferente ale reflexului trigeminocardiac [55]

În ultimii ani a fost descris reflexul maxilomandibulocardiac, cu efecte pronunțate de bradicardie [79]. Recent, Arakeri ș.a. [62] au descris reflexul dentocardiac, care se manifestă la iritarea (extracția etc.) molarului I maxilar (hipotensiune arterială, sincopă, hiperhidroză, bradicardie, puls slab etc.). Acest reflex se manifestă și la pacienții fără prezența maladiilor cardiovasculare. Anume primul molar superior este dintele *trigger* în declanșarea reflexului dentocardiac, afectarea și manipularea în regiunea acestui dinte se asociază cu cele mai pronunțate manifestări ale bradicardiei, hipotensiunii arteriale. Molarul II superior este considerat ca analog

al molarului I. Manipulările intensive (extracție etc.) în regiunile incisivilor/caninilor și molarilor III nu sunt asociate cu manifestările pronunțate sus-numite [63]. S-a demonstrat că, în timpul iritării/extracției primului molar superior, apare o acțiune de tensionare în regiunea perioculară, care implică apariția reflexului oculocardiac, cu intensificarea sincopei trigeminovagale [55]. S-a propus termenul de *reflex Arakeri* (autorul primelor investigații), care include componenta dentară, oculară și vagală. Acțiunea mecanică asupra molarului I superior se transmite prin structurile osului, în direcția globului ocular, concomitent apare o tensionare în țesuturile moi periorbitale (figura 6.3.).

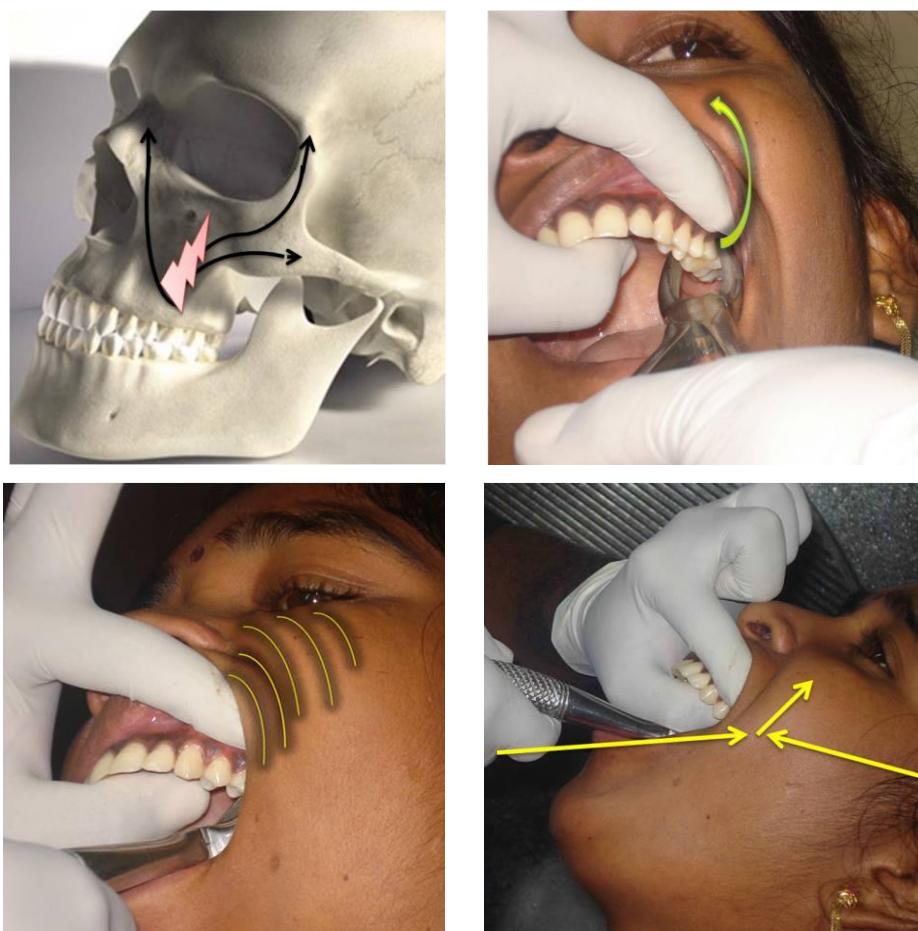


Fig. 6.3. Ilustrația vectorilor de răspândire a forțelor aplicate la extracția primului molar maxilar [63]

Toate acestea provoacă o activare mai evidentă a sistemului trigeminal. Schematic, acest proces se manifestă consecutiv în următoarea ordine: afectare/iritare în regiunea primului molar superior → tensionare în regiunea primului molar superior → tensionare în regiunea periorbitală (vectorul vertical al forței aplicate) → tensionare a mușchilor ochiului și globului ocular → reflexul oculocardiac → apariția efectelor cardioinhibitoare → apariția sincopei trigemino-vagale. În felul acesta, reflexul include trei componente: dentară–oculară–vagală (figura. 6.4).

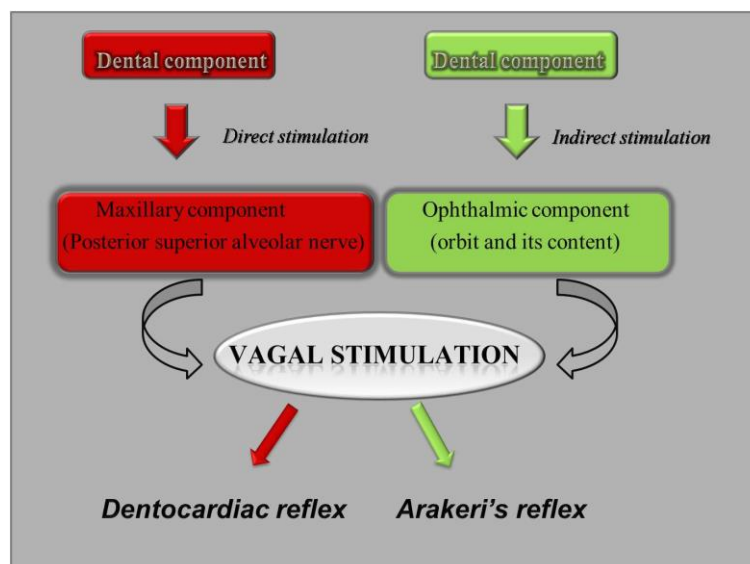


Fig. 6.4. Componentele principale ale reflexului dentocardiac și reflexului Arakeri [63]

Apare întrebarea: care sunt relațiile reflexului trigeminocardiac, dentocardiac și reflexului Arakeri cu dereglările preclinice ischemice în miocard, descrise în premieră, la pacienți cu parodontită cronică? Acest aspect necesită investigații suplimentare, în special în sensul reglării vegetative a activității cordului, cu evidențierea rolului componentei simpatice și parasimpatice. Se cunoaște că la pacienții cu parodontită cronică este prezentă o hipofuncție relativă a sistemului somatosensor trigeminal [182]. Acest fapt se confirmă și prin manifestarea minimală a durerii la pacienții cu parodontită cronică. Deci, manifestările reflexului trigeminocardiac (dentocardiac) vor avea particularități importante, deoarece componenta aferentă a acestui reflex este reprezentată prin fibrele *n. trigemen* și nucleeele senzitive respective. Însă, în organism sunt create condiții specifice patologice (bacteremie, toxine, metaboliți etc.), care pot modifica reflexele trigeminocardiac, dentocardiac și reflexul Arakeri, atât cantitativ, cât și calitativ. De notat că la pacienții cu edentație, din contra, se atestă o stare de hiperactivitate a sistemului somatosensor trigeminal [182]. În aceste condiții, manifestarea reflexului trigeminocardiac poate fi maximală sau excesivă.

Interacțiunea *factorilor umorali-metabolici și toxici* este o altă componentă importantă în sistemul patologic *parodontită–organ–țintă (cord)*. Parodontul afectat este un rezervor în continuă reînnoire, cu eliminare permanentă a diferitor factori patogeni în circuitul sangvin, inducând efecte patologice sistemice și dereglări în organele interne, inclusiv și în cord. Endotoxinele se eliberează și din membranele bacteriilor după moartea celulară [192, 201]. La pacientul cu parodontită cronică, chiar o masticație blândă deja eliberează endotoxine bacteriene din cavitatea orală în circuitul sangvin, cu efecte nocive asupra sistemului cardiovascular [145]. Factorii metabolici și proinflamatori, precum IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE₂ și alții, produși la nivel local, în țesuturile

parodontale inflamate, pot nimeri în circulație și să influențeze nociv diferite funcții ale organismului, inclusiv să provoace disfuncția endoteliului vaselor sangvine ale cordului [59, 129]. În aceste procese metabolice participă diferite celule, în special mastocitele (*mast cells*), care generează un număr mare de substanțe ce sunt implicate în răspunsul inflamator și cel imun (figura 6.5).

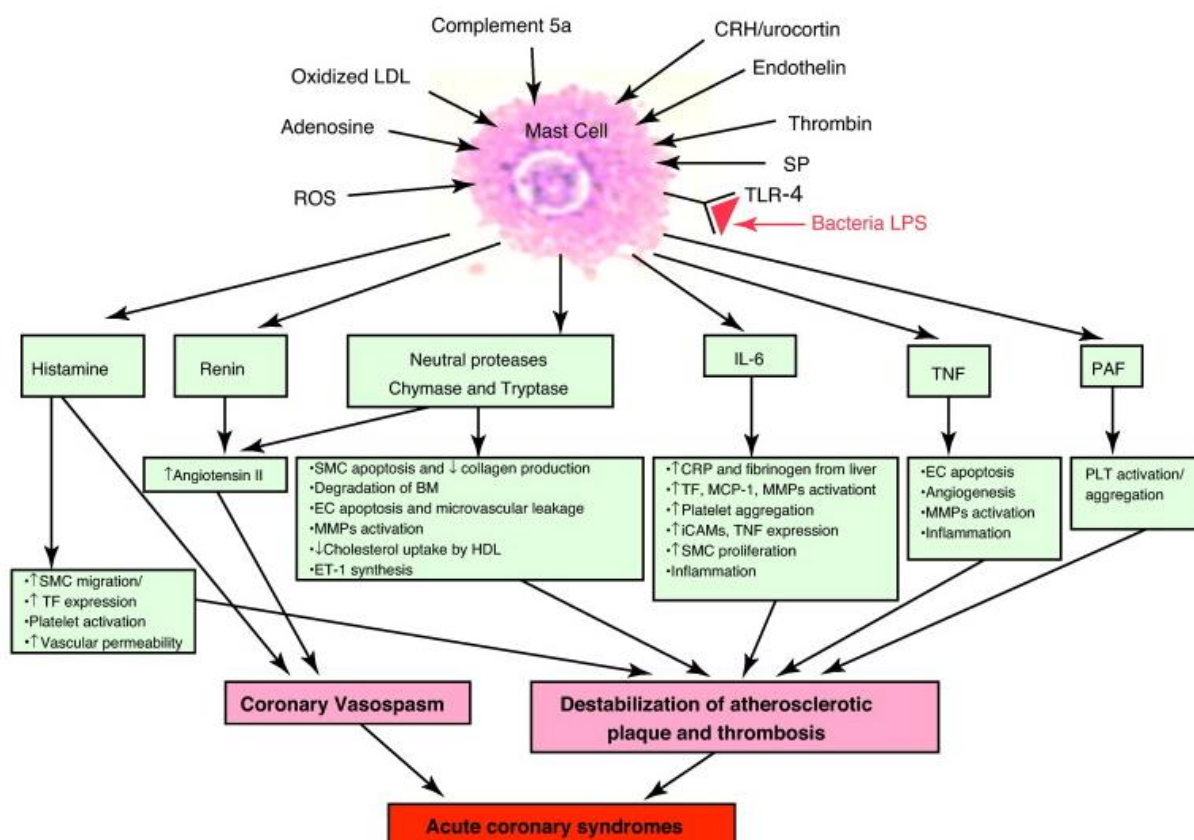


Fig. 6.5. Interrelația factorilor metabolici și imuni cu dereglările ischemice în miocard/destabilizarea plăcii aterosclerotice la invazia bacteriană [288]

Multe procese hepatometabolice sunt multidirecțional asociate atât cu procesele cronice inflamatoare parodontale, cât și cu dereglările în sistemul cardiovascular. Rolul metabolismului hepatic este în prim-plan, deoarece s-au depistat conexiuni bidirecționale cu procesele inflamatoare în parodont. De notat că catepsinele hepatice sunt implicate în procesele inflamatoare [135], procesele de osificare și resorbție osoasă [81]; β -glucuronidaza participă la fortificarea proceselor antimicrobiene [346]; s-a demonstrat rolul dominant al proteinei C-reactive în conexiunea proceselor inflamatoare parodontale cu evoluția maladiilor cardiovasculare, în special a aterosclerozei [223]. Conform teoriilor moderne, ficatul modulează căile eicosanoidelor, care semnalizează sfârșitul fazei inflamației acute [294].

Asocierea dereglărilor din sistemul cardiovascular cu maladiile parodontale cronice este destul de frecventă la pacienții cu maladii hepatice – cavitatea orală reflectă disfuncția hepatică

sub formă de icter al membranei mucoasei, peteșii, vulnerabilitate sporită la microtraumatizare și hemoragii [148, 157]. Pacienții cu ciroză avansată, au, de regulă, o igienă orală deficitară, cu afectare a suportului dentoparodontal [169, 211].

S-a demonstrat că în procesele cronice inflamatoare, antigenii reacționează cu anticorpi specifici circulanți și formează complexe imune, care ulterior amplifică inflamația atât în regiunea dentoparodontală, cât și în structurile/organele extrastomatognate [190].

Investigațiile noastre au evidențiat particularități importante ale metabolismului la nivel sistemic și cardiac, la pacienții cu parodontită cronică. Există o corelație puternică între dereglările metabolice parodontale și patologia cordului [59, 163, 173].

În focarul parodontal se elimină o serie de substanțe cu efecte hormonale (*endocrine-like substance*) [231]. Insuficiența de estrogen induce un dezechilibru în metabolismul osos, care provoacă reducerea densității osoase și se manifestă cu multiple dereglări vegetovasculare [216]. În ultimii ani, o atenție deosebită se atrage rolului hormonilor hipofizari în dereglările metabolice și inflamatoare, la pacienții cu parodontită cronică și edentație [237, 240].

Sunt publicate rezultatele primelor încercări experimentale pe animale referitor la administrarea oxitocinei, cu scop de a ameliora procesele metabolice, metabolismul mineral-osos și funcțiile cardiovasculare [107, 224]. Neuropeptida hipofizară oxitocina este un candidat cu perspectivă în aspectul optimizării tratamentului complex al parodontitei cronice, deoarece efectele provocate de această neuropeptidă corespund perfect conceptului elaborat (influență asupra stării generale a pacientului, asupra sistemului stomatognat, metabolismului, funcțiilor cardiovasculare).

Factorii genetici sunt studiați insuficient. Masa microbiotei reprezintă 1-3% din masa corporală umană, iar ADN-ul microbiotei – 99% din genomul colectiv al organismului uman. Un miligram de biomasă din cavitatea orală conține peste 100 milioane de bacterii, iar la pacienții cu parodontită cronică, în cavitatea bucală s-au depistat peste 700 de specii de bacterii [201].

Primii care au demonstrat existența asocierii între parodontită și determinismul genetic a fost Michalowicz ș.a. [205]. La șoarecii heterozigoți și homozigoți, cu deficit congenital de apolipoproteina-E, era prezent un risc sporit de ateroscleroză a vaselor aortale și cardiace la administrarea intravenoasă a *P. gingivalis* [99, 147, 189].

A fost depistată relația dintre un polimorfism specific al genotipului IL-1 și expresia fenotipică a parodontitei [39].

Gradul riscului pentru parodontită severă, la persoane cu genotip pozitiv (*periodontitis susceptibility test*), este estimat a fi de 6,8 ori mai mare, comparativ cu persoanele cu genotip

negativ. Se estimează că circa 30% din populație poate fi pozitivă pentru acest marker genetic [39]. Există o predispunere genetică comună pentru afectarea parodontului și cordului [255].

Noi descoperiri sugestionează că pierderea dinților, de rând cu afecțiunile parodontale, reprezintă legătura importantă dintre bolile cardiovasculare și sănătatea orală. Aceasta demonstrează că nu doar inflamația suportului dentoparodontal are conexiuni patogene cu sistemul cardiovascular, dar și distrucția lui la persoane edentate. Elter ș.a. [128] concluzionează în studiul lor că persoanele edentate au un risc de 1.8 ori mai mare de a dezvolta maladia cardiacă coronariană. La bărbați, odată cu pierderea dinților, riscul relativ de apariție a maladiilor coronare cardiace este de 1,36; la femei – de 1,64 [162]. Pierderea severă de os parodontal este asociată independent cu ateroscleroza carotidă [122, 130]. Grosimea medie a plăcii carotidiene a fost semnificativ mai mare la subiecții cu pierdere severă a osului parodontal ($\geq 50\%$), în comparație cu persoanele care au avut pierderi mai mici (mai puțin de 50%) [130]. Pierderea dinților a fost asociată cu probabilitatea sporită de deces, provocat de infarctul miocardic [56, 162].

În concluzie, putem constata că, în conformitate cu conceptul *parodontită–organ–țintă (cord)*, există anumite căi de interacțiune între parodontul afectat și cord (organ-țintă). Depistarea acestor căi de interacțiune va contribui la optimizarea procesului de diagnostic și de tratament complex al pacienților cu parodontită cronică generalizată și edentație.

În rezultatul investigațiilor clinice și experimentale, a fost elaborat un concept nou referitor la optimizarea tratamentului complex al parodontitelor cronice și al edentației: conceptul *parodontita–organ–țintă(cord)*, conform căruia optimizarea tratamentului se realizează în baza evidențierii particularităților etiologice și patogenice ale manifestărilor clinice, cu acțiune terapeutică complexă și concomitentă asupra sistemului stomatognat, stării generale a organismului (sistemul nervos, imun, endocrin etc.), metabolismului și factorilor toxici, organelor parodontită-țintă.

Rezultatele obținute demonstrează că optimizarea tratamentului complex, în baza conceptului propus, sporește eficiența tratamentului, precum și ameliorează interrelațiile sistemului stomatognat cu alte sisteme ale organismului.

Aplicarea conceptului în practică necesită o asociere adecvată a tratamentului stomatologic specific cu remedii și tehnologii de tratament capabile să influențeze diferite funcții și procese în organism. Am demonstrat că, în acord cu conceptul nominalizat, optimizarea tratamentului complex al parodontitelor cronice generalizate, prin administrarea substanțelor biologic active (BioR®), este o metodă efektivă. Concomitent cu reducerea proceselor patologice din sistemul stomatognat, se ameliorează starea generală a organismului, procesele metabolice, funcția cordului.

Optimizarea diagnosticului și tratamentului complex al gingivitei și parodontitei cronice, edentației parțiale și totale, conform conceptului elaborat, include acțiunea terapeutică în mai multe direcții:

- sistemul stomatognat;
- starea generală a organismului (sistemele nervos, imun, endocrin etc.);
- metabolismul sistemic, hepatic, factorii toxici etc.;
- *parodontită–organ–țintă*.

Rezultatele noastre au demonstrat că includerea preparatului BioR® în tratament ameliorează funcția *sistemului stomatognat*: diminuează manifestările clinice, în special cele inflamatoare; se ameliorează suportul dentoparodontal; se accelerează, în timp, restabilirea funcțiilor normale ale parodontului.

Includerea BioR®-ului în structura compoziției pentru intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal, contribuie la ameliorarea densității osoase, la diminuarea proceselor de resorbție excesivă a osului în perioada de osteointegrare, micșorează complicațiile asociate cu procesul inflamator (sinuzita, periimplantita etc.), reduce durerile în zona operației etc.

Acțiunea concomitentă asupra sistemului stomatognat și stării generale a organismului este studiată destul de profund – sunt elaborate diferite programe de tratament al gingivitelor, parodontitelor și edentațiilor, cu influențe terapeutice asupra psihicului, imunității, sistemului nervos vegetativ etc. [16, 112, 191, 192, 220, 258].

În investigațiile noastre, starea generală a organismului, după tratamentul complex, inclusiv cu reabilitarea ocluziei, s-a ameliorat semnificativ – cefaleea s-a diminuat considerabil, s-au redus spasmele musculare în regiunea capului, gâtului, faringelui, s-au micșorat problemele legate de postură.

Acțiunea terapeutică asupra *metabolismului sistemic și hepatic*, la pacienții cu patologii stomatologice, în ultimii ani se studiază mai intensiv [34, 142, 194]. Administrarea preparatului BioR® în caz de parodontită cronică duce la modificări sistemice ale metabolismului: se modifică echilibrul proteaze/antiproteaze; diminuează stresul oxidativ; sporește potențialul antioxidant, concomitent cu modificarea favorabilă a activității enzimelor lizozomale, metabolismului mineral osos.

Rezultatele obținute de noi demonstrează că, în procesul tratamentului parodontitei cronice și edentației, se evidențiază o ameliorare esențială a proceselor hepatometabolice, care corelează cu manifestările clinice la nivelul sistemului stomatognat.

Administrarea preparatului biologic activ BioR® are o acțiune terapeutică concomitentă asupra sistemului stomatognat și proceselor hepatometabolice, ameliorând metabolismul

energetic, sporind activitatea AMP-azei și 5`-nucleotidazei; majorând activitatea totală a catepsinei D, cu diferite tendințe de modificare a catepsinelor B, H și L; sporind activitatea β -glucozidazei; diminuând procesele toxice ale reacțiilor cu radicali liberi; ameliorând activitatea antiradicalică; stimulând γ -glutamyltranspeptidaza; manifestând o acțiune modulatorie asupra activității monoaminooxidazelor, în special a tipului MAO A.

Analiza modificărilor cantitative ale indicilor metabolici, sub influența BioR®-ului administrat intragingival, a evidențiat trei particularități: creșterea statistic semnificativă a 7,7% din indicii studiați (CD hexan, GR, fosfataza alcalină termolabilă); diminuarea statistic concludentă a 10,3% din indicii analizați (CD izopr.; peptide histidinice, CP, β -glucouzidaza) și tendințe de modificări cantitative statistic nesemnificativă ale majorității indicilor analizați (82% din toți indicii) (figura 6.6).

Aceste particularități de modificare cantitativă a indicilor metabolici, la pacienții cu parodontită cronică, se manifestă și mai evident la administrarea intramusculară a preparatului BioR® (figura 6.7).

Efectele metabolic modulatorie ale BioR®-ului sunt importante în condițiile în care, la pacienții cu parodontită cronică, se manifestă dereglări metabolice polimorfe și de diferită intensitate.

Analiza modificărilor cantitativ direcționate sub influența BioR®-ului în țesutul hepatic (*in vitro*) a evidențiat o predominare masivă a modificărilor modulatorie metabolice (67,7 % din indicii analizați) (figura 6.8).

Efectele de stimulare, cu sporirea indicilor metabolici, se manifestă în 19,4% din indicii studiați, iar efectele de diminuare – în 12,9%.

Capacitățile de acțiune ale BioR®-ului în țesutul hepatic se manifestă prin: fortificarea potențialului energetic (AMP-aza, 5`-nucleotidaza); reglarea proceselor anabolice și catabolice intracelulare și extracelulare (catepsina D, γ -GTP); reglarea proceselor de stabilizare a membranelor celulare – acțiune membranotropică (β -glucozidaza); fortificarea potențialului nespecific de adaptare; menținerea homeostaziei tisulare, în condițiile exacerbarii reacțiilor cu radicali liberi (DAM); ameliorarea proceselor de transpunere a aminoacizilor prin membrana celulară. Analiza efectelor cantitativ direcționate ale BioR®-ului asupra indicilor metabolici în țesutul cardiac (*in vitro*) evidențiază o particularitate importantă – predominarea (69,7%) modificărilor metabolice, cu variațiile (fluctuațiile) valorilor, în jurul mediilor statistice, fără deosebiri semnificative, față de valorile de control (figura 6.9).

Din numărul total de indici studiați, în 12,1% cazuri se manifestă efectele de stimulare, cu sporirea indicilor metabolici în țesutul cardiac, sub influența BioR®-ului *in vitro*.

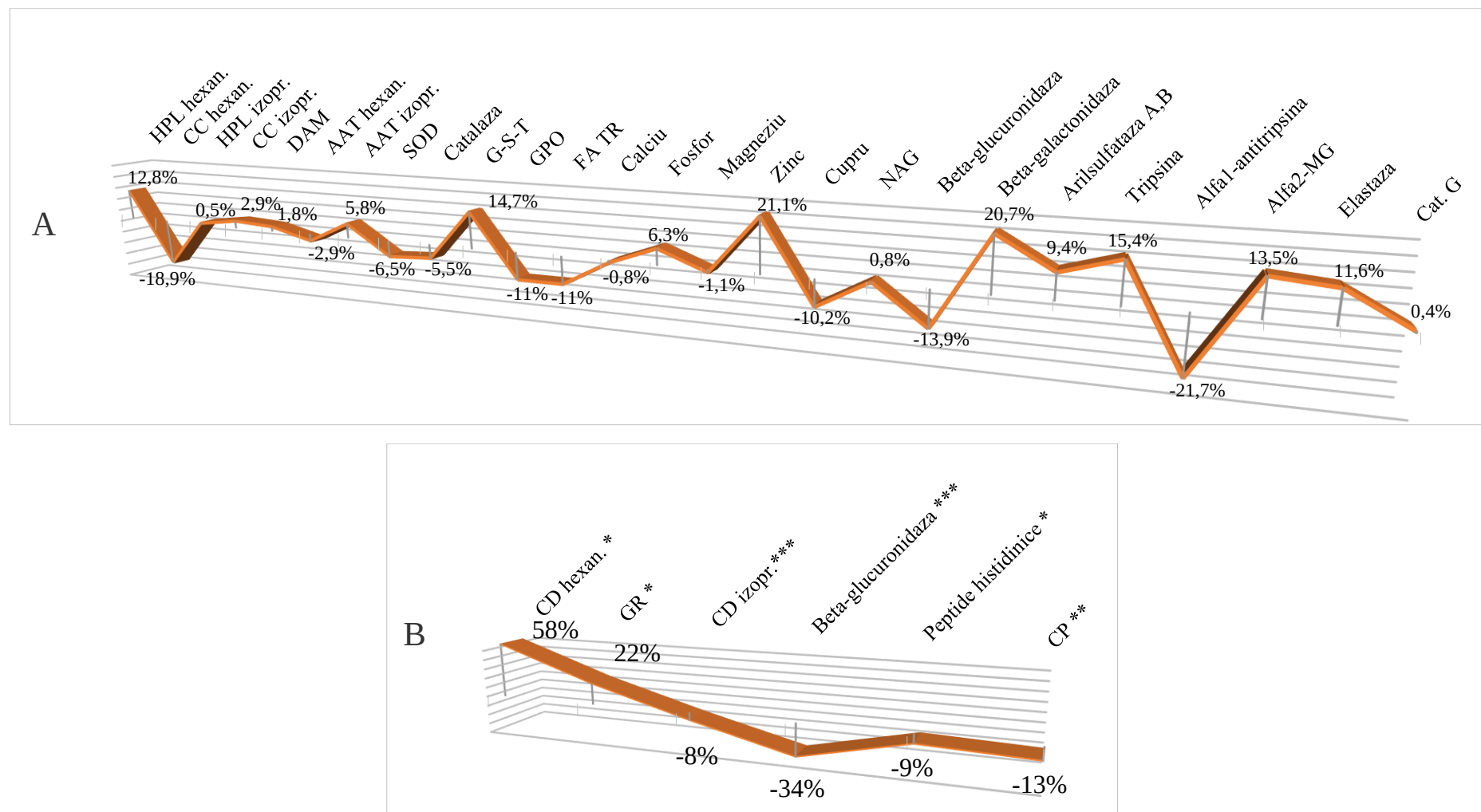


Fig. 6.6. Dinamica indicilor metabolici în serul sangvin la pacienți cu parodontită cronică generalizată sub influența administrării intragingivale a preparatului BioR®

Notă: A – modificări statistic neconcludente ($p > 0,05$); B – modificări statistic concludente: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

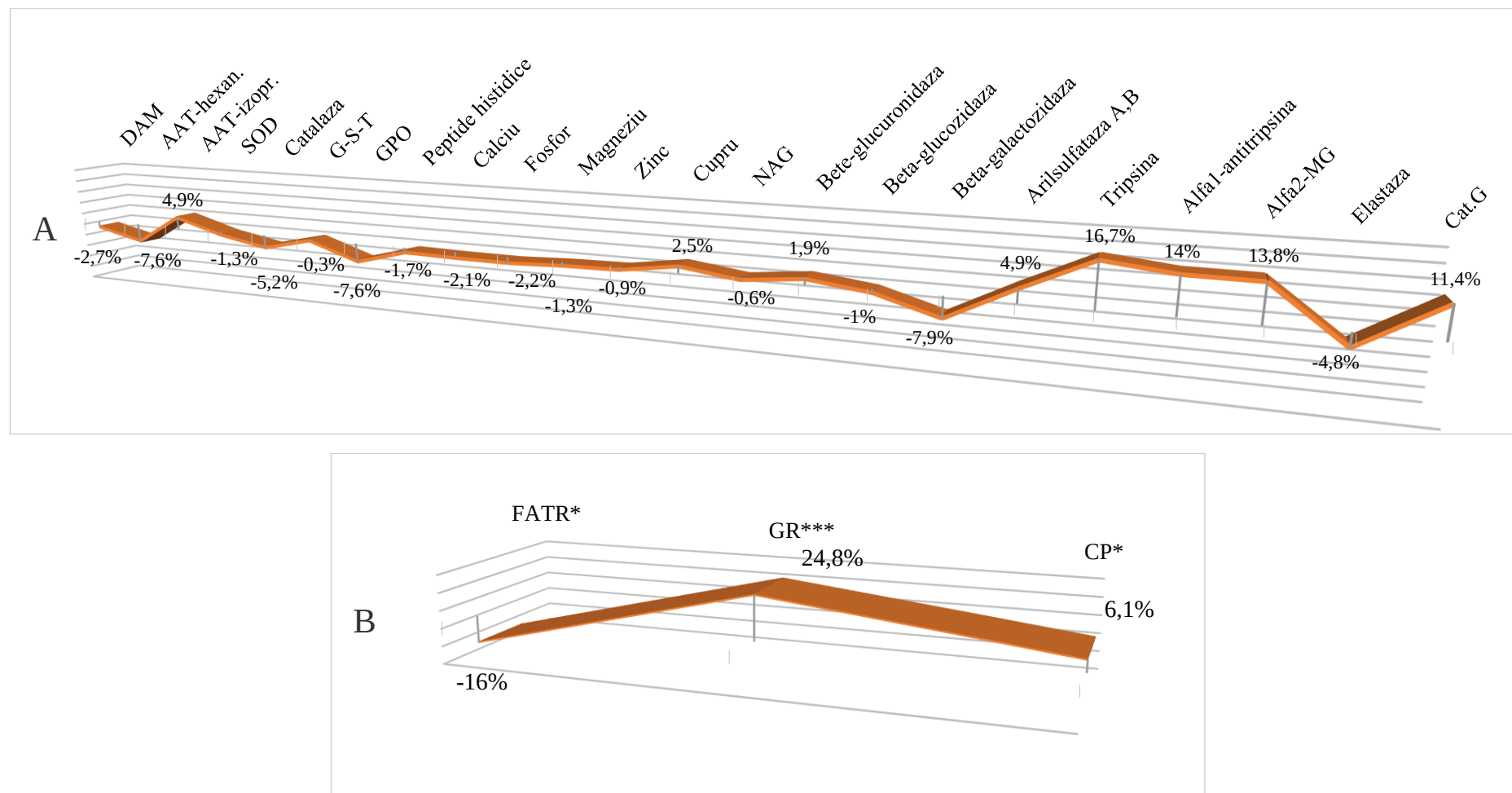


Fig. 6.7. Dinamica indicilor metabolici în serul sangvin la pacienți cu parodontită cronică generalizată sub influența administrării intramusculare a preparatului BioR®

Notă: A – modificări statistic neconcludente ($p > 0,05$); B – modificări statistic concludente: * - $p < 0,05$; *** - $p < 0,001$.

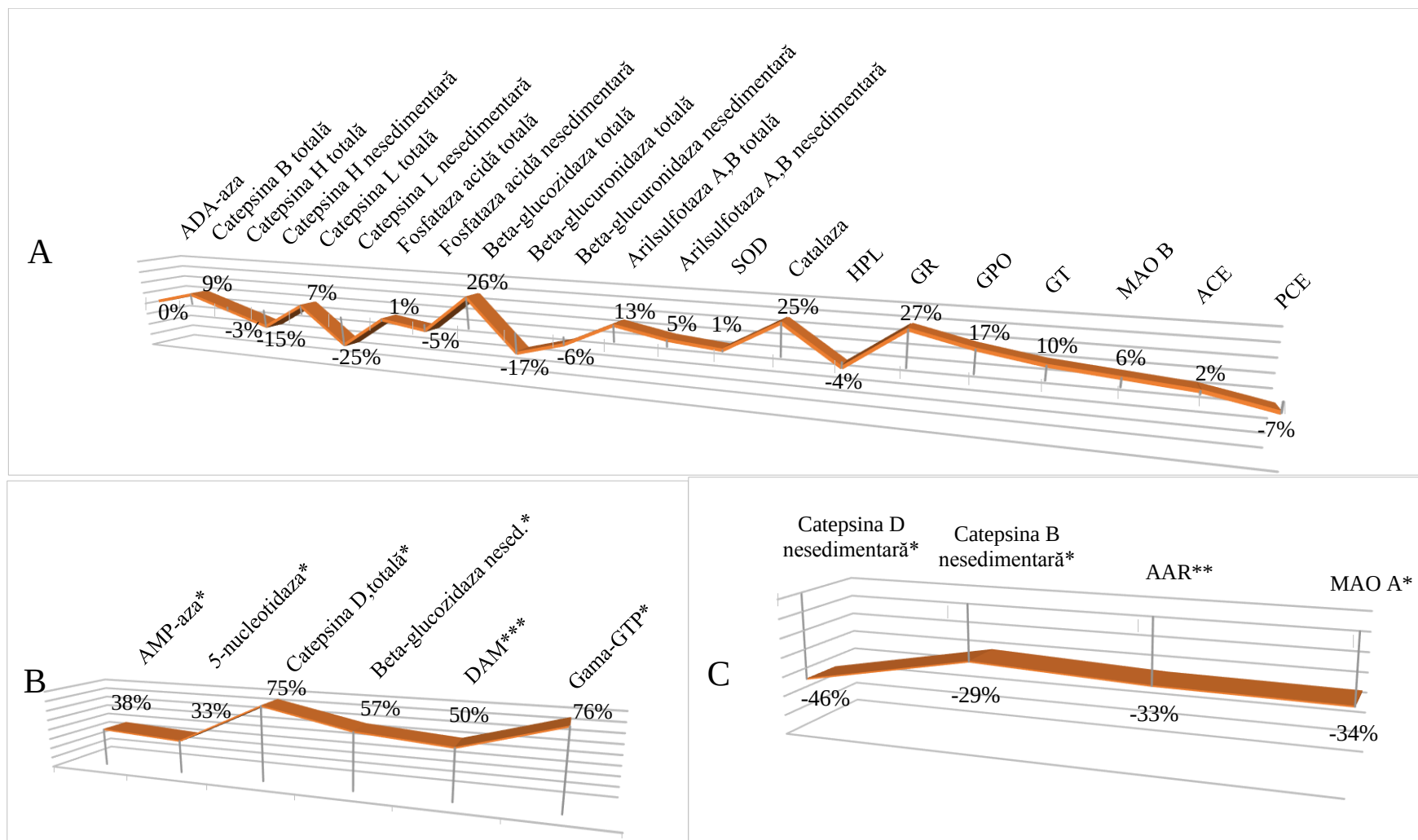


Fig. 6.8. Dinamica indicilor metabolici în țesutul hepatic sub acțiunea preparatului BioR[®], *in vitro*

Notă: A – modificări statistic nesemnificative (p > 0,05); B – sporire statistic semnificativă; C – diminuare statistic semnificativă: * - p < 0,05; ** - p < 0,01; *** - p < 0,001.

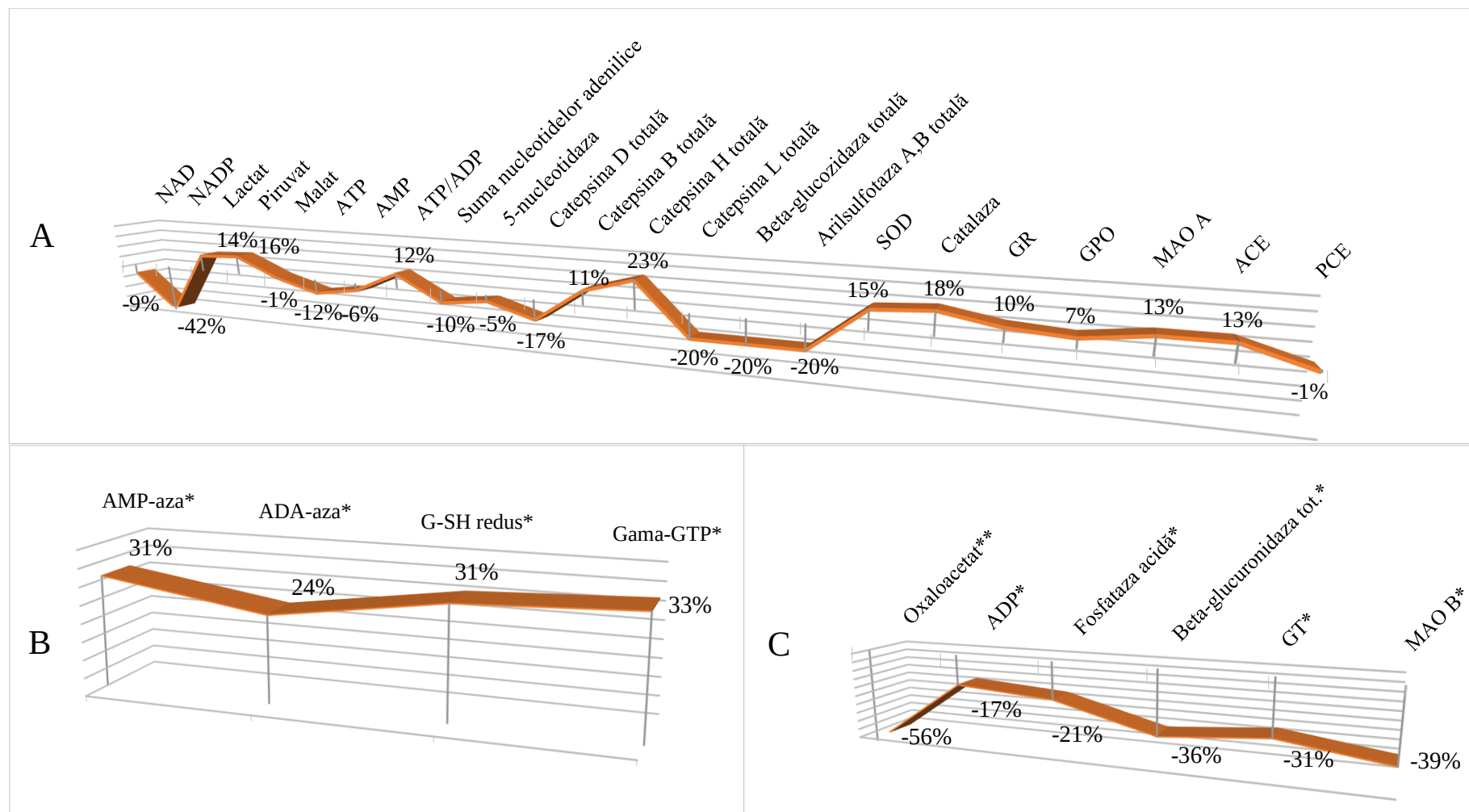


Fig. 6.9. Dinamica indicilor metabolici în țesutul cardiac sub acțiunea preparatului BioR[®], *in vitro*

Notă: A – modificări statistic ne semnificative ($p > 0,05$); B – sporire statistic semnificativă; C – diminuare statistic semnificativă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Un șir de efecte sanogene, la nivel metabolic, ale preparatului BioR[®] se manifestă prin creșterea statistic semnificativă a unor indici în țesutul cardiac: AMP-aza, ADA-aza (reflectă sporirea metabolismului energetic); G-SH redus (creșterea rezistenței nespecifice de protecție celulară la acțiunea peroxidanților și agenților citotoxici); γ -GTP (accentuarea efectelor anabolice în miocard, transpunerea aminoacizilor prin membranele celulare, sinteza proteică).

Administrarea BioR[®]-ului, *in vivo*, a provocat micșorarea, în țesutul cardiac, a 18,2% din indici (figura 6.9). Explicarea efectelor preparatului BioR[®], cu diminuarea statistic semnificativă a unor indici metabolici în țesutul cardiac, este mai dificilă.

Posibil, adenzindifosfataza (ADP) se micșorează prin mecanismele de susținere a echilibrului ATP/ADP (sub influența BioR[®]-ului sunt tendințe de diminuare a ATP), iar reducerea activității enzimelor, posibil, are caracter adaptiv în interacțiunea metabolică foarte complexă.

De menționat că efectele cantitativ direcționate ale BioR[®]-ului, expuse mai sus, reflectă acțiunea sanogenă a preparatului, însă atât diminuarea, cât și sporirea indicilor metabolici, sub acțiunea preparatului, au diferite semnificații, în funcție de valorile lor inițiale, caracterul interacțiunii cu alți metaboliți etc.

Efectul cel mai important al BioR[®]-ului este cel modulator al proceselor metabolice. Acest efect, în ordinea de creștere, se manifestă în felul următor: 67,7% (țesut hepatic) – 69,7% (țesut cardiac) – 82,0% (ser sangvin, BioR[®] intragingival) – 87,5% (ser sangvin, BioR[®] intramuscular).

Acțiunea BioR[®]-ului se înscrie în cadrul conceptului acțiunii modulator al preparatelor biologice active [19, 45, 335, 372]: modificările metabolice modulator se manifestă preponderent prin schimbarea intensității proceselor metabolice, cu fluctuații care nu depășesc considerabil parametrii medii; au un spectru larg, fără predominarea unui anumit efect metabolic; schimbările modulator apar mai lent (minute, ore – comparativ cu secunde și milisecunde în procesele neuromediatoare etc.); se manifestă la diferite nivele tisulare (structuri intracelulare, membrane celulare, structuri extracelulare); modificările metabolice modulator au un rol de semnal pentru activare/inhibare a altor sisteme metabolice; efectele modulator pot modifica sensibilitatea diferitor receptori; în procesul acțiunii modulator nu apar efecte nocive, exprimate la nivel metabolic.

Este de menționat că BioR[®]-ul provoacă unele efecte metabolice, care pot fi explicate prin prezența unor substanțe active în componența preparatului (oligopeptide – 17%, aminoacizi liberi – 9%, glucide – 8-10%, macro- și microelemente – 8-10%), fiind ingrediente indispensabile proceselor metabolice.

Tratamentul complex, în baza conceptului elaborat, ameliorează esențial și funcțiile sistemului cardiovascular, care corelează cu dinamica pozitivă a manifestărilor clinice ale

parodontitei cronice generalizate (figura 6.10).

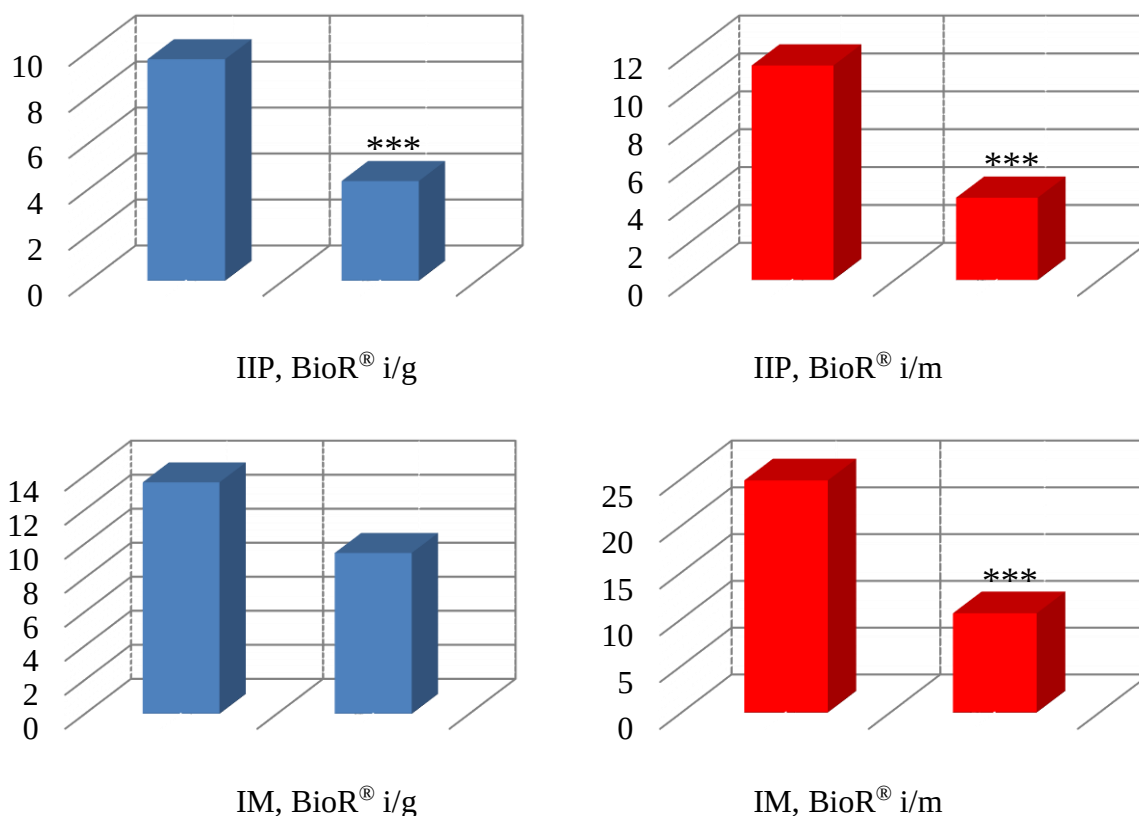


Fig. 6.10. Modificările indicelui integral parodontal (IIP) și indicelui miocardului (IM) la pacienți cu parodontită cronică generalizată sub acțiunea tratamentului complex, cu administrarea intragingivală (i/g) și intramusculară (i/m) a BioR®-ului
Notă: *** - diferențe statistic concludente ($p < 0,001$) față de indicii înainte de tratament.

După cum s-a demonstrat, sub influența tratamentului stomatologic în asociere cu preparatul BioR® se atestă o dinamică pozitivă a indicelui miocardului, care reflectă dereglările preclinice ischemice în miocard. Sub influența tratamentului complex cu includerea preparatului BioR®, are loc o diminuare considerabilă a dereglărilor ischemice, în comparație cu tratamentul fără BioR®. Studiile noastre au demonstrat că căile de administrare a BioR®-ului, la pacienții cu parodontită cronică, necesită o diferențiere în baza manifestărilor patologice, și anume, la pacienții cu parodontită cronică fără dereglări ischemice în miocard, este eficientă administrarea intragingivală a BioR®-ului; la pacienții cu parodontită cronică în asociere cu dereglări ischemice în miocard, eficiența tratamentului este mai înaltă la administrarea intramusculară a preparatului BioR®.

După cum s-a demonstrat, nu doar inflamația structurilor dentoparodontale, dar și distrucția lor, la persoane edentate, are o influență nocivă asupra cordului, cu manifestări *preclinice* ischemice în miocard. Aceste date au o deosebită importanță pentru diagnosticul timpuriu și corecția efectivă a dereglărilor cardiace. Manifestările preclinice ale dereglărilor cardiace, la pacienții cu parodontită cronică și edentație, au fost în premieră evidențiate în studiile noastre.

Totodată, în ultimii ani, în literatură au apărut o serie de publicații în care se analizează diferite aspecte și corelații ale parodontitei cronice cu dereglările cardiace manifestate clinic (maladia cardiacă ischemică, infarctul miocardic, aritmiile cardiace, endocarditele etc.) [56, 72, 128, 162].

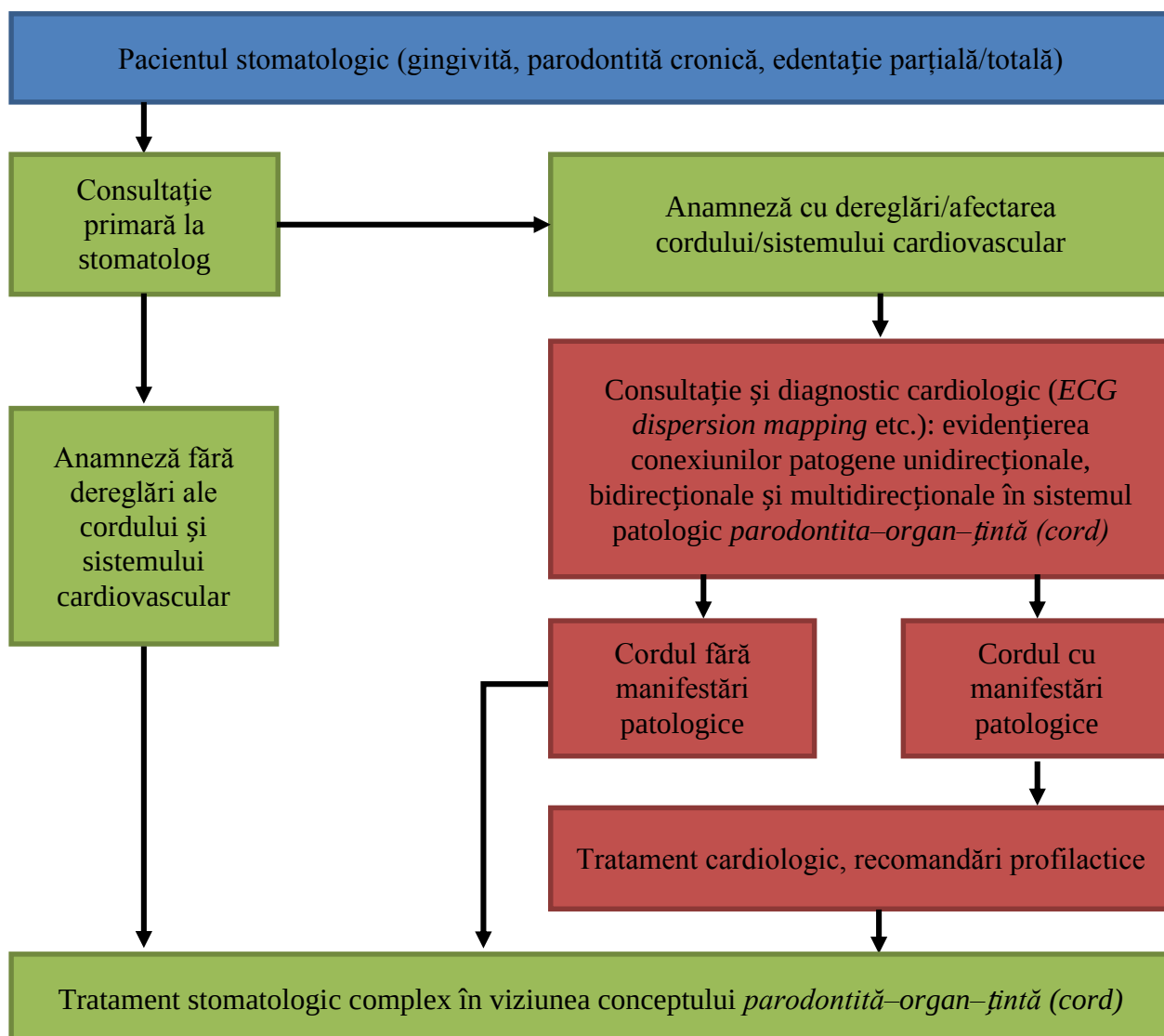


Fig. 6.11. Algoritmul managementului multidisciplinar al pacienților cu parodontită cronică generalizată și edentație parțială/totală, în viziunea conceptului *parodontita-organ-țintă (cord)*.

Un argument important în favoarea acțiunii benefice și multilaterale a preparatului BioR[®] este faptul că aceste efecte se manifestă nu doar în procesul tratamentului conservator al gingivitei și parodontitei, dar și în tratamentul chirurgical – intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal. Includerea BioR[®]-ului în compozițiile materialelor de grefare, elaborate și implementate de noi, ameliorează procesele de osteoregenerare și osteointegrare, diminuează procesele de resorbție excesivă a osului alveolar, reducând rata complicațiilor intra- și postoperatorii.

În rezultatul studiilor efectuate, propunem algoritmul managementului multidisciplinar al pacienților cu parodontită cronică generalizată și edentație (figura 6.11).

Consultația stomatologică trebuie să includă, informații referitor la maladiile și dereglările sistemului cardiovascular, la medicamentele prescrise etc.

Pacientul este instruit să respecte strict programul de tratament cardiologic (anticoagulante, antihipertensive etc.). Pentru prevenirea complicațiilor cardiovasculare, tratamentul stomatologic nu este indicat (cu excepția stărilor de urgență) în primele 6 luni după suportarea infarctului miocardic.

În prima lună după infarctul miocardic, se aplică doar tratament stomatologic de urgență, cu evitarea administrării anestezicelor locale, ce conțin epinefrină. Se creează condițiile necesare pentru diminuarea stresului emoțional și de așteptare (premedicație, comunicare deschisă, empatică, programarea vizitelor în prima jumătate a zilei, micșorarea duratei procedurilor stomatologice etc.).

În caz de tratament cardiologic cu antihipertensive (betablocante etc.), se ia în calcul poziția pacientului în fotoliu (poziție semisupină), relaxarea și calmarea psihoemoțională. Pacientul, la finalizarea procedurii, va fi trecut în poziție ortostatică sub controlul și cu ajutorul personalului medical.

Conform Dajani ș.a. [112], se evidențiază două nivele de risc al dereglărilor cardiovasculare, care necesită măsuri de profilaxie, la realizarea tratamentului stomatologic: risc înalt (valve cardiace protetice, endocardita infecțioasă în anamneză, malformații cardiace complexe); risc moderat (afecțiuni cardiace reumatice, cardiomiopatia hipertrofică, prolapsul valvei mitrale, malformații cardiace congenitale necomplexe).

Administrarea preparatelor farmacologice în tratamentul stomatologic, la pacienții cu dereglări cardiovasculare, se va realiza cu precauție, în funcție de afecțiunile stomatologice și tratamentul indicat de cardiolog.

La aplicarea anesteziei locale, se vor evita anestezicele, ce conțin epinefrină, însă, la necesitate, se vor administra doze minime, ce nu depășesc 0,04 mg.

La apariția accesului de stenocardie, se va administra nitroglicerina sublingual la fiecare 5 minute, iar dacă durerile persistă 15 minute și mai mult, pacientul va fi consultat de urgență la cardiolog. În caz de necesitate, se administrează oxigen 3 l/min, prin mască.

În programul de management stomatologic al pacienților cu afecțiuni cardiace sunt incluse următoarele măsuri de profilaxie: micșorarea duratei de așteptare; proceduri terapeutice de scurtă durată (nu mai mult de 30 minute); programare în prima jumătate a zilei; monitorizarea funcțiilor vitale (tensiune arterială, puls, respirație etc.); folosirea premedicației, în special la persoane anxioase (5-10 mg diazepam, înainte de somn și cu o oră înainte de procedura de tratament stomatologic); pacientul este informat despre obligativitatea de a avea la îndemână remediile

medicamentoase recomandate de cardiolog (nitroglicerina etc.).

Alți autori recomandă programarea vizitelor cu evitarea orelor de dimineață și de seară, deoarece multe dereglări cardiovasculare se acutizează anume în aceste perioade ale zilei [138].

Tratamentul stomatologic al parodontitelor cronice și edentației, prin prisma conceptului propus, este o paradigmă care deschide noi perspective în dezvoltarea stomatologiei interdisciplinare/multidisciplinare și individualizate, bazate pe principii care scot în evidență legitățile fundamentale existente între afecțiunile stomatologice, starea generală a organismului, metabolism și organele interne implicate multidirecțional în procesul patologic.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE

CONCLUZII GENERALE

1. La 78,6% din pacienții cu parodontită cronică gravă sunt prezente manifestări preclinice ale sinuzitei, confirmate prin îngroșarea membranei Schneider, mai mult de 2 mm. Frecvența de indentație este aproximativ egală la pacienți cu parodontită cronică ușoară (55%), medie (57,1%) și gravă (64,3%); indentația bilaterală provoacă creșterea gravității parodontitei; gradul de proeminare a rădăcinilor dentare în sinusul maxilar corelează cu grosimea membranei Schneider.
2. Dereglările preclinice ischemice în miocard se manifestă în 85% cazuri la pacienții cu parodontită cronică (aggravate de proba masticatoare și procedura de igienizare orală) și în 62,7% cazuri la cei cu edentație. În sistemul patologic *parodontita–organ–țintă (cord)*, cu manifestări clinice și preclinice, are loc interacțiunea factorilor patogeni/sanogeni genetici, bacterieni, umoral-metabolici, toxici și neurogeni.
3. Acțiunea sanogenă a preparatului BioR[®], stabilită în baza indicilor metabolici, *in vitro* (țesut hepatic, cardiac) și *in vivo*, este determinată de mecanismele antioxidante, antiradicalice, membrano-stabilizante și lizozomotrope, cu sporirea potențialului celular cardioprotector și hepatoprotector; efectul BioR[®]-ului la nivel metabolic se manifestă preponderent prin acțiunea sanogenă modulatorie.
4. Optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice se realizează în funcție de gravitatea maladiei, prezența/absența dereglărilor ischemice preclinice în miocard și forma de administrare a BioR[®]-ului (spray, intragingival, intramuscular).
5. Asocierea Bio-Oss-ului cu preparatul BioR[®], în experiențe pe animale și la pacienții operați (intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal), diminuează procesele resorbției osoase excesive, reduce complicațiile intra- și postoperatorii.
6. La pacienții edentați se manifestă anumite particularități cantitative ale membranei Schneider, asociate cu perioadele pre- și postoperatorii (intervenția chirurgicală de elevare a planșeului sinuzal), cu indicii densității osului alveolar și cu procesele de osteoresorbție postoperatorie.
7. În baza conceptului ocluzal *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominantă canină*, se obține optimizarea tratamentului prin aplicarea principiilor de individualizare, direcționare, complexității, cu corelarea parametrilor personalizați, ocluzali și mandibulocranieni; eficiența reabilitării ocluziei, în corelație cu diminuarea dereglărilor preclinice ischemice în miocard, crește în ordinea aplicării metodelor de tratament: *convențională–conformativă–reorganizată*.
8. Optimizarea tratamentului complex, direcționat, individualizat a parodontitei cronice și al

edentației se realizează în baza conceptului elaborat: *parodontită–organ–țintă (cord)*, cu efectuarea diagnosticului și acțiunii terapeutice concomitente asupra sistemului stomatognat, stării generale a organismului, metabolismului, organelor parodontită–țintă; pentru optimizarea programelor de tratament complex, se includ substanțe biologic active (BioR®), cu spectru larg de acțiune sanogenă.

9. Rezultatele principiale noi obținute au permis elaborarea conceptului *parodontită–organ–țintă (cord)* și optimizarea tratamentului complex al parodontitei cronice generalizate, edentației parțiale și totale, în baza acțiunii terapeutice complexe și concomitente asupra sistemului stomatognat, stării generale a organismului, metabolismului și activității organelor parodontită–țintă.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. În baza conceptului elaborat *parodontită–organ–țintă (cord)*, studiile ulterioare clinice și experimentale vor evidenția rolul altor organe în calitate de țintă a procesului parodontal și căile patogene/sanogene de interacțiune, ceea ce va permite optimizarea diagnosticului și a tratamentului complex.
2. Pentru diagnosticarea parodontitei cronice, de rând cu metodele tradiționale clinico-instrumentale și radiologice, se recomandă identificarea agenților bacterieni, în special în cazurile rezistente la tratament, aplicarea indicilor integrali elaborați: indicele integral parodontal (suma indicilor parodontali: PMA+ OHI-S +PBI+MD+IP), indicele E₅₀ – indicele de înjumătățire (zile) a gravității manifestărilor clinice și determinarea grosimii membranei Schneider.
3. Depistarea indentației bilaterale în sinusul maxilar la pacienții cu parodontită cronică generalizată reflectă manifestări mai grave ale maladiei și necesită monitorizarea pacienților pentru profilaxia recidivelor. Evidențierea indentației în sinusul maxilar a premolarului II, molarilor II și III la pacienții cu parodontită cronică generalizată necesită un tratament complex mai intensiv, deoarece aceste indentații corelează cu o gravitate mai mare a parodontitei cronice. Influența indentației molarului II asupra indicilor cantitativi ai membranei Schneider se manifestă mai pronunțat în comparație cu alți dinți cu rădăcini indentate, ceea ce are importanță în diagnosticul sinuzitelor preclinice.
4. Depistarea dereglărilor ischemice preclinice în miocard la pacienții cu parodontită cronică generalizată se realizează prin aplicarea *ECG dispersion mapping*, în timpul probei prin masticare (specificitatea 79,1%) și procedurii de igienizare orală profesională.

5. Pentru optimizarea tratamentului gingivitei și parodontitei cronice, se recomandă alegerea adecvată a căilor de administrare a BioR®-ului: BioR® spray bucal – în gingivite cronice; BioR® intragingival – în parodontite cronice fără dereglări ischemice preclinice în miocard; BioR® intramuscular – în parodontite cronice în asociere cu dereglări ischemice preclinice în miocard.
6. La pacienții cu parodontită cronică generalizată asociată cu dereglări metabolice sistemice, hepatice și cardiace, în tratamentul complex se include preparatul BioR®, cu scopul de a spori potențialul celular de hepatoprotecție/cardioprotecție și a mări efectele antiinflamatoare.
7. Pentru tratamentul gingivitelor și parodontitelor cronice, al edentației și altor afecțiuni stomatologice, se recomandă aplicarea remediilor medicamentoase cu includerea BioR®-ului în formă de gel (Brevet de invenție nr. 3905 G2 2008.05.07) și peliculă medicamentoasă biosolubilă (Brevet de invenție nr.3904 G2 2008.05.07).
8. Pentru optimizarea intervenției chirurgicale de elevare a planșeului sinuzal, diminuarea resorbției excesive a osului alveolar și complicațiilor intra- și postoperatorii, se recomandă aplicarea compoziției brevetate: os autogen, Bio-Oss, fibrină îmbogățită cu trombocite, BioR® (Brevet de invenție nr. 2877 G2 2005.10.31 și nr. 2856 G2 2005.09.30).
9. Se recomandă reabilitarea ocluziei și diminuarea dereglărilor ocluzale subiective, la pacienți cu parodontită cronică generalizată și edentație, prin aplicarea personalizată a metodei de tratament *reorganizat*, în baza conceptului modern *VieSID – Dezocluzia consecutivă cu dominantă canină*; la pacienții cu disfuncții temporomandibulare, se recomandă metoda de tratament protetic, cu utilizarea gutierelor ocluzale (Brevet de invenție nr. 721 Z 2013.06.04); confecționarea punților dentare cu utilizarea suporturilor implantate (Brevet de invenție nr. 2603 G2 2004.11.30 și 698 Z 2013.11.30).
10. Conform conceptului *parodontită–organ–țintă (cord)*, se recomandă monitorizarea factorilor de risc ai dereglărilor cardiovasculare în procesul tratamentului stomatologic; consultația stomatologică trebuie să includă informații referitor la maladiile și dereglările sistemului cardiovascular, medicamentele prescrise de cardiolog etc. La pacienți cu parodontită cronică generalizată și edentație, cu IM patologic, se recomandă crearea condițiilor necesare pentru diminuarea stresului, administrarea preparatelor farmacologice cu precauție, anestezia locală cu utilizarea dozei minime de epinefrină (care nu depășește 0,04 mg) și folosirea premedicației, în special la persoane anxioase (5-10 mg diazepam înainte de somn și cu o oră înainte de procedura de tratament stomatologic).

BIBLIOGRAFIE

Surse bibliografice în limba română

1. Bordeniuc Gh., Fala V., Gribenco V. Conceptele ocluzale actuale în terapia protetică implantară fixă. În: *Medicina Stomatologică*. Chișinău, 2014, nr. 2 (31), p. 54.
2. Bratu E., Bratu D. Stabilitatea și mobilitatea implantelor dentare – criterii de apreciere a succesului sau eșecului terapeutic. Timișoara: Editura Eurostampa, 2009, 176 p.
3. Brevet de invenție nr. 2856 G2, MD. Material pentru osteoplastie (variante) / Fala Valeriu, Burlacu Valeriu, Gligor Călin, Fala Valentina, (MD). Cererea depusă 29.03.2005, BOPI nr. 9/2005
4. Brevet de invenție nr. 3904 G2, MD. Compoziție pentru peliculă medicamentoasă biosolubilă pentru tratamentul afecțiunilor parodonțiului și al leziunilor mucoasei cavității bucale (variante) / Fala Valeriu, Burlacu Valeriu, Rudic Valeriu, Fala Valentina, (MD). Cererea depusă 07.05.2008, BOPI nr. 5/2009
5. Brevet de invenție nr. 3905 G2, MD. Remediu medicamentos cu acțiune prelungită sub formă de gel pentru tratamentul afecțiunilor parodonțiului (variante) / Fala Valeriu, Burlacu Valeriu, Rudic Valeriu, Fala Valentina, (MD). Cererea depusă 07.05.2008, BOPI nr. 5/2009
6. Brevet de invenție nr. 3938 G2, MD. Metodă de tratament al parodontitei marginale cronice / Fala Valeriu, Cazacu Igor, Nistor Lilian, Guban Liviu, Căldare Roman, Fala Valentina (MD). Cererea depusă 05.07.2008, BOPI nr. 7/2009
7. Brevet de invenție nr. 424 Z, MD. Metoda de tratament al afecțiunilor parodonțiului / Fala Valeriu, Chiriac Ala, Timonin Alexandr, Fala Valentina (MD). Cererea depusă 06.09.2009, BOPI nr. 10/2011
8. Brevet de invenție nr. 697 Z, MD. Metodă de suplinire a edentației parțiale adiacente punții dentare / Fala Valeriu, Pântea Vitalie, Gribenco Vitalie, Nistor Lilian, (MD). Cererea depusă 03.05.2013, BOPI nr. 11/2013
9. Brevet de invenție nr. 698 Z, MD. Metodă combinată de fixare a punților dentare cu utilizarea suporturilor implantare / Fala Valeriu, Pântea Vitalie, Gribenco Vitalie, Nistor Lilian (MD). Cererea depusă 03.05.2013, BOPI nr. 11/2013
10. Brevet de invenție nr. 721 Z, MD. Metodă de tratament protetic al disfuncțiilor temporo-mandibulare/ Fala Valeriu, Gribenco Vitalie, Pântea Vitalie, Nistor Lilian (MD). Cererea depusă 04.06.2013, BOPI nr. 1/2014
11. Burlacu V. ș.a. Procedura de tratament al unor procese inflamatorii pulpare și parodontale. În: *Materialele conferinței științifico-didactice anuale a ULIM*, Chișinău, 1997, p. 128.
12. Burlacu V., Fala V., Cartaleanu A., ș.a. Tratament modern al parodontitei marginale. În: *Anale științifice ale Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*, vol. IV. Chișinău, 2012, p. 476-481.
13. Cartaleanu A. Procedura de protejare a pulpei în cadrul cariei și pulpitei (cu Biostim și Biostim-2). În: *Zilele USMF ”Nicolae Testemițanu”*, Chișinău, 1997, p. 459.
14. Cartaleanu A., Burlacu V., Ursu E. Dinamica fosfatazelor sangvine în cadrul tratamentului

- imunomodulator a pulpitei acute. În: Zilele USMF "Nicolae Testemițanu", 1998, p. 475.
15. Cartaleanu A., ș.a. Aplicarea preparatelor de origine microbiană la tratarea cariei și pulpitei. În: Culegere de materiale ale conferinței științifice anuale consacrate semicentenarului Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, 1995, p. 437.
 16. Ciobanu S. Tratamentul complex în reabilitarea pacienților cu parodontită marginală cronică. Chișinău: Almor-Plus, 2012, 183 p.
 17. Cobeț V. Reactivitatea de efort a cordului și a sistemului coronarian în insuficiența cardiacă experimentală și efectul de corecție al remediilor naturale. Autoref. dis. doctor hab., Chișinău, 2011, 49 p.
 18. Costru T. Unele particularități ale morbidității stomatologice la angajații fabricilor de vin. Culegere de materiale ale conferinței științifice anuale USMF „Nicolae Testemițanu”, , Chișinău, 1999, p. 451.
 19. Fala V. BioR – baza optimizării proceselor de regenerare tisulară. Chișinău: Sirius, 2014, 256 p.
 20. Fala V. Corelația indicilor cantitativi ai membranei Schneider, indentației și manifestărilor clinice ale parodontitei cronice (opțiuni diagnostice). În: Medicina alternativă, 2014, nr. 3, p. 15-22, Cat. B.
 21. Fala V. Diagnosticul și tratamentul afecțiunilor parodontale cronice. In: Medicina alternativă, 2014, nr. 3, p. 53-60.
 22. Fala V. Etiopatogenia afecțiunilor parodontale (interacțiunea sistemelor stomatognat-extrastomatognate). În: Medicina alternativă, 2014, nr. 3, p. 42-53.
 23. Fala V. Optimizare estetică a punților dentare cu utilizarea suporturilor implantate în regiunea frontală. În: Medicina Stomatologică. În: Chișinău, 2009, nr. 3(12), p. 67-71.
 24. Fala V., Bolun R., Burlacu V. Utilizarea aparatului Vector în tratamentul parodontitei marginale cronice În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2010, nr. 3(16), p. 38.
 25. Fala V., Burlacu V. Axiografia – principiul de bază al optimizării ocluziei. În: Buletinul Academiei de Știință a Moldovei, 2012, nr. 2(34), p. 59-71.
 26. Fala V., Cazacu I., ș.a. Tratament modern complex al parodontitei marginale cronice. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2008, nr. 2(7), p. 43.
 27. Fala V., Gribenco V., Pântea V., Nistor L., Cazacu I., Bolun R., Golovin B. Tratamentul complex al afecțiunilor parodonțiului asociate cu edentații parțiale. În: Medicina Stomatologică, 2014, nr.1 (30), p. 22-31.
 28. Fala V., Gribenco V., Pântea V., Nistor L., Cazacu I., Bolun R., Golovin B. Tratamentul complex al afecțiunilor parodonțiului asociate cu edentații parțial (Partea II). In: Medicina Stomatologică, 2014, nr. 2 (31), p. 36-48.
 29. Forna N. Abordări interdisciplinare în medicina dentară. Editura Demiurg, 2013, 265p.
 30. Forna N. și colab. Actualități în clinica și terapia edentației parțial întinse. Tratat de protetică dentară. Iași: Editura UMF „Gr. T. Popa”, 2008. 610 p.
 31. Ghicavii V., Nechifor M. Farmacoterapia afecțiunilor stomatologice. Chișinău, 2014, 611 p.

32. Ghinda S. Acțiunea preparatului BioR în eficacitatea imunoreabilitării pacienților cu hepatită cronică virală B. În: *Curierul medical*, 2010, nr. 3 (315), p. 178-180.
33. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V. et al. Investigații biochimice. Elaborare metodică. *Micrometode*. Vol. II, Ch., 2010. p. 104.
34. Gudumac V., Ursu E. Estimarea dinamicii markerilor specifici metabolismului tisular în cazurile de periodontită apicală supusă tratamentului cu preparatul Biostim (BioR). *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*, 2005, V. III-B, p. 470 – 475.
35. Gumeniuc A., Topalo V. Principii de alegere a numărului optimal de implantate în diferite tipuri de edentații. În: *Medicina Stomatologică*, 2011, nr. 20, p. 62-73.
36. Lacusta V., Fala V. Conceptul parodontita-organ (cord)-țintă – o nouă paradigmă în medicina parodontală. În: *Medicina alternativă*, 2014, nr. 3, p. 23 – 38.
37. Lacusta V., Lupan I., Fala V. Paradigma medicinei integrative în parodontologia modernă. În: *Akadosmos*, 2015, nr. 2, p.111-116.
38. Lupan I., Fala V. Reabilitarea ocluzală a pacienților cu disfuncții musculo-articulare prin aplicarea tehnologiilor digitale modern. *Congresul Internațional al XVIII-lea al Uniunii Naționale a Asociațiilor Stomatologice*, București, 2014.
39. Mârțu S. Medicina parodontală – concept profund medical în stomatologie. În: *Rom. J. Periodont*, 2010, vol. 1(1), p. 7-16.
40. Nechifor M. Lipoxine, hepoxine, izoprostani. Implicații normale, patologice și terapeutice. Iași, Polirom: 1996, 173 p.
41. Nicolae V. Abordări chirurgicale în implantologie orală. Sibiu, Ed. Univ. "Lucian Blaga": 2009, 240 p.
42. Nicolau Gh. ș.a. Unele particularități ale materialelor de regenerare osoasă utilizată în implantologie. *Medicina Stomatologică*, 2010, nr. 1(14), p. 57-59.
43. Postolachi I și colab. *Protetică dentară*. Chișinău, Editura „Știința”: 1993, 445 p.
44. Rudic V. BioR - Studii biomedicale și clinice. Monografie, Chișinău, 2007, 376 pag.
45. Rudic V., Gudumac V., Gulea A., Nicolau Gh. ș.a. Valorificarea formelor medicamentoase de BioR în stomatologie. În: *Intellectus*. Chișinău, 2006, nr. 4, p. 47-52. Categoria B.
46. Rudic V., Uncuța D. Remedies new antiviral treatment and prophylaxis of oral herpes. *European Exhibition Creativity Innovation*. În: *Catalog oficial*. Chișinău, 2012, p. 88.
47. Șcerbatiuc D., Iovu G. Disfuncțiile articulației temporomandibulare. În: *Medicina Stomatologică*, nr. 2 (31), 2014, p. 13-20.
48. Tagadiuc O., Gudumac V., Nastas I. Cercetările pe animale din perspectivă bioetică. În: *Materialele Conferinței a XI Științifice Internaționale „Bioetica, economia și medicina în strategia de asigurare a securității umane”*. Chișinău, CEP Medicina: 2006, p. 60–64.
49. Topalo V., Gumeniuc A. Tratamentul implantologic al edentațiilor intercalate. În: *Principii și metode ale stomatologiei moderne. Culegere de lucrări științifice consacrată aniversării 60 de ani ai IMSP CSM Chișinău*. Chișinău, 2005, p. 59.
50. Topor B. Materiale plastice combinate din matrice osoasă și țesuturi embrionare (cercetare

experimentală clinică în ortopedie, traumatologie și chirurgie). Teza de dr. habilitat în medicină. Moscova, 1991, p. 354.

51. Uncuța D. BioR gel și Valtrex în tratamentul complex al herpesului labial și perioronazal. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2008, nr. 2 (7), p. 67-70. Categoria C.
52. Ursu E. ș.a. Unele aspecte comparative ale tratamentului reparativ al parodontitei cronice apicale. În: Materialele Conferinței științifico-didactice anuale a ULIM, Chișinău, 1998, p. 180-181.
53. Ursu E. Utilizarea în tratamentul parodontitelor cronice apicale a preparatelor de origine microbiană. Zilele USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, 1998, p. 415.
54. Ursu I., Gribenco V., Fala V. Avantajele diagnosticului funcțional-instrumental în reabilitările ocluzale la pacienții cu edentații terminale. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, nr. 2 (31), 2014, p. 63.

Surse bibliografice în limba engleză

55. Abdulazim A. et al. Trigemino-cardiac reflex in neurosurgery – current knowledge and prospects. Explicative Cases of Controversial Issues in Neurosurgery, edited by Signorelli F., 2012, p. 1-16.
56. Abnet C. et al. Tooth loss is associated with increased risk of total death and death from upper gastrointestinal cancer, heart disease, and stroke in a Chinese population-based cohort. In: Int. J. Epidemiol., 2005, vol. 34, p. 467–474.
57. Aimetti M. et al. Correlation between gingival phenotype and schneiderian membrane thickness. In: Int. J. Oral Maxillofac Implants, 2008, vol. 23, p. 1128-1132
58. Akamatsu Y., Yamamoto T. et al. Porphyromonas gingivalis induces myocarditis and/or myocardial infarction in mice and IL-17A is involved in pathogenesis of these diseases. In: Archives of oral biology, 2011, vol. 56(11), p. 1290-1298.
59. Amar S., Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. In: Med. Sci. Monit, 2003, vol. 9, p. 291–299.
60. Angeli F., Verdecchia P. et al. Association between periodontal disease and left ventricle mass in essential hypertension. In: Hypertension, 2003, vol. 41, p. 488–492.
61. Anusavice K., Phillips R. Phillips' science of dental materials. Saunders, Philadelphia, 2012, 592 p.
62. Arakeri G., Arali V. A new hypothesis of cause of syncope: trigeminocardiac reflex during extraction of teeth. In: Med. Hypotheses, 2009, vol. 74, p. 248-251.
63. Arakeri G., Raghuram C. Arakeri's reflex: an alternative pathway for dento-cardiac reflex mediated syncope. In: Dental Hypotheses, 2010, vol. 1(1), p. 9-12.
64. Ashigaki N. et al. Periodontal bacteria aggravate experimental autoimmune myocarditis in mice. In: Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol., 2013, vol. 304, p. 740-748.
65. Atasayar S., Orhan H., Özgüneş H. Malondialdehyde quantification in blood plasma of tobacco smokers and non-smokers. In: FABAD J. Pharm Sci., 2004, vol. 29, p. 15-19.
66. Atieh M. Photodynamic therapy as an adjunctive treatment for chronic periodontitis: a meta-

- analysis. In: *Lasers Med. Sci.*, vol. 25, p. 605-613.
67. Azarpazhooh A., Leake J. Systematic review of the association between respiratory diseases and oral health. In: *Journal of periodontology*, 2006, vol. 77(9), p. 1465-1482.
 68. Bagán J., Alapont L. et al. Dental and salivary alterations in patients with liver cirrhosis: a study of 100 cases. In: *Med. Clin. (Barc)*, 1998, vol. 111, p. 125-128.
 69. Bajrani-Mougeot F. et al.. Diverse and novel oral bacterial species in blood following dental procedures. In: *J Clin Microbiol*, 2008, vol. 46, p. 2129-2132.
 70. Barrett A., Kirschke H., Catepsin B, catepsin H and catepsin L. In: *Methods in enzymology*, 1981, vol. 80, p. 535-561.
 71. Barros S., Offenbacher S. Modifiable risk factors in periodontal disease. In: *Periodontology* 2000, 2014, vol. 64(1), p. 95-110.
 72. Beck J., Garcia R. Periodontal disease and cardiovascular disease. In: *J. Periodontol*, 1996, vol. 67(1), p. 123-137.
 73. Bernhardt A., et al. Novel ceramic bone replacement material Osbone® in a comparative in vitro study with osteoblasts. In: *Clin. Oral Impl. Res.*, 2011, vol. 22(6), p. 651-657.
 74. Blagosklonny M. Selective anti-cancer agents as anti-aging drugs. In: *Cancer Biol Ther.* Dec 1, 2013, vol. 14(12), p. 1092-1097.
 75. Blaizot A. et al. Periodontal diseases and cardiovascular events: meta-analysis of observational studies. In: *Int. Dent. J.*, 2009, vol. 59(4), p. 197-209.
 76. Blum A. et al. Periodontal care may improve endothelial function. In: *Euro. J. Int. Med.*, 2007, vol. 18(4), p. 295-298.
 77. Bochniak M., Kusiak A. Oral hygiene levels and oral cavity pro-health behaviours of patients with cardiovascular diseases. In: *Dental Forum*, 2015, vol. 41(2), p. 25-32.
 78. Bohley P. Intracellular protein breakdown VIII. The use of double-labeled proteins as substrates. In: *Acta Biol Med. Germ.* 1976, vol. 35, p. 301-307.
 79. Bohluli B. et al. Trigemino-cardiac reflex: a MaxFax literature review. In: *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontol.*, 2009, vol. 108(2), p. 184-188.
 80. Boldyrev A. A. Carnosine as Natural Antioxidant and Neuroprotector. *Free Radicals, Nitric Oxide and Inflammation*. Amsterdam: IOS Press., 2003, p. 202-217.
 81. Borkakoti N. Matrix metalloproteinases: variation on a theme. In: *Progr. Bioph. Molec. Biol.*, 1998, vol. 70(1), p. 73-94.
 82. Boronat-López A., Peñarrocha-Diago M. Resonance frequency analysis after the placement of 133 dental implants. In: *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.*, 2006; vol. 3(11), p. 272-276.
 83. Boutin A. et al. Treatment of Periodontal Disease and Prevention of Preterm Birth: Systematic Review and Meta-analysis. In: *Am. J. Perinatol.*, 2013, vol. 30(7), p. 537-544.
 84. Bradley S. Bone augmentation techniques. In: *J. Periodontal.*, 2007, nr. 3, p. 377-390.
 85. Brånemark P., Hansson B., Adell R., et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. In: *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., Suppl.* 1977, vol. 16(1), p. 1-132.
 86. Brodala N., Bellinger D. et al. *Porphyromonas gingivalis* bacteremia induces coronary and

- aortic atherosclerosis in normocholesterolemic and hypercholesterolemic pigs. In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, vol. 25, p. 1446–1451.
87. Browaeys H., Bouvry P., De Bruyn, H. A literature review on biomaterials in sinus augmentation procedures. In: *Clin. Impl. Dent. Res.*, 2007, vol. 9(3), p. 166-177.
 88. Brunsvold M., Nair P., Oates T. Jr. Chief complaints of patients seeking treatment for periodontitis. In: *J. Am. Dent. Assoc.*, 1999, vol. 130, p. 359–364.
 89. Burgett F., Ramfjord S., Nissle R. et al. A randomized trial of occlusal adjustment in the treatment of periodontitis patients. In: *J. Clin. Periodontol.*, 1992, vol. 19, p. 381–387.
 90. Burt B. Epidemiology of periodontal diseases. In: *J. Periodontol.*, 2005, vol. 76, p.1406–1409.
 91. Busenlechner D. et al. Resorption of deproteinized bovine bone mineral in a porcine calvaria augmentation model. In: *Clin. Oral Implants Res.*, 2012, vol 23, no 1, p. 95-99.
 92. Buser D. Optimizing esthetics for implant restorations in the anterior maxilla: Anatomic and surgical considerations. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.*, 2004, vol. 19 (suppl), p. 43-61.
 93. Buser D., Dula K., Belser U. et al. Localized ridge augmentation using guided bone regeneration. In: *Int. J. Periodontics Restorative Dent.*, 1995, vol. 15, p. 11-29.
 94. Cairo F. et al. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. In: *J. Periodontal. Res.*, 2004, vol. 39, p. 442–446.
 95. Caneva M. et al. Deproteinized bovine bone mineral in marginal defects at implants installed immediately into extraction sockets: an experimental study in dogs. In: *Clinical Oral Implants Research*. 2012, vol. 23(1), p. 106-112.
 96. Casarin R. et al. The combination of amoxicillin and metronidazole improves clinical and microbiologic results of one-stage, full-mouth, ultrasonic debridement in aggressive periodontitis treatment. In: *J. Periodont.*, 2012, vol. 83(8), p. 988-998.
 97. Chackartchi T. et al. Sinus floor augmentation using large (1–2 mm) or small (0.25–1 mm) bovine bone mineral particles: a prospective, intraindividual controlled clinical, micro-computerized tomography and histomorphometric study. In: *Clinical Oral Implants Research*. 2011, vol 22(5), p. 473-480.
 98. Chapple I., Genco R. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. In: *J. Clin. Periodont.*, 2013, vol. 40, p. 106-112.
 99. Chi H. et al. Interleukin-1 receptor signaling mediates atherosclerosis associated with bacterial exposure and/or a high-fat diet in a murine apolipoprotein E heterozygote model: pharmacotherapeutic implications. In: *Circulation*, 2004, vol. 110, p. 1678–1685.
 100. Chiang A, Massaghyue J. Molecular basis of metastasis. In: *New England Journal of Medicine*, 2008, vol. 359, p. 2814-2823.
 101. Chiapasco M. et al. Alveolar distraction osteogenesis for the correction of vertically deficient edentulous ridges: A multicenter prospective study on humans. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2004, vol. 19, p. 399-407.
 102. Chipaila N. et al. Graftless sinus augmentation technique with contextual placement of

- implants: a case report. *Journal of medical case reports*, 2014, vol. 8(1), p. 437.
103. Choi Y. et al. Association between periodontitis and impaired fasting glucose and diabetes. *Diabetes Care*, 2011, vol. 34(2), p. 381-386.
 104. Chopra P. Homeopathy as Holistic Alternative Therapy in Periodontal Patients. In: *Int. Journal of Contemporary Dentistry*, 2012, vol. 3(3), 4 p.
 105. Choukroun J, Adda F, Schoeffler. An opportunity in perio-implantology: the PRF. In: *Implantodontie*, 2001, vol. 42, p. 55-62.
 106. Chun Y., Chun K., Olguin D., Wang H. Biological foundation for periodontitis as a potential riskfactor for atherosclerosis. In: *J. Periodontal Res.*, 2005, vol. 40, p. 87–95.
 107. Colli V., Okamoto R., Spritzer P. Oxytocin promotes bone formation during the alveolar healing process in old acyclic female rats. In: *Archives of oral biology*, 2012, vol. 57(9), p. 1290-1297.
 108. Consoli G. et al. Occlusal trauma in mixed dentition: literature review. In: *European Journal of Paediatric Dentistry*, 2013, vol. 14(1), p. 47-50.
 109. Cooke J. The endothelium: a new target for therapy. In: *Vasc Med.* 2000; vol. 5, p. 49-53.
 110. Corchuelo J. Sensitivity and specificity of an index of oral hygiene community use in relation to three indexes commonly used in measuring dental plaque. In: *Colombia Médica*, 2011, vol. 42(4), p. 448-457.
 111. Cristalli G. et al. Adenosine deaminase: Functional implications and different classes of inhibitors. In: *Medicinal Research Reviews*, 2001, vol. 21(2), p. 105–128.
 112. Cullinan M., Ford P., Seymour G. Periodontal disease and systemic health: current status. In: *Australian Dental Journal*, 2009, vol. 54(S1), p.62-69.
 113. Dahlén G. et al. Oral microbiology and Immunology. *Munksgård Danmark (Copenhagen)*, 2012, 350 p.
 114. Dajani A., Taubert K., Wilson W. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. In: *Circulation*, 1997, vol. 96, p. 358-366.
 115. Dao-Fu D. et al. Overexpression of catalase targeted to mitochondria attenuates murine cardiac aging. In: *Circulation*, 2009, vol. 119(21), p. 2789–2797.
 116. Darveau R. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. In: *Nature Reviews Microbiology*, 2010, vol. 8(7), p. 481-490.
 117. Davies S., Gray R., James J. Occlusal considerations in periodontics. In: *Br. Dent. J.*, 2001, vol. 191, p. 597–604.
 118. Dawra R. et al. Erythrocyte glutathione and its metabolizing enzymes in bovine urinary bladder cancer. In: *Cancer Letters*, 1989, vol. 48, p. 143-146.
 119. de Oliveira R. et al. Assessments of trabecular bone density at implant sites on CT images. In: *Oral Surg. Oral Med. Oral Path. Oral Radiolog. Endodontol*, 2008, vol. 105(2), p. 231-238.
 120. Deo V., Bhongade M. Pathogenesis of periodontitis: role of cytokines in host response. In: *Dentistry today*, 2010, vol. 29(9), p. 60-62.
 121. Deshpande R., Khan M., Genco C. Invasion of aortic and heart endothelial cells by

- Porphyromonas gingivalis*. In: *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, p. 5337–5343.
122. Desvarieux M. et al. Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). In: *Circulation*, 2005, vol. 111, p. 576–582.
 123. Domingues R. et al. Influence of combined oral contraceptives on the periodontal condition. In: *Journal of Applied Oral Science*, 2012, vol. 20(2), p. 253-259.
 124. Dorn J., Genco R., Grossi S. et al. Periodontal disease and recurrent cardiovascular events in survivors of myocardial infarction (MI). In: *J. Periodontol.*, 2010, vol. 81, p. 502–511.
 125. Drangsholt M. A new causal model of dental diseases associated with endocarditis. In: *Ann. Periodontol.*, 1998, vol. 3, p. 184–196.
 126. Eke P. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. In: *Journal of Dental Research*, 2012, vol. 10(91), p. 914-920.
 127. Ekuni D., Tomofuji T., Morita M. Periodontitis and Atherosclerosis. In: *Studies on Periodontal Disease*, 2014, Springer, New York, p. 183-195.
 128. Elter J. et al. Relationship of periodontal disease and toothloss to prevalence of coronary heart disease. In: *J. Periodontol.*, 2004, vol. 75, p. 782–790.
 129. Elter J. et al. The effects of periodontal therapy on vascular endothelial function: a pilot trial. In: *Am. Heart J.*, 2006, vol. 151, p. 41–47.
 130. Engebretson S., Lamster I., Elkind M. Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque. In: *Stroke*, 2005, vol. 36, p. 561–566.
 131. Erakat M. et al. Immediate loading of splinted locking-taper implants: 1 year survival estimates and risk factors for failure. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Impl.*, 2008, vol. 23, p. 105-110.
 132. Esposito M. et al. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. Success criteria and epidemiology. In: *Eur. J. Oral Sci.*, 1998, vol. 106, p. 527-551.
 133. Feres M. Systemic antibiotics in the treatment of periodontitis. In: *Periodontol.* 2000, 2015, vol. 67(1), p. 131-186.
 134. Ferrigno N. Inferior alveolar nerve transposition in conjunction with implant placement. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2005, vol. 20, p. 610-620.
 135. Fiebiger E. Invariant chain controls the activity of extracellular cathepsin L. In: *I. Exp. Med.*, 2002, vol. 196 (9), p. 1263-1269.
 136. Figuero E. et al. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. In: *J. Periodontol.*, 2011, vol. 82(10), p. 1469-1477.
 137. Foz A. et al. Occlusal adjustment associated with periodontal therapy – A systematic review. In: *Journal of dentistry*, 2012, vol. 40, p. 1025-1035.
 138. Freymiller E., Aghaloo T. Dental management of patients with coronary artery disease. *J. Calif. Dent. Assoc.*, 1995, vol. 23, p. 41-46.
 139. Friedewald V., Kornman K. et al. Periodontitis and Atherosclerotic Cardiovascular Disease. In: *J. Periodontol.*, 2009, vol. 80(7), p. 1021-1032.

140. Frost H. A 2003 update of bone physiology and Wolff's Law for clinicians. In: Angle Orthodontics, 2004, vol. 74, p. 3-15.
141. Fu J. et al. Horizontal bone augmentation: the decision tree. In: Int. J. Periodontics Restorative Dent., 2011, vol. 31, p. 429-436
142. Furuta M. et al. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. In: Acta Odontologica Scandinavica, 2010, vol. 68(1), p. 27-33.
143. Gaggl A. Vertical alveolar ridge distraction with prosthetic treatable distractors: A clinical investigation. In: J. Oral Maxillofac. Surg., 2000, vol. 15, p. 701-710.
144. Garlet G. Destructive and protective roles of cytokines in periodontitis: a re-appraisal from host defense and tissue destruction viewpoints. In: Journal of dental research, 2010, vol. 89(12), p. 1349-1363.
145. Geerts S., Legrand V., Albert A. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. In: J. Periodontol., 2004, vol. 75, p. 1274-1280.
146. Genco R., Wenche S. Risk factors for periodontal disease. In: Periodontology 2000, 2013, vol. 62(1), p. 59-94.
147. Gibson F., Hong C., Chou H. Innate immune recognition of invasive bacteria accelerates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. In: Circulation, 2004, vol. 109, p. 2801-2806.
148. Grau-García-Moreno D. Dental management of patients with liver disease. In: Med. Oral., 2003, vol. 8, p. 231.
149. Graves D., et al. The use of rodent models to investigate host-bacteria interactions related to periodontal diseases. In: Journal of clinical periodontology, 2008, vol. 35(2), p. 89-105.
150. Graves D., Li J., Cochran D. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. In: Journal of dental research, 2011, vol. 90 (2), p. 143-153.
151. Greven M. TMD, bruxism, and occlusion. In: American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics, 2011; vol. 139(4), p. 424.
152. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. In: Nat. Rev. Immun., 2015; vol. 15, p. 30-44.
153. Hambaarst Marek Vink, Suu ja sudameterwise seostest, <http://kiku.hambaarst.ee/share/file/kiku/18-mai-suu-ja-sydameterwise-seostest.pdf>
154. Hammerle C. Membranes and bone substitutes. Berlin: Quintessence, 1999, p. 468-499.
155. Hasturk H., Kantarci A., Ohira T., Arita M. RvE1 protects from local inflammation and osteoclast-mediated bone destruction in periodontitis. In: FASEB J., vol. 20, p. 401-403.
156. Hatano N. Maxillary Sinus Augmentation Using Sinus Membrane Elevation and Peripheral Venous Blood for Implant-Supported Rehabilitation of the Atrophic Posterior Maxilla: Case Series. In: Clin. Impl. Dent. Rel. Res., 2007, vol. 9(3), p. 150-155.
157. Hazin R., Abu-Rajab Tamimi T., Abuzetun J., Zein N. Recognizing and treating cutaneous signs of liver disease. In: Cleve Clin. J. Med., 2009, vol. 76, p. 599-606.
158. Herford A. Maintaining vector control during alveolar distraction osteogenesis: A technical

- note. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2004, vol. 19, p. 758-762
159. Hobo S., Ichida E., Garcia L. *Ideal Occlusion. Osseointegration and Occlusal Rehabilitation*. 1st ed. New York: Quintessence Publishing Company, 1991, p. 315.
 160. Hodge P., Michalowicz B. Genetic predisposition to periodontitis in children and young adults. In: *Periodontology* 2000, 2001, vol. 26(1), p. 113-134.
 161. Horiuchi K. et al. Antero-inferior distraction of the atrophic subtotal maxillary alveolus for implant placement: A case report. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2002, vol. 17, p. 416-423.
 162. Hung H., Joshipura K., Colditz G., Manson J., Rimm E. The association between tooth loss and coronary heart disease in men and women. In: *J. Public H. Dent.*, 2004, vol. 64, p. 209–215.
 163. Hung H., Willett W., Merchant A. Oral health and peripheral arterial disease. In: *Circulation*, 2003, vol. 107, p. 1152–1157.
 164. Inagaki K., Kurosu Y. et al. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in Japanese women. In: *Calcif Tissue Int.*, 2005, vol. 77, p. 9–14.
 165. Irie K. et al. *Periodontitis and Liver Diseases. Studies on Periodontal Disease*. Springer New York, 2014, p. 197-209.
 166. Iwai T., Umeda M. Smoking, Periodontitis and Vascular Disease-Collaboration Study with Dentists and Vascular Surgeons. In: *J. Interdiscipl. Med. Dent. Sci.*, 2014, vol. 2(113), p. 2.
 167. Jankelson C. Neuro-muscular Aspects of Occlusion. In: *Dent. Clin. N. Amer.*, 1979, vol. 23, p. 157-168.
 168. Janner S. et al. Characteristics and dimensions of the Schneiderian membrane: a radiographic analysis using cone beam computer tomography in patients referred for dental implant surgery in the posterior maxilla. In: *Clin. Oral Impl. Res.*, 2011, p. 8.
 169. Jaramillo A., Lafaurie G., Milan L. Association between periodontal disease and plasma levels of cholesterol and triglycerides. In: *Colombia Med.*, 2013, vol. 44(2), p. 80-141.
 170. Jeffcoat M. et al. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. In: *BJOG*, 2011, vol. 118(2), p. 250-256.
 171. Jensen T., et al. Maxillary sinus floor augmentation with Bio-Oss or Bio-Oss mixed with autogenous bone as graft. In: *Clin. Oral Impl. Res.*, 2012, vol. 23, no 3, p. 263-273.
 172. Johnston C., Strada M. Acute pain response in infants: a multidimensional description. In: *Pain*, 1986, vol. 24, p. 372-382.
 173. Joshipura K., Wand H., Merchant A., Rimm E. Periodontal disease and biomarkers related to cardiovascular disease. In: *J. Dent. Res.* 2004, vol. 83, p. 151–155.
 174. Jun S., Ahn J. et al. A prospective study on the effectiveness of newly developed autogenous tooth bone graft material for sinus bone graft procedure. In: *J. Adv. Prosthodont.*, 2014, vol. 6, p. 528-538.
 175. Kakegawa H, Nikawa T. Participation of cathepsin L on bone resorption. In: *FEBS Letters*, 1993, vol. 321(2), p. 247-250.

176. Kellett I., Emmanuel A. The prediction by ECG dispersion mapping of clinical deterioration, as measured by increase in the simple clinical score. In: *Acute Medicine*, 2012, vol. 11(1), p. 8-12.
177. Kinane D, Riggio M., Walker K. Bacteremia following periodontal procedures. In: *Journal of Clinical Periodontology*, 2005, vol. 32, p. 708-713.
178. Klineberg I., Jagger R. Occlusion and clinical practice. An evidence-based approach. London, Wright: 2004, 160 p.
179. Kosko J. Acquired maxillary sinus hypoplasia: A consequence of endoscopic sinus surgery? In: *Laryngoscope*, 1996, vol. 106, p. 1210-1213.
180. Krennmair G., Piehslinger E., Wagner H. Status of teeth adjacent to single-tooth implants. In: *The International journal of prosthodontics*, 2004; vol. 16(5), p. 524-528.
181. Kuzuya H. et al. Monoamine Oxidase: Basic and Clinical Frontiers. Amsterdam. 1982, p. 289-300.
182. Lacusta V., Savocikin R., Levco S., Iustin M. Trigeminal system, mastication function and cognitive activity in patients with partially edentulous. In: *Med. Alt.*, 2013, vol. 18, p. 29-35.
183. Lambert F. et al. Bone regeneration using porous titanium particles versus bovine hydroxyapatite: a sinus lift study in rabbits. In: *Clinical implant dentistry and related research*, 2013, vol. 15(3), p. 412-426.
184. Lambert F. et al. Influence of space-filling materials in subantral bone augmentation: blood clot vs. autogenous bone chips vs. bovine hydroxyapatite. In: *Clinical oral implants research*, 2011, vol. 22(5), p. 538-545.
185. Lang N., Tonetti M. Periodontal risk assessment (PRA) for patients in supportive periodontal therapy (SPT). In: *Oral Health Prev. Dent.*, 2003, vol. 1(1), p. 7-16.
186. Langer B. et al. Vertical ridge augmentation procedure using guided bone regeneration, demineralized freeze-dried bone allograft, and miniscrews: 4 to 13 year observations on loaded implants. In: *Int. J. Periodontics Restorative Dent*, 2010, vol. 30, p. 227-235.
187. Lekholm U., Wannfors K., Isaksson S. et al. Oral implants in combination with bone grafts. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1999, vol. 28(3), p. 181-187.
188. Levicar N. Selective suppression of cathepsin L by antisense cDNA impairs human brain tumor cell invasion in vitro and promotes apoptosis. In: *Cancer Gene Ther.* 2003, vol. 10(2), p. 141-151.
189. Li L. et al. Porphyromonas gingivalis infection accelerates the progression of atherosclerosis in a heterozygous apolipoprotein E-deficient murine model. In: *Circulation*, 2002, vol. 105, p. 861–867.
190. Li L., Michel R., Cohen J., DeCarlo A. Intracellular survival and vascular cell-to-cell transmission of Porphyromonas gingivalis. In: *BMC Microbiology*, 2008, vol. 8(26), p. 26-36
191. Linden G., Herzberg M. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. In: *Journal of periodontology*, 2013, vol. 84(s4), p. 20-23.

192. Lindhe J., Karring T., Lang N.. Clinical periodontology and implant dentistry. Vol. 1. Oxford: Blackwell Munksgaard, 2008, 371 p.
193. Lockhart P. et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association? A scientific statement from the American Heart Association. In: *Circulation*, 2012, vol. 125(20), p. 2520-2544.
194. Loe H., Silness J. Periodontal disease in pregnancy: prevalence and severity. In: *Acta Odontol. Scand.*, 1963, vol. 21, p. 32–51.
195. Loesche W., Grossman N. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: diagnosis and treatment. In: *Clin. Microbiol. Rev.*, 2001, vol. 14, p. 27–52.
196. Loesche W., Lopatin D. Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. In: *Periodontology 2000*, 1998, vol. 16, p. 80–105.
197. Loos B., Craandijk J., Hoek F. et al. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. In: *J. Periodontol.* 2000, 2000, vol. 71, p. 28–34.
198. Lowry O. et al. Protein measurement with Folin phenol reagent. In: *J. Biol. Chem.*, 1951, vol. 193, p. 265-275.
199. Maddox J. et al. Lipoxin A4 stable analogs are potent mimetics that stimulate human monocytes and THP-1 cells via a G-protein-linked lipoxin A4 receptor. In: *Journal of Biological Chemistry*, 1997, vol. 272, p. 6972-6978.
200. Mann A., Pankey L. Concepts of occlusion philosophy of occlusal rehabilitation. Philadelphia: WB Saunders, 1963, p. 621-636.
201. Marsh P. et al. Oral microbiology. London: Churchill Livingstone, 2009, 232 p.
202. McColl B., Allan S, Rothwell N. Systemic infection, inflammation and acute ischemic stroke. In: *Neuroscience*, 2009, vol. 158(3), p. 1049-1061.
203. Meister A., Andersen M. Glutathione. In: *Annu. Rev. Biochem.*, 1983, vol. 52, p. 711-760.
204. Meurman J., Sanz M., Janket S. Oral health, atherosclerosis and cardiovascular disease. In: *Crit. Rev. Oral Biol. Med.*, 2004, vol. 15, p. 403–413.
205. Michalowicz B. et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. In: *New England Journal of Medicine*, 2006, vol. 355, p. 85-94.
206. Misch C. Dental implant prosthetics. Missouri: Mosby, 2014, 1008 p.
207. Montesani L. et al. Sinus augmentation in two patients with severe posterior maxillary height atrophy using tissue-engineered bone derived from autologous bone cells: A case report. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2011, vol. 31, p. 391-399.
208. Nesse W., Abbas F., van der Ploeg I. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. In: *Journal of Clinical Periodontology*, 2008, vol. 35, p. 68-73.
209. Newman M. et al. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia: Saunders, 2014, 800 p.
210. Nociti F. et al. Current perspective of the impact of smoking on the progression and treatment of periodontitis. In: *Periodontology 2000*, 2015, vol. 67(1), p. 187-210.

211. Novacek G., Plachetzky U. et al. Dental and periodontal disease in patients with cirrhosis role of etiology of liver disease. In: J. Hepatol., 1995, vol. 22, p. 576-582.
212. Nowak R. Studies on the state of pneumatization of the sinus maxillaris. In: Anat. Anz., 1975, vol. 138, p. 143-151.
213. Ojima M., Hanioka T. Survival analysis for degree of compliance with supportive periodontal therapy. In: Journal of clinical periodontology, 2011, vol. 28(12), p. 1091-1095.
214. Okeson J. Management of temporomandibular disorders and occlusion. 7 ed. Missouri, Mosby: Elsevier Health Sciences, 2014, 504 p.
215. Orthlieb J.D, Ehrmann E. Dimension Verticale d'Occlusion: des mythes et des limites. In: Réalités cliniques: revue européenne d'odontologie, 2013, vol. 24(2), p. 99-104.
216. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis – the second decade. In: Endocrinology, 1998, vol. 139, p. 59–61.
217. Page R., Eke P. Case definitions for use in population-based surveillance of periodontitis. In: J. Periodontol., 2007, vol. 78, p. 1387–1399.
218. Palma V. et al. Bone reformation and implant integration following maxillary sinus membrane elevation: an experimental study in primates. In: Clinical Implant Dentistry and Related Research, 2006, vol. 8 (1), p. 11-24.
219. Pantea V., Fala V., Gribenco V. Complex morpho-functional rehabilitation of patients with terminal bilateral partial edentulism and craniomandibular dysfunctions. În: Medicina Stomatologică, Chişinău, 2013, nr. 3 (28), p. 89.
220. Papapanou P. Periodontal diseases: Basic concepts, association with systemic health, and contemporary studies of pathobiology. In: Ann. Roy. Australas. Coll. Dent. Surg., 2012, vol. 21, p. 33-42.
221. Paquette D., Brodala N., Nichols T. Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. In: Periodontology 2000, 2007, vol. 44(1), p. 113-126.
222. Parahitiyawa N. et al. Exploring the oral bacterial flora: current status and future directions. In: Oral diseases, 2010, vol. 16(2), p. 136-145.
223. Paraskevas S., Huizinga J., Loos B. A systematic review and metaanalyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. In: J. Clin. Periodontol, 2008, vol. 35, p. 277–290.
224. Park J. et al. Bone healing with oxytocin-loaded microporous β -TCP bone substitute in ectopic bone formation model and critical-sized osseous defect of rat. In: Journal of clinical periodontology, 2014, vol. 41(2), p. 181-190.
225. Peleg M. et al. Predictability of simultaneous implant placement in the severely atrophic posterior maxilla: A 9-year longitudinal experience study of 2132 implants placed into 731 human sinus grafts. In: Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 2006, vol. 21, p. 94-102.
226. Peruzzo D., Benatti B. et al. A systematic review of stress and psychological factors as possible risk factors for periodontal disease. In: J. Periodontol., 2007, vol. 78, 1491–1504.
227. Petersen P., Hiroshi O. Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach. In: Journal of periodontology, 2005, vol. 76(12), p. 2187-2193.

228. Piehslinger E., Krennmair G., Auer J., Krainhofner M. Odontogenic infection sources in patients scheduled for cardiac valve replacement. In: Oral health & preventive dentistry, 2007, vol. 5(2), p. 153-159.
229. Piehslinger E., Krennmair G., Krainhofner M. Maxillary sinus lift for single implant-supported restorations: a clinical study. In: The International journal of oral & maxillofacial implants, 2007, vol. 22(3), p. 351-358.
230. Prabhu P., Prabhu M. The Role of Antibiotics in Treatment of Chronic Periodontitis. In: International Journal of Dental Sciences and Research, 2014, vol. 2(1), p. 16-18.
231. Pradhan A., Ridker P. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? In: Eur. Heart J., 2002, vol. 23, p. 831–834.
232. Prasad A. Clinical, immunological, anti-inflammatory and antioxidant roles of zinc. In: Exp Gerontol. 2008, vol 43, p. 370-377.
233. Prasad D., Krishna N. The influence of occlusal trauma on gingival recession and gingival clefts. In: The Journal of Indian Prosthodontic Society, 2013, vol. 13(1), p. 7-12.
234. Preshaw P., Hefti A., Jepsen S. et al. Subantimicrobial dose doxycycline as adjunctive treatment for periodontitis. A review. In: J. Clin. Periodontol., 2004; vol. 31, p. 697–707.
235. Pretula R. Collagenase involvement in the normal and pathological collagen biodegradation (experimental study). Chişinău, 2013, 139 p.
236. Pussinen P. et al. Periodontitis decreases the antiatherogenic potency of high-density lipoprotein. In: J. Lipid Res., 2004, vol. 45, p. 139–147.
237. Raj S. Role of neuropeptide in etiopathogenesis of periodontal inflammation. An Overview. In: International Journal of Contemporary Dentistry, 2011, vol. 2(5), p. 105-109.
238. Ramírez-Fernández M.P., et al. Bone response to hydroxyapatites with open porosity of animal origin (porcine [OsteoBiol®] and bovine [Endobon®]): a radiological and histomorphometric study. In: Clinical Oral Implants Research, 2011, vol 22, p. 767-773.
239. Regezi J., Sciubba J., Jordan R. Oral pathology: clinical pathologic correlations. Elsevier Health Sciences, 2012, Philadelphia: Saunders, 480 p.
240. Rettori E., De Laurentiis A., Les Dees W., Endruhn A. Host neuro-immuno-endocrine responses in periodontal disease. In: Curr. Pharm. Design, 2014, vol. 20(29), p. 49-59.
241. Reyes L., Herrera D. Periodontal bacterial invasion and infection: contribution to atherosclerotic pathology. In: J. Clin. Periodont., 2013, vol. 40(14), p. 30-50.
242. Ridker P.M., Cannon C.P., Morrow D. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. In: N. Engl J. Med., 2005, vol. 20(8), p. 352.
243. Roda P. et al. Bacteremia originating in the oral cavity. A review. In: Med Oral Patol. Oral Cir. Bucal, 2008, vol. 13(6), p. 355-362.
244. Rooney J., Wade W. Adjunctive effects to non-surgical periodontal therapy of systemic metronidazole and amoxycillin alone and combined. A placebo controlled study. In: J. Clin. Periodontol., 2002, vol. 29, p. 342–350.
245. Rosania A., Low K., McCormick C. Stress, depression, cortisol, and periodontal disease.

- In: *J. Periodontol.*, 2009, vol. 80, p. 260–266.
246. Rosenberg H., Ventura S. Births and deaths: USA monthly vital statistics report, 1996, vol. 45(3), p. 31.
247. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. In: *New England J. Med.*, 1999, vol. 340(2), p. 115-126.
248. Roth G. et al. Infection with a periodontal pathogen induces procoagulant effects in human aortic endothelial cells. In: *J. Thromb. Haemost.*, 2006, vol. 4, p. 2256-2261.
249. Saffi M. et al. The effect of periodontal therapy on C-reactive protein, endothelial function, lipids and proinflammatory biomarkers in patients with stable coronary artery disease: study protocol for a randomized controlled trial. In: *Trials*, 2013, vol. 14(1), p. 283.
250. Saini R., Saini S. Periodontal diseases: a risk factor to cardiovascular disease. In: *Annals of cardiac anaesthesia*, 2010, vol. 13(2), p. 159.
251. Sanz M., Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. In: *Journal of clinical periodontology*, 2013, vol. 40(14), p. 164-169.
252. Sasaki T., Ueno-Matsuda E. Immunocytochemical localization of cathepsins B and G in odontoclasts of human deciduous teeth. In: *J. Dent. Res.*, 1993, vol 71, no 12, p. 1881-1884.
253. Saulacic N., Iizuka T. Alveolar distraction osteogenesis: a systematic review. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2008, vol. 37(1), p. 1-7.
254. Scannapieco F., Bush R., Paju S. Associations between periodontal disease and risk for atherosclerosis, cardiovascular disease, and stroke. In: *Ann. Periodontol.* 2003, vol. 8, p. 38–53.
255. Schaefer A., Richter G., Noack B. Identification of a shared genetic susceptibility locus for coronary heart disease and periodontitis. In: *PLoS genetics*, 2009, vol. 5(2), 8 p.
256. Schenkein H., Loos B. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. In: *J. Clin. Periodontol.*, 2013, vol. 40 (s14), p. S51-S69.
257. Scipioni A. Bone regeneration in the edentulous ridge expansion technique: Histologic and ultra-structural study of 20 clinical cases. In: *Int. J. Perio. Res Dent.*, 1999, vol. 19, p. 269-277.
258. Sculean A. et al. Periodontal regenerative therapy. Chicago: Quintessence Publishing, 2010, 294 p.
259. Sedlacek M., Walker C. Antibiotic resistance in an in vitro subgingival biofilm model. In: *Oral Microbiol Immunol.*, 2007, vol. 22, p. 333–339.
260. Serhan C., Brain S., Buckley C. Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. In: *The FASEB Journal*, 2007, vol. 21, p. 325-332.
261. Sethi A., Kaus T. Maxillary ridge expansion with simultaneous implant placement: 5-year results of an ongoing clinical study. In: *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2000, vol. 15, p. 491-499.
262. Seymour G. et al. Relationship between periodontal infections and systemic disease. In: *Clin. Microbiol. Infect*, 2007, vol. 13(4), p. 3–10.

263. Sgolastra F. et al. Photodynamic therapy in the treatment of chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. In: *Lasers Med. Sci.*, 2013, vol. 28, p. 669-682.
264. Shaddox L., Walker C. Microbial testing in periodontics: Value, limitations and future directions. In: *Periodontol 2000*, 2009, vol. 50, p. 25–38.
265. Shapiro R., Schorr S. A consideration of the systemic factors that influence frontal sinus pneumatization. In: *Invest Radiol.*, 1980, vol. 15, p. 193-202.
266. Silvestri R., Artico M., Lavecchia A., Novellino E. New pyrrole inhibitors of monoamine oxidase: synthesis, biological evaluation, and structural determinants of MAO-A and MAO-B selectivity. In: *J. Med. Chem.*, 2007, vol. 50(5), p. 922-931.
267. Slavicek R. Relationship between occlusion and temporomandibular disorders: implications for the gnathologist. In: *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 2011, vol. 139(1), p. 10-14
268. Slavicek R. *The Masticatory Organ. Functions and Dysfunctions*. Wien, 2008, 544 p.
269. Slavicek R., Tajima K., Sudmann V.. Importance of skeletal location of maxilla to determine the vertical dimension of occlusion. In: *International Journal of Stomatology & Occlusion Medicine* , 2010, vol. 3, no. 3, p. 159-164.
270. Slots J. Systemic antibiotics in periodontics. In: *J. Periodontol.*, 2004, vol. 7, p. 1553–1565.
271. Socransky S., Haffajee A., Cugini M., Smith C. Microbial complexes in subgingival plaque. In: *J. Clin. Periodontol*, 1998, vol. 25, p. 134–144.
272. Sohn D. et al. Piezoelectric vertical bone augmentation using the sandwich technique in an atrophic mandible and histomorphometric analysis of mineral allografts: A case report series. In: *Int. J. Periodontics Restorative Dent*, 2010, vol. 30, p. 383-391.
273. Srouji S. et al. Evaluation of the osteoconductive potential of bone substitutes embedded with schneiderian membrane-or maxillary bone marrow-derived osteoprogenitor cells. In: *Clinical oral implants research*, 2013, vol. 24(12), p. 1288-1294.
274. Srouji S., et al. The innate osteogenic potential of the maxillary sinus (Schneiderian) membrane: an ectopic tissue transplant model simulating sinus lifting. In: *Int. J. Oral Maxillofacial Surg.*, 2010, vol. 39(8), p. 793-801.
275. Srouji S., Kizhner T., Ben David D. The Schneiderian membrane contains osteoprogenitor cells: in vivo and in vitro study. In: *Calcif. Tissue Int.*, 2009, vol. 84(2), p. 138-145.
276. Steigmann M. A bovine-bone mineral block for the treatment of severe ridge deficiencies in the anterior region. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 2008, vol. 23, p. 123-128.
277. Stellingsma C. et al. Reconstruction of the extremely resorbed mandible with interposed bone grafts and placement of endosseous implants. A preliminary report on outcome of treatment and patients' satisfaction. In: *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1998, vol. 36, p. 290-295.
278. Strommer L., Wickbom M., Wang F. et al. Early impairment of insulin secretion in rats after surgical trauma. In: *Eur. J. Endocrinol.*, 2002, vol. 147, 825–833.
279. Stuart C., Golden I. *The history of gnathology*. California: Ventura, 1981. 144 p.
280. Sumit M., Hari P. Coronary artery disease and periodontitis: a prospective study. In: *J.*

- IMSA, 2013, vol. 26(2), p. 93-95.
281. Summers R. A new concept in maxillary implant surgery: The osteotome technique. In: *Compend. Cont. Educ. Dent.*, 1994, vol. 15, p. 152-160.
 282. Syrjanen J., Peltola J. et al. Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men. In: *J. Intern. Med*, 1989, vol. 225, p. 179–184
 283. Tagadiuc O. Changes of lipid peroxidations intensity in bone and blood serum of rats induced by carnosine and carnosine-Zn complex. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2008, vol.18, nr. 2, p. 48-52.
 284. Tarnow D., Froum S. et al. Maxillary sinus augmentation using recombinant bone morphogenetic protein-2 acellular collagen sponge in combination with a mineralized bone replacement graft: A report of three cases. In: *Int. J. Perio. Res. Dent*, 2010, vol. 30, p. 139-149.
 285. Tatum H. Maxillary and sinus implant reconstructions. In: *Dent. Clin. North Am.*, 1986, vol. 30, p. 207-229.
 286. Taylor G., Borgnakke W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. In: *Oral diseases*, 2008, vol. 14(3), p.191-203.
 287. Teng Y., Taylor G., Scannapieco F. Periodontal health and systemic disorders. In: *J. Can. Dent. Assoc.*, 2002, vol. 68, p. 188–192.
 288. Theoharides T., Sismanopoulos N., Delivanis D. Mast cells squeeze the heart and stretch the gird: Their role in atherosclerosis and obesity. In: *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 32, Issue 9, September 2011, p. 534–542.
 289. Thomas A., Rama R. Comparative study of the pneumatization of the mastoid air cells and the frontal and maxillary sinuses. In: *Am. J. Neuroradiol.*, 1989, vol. 10, p. 88.
 290. Thornton-Evans G. et al. Periodontitis Among Adults Aged ≥ 30 Years United States, 2009–2010. In: *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2013, vol. 62(03), p. 129-135.
 291. Tolman D. Reconstructive procedures with endosseous implants in grafted bone: A review of the literature. In: *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, 1995, vol. 10, p. 275-294
 292. Tonetti M., van Dyke T. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. In: *J. Clin. Periodontol.*, 2013, vol. 40(s14), p. 24-29.
 293. Uzbek H., Rahman S., Alam M., Gillani S. Bone forming potential of an-organic bovine bone graft: a cone beam CT study. In: *J. Clin. Diagnostic Res.*, 2014, vol. 8(12), p. 73-76.
 294. van Dyke T., Van Wilkenhoff A. Infection and inflammatory mechanisms. In: *J. Clin. Periodontol*, 2013, vol. 40 (14), p. 1-7.
 295. Verhoeven J., Cune M., Terlouw M. et al. The combined use of endosteal implants and iliac crest onlay grafts in the severely atrophic mandible: A longitudinal study. In: *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 1997, vol. 26, p. 351-357.
 296. Vita J., Loscalzo I. Shouldering the risk factor burden: infection, atherosclerosis and the vascular endothelium. In: *Circulation*, 2002, vol. 106, p. 164-166.

297. Wactawski-Wende J., Hausmann E. et al. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. In: J. Periodontol., 2005, vol. 76, p. 16–24.
298. Wade W. The oral microbiome in health and disease. In: Pharm. Res., 2013, vol. 69(1), p. 137-143.
299. Walker C., Karpinia K., Baehni P. Chemotherapeutics: Antibiotics and antimicrobials. In: Periodontology 2000, 2004, vol. 36, p. 146–165.
300. Warren K. et al. Role of chronic stress and depression in periodontal diseases. In: Periodontology 2000, 2014, vol. 64(1), p. 127-138.
301. Wehrbein H., Diedrich P. Progressive pneumatization of the basal maxillary sinus after extraction and space closure. In: Fortschr. Kiefer. Orthop., 1992, vol. 53, p. 77-83.
302. Werner N., Bohm M. Periodontitis may negatively affect the blood vessel wall. In: E-journal of Cardiology Practice, 2007-2008, vol. 6, p. 37.
303. Widmark G., Andersson B. et al. Rehabilitation of patients with severely resorbed maxillae by means of implants with or without bone graft. A 1-year follow-up study. In: Int J Oral Maxillofac Implants, 1998, vol. 13, p. 474-482.
304. Yokota S, Kato K. Immunocytochemical localization of cathepsin B and H in rat liver In: Histochemistry, 1987, vol. 88(1), p. 97-103.
305. Yuan K. et al. Detection of putative periodontal pathogens in non-insulin-dependent diabetes mellitus and non-diabetes mellitus by polymerase chain reaction. In: J. Periodontal. Res., 2001, vol. 36, p. 18-24.
306. Zee K. Smoking and periodontal disease. In: Australian Dent J., 2009, vol. 54(1), p. 44-50.
307. Zijdeveld S., Schulten E. et al. Long-term changes in graft height after maxillary sinus floor elevation with different grafting materials: radiographic evaluation with a minimum follow-up of 4.5 years. In: Clinical oral implants research, 2009, vol. 20(7), p. 691-700.
308. Zuhr O. et al. Plastic-esthetic Periodontal and Implant Surgery: A Microsurgical Approach. Quintessence, New Malden, Surrey, United Kingdom, 2012, 872 p.

Surse bibliografice în limba rusă

309. Аболмасов Н. Ортопедическая стоматология. М.: МЕДпресс-информ, 2003, 496 с.
310. Авдеева М. В. Щеглова Л. В. Григорьева О. М. Преимущества использования дисперсионного картирования ЭКГ при скрининге в центрах здоровья. В: Ультразвуковая и функциональная диагностика, 2012, № 97(4), с. 106.
311. Альфаро Ф. Костная пластика в стоматологической имплантологии. Описание методик и их клиническое применение. Москва: Азбука, 2006, 235 с.
312. Антоник М. Биомеханика зубочелюстной системы. В: ДентАрт, 2010, № 4, с. 35-40.
313. Архипов А. Способ предупреждения перфораций слизистой оболочки верхнечелюстной пазухи при синус-лифтинге. В: Стоматология, 2012, №. 6, с. 45-47.
314. Банух В. Н. Клиника и лечение артикуляционно-окклюзионного синдрома дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, обусловленного утратой жевательных зубов. Дис. канд. мед. наук, Кишинэу, 1986.

315. Бобкова С. А., Северин В. В., Жуковский К. П. Определение макроэргических фосфатов и использование ЭВМ для подсчета их концентрации в ткани сердца. Актуальные вопросы сердечно-сосудистой патологии в Молдавской ССР. Кишинэу: "Штиинца", 1988, с. 99-112.
316. Брави Ф. Десятилетнее многоцентровое ретроспективное клиническое исследование 1715 имплантатов, установленных с расщеплением альвеолярного гребня. Москва: ПЕРИО Ай Кью, 2008, с. 15-24.
317. Бушан М. Г., Каламкаров Х. А. Осложнения при зубном протезировании и их профилактика. Кишинэу, 1983.
318. Бырса Г. Г. Совершенствование технологических процессов протезирования керамическими и металлокерамическими зубными протезами (клинико-экспериментальное исследование). Дис. канд. мед. наук. Кишинэу, 1988, с. 61-64.
319. Бюкинг В. Диагностика при планировании имплантологического лечения. Москва: ПЕРИО Ай Кью, 2007, с. 89-108.
320. Воложин Г. Перспективы использования остеопластических материалов с факторами роста в хирургической стоматологии. Сборник трудов VII Всероссийской научно-практической конференции. СПб: Человек, 2010, с. 33-34.
321. Гветадзе Р. Исследование плотности костной ткани нижней челюсти у больных после ортопедического лечения с использованием имплантатов. В: Стоматология, 1999, № 3, с. 33-34.
322. Горкин В. З. Аминоксидазы и их значение в медицине. Москва, 1981.
323. Гуцуцуй В. Л. Клиника и методы возмещения малых дефектов боковых участков зубных рядов щадящими конструкциями несъемных мостовидных зубных протезов. Дис. канд. мед. наук, Кишинэу, 1990.
324. Двойрин, В. В., Клименков А. А. Методика контролируемых клинических испытаний. В: Медицина, № 3, 1985.
325. Донея П. П., и др. Повышение скорости и эффективности передачи энергии от митохондрий к потребляющим энергию процессам в присутствии аденилаткиназы. Метаболизм, структура и функции сердечной клетки. В: Тезисы II Всесоюзного симпозиума. Ташкент, 17-20 окт. 1983, с. 3.
326. Евстигнеева О. И. Сопоставление оценки суммарного риска сердечно-сосудистых заболеваний и дисперсионного картирования ЭКГ среди городского взрослого населения. В: Материалы Всероссийского научно-образовательного форума "Кардиология-2012", Москва, с. 61.
327. Емсеева А. Сочетанное поражение пародонта и сердечно-сосудистой системы, клинико-морфологическое и микробиологическое исследование. СПб, 2014, 149 с.
328. Зарб Д. Немного о протезировании на имплантатах и сдерживающих факторах. Москва: ПЕРИО Ай Кью, 2006, вып. 7, с. 104-106.
329. Иванов Г., Сула А. Дисперсионное ЭКГ-картирование. Теоретические основы и

- клиническая практика. Москва: Техносфера, 2009, 190 с.
330. Иванов С. Устранение дефектов альвеолярной части нижней челюсти методом сэндвич-пластики. В: Стоматология, 2010, т. 89, №. 2, с. 42-47.
331. Илизаров Г. А. Кровоснабжение позвоночника и его влияние на формирование изменений трофики и нагрузки. Клиническое и анатомо-экспериментальное исследование. Челябинск, 1961, 223 с.
332. Казимирко В.К., Иваницкая Л.Н., Кутовий В.В., и др. Перекисное окисление липидов: противоречия проблемы. В: Украин. ревматол. журнал, 2014, № 57(3).
333. Казначеев В.П., Баевский Р.М., Берсенева А.П. Донозологическая диагностика в практике массовых обследований населения. Л.: Медицина, 1980, 225 с.
334. Каламкарров Х. Избранные лекции по ортопедической стоматологии. МИА, Москва: Медицинское информационное агентство, 2007, 64 с.
335. Каменская М. А. Синаптическая передача. Медиаторы. В: Нейрохимия, 1996, с. 207-245.
336. Кожухарь Н. М. Клиника и особенности повторного ортопедического лечения больных, длительное время пользующихся съёмными пластиночными зубными протезами. Дис. канд. мед. наук, Кишинэу, 1989.
337. Козлова М. Атрофия альвеолярной части и отростка челюстей при остеопеническом синдроме у больных с патологией щитовидной железы и ипогонадизмом (методы диагностики и лечения): автореф. дис. д-ра мед. наук, 2009, 48 с.
338. Колб В. Г., Камышников В.С. Справочник по клинической биохимии. Минск, Беларусь, 1982, с. 340.
339. Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Меньшиков В. В. Биохимические исследования в клинике. Л: "Медицина", 1976, с. 383.
340. Короленко Т. А., и др. Исследование внутрилизосомного катаболизма белка с использованием лизосомотропных препаратов-ингибиторов протеолиза и протеиназ. В: Вopr. Мед. Химии, 1987, № 5, с. 93-93.
341. Кривецкене З. И., Ясайтик А. А. Молекулярные механизмы и регуляция энергетического обмена. Пушино, 1986, с. 12-13.
342. Кузнецова С. и др. Дисперсионное картирование в донозологической диагностике. В: Вестник РУДН, серия Медицина, 2011, № 1, с. 99.
343. Кулинский В. И., Колесниченко Л. С. Система глутатиона. Другие ферменты, тиол-дисульфидный обмен, воспаление и иммунитет, функции. В: Биомед. химия, 2009, том 55, вып. 4, с. 365-380.
344. Лебеденко И., Арутюнов С., Антоник М. Инструментальная функциональная диагностика зубочелюстной системы. Москва: «МЕДпресс-информ», 2010, 80 с.
345. Марри Р. Биохимия человека. Пер. с англ.: В 2 т. Москва: Мир, 2004, Т.2, 414 с.
346. Михалева Л.М. Голованова Н.К. Церамиды аорты человека в норме и при атеросклерозе. В: Кардиологический вестник, 2006, № 1, с. 38-42.

347. Москвитина Т., Медведев А. Исследование цитозольной моноаминоксидазы печени крысы. В: Вопросы медицинской химии, 2000, № 1, с. 48-51.
348. Назарян Д. и др. Вертикальная 3D-аугментация верхней и нижней челюстей для подготовки к дентальной имплантации. В: Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии, 2012, №. 3, с. 10-19.
349. Никитина Т.В. Пародонтоз. Москва: Медицина, 1982, 256 с.
350. Николау Г. Ю., Терехов А. Б., Нэстасе К. И. Основы практической пародонтологии. Кишинэу: Vector, 2010, 208 р.
351. Панин А. и др. Математическое планирование операции сэндвич-пластики скользящим костно-надкостнично-слизистым лоскутом. В: Стоматология, 2013, т. 92, №. 3, с. 63-64.
352. Параскевич В. Методика тотальной реконструкции альвеолярного отростка верхней челюсти. В: Институт Стоматологии, 2005, т. 2, №. 27, с. 18-23.
353. Пертунгаро П. Применение богатой тромбоцитами плазмы с факторами роста для улучшения заживления твердых и мягких тканей при наращивании кости в области пневматизированной пазухи. В: MARKET, 2003, Вып. 1, с. 12-16.
354. Постолаки И. И. Закономерности и возможности стимулирования защитно-компесаторной реакции тканей при ортопедических вмешательствах. Дис. канд. мед. наук, Кишинэу, 1982.
355. Прохорова М.И. - Методы биохимических исследований, 1982, с. 172-174.
356. Риггз Б. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. СПб: Бином, 2000, 560 с.
357. Робустова Т. Имплантация зубов (хирургические аспекты). Москва: Медицина, 2003, 560 с.
358. Рывняк В. В. Механизмы инволюции экспериментального цирроза печени. Автореферат дис. докт. мед. наук, Москва, 1990.
359. Рябова В. Разработка нового биокomпозиционного материала, содержащего фактор роста эндотелия сосудов, для замещения костных дефектов (экспериментальное исследование): автореф. дис. канд. мед. наук; 14.01.14, Нижний Новгород, 2011, 24 с.
360. Рябыкина Г. В., Сула А. С. Использование прибора КардиоВизор-06с для скрининговых обследований. Москва, 2004, 44 с.
361. Рябыкина Г., Вишнякова Н., Блинова Е. Возможности метода дисперсионного картирования ЭКГ для оценки распространенности сердечно-сосудистых заболеваний. В: Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2010, № 3, с. 98-105.
362. Салеева Г. Опыт применения метода направленной костной регенерации при атрофии альвеолярного отростка нижней челюсти. В: Российский вестник дентальной имплантологии, 2007/2008, №. 1/4 (II) (17/20), с. 68-71.
363. Смбатян Б. Восстановление костной ткани при лечении пациентов с использованием стоматологических имплантатов в различных клинических ситуациях: дис. д-ра мед. наук; 14.01.14, 2012, 325 с.

364. Стручков П., Цека О., Баранова Р. Миронова Е. Значении методов функциональной диагностики болезней органов кровообращения в промышленном здравоохранении, В: Функциональная диагностика, 2010, №3, 8-9 с.
365. Трипплет Д. Передовые методики стоматологической и челюстно-лицевой хирургии в имплантологии. Москва: ПЕРИО Ай Кью, 2005, с. 9-20.
366. Трофимова Е. Окклюзия и ее роль в развитии периодонтита. В: Стоматологический журнал, 2007, № 1, Минск, с. 25-27.
367. Ушаков А., Серова Н., Даян А. и др. Планирование дентальной имплантации при дефиците костной ткани и профилактика операционных рисков. Часть 1. Лучевая диагностика. В: Стоматология, 2012, №.1, с. 48-53.
368. Фала В. Внедрение концепции «последовательной дизокклюзии с клыковой доминантой в реставрационной терапии прямым методом. В: Medicina Stomatologică, 2011, № 3 (20), с. 16-37.
369. Фала В. Функциональная диагностика – основа направленной терапии. В: Дент-Арт. Полтава, Украина, 2011, № 3, с. 8-29.
370. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология, 1998, 352 с.
371. Хватова В.А. Клиническая гнатология. Москва: Медицина, 2005, 296 с.
372. Шабанов П.Д. Значение концепции нейромедиации для развития современной нейрофармакологии. В: Биол. Журнал, 1994, № 2, с. 319-325.
373. Шастин Е. Творческий потенциал дентальной имплантации. В: Дентал Юг, 2008, № 10, с. 46-48.
374. Спинеи Ю., Шевченко Н. В, Гаврилюк Л. А., Годорожа П. Д. Комплексная терапия больных пародонтитом с применением антигомотоксических препаратов. В: Anale științifice, 2005, Вып. 3, с. 527-532.
375. Ямачичи Н. и др. Отдаленные результаты имплантации после проведения синус-лифтинга. Клиническое исследование. Москва: ПЕРИО Ай Кью, 2008, Вып. 15, с. 53-56.

ANEXE

Anexa 1. Brevete de invenție


MD 424 Z 2012.05.31

REPUBLICA MOLDOVA


(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **424** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61N 5/02* (2006.01)
A61B 18/18 (2006.01)
A61K 35/30 (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2010 0140 (22) Data depozit: 2010.09.06	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2011.10.31, BOPI nr. 10/2011
(71) Solicitant: FALA Valeriu, MD (72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; CHIRIAC Ala, MD; TIMONIN Alexandr, MD; FALA Valentina, MD (73) Titular: FALA Valeriu, MD	

(54) Metodă de tratament al afecțiunilor parodontiului

(57) Rezumat:

1 Invenția se referă la medicină, în special la
stomatologie și poate fi utilizată pentru tra-
tamentul afecțiunilor parodontale.

Conform invenției, metoda revendicată
constă în aceea că se înlătură factorii
traumatizanți locali, apoi zilnic, pe parcursul a
8...12 zile, se acționează consecutiv cu radiație
electromagnetică în diapazonul de
53,57...60,12 GHz, câte 2...3 min asupra
punctelor de ieșire ale ramurilor II și III ale
nervului trigemen și câte 10...15 min asupra
regiunii parodontiului afectat, concomitent, în

2

5 regiunea joncțiunii muco-gingivale, în primele
3 zile, apoi peste fiecare 2 zile se admi-
nistrează *Traumel C* – 2,2 ml și *Mucosa*
compositum – 2,2 ml, 5 injecții, iar intra-
muscular odată în 3 zile se administrează
10 *Cerebrum compositum H* – 2,2 ml, 3 injecții,
totodată *per os* se administrează câte 10
15 picături de *Verticogel*, de 2...3 ori, zilnic, iar
local se fac aplicații cu un amestec care conține
10...15 g de *Enterogel* și 2,2 ml de *Traumel*
C, câte 15...20 min, timp de 14...16 zile.

Revendicări: 1



MD 697 Z 2014.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 697⁽¹³⁾ Z

(51) Int.Cl: A61C 13/003 (2006.01)
A61C 13/225 (2006.01)
A61C 8/00 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2013 0079 (22) Data depozit: 2013.05.03	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.11.30, BOPI nr. 11/2013
(71) Solicitanți: FALA Valeriu, MD; PÂNTEA Vitalie, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; NISTOR Lilian, MD	
(72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; PÂNTEA Vitalie, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; NISTOR Lilian, MD	
(73) Titulari: FALA Valeriu, MD; PÂNTEA Vitalie, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; NISTOR Lilian, MD	
(74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena	

(54) Metodă de suplinire a edentației parțiale adiacente punții dentare

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la stomatologie, în special la implantologia dentară, și poate fi utilizată pentru suplinirea edentațiilor parțiale cu localizare adiacentă punții dentare.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se efectuează etapa chirurgicală cu anestezie locală cu inserarea în locul lipsă a 1...2 implanturi, în dependență de numărul de dinți lipsă, după o perioadă de osteointegrare pentru mandibulă de 3...4 luni, iar pentru maxilă de 6...8 luni se instalează un conformator de gingie pentru o perioadă de 10 zile, apoi se execută o amprentă din silicon, se toarnă un model din ghips, în care se introduc analogi ai implanturilor, în care se înșurubează tuburi din plastic, după care se secționează

2
tuburile plastice conform formei arcadei dentare și înălțimii ocluziei dentare cu formarea unor canale tehnologice în modelul corespunzător implanturilor inserate. Se modelează segmentul dentar din ceară, apoi conform modelului din ceară se execută un analog din metal, se instalează segmentul dentar pe implanturile corespunzătoare și se unește cu puntea dentară cu ajutorul sudurii la rece. Segmentul dentar se acoperă cu ceramică sau material compozit, sau cu alt material decorativ, se fixează de implanturi prin intermediul canalelor tehnologice cu ajutorul unor șuruburi, iar canalele se umplu cu material pentru plombare.

Revendicări: 1

MD 697 Z 2014.06.30



MD 698 Z 2014.06.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 698 (13) Z
(51) Int.Cl: A61C 13/003 (2006.01)
A61C 13/225 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2013 0080 (22) Data depozit: 2013.05.03	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.11.30, BOPI nr. 11/2013
(71) Solicitanți: FALA Valeriu, MD; PÂNTEA Vitalie, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; NISTOR Lilian, MD	
(72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; PÂNTEA Vitalie, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; NISTOR Lilian, MD	
(73) Titulari: FALA Valeriu, MD; PÂNTEA Vitalie, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; NISTOR Lilian, MD	
(74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena	

(54) Metodă combinată de fixare a punților dentare cu utilizarea suporturilor implantate

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la stomatologie, în special la implantologia dentară și poate fi utilizată pentru fixarea punților dentare cu utilizarea suporturilor implantate.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se efectuează etapa chirurgicală cu anestezie locală și inserarea a 4...10 implanturi, după o perioadă de osteointegrare pentru mandibulă de 3...4 luni, iar pentru maxilă de 6...8 luni, se instalează conformatorul de gingie pentru o săptămână, apoi se execută o amprentă din silicon, se toarnă un model din ghips, în model se introduc analogi ai implanturilor, în care se înșurubează tuburi din plastic, după care se secționează tuburile plastice conform formei arcadei dentare și înălțimii ocluziei dentare cu formarea unor canale tehnologice în modelul corespunzător implanturilor inserate. Se modelează o punte dentară din ceară, se separă

2
în segmente corespunzătoare implanturile, apoi conform modelului din ceară se execută un analog din metal, se instalează segmentele punții dentare pe implanturile corespunzătoare și se unesc între ele cu ajutorul sudurii la rece. Proteza se acoperă cu ceramică sau material compozit, sau cu alt material decorativ, se fixează de implanturi prin intermediul canalelor tehnologice cu ajutorul unor șuruburi, iar canalele menționate se umplu cu material pentru plombare. Totodată, după amplasarea tuburilor plastice, în regiunea dinților frontali se modelează abutmenți individuali din masă plastică cu bază metalică, care preventiv se modelează din ceară, apoi abutmenții se ajustează la modelul din ghips. După obținerea și fixarea segmentelor metalice prin sudură la rece, suplimentar dinții grupei frontale se fixează prin cimentare.

Revendicări: 1

MD 698 Z 2014.06.30



MD 2603 G2 2004.11.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2603** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.⁷: A 61 C 13/00, 13/003,
13/225

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2004 0151 (22) Data depozit: 2004.06.17	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2004.11.30, BOP1 nr. 11/2004
(71) Solicitant: FALA Valeriu, MD (72) Inventator: FALA Valeriu, MD (73) Titular: FALA Valeriu, MD	

(54) **Procedeu de confecționare a punților dentare cu utilizarea suporturilor implantate**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, și anume la stomatologia ortopedică și poate fi utilizată la tratarea bolnavilor cu defecte ale arcadei dentare de diferită localizare.

5
10
Esența invenției constă în aceea că se execută o amprentă, se introduce în amprentă analogurile implanturilor, se toarnă un model, se înșurubează tuburi plastice în analogurile implanturilor pe model. Apoi se secționează tuburile conform formei arcadei dentare formate și înălțimii ocluziei dentare. Se modelează o proteză din ceară, se separă modelul din ceară în segmente corespunzătoare implan-

2
turilor, se înlocuiește ceara cu metal. Apoi segmentele punții dentare, după instalarea lor pe implanturile modelului, se unesc între ele cu ajutorul sudurii reci. Se acoperă proteza cu ceramică sau material compozițional, sau alt material decorativ. Proteza confecționată se fixează în maxilar, iar orificiile tehnologice din materialul protezei se astupă cu material pentru plombare.

Revendicări: 1

Figuri: 2

MD 2603 G2 2004.11.30



MD 2856 G2 2005.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2856** ⁽¹³⁾ **G2**
(51) Int. Cl.: *A61K 35/32* (2006.01)
A61K 35/14 (2006.01)
A61K 35/16 (2006.01)
A61K 36/05 (2006.01)
A61F 2/28 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2005 0092 (22) Data depozit: 2005.03.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2005.09.30, BOP1 nr. 9/2005
(71) Solicitant: FALA Valeriu, MD (72) Inventori: FALA Valeriu, MD; BURLACU Valeriu, MD; GLIGOR Călin, MD; FALA Valentina, MD (73) Titular: FALA Valeriu, MD	

(54) Material pentru osteoplastie (variante)

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la materiale pentru restabilirea oaselor și poate fi aplicată pentru chirurgia osteoreparatorie în stomatologie, precum și în traumatologie-ortopedie.

Esența invenției constă în aceea că materialul pentru restabilirea oaselor include următoarele componente, % mas.: 99,0...99,9 material osteogen și extract uscat din biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,1...1,0. Materialul osteogen este selectat din grupa aloimplanturilor osului liofilizat demineralizat, aloimplanturilor osului liofilizat, osului xenogen, alogen și autogen, hidroxilapatit, material

2
5 de collagen-hidroxilapatit. În calitate de tulpină a cianobacteriei *Spirulina platensis* poate fi utilizată tulpina CNM-CB-02. În plus, materialul poate conține factorul de creștere selectat din grupa constituită din factorul de creștere trombocitar (PDGF), factorul de creștere transformator $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) și proteinele izolate din os, precum și combinațiile lor.

10
Revendicări: 7

15



MD 2877 G2 2005.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **2877** (13) **G2**(51) Int. Cl.: **A61K 35/32** (2006.01)**A61K 35/14** (2006.01)**A61K 36/05** (2006.01)**A61K 36/26** (2006.01)**A61F 2/28** (2006.01)(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: a 2005 0097
(22) Data depozit: 2005.04.05

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2005.10.31, BOP1 nr. 10/2005

(71) Solicitanți: FALA Valeriu, MD; FALA Valentina, MD

(72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; RUDIC Valeriu, MD; FALA Valentina, MD

(73) Titulari: FALA Valeriu, MD; FALA Valentina, MD

(54) Material pentru osteoplastie (variante)

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la
materiale pentru restabilirea oaselor și poate fi
aplicată pentru chirurgia osteoreparatorie în stoma-
tologie, precum și în traumatologie și ortopedie.

Esența invenției constă în aceea că materialul
pentru restabilirea oaselor include următoarele
componente în raportul, % mas.: extract uscat din
biomasa cianobacteriei *Spirulina platensis* 0,1...0,5,
extract uscat din flori de gălbenele (*Calendula
officinalis*) 0,5...2,5 și material osteogen restul.
Materialul osteogen este selectat din grupa ce
include aloimplantul osului liofilizat demineralizat,

2
aloimplantul osului liofilizat, osul autogen, alogen și
5 xenogen, hidroxiapatit, material de collagen-hidro-
xiapatit. În calitate de cianobacterie *Spirulina
platensis* poate fi utilizată tulpina CNM-CB-02. În
plus, materialul poate conține substanțe fiziologic
active ce stimulează osteogeneza selectate din grupa
10 constituită din factorul de creștere trombocitar
(PDGF), factorul de creștere transformator $\beta 1$
(TGF- $\beta 1$) și proteine morfogenetice osoase, precum
și combinațiile lor.

Revendicări: 7

15

MD 2877 G2 2005.10.31



MD 2973 G2 2006.02.28

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 2973 (13) G2

(51) Int. Cl.: A61B 17/24 (2006.01)

A61K 36/05 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2005 0093 (22) Data depozit: 2005.03.29	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2006.02.28, BOPi nr. 2/2006
(71) Solicitant: FALA Valeriu, MD (72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; BURLACU Valeriu, MD; GLIGOR Călin, MD; TOPALO Valentin, MD; RUDIC Valeriu, MD; FALA Valentina, MD (73) Titular: FALA Valeriu, MD	

(54) Metodă de sinus-lifting la implantarea endosoasă dentală

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la
stomatologia chirurgicală și este utilizată pentru
efectuarea sinus-lifting-ului la implantarea endo-
osoasă dentală.

Esența invenției constă în aceea că se efectuează
un orificiu de perforație în peretele anterolateral al
sinusului maxilar, se ridică mucoasa fundului
sinusului maxilar, se formează în creasta apofizei
alveolare din partea apexului lui un canal penetrant
cu ieșirea în sinusul maxilar și patul osos al
implantului dental. Pereții sinusului maxilar se
acoperă cu lame ale materialului osos impregnat cu
adeziv fibrinos autogen, se introduce un transplant
osos în cavitatea nou creată astfel încât el constituie

2
peretele noului fund osos al sinusului maxilar.
5 Partea rămasă a cavității se umple cu material osos
amestecat cu extract uscat din biomasa de *Spirulina*
platensis și cu plasmă bogată în trombocite, în
următorul raport al componentelor, % mas.: material
10 osos 98,5...99,8, plasmă bogată în trombocite
0,01...0,50, extract din biomasa de *Spirulina*
platensis 0,1...1,0, se introduce în canalul obținut
partea intraosoasă a implantului, se închide orificiul
din peretele anterolateral al sinusului maxilar cu un
transplant osos.

15
Revendicări: 1

8770'0007 70 C/67 DIV



MD 3904 G2 2009.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3904 (13) G2

(51) Int. Cl.: A61K 8/02 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 36/05 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/31 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2008 0120 (22) Data depozit: 2008.05.07	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.05.31, BOP1 nr. 5/2009
(71) Solicitant: FALA Valeriu, MD (72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; BURLACU Valeriu, MD; RUDIC Valeriu, MD; FALA Valentina, MD (73) Titular: FALA Valeriu, MD	

(54) Compoziție pentru peliculă medicamentoasă biosolubilă pentru tratamentul afecțiunilor parodontiului și al leziunilor mucoasei cavității bucale (variante)

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, și anume la stoma-
tologie, în particular la producerea preparatelor
medicamentoase cu acțiune prelungită pentru trata-
mentul afecțiunilor parodontiului și al leziunilor
mucoasei cavității bucale.

Compoziția pentru pelicula medicamentoasă
biosolubilă pentru tratamentul afecțiunilor parodon-
tiului și al leziunilor mucoasei cavității bucale
conține un agent peliculogen 1,0...4,0 g, un plasti-
fiant 0,5...2,0 g, dimetilsulfoxid 1,0...3,0 g, extract

2
5 din biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina*
platensis calculat pentru substanță uscată 0,5...2,5 g,
o substanță antiseptică în cantitate farmaceutic
admisibilă, apă 100 ml; de asemenea poate conține
extract din flori de *Calendula officinalis* calculat
10 pentru substanță uscată 3,5...5,0 g și extract din
rădăcini de *Armoracia rusticana* Lam calculat pentru
substanță uscată 0,5...1,0 g sau combinațiile lor.

Revendicări: 10

15

MD 3904 G2 2009.05.31



MD 3905 G2 2009.05.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3905⁽¹³⁾ G2

(51) Int. Cl.: A61K 8/73 (2006.01)
A61K 8/65 (2006.01)
A61K 8/97 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 36/05 (2006.01)
A61K 36/28 (2006.01)
A61K 36/31 (2006.01)
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61Q 11/00 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2008 0121 (22) Data depozit: 2008.05.07	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.05.31, BOP1 nr. 5/2009
(71) Solicitant: FALA Valeriu, MD (72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; BURLACU Valeriu, MD; RUDIC Valeriu, MD; FALA Valentina, MD (73) Titular: FALA Valeriu, MD	

(54) Remediul medicamentos cu acțiune prelungită sub formă de gel pentru
tratamentul afecțiunilor parodonțiului (variante)

(57) Rezumat:

1

Invenția se referă la medicină, și anume la un
remediul medicamentos cu acțiune prelungită, care
poate fi utilizat pentru tratamentul afecțiunilor
parodonțiului.

Remediul medicamentos cu acțiune prelungită
sub formă de gel pentru tratamentul afecțiunilor
parodonțiului include un agent gelatinizant
5,0...10,0 g, un plastifiant 0,5...2,0 g, o substanță
antiseptică în cantități farmaceutic admisibile, cola-
gen 5,0...10,0 g, sare de sodiu a acidului hialuronic
0,5...2,0 g, dimetilsulfoxid 1,0...3,0 g, extract din
biomasa tulpinii cianobacteriei *Spirulina platensis*

2

5 calculat pentru substanță uscată 0,5...2,5 g și apă
100 ml; de asemenea poate conține extract din flori
de *Calendula officinalis* L. calculat pentru sub-
stanță uscată 3,5...5,0 g și extract din rădăcini de
Armoracia rusticana Lam calculat pentru substanță
uscă 0,5...1,0 g sau combinațiile lor.

10 Revendicări: 10

15

MD 3905 G2 2009.05.31



MD 3938 G2 2009.07.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 3938 (13) G2

(51) Int. Cl.: A61C 7/00 (2006.01)
A61C 7/12 (2006.01)
A61C 7/20 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: a 2008 0119 (22) Data depozit: 2008.05.07	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2009.07.31, BOPI nr. 7/2009
(71) Solicitanți: FALA Valeriu, MD; CAZACU Igor, MD; NISTOR Lilian, MD; GUBAN Liviu, MD; CĂLDARE Roman, MD; FALA Valentina, MD	
(72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; CAZACU Igor, MD; NISTOR Lilian, MD; GUBAN Liviu, MD; CĂLDARE Roman, MD; FALA Valentina, MD	
(73) Titulari: FALA Valeriu, MD; CAZACU Igor, MD; NISTOR Lilian, MD; GUBAN Liviu, MD; CĂLDARE Roman, MD; FALA Valentina, MD	

(54) Metodă de tratament al parodontitei migratoare

(57) Rezumat:

Invenția se referă la medicină, și anume la stoma-
tologie și este destinată pentru tratamentul parodon-
titei migratoare.

Metoda de tratament al parodontitei migratoare
constă în aceea că preliminar se înlătură depunerile
dentare, se tratează dinții atacați de carie și com-
plicațiile ei, se schimbă plombele care au margini
suspendate, se restabilesc punctele de contact, se
pregătesc pungile parodontale, se efectuează inter-
venția chirurgicală cu lambou. Peste 1...2 luni după
operație se efectuează tratamentul ortodontic, care
constă în aceea că mai întâi se fixează braketul pe
suprafața vestibulară a dinților, se întinde între ele și
molar de fiecare parte o sârmă metalică de ligatură,
cuprinzând dinții în formă de opt, și se apasă sârma

1
2
5
10
15
în locurile intersectării ei. Pe partea linguală a
dinților roțiți și de sprijin se fixează braketul sau
butonul, totodată elementul fixat de dinte rotit se
amplasează mai aproape de partea lui, rotită spre
partea linguală. În calitate de dinte de sprijin se alege
dintele amplasat mai lateral față de partea dintelui
rotit în partea linguală și se fixează între elementele
dinților rotit și de sprijin un modul elastic tieback. Al
doilea modul elastic tieback se fixează din partea
vestibulară cu un capăt de braketul dintelui rotit și cu
al doilea capăt de braketul dintelui amplasat de
partea opusă față de dinte de sprijin. După închi-
derea spațiilor interdentalare și derotirea dinților roțiți
se efectuează protezarea, apoi aplicarea unei atele.

Revendicări: 1

MD 3938 G2 2009.07.31



MD 721 Z8 2014.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **721** (13) **Z8**
(51) Int.Cl: *A61C 7/00* (2006.01)
A61C 7/10 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ CORECTAT

(21) Nr. depozit: s 2013 0098
(22) Data depozit: 2013.06.04

(15) Informații privind modificarea:
modificarea nr. 1

Solicitant codul UNID (71)

modificarea nr. 2

Titular codul UNID (73)

(45) Data publicării versiunii inițiale
a brevetului:
2014.08.31, BOPI nr. 8/2014

(48) Data publicării brevetului corectat
2014.10.31, BOPI nr. 10/2014

(71) Solicitanți: FALA Valeriu, MD; NISTOR Lilian, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; PÂNTEA Vitalie, MD

(72) Inventatori: FALA Valeriu, MD; NISTOR Lilian, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; PÂNTEA Vitalie, MD

(73) Titulari: FALA Valeriu, MD; NISTOR Lilian, MD; GRIBENCO Vitalie, MD; PÂNTEA Vitalie, MD

(74) Mandatar autorizat: COȘNEANU Elena

(54) Metodă de tratament protetic al disfuncțiilor temporo-mandibulare

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la stomatologie, în special la tratamentul protetic al disfuncțiilor temporo-mandibulare cu utilizarea gutierelor ocluzale.

Conform invenției, metoda revendică constă în aceea că se efectuează examenul clinic și paraclinic, se execută amprente de

2
studiu, apoi se execută modelul de studiu demontabil, se obține registratul în poziție posterioară de contact și în ocluzie centrică, se execută un model ghipsat în articulatură adaptabil cu ajutorul registratului și al arcului facial anatomic cu obținerea gutierei de stimulare, de adaptare și de relaxare, care se

MD 721 Z8 2014.10.31

Anexa 2. Acte de implementare

Centrul Medical Neuronova-plus

mun.Chișinău, str. Armenească 9/1

Tel. +(373) 22 27-49-45

Certificat de acreditare N 1611 (11.07.2012)

e-mail: lacusta@mtc.md

www.neuronova-clinic.com



Act N 215 (15.02.2014)

despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale conferențiarului catedrei Chirurgie OMF, Implantologie orală și Stomatologie terapeutică "Arsenie Guțan" a IP USMF "Nicolae Testemițanu" Fala Valeriu

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** aplicarea analizei fluctuațiilor mici ale ECG (ECG dispersion mapping) în diagnosticul dereglărilor preclinice ischemice în miocard la bolnavii cu edentație parțială.
- 2. De către cine și când a fost propusă:** Fala Valeriu, 10.09.2014
- 3. Unde a fost implementată:** Centrul Medical Neuronova-plus (clinică universitară)
- 4. Data implementării:** 15.12.2014
- 5. Numărul investigațiilor:** 62 pacienți cu edentație parțială
- 6. Rezultatele folosirii metodei.** Aplicarea ECG dispersion mapping presupune evidențierea preclinică a dereglărilor ischemice în miocard la persoane cu edentație parțială, care au nevoie de consultație și terapie cardiologică. Scopul principal – evidențierea precoce și profilaxia/corecția dereglărilor preclinice ischemice în miocard. Investigația pacienților se realizează în clinica Neuronova-plus la îndreptarea conferențiarului Fala Valeriu. În caz de evidență a dereglărilor ischemice preclinice pacientul este consultat la cardiolog. Din 62 de pacienți la 34 (54,8%) au fost depistate dereglări preclinice în miocard (Indicele miocardului în limitele 20-65%). Acești pacienți au continuat tratamentul complex la stomatolog și cardiolog.
- 7. Eficacitatea implementării.** Pacienții beneficiază de o metodă de diagnostic precoce, neinvazivă, sigură, eficientă, necostisitoare, utilizarea căreia contribuie la profilaxia complicațiilor cardiace la pacienții stomatologici.
- 8. Este recomandată.** pacienților cu edentație și afecțiuni cronice inflamatorii (gingivită, parodontită etc.) pentru a evidenția dereglările precoce (preclinice) ischemice în miocard.

DIRECTOR

al Centrului Medical Neuronova-plus

15.12.2014



Lacusta Djulieta

Lacusta Djulieta

SRL „Omnident”
MUN CHISINAU
TEL: 022-60-61-01
CERTIFICAT DE ACREDITARE
e-mail: dimitru.sirbu@usmf.md
Site:

Act nr. 21

**despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale conferențiarului
catedrei Chirurgie OMF, Implantologie Orală și Stomatologie Terapeutică “Arsenie
Gușan” a IP USMF “Nicolae Testemițanu” Fala Valeriu**

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** aplicarea compoziției pentru osteoplastie la
elevarea planșeului sinus al la pacienți cu edentații parțiale și totale. (Brevet nr. 2856 G2 –
Materiale pentru osteoplastie)
- 2. De către cine și când a fost propusă:** Fala Valeriu, 29.03.2007
Unde a fost implementată: SRL „Omnident”
- 3. Data implementării:** 30.09.2012
- 4. Numărul investigațiilor:** 131 pacienți cu edentații parțiale și totale supuși intervenției de
sinus lifting
- 5. Rezultatele folosirii metodei.** Aplicarea compoziției pentru stimularea regenerării țesuturilor
osoase la 131 pacienți cu edentații parțiale și totale în procesul intervenției chirurgicale sinus
lifting a ameliorat rezultatele intervenției chirurgicale și a diminuat complicațiile precoce și
tardive.
- 6. Eficacitatea implementării.** Aplicarea compoziției brevetate a permis optimizarea proceselor
de osteointegrare și a diminuat resorbția excesivă în perioada precoce postoperatorie.
Complicațiile au diminuat (hemoragii 8,3%, sinusita seroasă 5,6%, sinusita purulentă 1,4%,
instabilitatea primară a implantului 1,4%, periimplantite 12,5%, migrarea grefei osoase 5,6%,
pierderea implantului 1,4%, durere cronică în zona operatorie 6,9%).
- 7. Este recomandată:** pacienților cu edentație parțial și totală în procesul intervenției
chirurgicale sinus lifting.

D.ș.m., conf. univer.

Medic șef „Omnident” SRL

30.09.2012



Sîrbu Dumitru

Catedra „Otorinolaringologie”, USMF „Nicolae Testemițanu”
MUN CHISINAU
TEL
CERTIFICAT DE ACREDITARE
e-mail:
Site:

Act N 697

despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale conferențiarului
catedrei Chirurgie OMF, Implantologie orală și Stomatologie terapeutică “Arsenie Guțan”
a IP USMF “Nicolae Testemițanu” Fala Valeriu

1. **Denumirea propunerii de implementare:** diagnosticul manifestărilor preclinice ale sinusitei în baza aprecierii în dinamică a grosimii membranei Schneider cu aplicarea tomografiei computerizate CBCT
2. **De către cine și când a fost propusă:** Fala Valeriu, 03.05.2013
3. **Unde a fost implementată:** Catedra „Otorinolaringologie”
4. **Data implementării:** 30.11.2013
5. **Numărul investigațiilor:** 48
6. **Rezultatele folosirii metodei.** La 48 pacienți fără manifestări clinice evidente ale sinusitei s-a determinat grosimea membranei Schneider mai mică de 0,8 mm. La 14 pacienți cu parodontită cronică fără manifestări clinice ale sinusitei grosimea membranei Schneider a fost mai mare de 2 mm, ceea ce confirmă prezența sinusitei preclinice la acești pacienți (în normă grosimea membranei Schneider nu depășește 0,8 mm).
7. **Eficacitatea implementării.** Pacienții evidențiați cu manifestări preclinice ale sinusitei erau monitorizați de specialistul ORL cu efectuarea tratamentului conform indicațiilor individuale, ceea ce a sporit eficiența profilaxiei sinusitelor.
8. **Este recomandată:** pacienților cu diferite afecțiuni oromaxilofaciale, rinite cronice, sinusită în anamneză

Șef catedră „Otorinolaringologie”

dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM

D.h.ș.m., prof. univ., șef clinică

30.11.2013

Ababii Ion

Maniuc Mihai



Semnătura Maniuc
Firm
Serviciul resurse umane USMF

CATEDRA FECMF „Stomatologia Terapeutică” a USMF „Nicolae Testemițanu”
MUN CHISINAU
TEL 022-27-23-42
CERTIFICAT DE ACREDITARE
e-mail:
Site:

Act N 31

despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale conferențiarului
catedrei Chirurgie OMF, Implantologie orală și Stomatologie terapeutică “Arsenie Guțan” a
IP USMF “Nicolae Testemițanu” Fala Valeriu

1. **Denumirea propunerii de implementare:** Metodă de tratament a parodontitei marginale cronice, asociate cu edentații parțiale și complicate cu migrări dentare. (brevet nr. 3938 G2)
2. **De către cine și când a fost propusă:** Fala Valeriu, 05.07.2008
Unde a fost implementată: CATEDRA FECMF „Stomatologia Terapeutică” a USMF „Nicolae Testemițanu”
3. **Data implementării:** 31.07.2011
4. **Numărul investigațiilor:** 30 pacienți diagnosticați cu parodontită migratoare
5. **Rezultatele folosirii metodei.** Studiul a inclus 30 pacienți, care au fost diagnosticați cu parodontită marginală cronică, asociată cu edentații parțiale și complicată cu migrări dentare. Acești pacienți prezentau diferit grad de mobilitate dentară, sîngerarea gingiilor, depuneri excesive a tartrului dentar supra- și subgingival, dezgolirea rădăcinilor, treme și diasteme la maxilarul superior și inferior, rotiri și tortopozii dentare, hipersensibilitate dentinară, diferit grad de înclinare a dinților frontali superiori și inferiori. Tratamentul preliminar constă în înlăturarea depunerilor dentare supra- și subgingivale, tratarea dinților afectați de carie și complicațiile ei, se înlocuiesc obturațiile debordante, se restabilesc punctele de contact. Urmează chiuretajul pungilor parodontale, operații cu lambou și nu în ultimul rînd tratamentul ortodontic scopul căruia este de a utiliza forțe slabe care să permită închiderea spațiilor interdentare și alinierea rîndului de dinți. În ultimă instanță se accede la imobilizarea permanentă a dinților prin metoda directă (șinare) pentru obținerea unui rezultat durabil în timp. Pacienții sunt obligați să se prezinte la examene profilactice, cu menținerea riguroasă a igienei bucale.
6. **Eficacitatea implementării.** Pacienții beneficiază de o metodă complexă de tratament a parodontitei marginale cronice, asociate cu edentații parțiale și complicate cu migrări dentare, ce se realizează în urma unui examen clinic și paraclinic minuțios, și include colaborarea unui grup de medici (terapeut, parodontolog, ortodont) capabili să asigure un rezultat durabil în timp.
7. **Este recomandată:** pacienților care prezintă semne și simptome caracteristice afecțiunilor parodontale marginale cronice, asociate cu edentații parțiale și complicate cu migrări dentare.

Șef catedră, d.ș.m., prof. univ.

31.07.2011

Valeriu Burlacu



Catedra „Medicina Alternativă și Complementară”, USMF „Nicolae Testemițanu”
MUN CHISINAU, str. Drumul Viilor 34
TEL: 022-28-75-46; 022-73-50-27
CERTIFICAT DE ACREDITARE
e-mail: victor.lacusta@usmf.md
Site:

Act N 51
despre implementarea rezultatelor cercetărilor științifico-practice ale conferențiarului
catedrei Chirurgie OMF, Implantologie orală și Stomatologie terapeutică “Arsenie Guțan”
a IP USMF “Nicolae Testemițanu” Fala Valeriu

1. **Denumirea propunerii de implementare:** diagnosticul dereglărilor ischemice preclinice în miocard prin aplicarea *ECG dispersion mapping*.
2. **De către cine și când a fost propusă:** Fala Valeriu, 23.10.2014
3. **Unde a fost implementată:** Catedra „Medicina Alternativă și Complementară”
4. **Data implementării:** 28.12.2014
5. **Numărul investigațiilor:** 36 pacienți cu diferite dereglări ale sistemului stomatognat (dureri nevralgice, lipsa dinților, disconfort la masticție)
6. **Rezultatele folosirii metodei.** Aplicarea metodei *ECG dispersion mapping* a permis evidențierea persoanelor cu risc de dereglări ischemice în miocard pe fon de diverse dereglări în sistemul stomatognat. Scopul principal – evidențierea precoce a dereglărilor ischemice preclinice în miocard prin colaborarea interdisciplinară Medicina Alternativă/Stomatologie, tratamentul adecvat stomatologic în asocieră cu aplicarea metodelor medicinei alternative și profilaxia agravării dereglărilor ischemice în miocard. Investigația pacienților s-a realizat consecutiv în cadrul catedrei Medicina Alternativă și Complementară și CS Fala-Dental. S-a constatat că în 45% cazuri au fost depistate dereglări ischemice preclinice în miocard, care după tratamentul complex cu aplicarea metodelor stomatologice și celor alternative au diminuat considerabil, atingând valorile persoanelor sănătoase (Indicele Miocardului nu mai mare de 15%). La 3 pacienți (8,3 %) dereglările ischemice preclinice în miocard s-au agravat pe fon de tratament stomatologic adecvat (acești pacienți au fost consultați de specialist cardiolog).
7. **Eficacitatea implementării.** Pacienții cu diferite dereglări algice și inflamatorii în cadrul sistemului stomatognat, beneficiază de o metodă eficientă de evidențiere a dereglărilor ischemice preclinice în miocard și de un tratament stomatologic la etapele inițiale ale proceselor patologice. Colaborarea specialiștilor stomatologici și celor din medicina alternativă permite elaborarea unor strategii multidisciplinare de evidențiere precoce a unor maladii stomatologice și cardiace,
8. **Este recomandată:** pacienților cu diferite sindroame algice oro-faciale, diferite procese inflamatorii în regiunea sistemului stomatognat și dereglări funcționale în articulația temporo-mandibulară.

Șef catedră „Medicina Alternativă și Complementară”

dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM, Om Emerit

Lacustă Victor

28.12.2014



Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnatul, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Valeriu Fala,

28.04.2015

CV AL AUTORULUI

Nume, prenume:

Fala Valeriu



Data și locul nașterii:

20 august 1962, s. Pânzăreni, r-l Fălești, Republica Moldova;

Studii:

1969-1977 – Școala generală, s. Pânzăreni, Fălești;

1977-1980 – Școala de Medicină din or. Bălți, specialitatea –
tehnician dentar;

1983-1988 – Institutul de stat de Medicină, or. Chișinău
facultatea „Stomatologie”, diplomă de
absolvire;

1988-1989 – Institutul de stat de Medicină, or. Chișinău,
diplomă de licență;

2002-2006 – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
”Nicolae Testemițanu”, diplomă de doctor în
medicină;

2009-2011 – Universitatea DONAU-Universität, or. Krems
Austria, Facultatea Sănătate și Medicină,
Departamentul de Stomatologie Inter-
disciplinară și Tehnologie, diplomă studii post-
universitare;

2012-2014 – Universitatea de Medicină din Viena, Austria,
Școala Vieneză de Stomatologie Inter-
disciplinară (VieSID), diplomă de master;

Stagii:

1997 (septembrie) – „Restorative Dentistry for the 90s”,
Medical Academy of Kiev, Kiev, Ucraina,
certificat;

1997 (decembrie) – «ЦЕКА – аттачмен-системы»,
CEKA, Ulm, Germania, diplomă;

1998 (octombrie) – „Developing your Artistic Self in Today’s
Esthetic Practice”, National medical university,
Kiev, Ucraina, certificat;

1998 (octombrie) – ”Vita Ceramics Seminar. Advanced
Course, VITA ZAHNFABRIK, București,
România, certificat;

2000 (martie-aprilie) – „Cursul Internațional de implantologie
orală nr. 1, USMF ”Nicolae Testemițanu”,
Chișinău, certificat;

2000 (noiembrie) – «Технология изготовления с

применением аттачменов МК-1», МК-1
Dental-Attachment GmbH, Moscova, Rusia,
certificat;

2000 (decembrie) – ”Restorative Dentistry”, Dentsply
International, Chişinău, certificat;

2001 (mai) – ”ДЕНТ-Арт 2001”, Dentsply International,
Poltava, Ucraina, certificat;

2001 (august) – ”Dentsply Master Course”, Dentsply
International, Poltava, Ucraina, certificat;

2002 (februarie) – ”Cursul de parodontologie nr. 2”,
USMF ”Nicolae Testemiţanu”, certificat;

2002 (septembrie) – ” ДЕНТ-Арт 2002”, Dentsply
International, Poltava, Ucraina, certificat;

2002 (noiembrie) – ”Restorative Dentistry”, Dentsply
International, Chişinău, certificat;

2003 (decembrie) – ”Tehnologiile moderne în stomatologia
estetică”, USMF ”Nicolae Testemiţanu”,
Chişinău, certificat;

2003 (octombrie) – Эндодонтический Форум, Dentsply
Maillefer, Sochi, Rusia, certificat;

2004 (martie) – ”Ultimate PFM and All Ceramic
Restorations. Advanced Course”, Noritake,
Nagoya, Japonia, certificat;

2004 (martie-aprilie) – ”Probleme Actuale în Stomatologie”,
International Center for Dental Education,
Chişinău, certificat;

2004 (iunie) – ”Put a sparkle in your practice and your patients
smile with tooth whitening”, Ultradent,
Chişinău, certificat;

2004 (iunie) – ”Putting Excitement in your cosmetic dentistry
with direct bonding”, Ultradent, Chişinău,
certificat;

2004 (octombrie) – «II Форум Дентсплай для стоматологов
СНГ», Sochi, Rusia, certificat;

2004 (noiembrie) – ”The modern problems in dentistry”,
Detsply International, Chişinău, certificat;

2005 (februarie) – ”Cresco Ti Implant System”, Cresco Ti
Academy, Varşovia, Polonia, certificat;

2005 (mai) – ”The modern problems in dentistry”, Detsply
International, Chişinău, certificat;

2006 (septembrie) – ”Probleme actuale în stomatologie”,
ASRM, Chişinău, certificat;

2006 (noiembrie) – ”Tehnici moderne de confecţionare a
protezelor dentare”, ASRM, Chişinău, certificat;

Activitatea profesională:

- 2007 (iunie) – «Гнатологические аспекты зубо-челюстно-лицевой системы», ivoclar Vivadent, Moscova, Rusia, certificat;
- 2007 (septembrie) – ”Actualități în stomatologie”, ASRM, Chișinău, certificat;
- 2007 (noiembrie) – ”Tehnologiile curativ-profilactice avansate în stomatologia contemporană elaborate de compania EMS”, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău, certificat;
- 2008 (septembrie) – «Эстетика: от коммуникации до реставрации», Dent-Art, Poltava, Ucraina, certificat;
- 2009 (noiembrie) – «Применение артикуляторов и систем функциональной диагностики при лечении стоматологических больных», Sankt Petersburg, Rusia, certificat;
- 2012 (februarie) – ”Cerec – Basic Training”, Sirona Dental Academy, Chișinău, Moldova, certificat;
- 1989-1992 – șef de secție „Stomatologie”, Policlinica Feroviară pentru Copii;
- 1989-prezent – medic-șef CS „Fala-Dental”;
- 2000 – stomatolog protetician, categoria superioară (confirmată în 2005, valabilă până în iulie 2017);
- 2000-2009 – organizarea și patronarea campionatelor republicane (Chișinău), din cadrul campionatului internațional ”Prisma International” (Poltava, Ucraina);
- 2001-prezent – vicepreședinte, Asociația Stomatologilor din Republica Moldova;
- 2006-2012 – asistent universitar, Catedra Stomatologie Terapeutică FECMF, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău;
- 2007-prezent – membru, Consiliul științific specializat DH 50 Specialitatea 323.01 (Stomatologie) din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (7 teze de doctor în științe medicale);
- 2008 – organizator al Seminarului Stomatologilor din Republica Moldova la tema ”Noutăți endodontologice”, Chișinău;
- 2008-2009, 2012-2013, 2015 – Președinte, Comisia examenelor de stat, Colegiul Național de Medicină și Farmacie ”Raisa Pocalo”, mun. Chișinău, Catedra „Discipline tehnico-

	dentare”;
	2009-2014 – coordonator și consultant științific la 27 lucrări de diplomă, Facultatea de Stomatologie, IP USMF ”Nicolae Testemițanu”, Chișinău;
	2011 – organizator al Seminarului Stomatologilor din Republica Moldova la tema ”Aparatul masticator. Optimizarea ocluziei (Endodonție. Implantologie. Restaurări directe și indirecte – ca o unitate);
	2012 – stomatolog generalist, categoria superioară (valabilă până în iulie 2017);
	2012 – medic specialist în management sanitar, categoria superioară (valabilă până în iulie 2017);
	2012-prezent – conferențiar universitar, Catedra Stomatologie Terapeutică FECMF, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, conducător științific a 5 competitori (doctor în științe medicale);
	2014-prezent – membru, Seminarul Științific de Profil „Stomatologie” de examinare a tezelor de doctorat;
	2014 – membru comitetului organizator al V-lea Congres Internațional Medical a Studenților și Tinerilor Medici ”MedEspera”, Chișinău
Domenii de interes științific	stomatologie terapeutică, parodontologie, protetică dentară, endodonție, chirurgie orală, implantologie, ortodonție, stomatologie interdisciplinară
Participări la foruri științifice (naționale și internaționale):	2001 – ”Probleme actuale în stomatologie”, al XI-lea Congres național al medicilor stomatologi, Chișinău;
	2002 – „Dental Therapeutic Restorative Treatment”, Lucrările Săptămânii XXVII a Uniunii Medicale Balcanice, Chișinău;
	2003 – ”Actualități în stomatologie”, MoldDent, Chișinău;
	2003 – ”Probleme actuale în stomatologie”, al XII-lea Congres național al medicilor stomatologi din Republica Moldova, Chișinău;
	2003-prezent – Conferințele anuale ale colaboratorilor USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Moldova;
	2005 – „Method of treatment of the paradont”, Experience Inpex Invention, Pittsburgh, SUA;
	2005 – „Methode de traitement du periodont”, Salon international des inventions des techniques et produits nouveaux, Geneva, Elveția;
	2005 – lector, «Прямая реставрация или непрямая?

- Верное решение», Учебный семинар
«Показания к прямой реставрации зубов»,
Учебный центр «Апполония», Poltava,
Ucraina;
- 2006 – Matériaux d'osteoplastie, Salon international des
inventions des techniques et produits nouveaux,
Geneva, Elveția;
- 2008 – „Osteoplastic materials”, New techniques and
products SuZhou, Suzhou, China;
- 2008 – Congresul XIV al Asociației Stomatologilor din
Republica Moldova, Chișinău;
- 2008-2014 – conferințe în cadrul expozițiilor MoldExpo,
MoldDent, Chișinău;
- 2009 – „The confections of the bridge manufacture using the
implantable supports”, Balkan Medical Union,
Chișinau, Moldova;
- 2009 – „Therapeutic-prophylactic toothpaste”, European
Exhibition of Creativity and Innovation, Iași,
România;
- 2009 – ”The fourth East-European Congress of
Dental Implantation”, Lvov, Ucraina;
- 2009 – Primul Congres Internațional ”Zilele Medicinii
Dentare” Iași-Chișinău, ASRM, Chișinău;
- 2010 – „Application of BioR® in stomatology”, Salon
international des inventions des techniques et
produits nouveaux, Geneva, Elveția;
- 2010 – „Osteoplastic Materials”, IV International Warsaw
Invention Show, Varșovia, Polonia;
- 2010 – Al XV-lea Congres Național cu participare
internațională al Asociației Stomatologilor din
Republica Moldova, Chișinău;
- 2010 – ”Application of BioR in stomatology”, Seoul
International Invention Fair (SIIF), Seoul,
Coreea de Sud;
- 2011 – „Remedy for treatment of parodontium affections”,
Innova, Brussels, Belgia;
- 2011 – lector, „Функциональная диагностика – основа
направленной терапии”, Учебный центр
«Апполония», Poltava, Ucraina;
- 2011-2014 – Zilele francophone medicale dentare. Edițiile:
XV, XVI, XVII, XVIII a Zilelor Facultății de
Medicină Dentară, Iași, România;
- 2012 – „Gel for treatment of periodontium affections”,
Salon international des inventions des techni-

- ques et produits nouveaux, Geneva, Elveția;
- 2012 – lector, workshop, «Жевательный орган: состояние, диагностика, реабилитация»,
Международный весенний семинар,
Учебный центр «Апполония»,
Poltava, Ucraina;
- 2012 – ”Restaurarea estetică direct în design liber”, seminar
ASRM, Chișinău;
- 2013 – „Modern method in treatment of dental implant occlusion”, Innova, Brussels, Belgia;
- 2013 – „Modern method of dental implant occlusion”, Salon international des inventions des techniques et produits nouveaux, Geneva, Elveția;
- 2013 – Авторский семинар, «Использование функциональной окклюзионной концепции в реставрационной терапии прямым методом», Учебный Центр персональной стоматологии Владимира Новикова, Moscova, Rusia;
- 2013 – lector, workshop «Микрохирургия пародонта с увеличением», Международный весенний семинар, Учебный центр «Апполония»,
Poltava, Ucraina;
- 2014 – „Combined method for fixing dentures by using implanted supports”, Salon international des inventions des techniques et produits nouveaux, Geneva, Elveția;
- 2014 – ”Zilele francofone medicale dentare”,
Asociația Dentară Română pentru Educație,
Iași, România;
- 2014 – „Method of prosthetic treatment for temporo-mandibular dysfunctions, to diagnose the state of occlusion”, Salon international des inventions des techniques et produits nouveaux, Geneva, Elveția;
- 2014 – „Reabilitarea ocluzală a pacienților cu disfuncții musculo-articulare prin aplicarea tehnologiilor digitale moderne”, al XVIII-lea Congres Internațional al Uniunii Naționale a Asociațiilor Stomatologice, București, România;
- 2014 – Al XVII-lea Congres Național al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova, Chișinău;
- 2014 – 5th International Medical Congress for Students and

- Young Doctors „MedEspera”, Chişinău;
- 2014 – Zilele Francofone Medicale Dentare. Ediția XVIII a Zilelor Facultății de „Medicină Dentară”, al 6-lea Congres Internațional al Asociației Dentare Române pentru Educație „Performanță versus malpraxis în practica curentă”. Iași, România;
- 2015 – ”Early identification of bruxism signs and symptoms for prevention of temporomandibular dysfunctions”, 20th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS) „New interdisciplinary approaches in oral and general rehabilitation. Jubilee edition”, București, România;
- 2015 – ”Periodontitis-organ(heart)-target concept – modern paradigm in periodontology”, 20th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS) „New interdisciplinary approaches in oral and general rehabilitation. Jubilee edition”. București, România;
- 2015 – 1st International Congress of General and Oro-Maxillo-Facial Rehabilitation „Actualities in dental medicine, classic and modern. Medical practices associated with dental medicine. The pioneers of mondial Implantology. Inaugural edition”. Istanbul, Turcia;

**Lucrări științifice
publicate:**

Monografii - 1; articole - 117; articole fără coautori – 18, brevete de invenții - 34; ghiduri practice - 2; recomandări metodice - 1.

**Premii, mențiuni, distincții,
titluri onorifice etc.**

- 2001 – Campionatul republican ”Prisma International”, locul I, diplomă;
- 2001, 2004 – Dublu campion al Republicii Moldova în terapia restaurativă și dublu finalist al campionatul internațional „PRISMA International”, Ucraina, Poltava;
- 2004 – Concursul internațional din orașul Moscova, Rusia: „Самый интересный клинический случай” – locul întâi, diplomă – „Маэстро стоматологии”;
- 2005 – Merit în domeniul inovațional, apreciată cu gradul Chevalier, Comission Supérieure des Recompenses, Brussels, Belgia;
- 2005 – Diplomă pentru participarea la Expoziția Interstatală Specializată «ЧГГ: Наукоемкая продукция

- и высокие технологии» (ministru al economiei și comerțului din Republica Moldova – V. Lazăr);
- 2005 – Diplomă de excelență cu medalia de argint ”Inventica” pentru rezultate deosebite în creație tehnică, INFOINVENT-2005, Chișinău;
- 2006 – Merit în domeniul inovațional, apreciată cu gradul Officer Comission Superieure des Recompenses, Brussels, Belgia;
- 2006 – Diplomă de excelență pentru înaltul nivel științific și tehnic al invențiilor prezentate în cadrul salonului Inventika, București, România;
- 2008 – Merit în domeniul inovațional, apreciată cu gradul Commander, High Comission of the Invention Award, Brussels, Belgia;
- 2007 – Diplomă de gradul al doilea, acordată de către Guvernul Republicii Moldova (prim-ministru Vasile Tarlev);
- 2007 – Diplomă de excelență, Salonul Național de Inventică Pro Invent, Cluj Napoca, România;
- 2007 – Диплом почтения и благодарности за активное участие в организации и прведении Салона «Архимед-2007», Moscova, Rusia;
- 2008 – Diplomă de excelență, Salonul Național de Inventică Pro Invent, Cluj Napoca, România;
- 2009 – Diplomă de excelență, Salonul Național de Inventică Pro Invent, Cluj Napoca, România;
- 2010 – Diplomă de excelență, Salonul Național de Inventică Pro Invent, Cluj Napoca, România;
- 2010 – Diplomă de excelență pentru valoroasa contribuție științifică conferită celui de-al XV-lea Congres Național cu participare internațională al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova, Chișinău;
- 2010 – Premiul OMPI pentru Activitate Inovațională, Organizația Mondială a Proprietății Intelectuale, Geneva, Elveția;
- 2013 – Diplomă de gradul întâi, acordată de către Guvernul Republicii Moldova (prim-ministru Iurie Leancă);
- 2013 – Diplomă de excelență pentru valoroasa contribuție științifică conferită celui de-al XIV-lea Conferințe Naționale cu participare internațională al Asociației Stomatologilor din Republica Moldova, Chișinău;

2014 – Certificat de apreciere pentru contribuțiile deosebite drept membru al Comitetului organizatoric a celui de-al 5-lea Congres medical internațional al studenților și tinerilor medici ”MedEspera”;

2015 – Premiul Special ERiNET pentru activitate inovațională, Erfinderforderung Innovationen Netzwerkmanagement (ERiNET), Schmalkalden, Germania;

Apartenența la societăți, asociații științifice naționale, internaționale

2001-prezent – membru, Asociația Stomatologilor din Republica Moldova

2009- prezent – membru, Comunitatea Stomatologilor din Federația Rusă

Competențe personale

Limbi străine:

Rusa (nivel avansat)

Engleza (nivel intermediar)

Franceza (nivel intermediar)

Date de contact:

MD-2001, str. București 13, mun. Chișinău, Republica Moldova

tel. (+373) 69 500 080, e-mail: info@faladental.com
valeriu.fala@usmf.md

web: www.faladental.com