

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

Cu titlul de manuscris
CZU: 616.314-002-084-053.2

SPINEI AURELIA

**OPORTUNITĂȚI ÎN PREVENIREA
CARIEI DENTARE LA COPII CU DIZABILITĂȚI**

323.01 – STOMATOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

CHIȘINĂU, 2018

Teza a fost elaborată la Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodontie și ortodonție, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Consultant științific:

Lupan Ion doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, MC al AȘM

Referenți oficiali:

Ciobanu Sergiu, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Tagadiuc Olga, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Forna Norina, doctor în medicină, profesor universitar, UMF „Grigore T. Popa”, Iași, România

Consiliul științific specializat a fost aprobat de către Consiliul de conducere al ANACEC prin decizia nr. 7 din 11.05.2018, în următoarea componență:

Nicolau Gheorghe, președinte, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Sîrbu Dumitru, secretar, doctor în științe medicale, conferențiar universitar

Fala Valeriu, membru, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar

Topalo Valentin, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Șcerbatiuc Dumitru, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Rîvneac Victor, membru, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Luca Rodica, membru, doctor în medicină, profesor universitar (România)

Foia Liliana, membru, doctor în medicină, profesor universitar (România)

Costea Daniela-Elena, membru, doctor în medicină, profesor universitar (Norvegia)

Susținerea va avea loc la 12 septembrie 2018, ora 14.00, în ședința Consiliului Științific Specializat DH 50.323.01-04 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor habilitat și autoreferatul pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a CNAA/ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expediat la _____ august 2018.

Secretar științific al Consiliului științific specializat

Sîrbu Dumitru, doctor în științe medicale, conferențiar universitar _____

Consultant științific

Lupan Ion, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, MC al AȘM

Autor

Spinei Aurelia, doctor în științe medicale, conferențiar universitar _____

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Dizabilitatea este o problemă polivalentă, cu un caracter dinamic și complex, fiind rezultatul sau efectul unor conexiuni interdependente dintre „starea de sănătate, factorii personali și factorii externi“ [1]. În *Raportul Mondial privind Dizabilitatea* elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) se menționează că peste un miliard de oameni (aproximativ 15% din populația lumii) se confruntă cu dizabilități [2]. În 2013 UNICEF a estimat numărul copiilor sub 18 ani cu dizabilități la 150 de milioane. În țările cu statut socio-economic scăzut și mediu, prevalența copiilor cu dizabilități variază între 0,4% și 12,7%, rezultatele estimărilor fiind în funcție de instrumentele de evaluare utilizate [3]. Conform datelor prezentate de Biroul Național de Statistică al R. Moldova, numărul total al persoanelor cu dizabilități este de 183 mii, dintre care 14,7 mii sunt copii cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani sau 2,1% din numărul total al copiilor [4]. Deoarece îngrijirea persoanelor cu dizabilități necesită acțiuni sociale și o responsabilitate comună a întregii societăți pentru adaptarea acestora la condițiile de mediu, Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului prevăd eliminarea tuturor barierelor care obstrucționează participarea activă a persoanelor cu dizabilități la viața socială, accesul la educație și la asistență medicală de calitate [2]. Pentru realizarea acestor obiective este necesară cunoașterea detaliată a aspectelor medico-sociale și de drept ale persoanelor cu dizabilități.

Sănătatea orală este un indicator de integrare socială, iar gradul de afectare prin caria dentară (CD) reprezintă unul dintre indicatorii majori de apreciere a stării de sănătate a populației și a eficienței asistenței medico-sanitare din țară [5]. Odată cu progresul științei, CD nu mai este considerată un proces distructiv ireversibil, în anumite situații clar definite acesta fiind reversibil [6]. Federația Mondială Dentară în baza *Strategiei „Sănătate 2020“* a propus Inițiativa Globală de Combatere a Cariei Dentare *Alianței pentru un Viitor Fără Carii* având ca scop îmbunătățirea sănătății orale prin punerea în aplicare a unei noi paradigme pentru managementul CD și a consecințelor ei, bazată pe cunoașterea procesului patologic și a metodelor cariopreventive, în vederea asigurării unui statut oral optim, a unei „stări de bine” pentru toți pacienții și, prin urmare, îmbunătățirii stării de sănătate generală și a bunăstării tuturor popoarelor până în anul 2020 [7]. Astfel, măsurile cariopreventive dobândesc tot mai mult teren. Numărul mare al copiilor cu dizabilități din R. Moldova, gradul înalt de afectare a acestora prin CD și rata înaltă a complicațiilor, al căror tratament este deosebit de dificil și costisitor, argumentează actualitatea studierii morbidității prin CD și a factorilor care influențează agresivitatea procesului carios, precum și a elaborării metodelor noi, personalizate de prevenire a CD și aprecierii eficienței lor [8].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Afectarea prin CD a copiilor cu dizabilități a fost obiectul studiilor întreprinse în diferite țări ale lumii. Conform rezultatelor acestor studii, frecvența CD și a complicațiilor ei la copiii cu diferite categorii de dizabilități variază în limite foarte mari, de la 20,2% până la 94,7% [9-12]. Extinderea în timp a perioadei de formare a organului dentar

sporește probabilitatea acțiunii asupra lui a diferitor factori patologici și de risc (ereditari, congenitali și dobândiți) care influențează starea de sănătate orală a copiilor [12-14]. În pofida faptului că copiii cu diferite categorii de dizabilități prezintă un risc carios mare sau extrem [8, 15], un număr foarte mic de lucrări estimează eficiența diverselor metode de prevenire a CD. Majoritatea studiilor cu referire la sănătatea orală a copiilor cu dizabilități, efectuate în mai multe țări, sunt axate pe evaluarea statutului dentar și necesității în asistență stomatologică [9-14], eficienței tratamentelor dentare [11, 17, 18], recomandărilor de igienizare a cavității orale și tratamentului topic cu fluoruri (TTF) [18-21]. Deși la copiii cu dizabilități și risc carios mare se implementează programe de prevenire a CD, eficiența acestora nu atinge nivelul scontat, ele nefiind suficient adaptate particularităților de comportament al copiilor cu deficiențe psihosomatice și de evoluție a CD, fiind înregistrate și unele complicații sau efecte adverse [22, 23]. Luând în considerare întregul complex de factori care majorează riscul apariției CD, favorizează evoluția agresivă a procesului carios și reduc eficiența măsurilor preventive la copiii cu dizabilități, este necesară elaborarea unor noi viziuni teoretice și practice care ar spori eficiența îngrijirilor cariopreventive. Pentru ameliorarea stării de sănătate orală și reducerea gradului de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități este necesară redirecționarea accentelor și eforturilor spre aplicarea măsurilor preventive moderne, eficiente, personalizate, inițierea și realizarea programelor de sănătate orală la nivel național, regional și individual. Fiind una dintre problemele majore și actuale ale timpurilor noastre, protejarea sănătății (inclusiv celei orale) și îmbunătățirea calității vieții copiilor cu dizabilități poate fi soluționată numai prin efortul comun al întregii societăți. Cele relatate argumentează oportunitatea elaborării unui nou concept de îngrijire preventivă complexă și personalizată, care ar contribui la reducerea acțiunii factorilor cariogeni, gradului de morbiditate carioasă, numărului de complicații locale și regionale, nevoilor de tratament stomatologic și la îmbunătățirea calității vieții copiilor cu dizabilități.

Scopul lucrării. Studiarea factorilor de risc, a morbidității prin carie dentară și a oportunităților de sporire a eficienței metodelor de prevenire primară a acesteia la copiii cu dizabilități.

Obiectivele lucrării:

1. Aprecierea nivelului de afectare prin carie dentară și estimarea impactului acesteia asupra calității vieții copiilor cu dizabilități.
2. Predicția cariei dentare la copiii cu diferite categorii de dizabilități.
3. Studiarea rolului particularităților metabolismului osos, fosfocalcic și a factorilor sistemului imunitar asupra gradului de afectare prin carie dentară a copiilor cu dizabilități.
4. Analiza impactului activității streptococilor asupra capacității cariogene a biofilmului dentar la copii cu dizabilități.
5. Elucidarea particularităților ultrastructurii, compoziției chimice a smalțului dentar și influenței acestora asupra riscului apariției cariei dentare la copii cu dizabilități.

6. Aprecierea efectului terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra tulpinilor de streptococi identificați în biofilmul dentar în condiții *in vitro*.
7. Evaluarea eficienței metodelor exogene de prevenire a cariei dentare experimentale la animale de laborator.
8. Estimarea efectului terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra capacității cariogene a biofilmului dentar la copiii cu risc carios mare.
9. Elucidarea eficienței carioprotectoare a îngrijirii preventive complexe și personalizate a copiilor cu dizabilități.

Metodologia cercetării științifice. A fost realizată o cercetare complexă care a inclus 6 tipuri de studii: descriptiv populațional, caz-martor, *in vitro*, experimental pe animalele de laborator, clinic la etapa de pretestare și clinic controlat. În calitate de metode de cercetare au fost utilizate: metoda de anchetare, metode clinice și paraclinice. Rezultatele obținute au fost supuse analizei statistice și prezentate prin procedee tabelare și grafice. Pentru analiza statistică a datelor au fost utilizați: coeficientul de corelație Pearson, Spearman, testele Student ș.a.

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării. În premieră în R. Moldova a fost stabilit gradul de afectare prin CD și particularitățile evoluției clinice a procesului carios la copiii cu dizabilități. Au fost elucidate particularitățile acordării asistenței stomatologice și apreciat impactul afecțiunilor cavității orale asupra calității vieții a copiilor cu diferite categorii de dizabilități. Predicția personalizată și complexă a CD la copiii cu dizabilități a permis depistarea interacțiunii mai multor factori de risc carios, fapt care oferă noi perspective în prevenirea acestei afecțiuni. A fost demonstrată existența anumitor interconexiuni patologice între hipoxia cronică, dereglarea metabolismului fosfocalcic, tulburarea sistemului imunitar și gradul de afectare prin CD a copiilor cu maladii severe ale sistemului nervos central (SNC). A fost specificată compoziția biofilmului dentar, elucidate particularitățile microstructurii și compoziției chimice a smalțului dentar la copiii cu diferite categorii de dizabilități.

A fost relevat impactul administrării tratamentului anticonvulsivant asupra factorilor sistemului imunitar, metabolismului fosfocalcic, fluxului salivar și, în consecință, asupra gradului de activitate a procesului carios. Au fost elucidate modificările ultrastructurii și compoziției chimice a smalțului dentar survenite după fluorizarea profundă fotoactivată (FPF) și majorarea semnificativă a efectului carioprotector. În premieră, în baza cercetărilor preclinice și clinice, a fost utilizat în calitate de agent de fotosensibilizare extractul autohton din struguri și a fost evaluată eficiența efectuării terapiei fotodinamice antimicrobiene (TFDA) cu aplicarea acestuia asupra tulpinilor de streptococi din biofilmul dentar. În premieră, în baza cercetărilor clinice, a fost relevat efectul TFDA, suplimentată cu administrarea culturilor de probiotice, asupra biofilmului dentar, soldată cu substituirea prin concurență a tulpinilor acidogene și cu o capacitate cariogenă

sporită cu tulpini saprofite, fapt care contribuie la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală, asigurând astfel reducerea considerabilă a riscului carios la copiii cu dizabilități. În premieră, în baza cercetărilor preclinice și clinice, a fost elaborat și argumentat conceptul de prevenire complexă și personalizată a CD care a asigurat reducerea acțiunii factorilor cariogeni, gradului de morbiditate carioasă, numărului de complicații locale și locoregionale, nevoilor de tratament stomatologic, contribuind astfel la îmbunătățirea calității vieții copiilor cu dizabilități.

Problema științifico-aplicativă de importanță majoră soluționată în cadrul studiului a constat în fundamentarea unei viziuni noi privind impactul unui complex de factori cariogeni, modificărilor la nivelul ecosistemului cavității orale și tulburărilor subtile de metabolism și ale macroorganismului ceea ce a condus la crearea suportului teoretic pentru abordarea multidisciplinară în aspect de prognostic și îngrijire preventivă personalizată în vederea reducerii morbidității prin CD a copiilor cu diferite categorii de dizabilități. Demonstrarea perspectivelor de utilizare a extractului din struguri în calitate de agent de fotosensibilizare la efectuarea TFDA a contribuit la eficientizarea și reducerea numărului de efecte adverse. Elaborarea metodei de TFDA cu aplicarea agenților de fotosensibilizare autohtoni, suplimentată cu administrarea probioticelor, a generat o nouă abordare terapeutică în managementul biofilmelor orale și oferă noi oportunități în implementarea metodelor eficiente de prevenire a CD la copiii cu dizabilități și risc carios mare. Elucidarea impactului hipoxiei perinatale și cronice, dereglării metabolismului fosfocalcic și tulburărilor sistemului imunitar asupra gradului de afectare prin CD au impus utilizarea unei metode noi, complexe și personalizate de prevenire a CD la copiii cu dizabilități. Conceptualizarea tratamentului preventiv complex individualizat a determinat crearea unei noi direcții științifice în prevenirea CD la persoanele cu dizabilități și risc carios mare.

Semnificația teoretică. Au fost extinse cunoștințele teoretice referitor la interconexiunile patogenice între hipoxia cronică, dereglarea metabolismului fosfocalcic, tulburarea sistemului imunitar și gradul de afectare prin CD la copiii cu maladii severe ale SNC. Elaborarea metodei de TFDA cu aplicarea substanțelor fotosensibilizante autohtone, în baza extractului natural din struguri, suplimentată cu administrarea preparatelor probiotice, prezintă o semnificație teoretică importantă și oferă perspective noi în reducerea agresivității biofilmului dentar și prevenirea CD la persoanele cu risc carios mare și extrem. Abordarea multidisciplinară a permis obținerea de cunoștințe conceptual noi privind impactul unui complex de factori cariogeni și a modificărilor la nivelul ecosistemului cavității orale, cât și a tulburărilor subtile de metabolism și ale macroorganismului la copiii cu diferite categorii de dizabilități. În baza acestor studii a fost elaborat conceptul de prevenire complexă, personalizată a CD la acești copii. Rezultatele obținute reprezintă suportul teoretic pentru o abordare interdisciplinară sub aspect de prognostic și îngrijire preventivă personalizată pentru reducerea morbidității prin CD.

Valoarea aplicativă a lucrării. În baza studiului nivelului de morbiditate carioasă, particularităților evoluției clinice a CD și impactului acesteia asupra calității vieții copiilor cu dizabilități a fost stabilită necesitatea instituirii programelor de prevenire a acestei patologii la nivel național, regional și individual, și ameliorării asistenței stomatologice a categoriei date de copii. Analiza impactului principalilor factori de risc carios la copiii cu dizabilități a elucidat necesitatea predicției complexe, personalizate a CD. Evidențierea impactului administrării tratamentului anticonvulsivant complex asupra factorilor cariogeni a argumentat necesitatea optimizării acestuia la pacienții cu crize epileptice și sindrom convulsiv. Depistarea interconexiunilor patogene între hipoxia cronică, metabolismul fosfocalcic, factorii imunologici și gradul de afectare prin CD a copiilor cu maladii severe ale SNC indică necesitatea administrării tratamentului antioxidant, imunomodulator și medicației pentru echilibrarea metabolismului fosfocalcic. Reieșind din rezultatele cercetărilor preclinice și clinice a fost propusă utilizarea extractului autohton din struguri în calitate de agent de fotosensibilizare (AF) pentru realizarea TFDA și suplimentarea acesteia cu administrarea culturilor de probiotice. În baza conceptului elaborat de îngrijire cariopreventivă complexă și personalizată a copiilor cu dizabilități au fost întocmite scheme specifice de prevenire a CD ținute pe factorii determinanți și implicite pe fiecare grupă de risc cariogen.

Rezultatele științifice principale înaintate spre susținere: 1. Prin studiul populațional a fost stabilit gradul de afectare prin CD și estimat impactul acesteia asupra calității vieții copiilor cu dizabilități. 2. Predicția complexă a CD a relevat interacțiunea unui complex de factori cariogeni la copiii cu diferite categorii de dizabilități. 3. Prin studii complexe interdisciplinare au fost evidențiate particularitățile metabolismului osos, fosfocalcic, factorilor sistemului imunitar și impactul lor asupra gradului de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități. 4. A fost stabilită compoziția biofilmului dentar și impactul activității streptococilor asupra capacității cariogene a plăcii bacteriene la copiii cu dizabilități. 5. Prin studii complexe au fost elucidate particularitățile ultrastructurii și compoziției chimice a smalțului dentar și a rolului acestora în riscul carios la copiii cu dizabilități. 6. A fost apreciat efectul TFDA asupra tulpinilor de streptococi identificați în biofilmul dentar în condiții *in vitro*. 7. În cadrul studiului experimental pe animale de laborator a fost evaluată eficiența metodelor exogene de prevenire a CD. 8. Prin studii complexe interdisciplinare a fost studiată acțiunea TFDA asupra capacității cariogene a biofilmului dentar la copiii cu risc carios mare. 9. În cadrul observației clinice în decurs de 5 ani a fost stabilită eficiența carioprotectoare a îngrijirii preventive complexe și personalizate a copiilor cu dizabilități.

Implementarea rezultatelor științifice. Metodele de prevenire a CD elaborate și rezultatele investigațiilor au fost implementate la instruirea studenților, rezidenților și medicilor cursanți în cadrul Catedrei de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din R. Moldova. Datele despre frecvența, intensitatea, prognosticul CD și metodele de prevenire

a acestei afecțiuni au fost utilizate la elaborarea „Programului de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014”, aprobat de Ministerul Sănătății, și au fost aplicate copiilor cu dizabilități din instituții rezidențiale și centrele de reabilitare pentru copii. Rezultatele investigațiilor au fost implementate în Clinica Stomatologică Universitară a USMF „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Consultativ Specializat Integrat al IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Centrul Stomatologic Municipal pentru Copii, Chișinău și Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii. Au fost înregistrate 5 acte de implementare a rezultatelor cercetărilor.

Aprobarea rezultatelor. Principiile de bază stipulate în teză au fost raportate și discutate la 37 foruri științifice: Conferința științifico-practică „Actualități în Stomatologie” (Chișinău, 2011); Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, 2011, 2012, 2013); Congresele Naționale cu participare Internațională ale Asociației Stomatologilor din R. Moldova (Chișinău, 2010, 2012, 2014, 2016); 2nd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering ICNBME (Chișinău, 2013); The XIXth Session of the Balcan Medical Days and the Second Congress of emergency medicine of the Republic of Moldova (Chișinău, 2013); Congresele Internaționale UNAS (București, 2011-2017); 16th Congress of the Balkan Stomatological Society (Bucharest, 2011); Congresele Internaționale ale ADRE (Iași, 2013, 2014, 2016); International Symposium Euro-Aliment. Around food (Galati, 2013); 4th IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering (Iași, 2013); 101st FDI Annual World Dental Congress (Istanbul, 2013); 18th Annual Congress of the European Association of Dental Public Health in a Joint Meeting with The Council of European chief Dental Officers (St. Julians, Malta, 2013); al IV-lea Congres Internațional de Medicină Dentară Transilvania (Cluj-Napoca, 2013); The International Congress on oral health and dental management in Central and East - European countries (Constanța, 2014, 2015); Workshop Oro-dental Health in Children in the Central and East European countries in the context of the current economic crisis (Constanța, 2014); 20th Congress of the Balkan Stomatological Society (Bucharest, 2015); 20th European Association of Dental Public Health Conference (Istanbul, 2015); 11th Asia Pacific Congress on Dental and Oral Health, Bangkok (Thailand, 2016); International Conference on Restorative Dentistry and Prosthodontics (Houston, USA, 2016); 17th World Congress on Oral Care and Probiotics (Orlando, USA, 2016); 18th Asia-Pacific Dental and Oral Care Congress (Melbourne, Australia, 2016); E-Health and Bioengineering International Conference (Sinaia, 2017); the 41st European Prosthodontic Association Congress (București, 2017).

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Catedrei de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție a IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din 21.06.2017 (proces-verbal nr. 8); la ședința Seminarului științific extern de profil din cadrul Consiliului Școlii Doctorale a IOSUD UMF „Grigore T. Popa”, Iași, România (proces-verbal nr. 7 din 05.07.2017) și la ședința

Seminarului științific de profil „Stomatologie”, specialitatea 323.01 din cadrul USMF „Nicolae Testemițanu” (proces verbal nr. 6 din 20.12.2017).

Publicații la tema tezei. În baza materialelor tezei au fost publicate 46 de lucrări științifice, inclusiv o monografie monoautor, 3 articole de sinteză, 5 articole publicate în reviste de circulație internațională, 7 articole în reviste științifice din străinătate recunoscute, 14 articole în reviste științifice naționale recenzate, 6 articole în culegeri internaționale, 2 articole în culegeri naționale, 12 comunicări rezumative în materialele congreselor, 29 din publicațiile menționate sunt cu titlul de monoautor; 7 brevete de invenție și o inovație.

Volumul și structura tezei. Teza este expusă pe 199 de pagini de text de bază și include introducere, 6 capitole, concluzii (10), recomandări practice (18), bibliografie din 304 titluri și 10 anexe. Teza este ilustrată cu 67 tabele și 128 figuri, o parte din ele fiind prezentate în anexe.

Cuvintele cheie: carie dentară, copii, prevenție, dizabilitate, smalț dentar, biofilm, terapie fotodinamică antimicrobiană, fluoruri.

CONȚINUTUL TEZEI

1. AFECTAREA PRIN CARIA DENTARĂ A COPIILOR CU DIZABILITĂȚI ȘI STRATEGII CARIOPREVENTIVE MODERNE

Este descrisă situația medico-socială actuală a copiilor cu dizabilități la nivel național și internațional. S-a prezentat o analiză amplă a relațiilor specialiștilor din diferite țări referitor la gradul de afectare prin CD și factorii de risc la copiii cu diverse categorii de dizabilități. Au fost reflectate viziunile mai multor autori asupra impactului maladiilor severe ale SNC, dereglărilor de metabolism și statutului imunitar asupra receptivității copiilor la CD. Un compartiment important este consacrat analizei critice a efectului diferitor metode de profilaxie a CD. De asemenea, sunt expuse propriile viziuni referitor la necesitatea individualizării și sporirii eficienței metodelor de prevenire a CD aplicate la copiii cu dizabilități și risc carios mare.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Lucrarea a fost efectuată în cadrul Catedrei de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție a USMF „Nicolae Testemițanu”. Pentru realizarea scopului și obiectivelor trasate au fost efectuate 6 tipuri de studii: descriptiv populațional, caz-martor, preclinic (*in vitro*, experimental pe animalele de laborator, clinic la etapa de pretestare) și clinic controlat. Cercetările au fost aprobate de Comitetul de etică a cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz pozitiv din 14.11.2011).

I. Studiul descriptiv populațional s-a efectuat în scopul analizei comparative a gradului de afectare prin CD și impactului acestei afecțiuni asupra calității vieții copiilor cu diferite categorii de dizabilități și cei convențional sănătoși. Studiul s-a efectuat în perioada anilor 2011-2013, în cadrul „Programului de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale” (aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al R. Moldova nr. 443 din 15.05.12 [24]), în incinta instituțiilor rezidențiale pentru copiii cu dizabilități și cei lipsiți de grija părintească, centrelor de plasament și de reabilitare. Pentru examenul medical complex al copiilor a fost formată o echipă multidisciplinară de specialiști. Colectarea datelor s-a efectuat pe întreg teritoriul țării, în mediul urban și rural, fiind examinați clinic 4673 de copii cu vârste cuprinse între 1-18 ani. Pentru evidențierea particularităților evoluției CD la copiii cu dizabilități în raport cu semenii lor sănătoși au fost formate două loturi identice după structură: *lotul de cercetare L₁* a inclus 2315 (49,54±0,73%) de copii cu

diferite categorii de dizabilități, iar *lotul martor* L_0 – 2358 (50,46±0,73%) de copii convențional sănătoși. Criteriile de selectare a copiilor în studiu: vârsta 1- 18 ani; subiecți cu dizabilități; acordul informat al părinților sau reprezentanților legali. Criteriile de excludere a copiilor din studiu: lipsa acordului informat al părinților sau reprezentanților legali pentru participarea în studiu; fluoroza dentară.

II. Studiul caz-martor a fost realizat pentru a identifica factorii de risc pentru apariția CD la copiii cu diferite categorii de dizabilități comparativ cu cei convențional sănătoși. Din 4673 de copii examinați în cadrul studiului descriptiv populațional, în cercetarea dată au fost incluși 1242 de copii repartizați în 2 loturi identice după structură. Astfel, *lotul de cercetare* L_1 a fost constituit din 636 de copii cu diferite categorii de dizabilități, iar *lotul martor* L_0 – din 636 de copii convențional sănătoși.

Pentru elaborarea metodelor noi de prevenire a CD și evaluarea eficienței acestora, studiile clinice au fost precedate de trei etape consecutive de testare preclinică și clinică.

III. Cercetarea în condiții in vitro a fost efectuată în vederea evaluării acțiunii TFDA asupra streptococilor izolați din biofilmul dentar cu capacitate cariogenă sporită, prelevat de la 32 de copii cu dizabilități și risc carios mare sau extrem. *Criteriile de selectare a subiecților în studiu:* copii cu dizabilități de 7-12 ani cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea sporită a tulpinilor bacteriene cariogene din biofilmul dentar, acordul informat al părinților sau reprezentanților legali pentru participarea în studiu. Criteriile de excludere a subiecților din studiu: lipsa acordului informat al părinților sau reprezentanților legali pentru participarea în studiu; fluoroza dentară; administrarea tratamentului antimicrobian.

Materialul prelevat (210 probe, repartizate aleatoriu în 7 loturi identice) a fost supus studiului bacteriologic: s-a determinat numărul total de germeni și s-au identificat tulpinile de streptococi până și după efectuarea TFDA. A fost studiată sensibilitatea tulpinilor microbiene la iradierea LED fără AF (lotul de control L_0), după aplicarea agenților de fotosensibilizare fără a iradia sectoarele studiate (loturile de control L_1 și L_2) și după efectuarea TFDA (loturile experimentale L_3 - L_6). În calitate de AF etalon a fost utilizată soluția de albastru de metilen (1,0 g/100 ml apă distilată). A fost testat efectul extractului autohton din struguri (Nr. de înreg. 13237, numărul certificatului de înregistrare în R. Moldova: 18633 din 28.12.2012) și propus de noi în calitate de AF [25-27]. Suspensia de nanoparticule de dioxid de titan de 1% elaborată în cadrul Centrului Național de Cercetare și Testare a Materialelor a Universității Tehnice a Moldovei [28] a fost utilizată în calitate de catalizator al reacției fotodinamice [27]. Ulterior a fost studiată sensibilitatea tulpinilor microbiene la iradierea LED fără AF (lotul de control L_0), după aplicarea agenților de fotosensibilizare fără a iradia sectoarele studiate (loturile de control L_1 și L_2) și după efectuarea TFDA (loturile experimentale L_3 - L_6). Iradierea culturilor bacteriene a fost efectuată cu dispozitivul LED $\lambda = 625$ - 635 nm și expoziția 10 s. Eficiența TFDA în loturile de control și cele experimentale s-a evaluat prin aprecierea numărului total de germeni vii (NTGV), UFC/g, calcularea logaritmilor zecimali (\log_{10}) și coeficientului de reducere (CR) a numărului de germeni în loturile experimentale comparativ cu lotul de control [27].

IV. Studiul experimental pe animalele de laborator a inclus modelarea CD și evaluarea eficienței metodelor exogene de prevenire a acesteia. Studiul a fost efectuat pe un eșantion de 360 șobolani-albi (*Rata albicans*). În conformitate cu obiectivele de cercetare propuse a fost elaborat modelul experimental care a inclus 4 serii de experimente, în fiecare lot fiind incluși câte 30 de șobolani.

Seria I de experimente a inclus studiul pe 2 loturi de animale: lotul de control (L_0), animalele au fost alimentate conform rației standard a vivariului și lotul martor (L_1) – s-a modelat CD după metoda descrisă de Muller K. și coaut., 2007 și Thurnheer T., coaut., 2008, prin administrarea zilnică, pe parcursul întregului experiment, a unei rații alimentare speciale care conținea 54% glucide rafinate [29], suplimentate cu sol. de

zaharoză de 10% *ad libitum* [30]. În primele trei zile consecutive, animalele au fost infectate pe cale orală cu suspensie care conținea *Streptococcus mutans*, după metoda descrisă de Muller, K. P. și coaut., 2007 [29].

În *seria II de experimente* s-a modelat CD și s-a testat eficiența aplicării topice a următoarelor preparate: suspensia de nanoparticule de dioxid de titan 1% [26] (L₂), extractul autohton din struguri (L₃), soluția Biomineralizantă SnF₃ 1,0% (complexe ale SnF₃ cu baze Schiff noi, compușii CMD-8), elaborată de Gulea A. și coaut., 2009, în cadrul Institutului de Chimie al AȘM) [31] (L₄) și preparatul pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar [32] (L₅). Toate preparatele studiate au fost aplicate pe suprafețele dentare prin tamponament ușor o dată pe săptămână.

În *seria III de experimente* s-a modelat CD și s-a testat eficiența metodelor fizice de prevenire a cariei dentare: iradierea smalțului dentar o dată pe săptămână timp de 10 s cu lumină laser, $\lambda=850-980$ nm (L₆), lumină LED, $\lambda=625-635$ nm (L₇).

În *seria IV de experimente* s-a modelat CD și s-a testat eficiența TFDA: aplicarea în calitate de AF a extractului din struguri și iradierea suprafețelor dentare cu lumină LED, $\lambda=625-635$ nm timp de 10 s (L₈); efectuarea TFDA după metoda aplicată în L₈ simultan cu fluorizarea profundă fotoindusă (FPF) a smalțului dentar (L₉); efectuarea TFDA cu aplicarea în calitate de AF a soluției de albastru de metilen 1% și iradierea suprafețelor dentare cu lumină LED, $\lambda=625-635$ nm timp de 10 s (L₁₀); efectuarea TFDA după metoda aplicată în L₁₀, simultan cu FPF a smalțului dentar (L₁₁). TFDA a fost realizată în toate loturile experimentale o dată pe săptămână.

Experimentele au fost realizate în conformitate cu recomandările Comitetului de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, fiind respectat „principiul celor 3R” adoptat de Congresul Internațional de Standardizare Biologică (citată de Decun M. și Bodnariu A., 2009) și exprimă preocupările savanților din toată lumea privind standardizarea studiilor pe animale. [33]. Pe durata studiului, animalele au fost întreținute în vivariul USMF „Nicolae Testemițanu”. Spațiile vivariului permit separarea activităților: întreținerea, carantina și realizarea procedurilor experimentale. Animalele au fost întreținute în condiții standard, hrana și apa au fost accesibile *ad libitum*. Impactul modelării CD (seria I) și eficiența măsurilor cariopreventive (seriile II-IV) au fost evaluate prin estimarea frecvenței CD, numărului cavitațiilor și suprafețelor afectate de carie per animal și determinarea rugozității de suprafață a smalțului dentar.

V. Studiul clinic (etapa de pretestare) a fost realizat pentru evaluarea în condiții clinice a efectului comparativ al acțiunii TFDA asupra biofilmului dentar cu capacitate cariogenă sporită la copiii convențional sănătoși. Pentru realizarea acestui obiectiv a fost constituit un eșantion din 120 de copii psihosomatic sănătoși, cu vârste cuprinse între 7 și 12 ani și cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar. Copiii au fost repartizați aleatoriu în 4 loturi identice după structură. *Criteriile de selectare a subiecților în studiu:* copii convențional sănătoși de 7- 12 ani cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea sporită a tulpinilor bacteriene cariogene din biofilmul dentar (scorul *Cariogram* 40-0%, numărul *Streptococcus mutans* >10⁵ UFC/ml, viteza ridicată și foarte ridicată de acumulare a plăcii bacteriene, PFRI >30%); acordul informat al părinților sau reprezentanților legali pentru participare în studiu. Criteriile de excludere a subiecților din studiu: lipsa acordului informat al părinților sau reprezentanților legali; fluoroza dentară; sensibilitatea individuală la fototerapie sau la AF utilizat; administrarea tratamentului antimicrobian, participarea copiilor la alte programe de prevenire a CD.

VI. Studiul clinic controlat a fost efectuat în perioada anilor 2012-2017, în scopul evaluării eficienței metodelor complexe, personalizate de prevenire a CD la copii cu dizabilități. La această etapă s-au aplicat doar cele mai eficiente metode cariopreventive, testate în etapele precedente. Pentru realizarea studiului au fost selectați 318 copii cu dizabilități severe și accentuate, cu vârste cuprinse între 3 și 18 ani, repartizați

aleatoriu în 2 loturi identice după structură. Astfel, în *lotul de cercetare L₁* și *lotul martor L₀* au fost incluși câte 159 de copii. Criteriile de includere a subiecților în studiu: copii de 3-18 ani fără leziuni carioase sau cu cavitatea orală asanată, cu diferite categorii de dizabilități accentuate/severe și risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar (scorul *Cariogram* 40-0%); acordul informat al părinților sau reprezentanților legali. Criteriile de excludere a subiecților din studiu: lipsa acordului informat al părinților sau reprezentanților legali; contraindicații pentru efectuarea TFDA; fluoroză dentară; sensibilitatea individuală la preparatele medicamentoase utilizate în studiu; administrarea tratamentului antimicrobian; dereglări severe ale sistemului endocrin; participarea în alte programe de prevenire a CD.

În ambele loturi de copii s-au aplicat măsuri de prevenire a CD: educația sanitară, instruirea igienică și igienizarea cavității orale, FPF a smalțului dentar. Lecțiile de igienă orală și alimentație rațională s-au ținut pentru părinți, personalul medical și îngrijitorii copiilor. Efectuarea fluorizării profunde (FP) prin aplicarea topică a preparatului, care conține un complex de fluoruri, s-a realizat în lotul L₀ de copii cu dizabilități psihosomatice. Frecvența aplicării măsurilor preventive a fost determinată individual, în funcție de riscul carios estimat. În comun cu echipa multidisciplinară de medici specialiști s-a recomandat optimizarea tratamentului anticonvulsivant (TACV) și s-au elaborat scheme de tratament preventiv complex individualizat administrat copiilor din L₁ (aportul oral de Ca combinat cu vitamina D₃, preparatului cu efect imunomodulator și antioxidant, produse probiotice, complexe de vitamine ș.a.). După determinarea nivelului Ca seric și statutului vitaminei D, în conformitate cu indicațiile medicului de familie (sau pediatru), a fost recomandat aportul oral de 1-2 ori/zi a unui preparat care conținea Ca combinat cu vitamina D₃ (carbonat de calciu-1250 mg (echivalent cu 500 mg Ca elementar), colecalciferol – 5,0 μg (200 UI) sub formă de concentrat de colecalciferol 2 mg (Certificat de înregistrare a medicamentului nr. 19904 din 11.10.2013 și nr. 19905 din 11.10.2013) [34]. În cadrul tratamentului preventiv complex a fost recomandat aportul oral al unui preparat produs din semințe și pielită de struguri care posedă o gamă largă de proprietăți farmacologice: protector cardiovascular și hepatic, efecte neuroprotective, detoxifiante, antioxidante, antiinflamatorii și imunomodulatoare [35-37], fiind administrat câte 250 mg de 2 ori/zi (Certificat de înregistrare al medicamentului nr. 20814 din 25.06.2014). Produsele probiotice, care conțin microorganisme vii, au fost indicate copiilor în funcție de vârsta și manifestările clinice: *Bifidobacterium BB-12*®, *Lactobacillus paracasei* 431®, *Streptococcus thermophilus TH-4*®-250 x 10⁸ CFU, 1-3 plicuri/zi timp de 30 de zile la copiii de 3-6 ani, sau *Lactobacillus rhamnosus-LGG*, *Bifidobacterium BB-12* – 4,9 x 10⁹, 1-2 capsule/zi timp de 30 de zile de la vârsta de 7 ani.

Evaluarea eficienței măsurilor cariopreventive aplicate s-a efectuat prin estimarea indicatorilor de morbiditate prin CD, aprecierea gradului de activitate a procesului carios, (studiul bacteriologic al biofilmului dentar, biochimic al serului sangvin și fluidului oral, morfologic al smalțului dentar) și metode de analiză statistică.

Metodologia de cercetare. Pentru realizarea obiectivelor trasate au fost aplicate diverse metode de cercetare: clinice, paraclinice, de epidemiologie analitică, matematice și biostatistice.

Metode clinice de cercetare. Colectarea datelor s-a efectuat prin aplicarea instrumentelor conform fișelor nr. 1-3 elaborate în baza Clasificării CIF-CT, 2007 [3,38], chestionarelor pentru înregistrarea statutului oral propuse de OMS (WHO Oral Health Questionnaire for Children, 2007) [39]. Au fost estimați indicii de frecvență ai CD (IF) și experiența carioasă (co, cos, COA, COAS, COA+co, COAS+cos), s-a apreciat starea de igienă orală (indicele OHI, Green G., Vermillion I., 1964). Pentru aprecierea necesității de tratament a CD s-a estimat indicele Sic₃₀ și Sic₁₀ (SiC - *Significant Caries Index*, Bratthall D., 2004) [40], iar pentru evaluarea ponderii tratamentelor dentare aplicate a fost calculat indicele de restaurare (RI), care reprezintă proporția

dinților restabiliți din totalul dinților care necesitau tratament. Pentru obținerea unei imagini complete a stării de sănătate orală a fost evaluat impactul afecțiunilor cavității orale asupra calității vieții prin aprecierea indicelui Child-OIDP [41]. Predicția riscului cariogen s-a determinat cu *Software Cariogram*, care realizează o corelație între factorii determinanți ai CD [42]. Pentru evaluarea eficienței măsurilor cariopreventive a fost estimat indicele de reducere a cariei dentare (IRC) în lotul de cercetare (L_1) în raport cu lotul martor (L_0).

Metode paraclinice de cercetare. *Metode biochimice de cercetare a serului sangvin.* Analizele serului sangvin au inclus determinarea markerilor metabolismului fosfocalcic, diagnosticul imunologic și evaluarea hipoxiei la copiii cu dizabilități și cei convențional sănătoși. Sângele venos a fost colectat dimineața, *à jeun*, cu o seringă de 5 ml, apoi trecut în eprubete și transportat la Laboratorul Științific de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu” (pentru cercetări biochimice), director, dr. hab. în științe medicale, V. Gudumac și la Laboratorul științific de reproducere umană și investigații imunochimice a IMSP IMC (pentru investigații imunologice) în primele 3 ore după colectare. Serul sangvin s-a congelat și s-a păstrat la temperatura de -40° C, fiind utilizat ulterior în calitate de material biologic pentru investigațiile biochimice.

Markerii metabolismului osos și fosfocalcic. Evaluarea complexă a indicatorilor metabolismului osos și fosfocalcic (dozarea Ca, P, fosfatazei acide tartratrezistente și alcaline termolabile) s-a realizat cu seturile standard EliTech (Franța), în conformitate cu recomandările elaborate de Gudumac V. și coaut., 2010 [43], iar determinarea activității lactatdehidrogenazei și lactatului prin metoda spectrofotometrică (cinetică) [44].

Diagnosticul imunologic a inclus determinarea imunoglobulinelor A, G, M, unor citokine proinflamatorii și antiinflamatorii. Nivelul seric al IgA, IgM, IgG a fost apreciat prin metoda imunoenzimatică, utilizând metoda ELISA tip „sandwich”. Pentru aprecierea nivelului seric al citokinei TNF- α și interleukinelor IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10 s-a utilizat metoda ELISA tip „sandwich” conform instrucțiunilor anexate („Вектор-БЕСТ”, www.vector-best.ru) [45].

Metode biochimice și biofizice de cercetare a fluidului oral. Pentru efectuarea studiilor biochimice și biofizice fluidul oral (FO) s-a colectat nestimulat, dimineața *à jeun*, în eprubete de plastic sterile care au fost transportate în Laboratorul Științific de biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu” și Laboratorul Științific de reproducere umană și investigații imunochimice al IMSP IMC. Metodele biofizice de cercetare a FO au inclus determinarea ratei fluxului salivar, ductilității și microcristalizării FO după metoda descrisă de Лейс П.А., 2011, aprecierea pH-ului și capacității de tampon a FO prin metoda propusă de Леонтьев В., 1974 (citată de Лейс П.А., 2011) [46]. Evaluarea markerilor metabolismului osos și fosfocalcic și ai hipoxiei cronice s-a efectuat cu seturile standard EliTech (Franța) conform instrucțiunilor anexate. Diagnosticul imunologic a inclus determinarea sIgA, IgA, IgG și IgM, citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii prin metoda imunoenzimatică, utilizând metoda ELISA tip „sandwich” conform instrucțiunilor anexate („Вектор-БЕСТ”, www.vector-best.ru) [45]. Determinarea capacității antiradicalice a FO a fost efectuată cu utilizarea radicalului liber 1,1 difenil-2-picril hidrazil, DPPH (puritate 90%) în conformitate cu metoda propusă de Brand Williams W., Cuvelier M.E., Berset C. 1995, și citată de Sturza A., 2012 [26].

Metode microbiologice de cercetare a biofilmului dentar. În cadrul acestei cercetări s-au efectuat metode directe de diagnostic microbiologic: examenul microscopic al preparatelor native și frotiurilor colorate (Colorația Gram), determinarea numărului total de germeni și examenul bacteriologic după procedee standard. Cercetările au fost efectuate în Laboratorul de diagnostic „Micromed”, secția de microbiologie. Materialul colectat a fost plasat într-un mediu special și transportat în decurs de 1 oră în laborator, unde a fost cultivat pe medii de cultură geloză-sânge. Au fost aplicate și tehnici de însămânțare cu izolarea agentului microbial în cultură pură. Culturile au fost plasate într-un incubator la 37° C timp de 24-72 ore. Identificarea culturilor pure de microorganisme izolate pe medii nutritive din biofilmul dentar s-a efectuat pe baza proprietăților morfologice, tinctoriale, culturale

și biochimice. Identificarea bacteriilor din grupul *Streptococcus viridans* (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus salivarius* ș.a.) a fost efectuată cu utilizarea sistemului automat Vitek2 (bioMérieux, USA) [27].

Metodele morfologice de cercetare a smalțului dentar. Pentru studiul particularităților de structură și compoziție chimică a smalțului dentar la copiii cu dizabilități și evaluarea eficienței măsurilor cariopreventive aplicate în studiul experimental și clinic s-au efectuat microscopia electronică cu baleiaj SEM cu echipamentul VEGA TESCAN TS 5130 MM, microanaliza radiospectrală (MRS, prin metoda spectroscopiei radiografice energo dispersante cu ajutorul detectorului de materiale de tipul EDX (Oxford Instruments Energy-Dispersive X-ray System), scanarea tridimensională prin metoda de microscopie cu forțe atomice (MFA) și spectroscopia în infraroșu cu transformare Fourier (FTIR) cu aplicarea analizatorului M-80 („Karl Zeiss”, Jena). Cercetările au fost efectuate în cadrul Centrului Național de Cercetare și Testare a Materialelor a Universității Tehnice a Moldovei (director, vicepreședintele AȘM, academician, profesor, dr. hab. în științe fizico-matematice, I. Tighineanu). **Cercetarea histologică.** Materialul colectat prin mucotomie a fost preluat la finele studiului, după eutanasierea șobolanilor, apoi spălat cu soluție glacială de 0,9% NaCl și fixat în soluție de 10% formalină cu pH 7,0. Ulterior preparatele au fost deshidratate și incluse în bloc de parafină, după care s-au realizat secțiuni care au fost colorate cu hematoxilină și eozină. Analiza microscopică a preparatelor a fost realizată la Catedra de histologie, citologie și embriologie și Laboratorul Morfologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Metode de prevenire a cariei dentare

Fluorizarea profundă (FP) a smalțului dentar s-a efectuat după igienizarea profesională a cavității orale. Pe suprafața dinților, prin tamponament ușor, se aplicau 1-3 picături de soluție nr.1 (conține ioni de F, Mg și Cu), după care 1-3 picături de suspensie microdispersă nr. 2 (conține hidroxid de calciu). S-au efectuat 2-4 ședințe preventive pe an, în funcție de riscul carios [8].

Fluorizarea profundă fotoactivată (FPF) a smalțului dentar s-a efectuat în modul următor: după igienizarea profesională a cavității orale, pe suprafața dinților se aplicau 1-3 picături de soluție nr.1, apoi se iradia smalțul cu lumină LED, $\lambda = 625-635$, 10 s, după care se aplicau 1-3 picături de suspensie microdispersă nr. 2 și se iradia zona tratată cu lumină LED în același regim (Brevet de invenție nr. 745 (13) Y din 2013.07.12) [47]. Terapia fotodinamică antimicrobiană (TFDA) s-a efectuat după înlăturarea completă a depozitelor dentare: pe suprafețele dentare și în spațiile interdentare s-a aplicat AF timp de 1-2 min (extractul din struguri sau soluția de albastru de metilen 1%), apoi s-a iradiat fiecare zonă tratată timp de 10 s cu lumină LED, $\lambda = 625-635$ nm și puterea impulsului 2,0-3,0 W, utilizând ghidul optic BLUNT cu diametrul de 4 și/sau 8 mm (Figura 2.1). După irigarea cavității orale cu apă distilată, pe suprafața dinților se aplicau, prin tamponament ușor, 2-6 picături de produs probiotic care conține *Bifidobacterium BB-12*[®], *Lactobacillus rhamnosus GG*[®]– 250 x 10⁸UFC. În decurs de 30 de zile s-au administrat *per os* produse probiotice, în funcție de vârsta copiilor (Brevet de invenție MD 966 Z 2016.08.31) [48].

TFDA a fost efectuată în conformitate cu Ghidul European de terapie fotodinamică [49]. TFDA nu a fost efectuată în perioada stărilor febrile. Pentru protejarea aparatului vizual al personalului medical și al pacienților s-au folosit ochelari speciali de protecție ($\lambda = 625-635$ nm).



Fig. 2.1 Efectuarea terapiei fotodinamice antimicrobiene

Metode de analiză a rezultatelor investigaționale. Pentru analiza rezultatelor investigaționale, folosind programul de calcul tabelar Microsoft Excel (Microsoft Office 2013), a fost creată o bază de date în care au fost introduse informațiile din fișele de observație clinică ale copiilor etc. Analiza datelor a fost realizată cu aplicarea softurilor Microsoft Excel și Statistica 7.0 (Statsoft Inc), a funcțiilor și modulelor acestora. Prelucrarea statistică a rezultatelor cercetării a fost efectuată în conformitate cu recomandările Spinei L., 2012 [50] și a inclus calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție, rezultatele fiind prezentate sub formă de tabele și teste statistice. Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard. Procesarea statistică a rezultatelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student cu stabilirea nivelului de semnificație „ $p < 0,05$ ” ș.a. Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigațiile de laborator a fost utilizat indicatorul de corelație. Analiza de corelație între variabilele continue s-a efectuat prin determinarea coeficienților Pearson (în cazurile când variabilele au fost distribuite aproximativ normal) și respectiv Spearman (când variabilele nu sunt distribuite normal sau sunt ordinale).

3. AFECTAREA PRIN CARIA DENTARĂ A COPIILOR CU DIZABILITĂȚI

Pentru determinarea gradului de morbiditate prin CD a copiilor cu dizabilități din R. Moldova, în perioada anilor 2011-2014 a fost efectuat un studiu descriptiv populațional în care au fost examinați clinic 2315 ($49,54 \pm 0,73\%$) de copii cu diferite categorii de dizabilități (lotul de cercetare, L_1) și 2358 ($50,46 \pm 0,73\%$) de copii convențional sănătoși (lotul martor, L_0), cu vârste cuprinse între 1 an și 18 ani.

Copiii din ambele loturi locuiau în condiții similare, majoritatea fiind plasați în instituții rezidențiale – $85,67 \pm 0,73\%$ din L_1 și $75,25 \pm 0,89\%$ din L_0 . Majoritatea copiilor cu dizabilități ($52,35 \pm 1,04\%$) și $46,44 \pm 1,03\%$ dintre cei convențional sănătoși proveneau din familii social-vulnerabile, iar $42,33 \pm 1,03\%$ din lotul L_1 și $45,12 \pm 1,03\%$ din lotul L_0 din familii cu o stare materială precară. Starea de sănătate a copiilor din lotul L_1 a fost evaluată de organele competente în baza Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilităților și Sănătății pentru copil și adolescent (CIF-CT, 2007) [3]. Astfel, deficiențe intelectuale au fost stabilite la $38,12 \pm 1,01\%$ dintre subiecții din acest lot, motorii și senzitive la $1,6 \pm 0,26\%$ și multiple la $60,26 \pm 1,02\%$. Majoritatea copiilor incluși în studiu ($87,73 \pm 0,68\%$) au fost diagnosticați cu dizabilități severe (retardare mintală, hidrocefalie, hernie cervicală, tetrapareză/tetraplegie spastică ș.a.) și necesitau îngrijiri speciale. Dizabilități accentuate au fost stabilite la $11,32 \pm 0,66\%$ dintre copiii care prezentau retardare mintală moderată, autism, epilepsie, hemiplegie dublă, diplegie spastică ș.a. Acești copii nu erau capabili să se autodeservească și să efectueze de sine stătător igienizarea cavității orale. Doar 22 ($0,95 \pm 0,2\%$) copii aveau un grad moderat de dizabilitate, fiind diagnosticați cu retardare mintală ușoară, formă hemiparetică, hiperkinetică și atonică-astatică de PCI. Acești copii aveau o capacitate limitată de autodeservire și nevoie de ghidare de către persoanele care-i îngrijesc în igienizarea cavității orale.

Analiza amplă a rezultatelor studiului integral referitor la nivelul de morbiditate prin CD poate explica decalajul dintre indicatorii de frecvență și intensitate a acestei afecțiuni la copiii cu dizabilități și cei convențional sănătoși. Astfel, prin estimarea indicelui de frecvență (IF) a cariei dentare la copiii luați în studiu am constatat variații considerabile ale acestui indicator în funcție de vârstă, tipul și severitatea dizabilităților și maladiilor asociate.

Frecvența CD la copiii cu dizabilități a fost cu $22,91 \pm 1,23\%$ mai mare comparativ cu copiii convențional sănătoși (Figura 3.1). Valorile maxime ale IF au fost înregistrate la copiii cu grad sever de dizabilități intelectuale și multiple ($82,71 \pm 0,79\%$).

Valorile indicatorilor de experiență carioasă au fost majorate statistic semnificativ la copiii cu dizabilități, constituind $2,14 \pm 0,073$ ($t=6,896$, $p < 0,001$) în dentiția temporară, $4,03 \pm 0,088$ ($t=24,953$,

$p < 0,001$) în cea permanentă și $4,92 \pm 0,099$ ($t = 18,588$, $p < 0,001$) în mixtă, comparativ cu $1,48 \pm 0,061$, $1,56 \pm 0,046$ și $2,58 \pm 0,077$, respectiv la copiii convențional sănătoși. Linia de trend a indicatorilor de experiență carioasă indică o eventuală creștere semnificativă a acestora la copiii din lotul de cercetare (Figura 3.2) și atenționează asupra necesității aplicării metodelor de prevenire a afecțiunilor dentare.

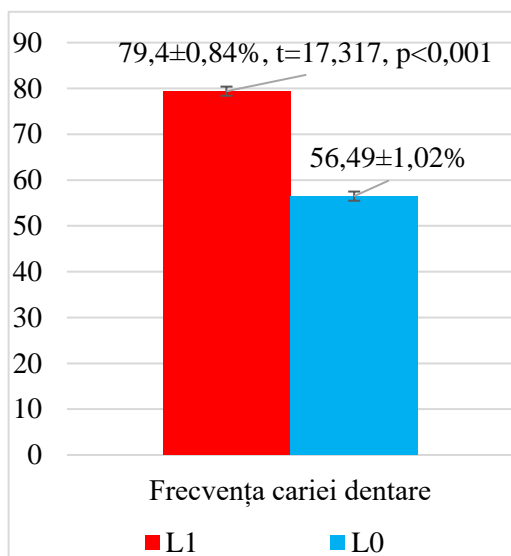


Fig. 3.1. Frecvența cariei dentare la copii

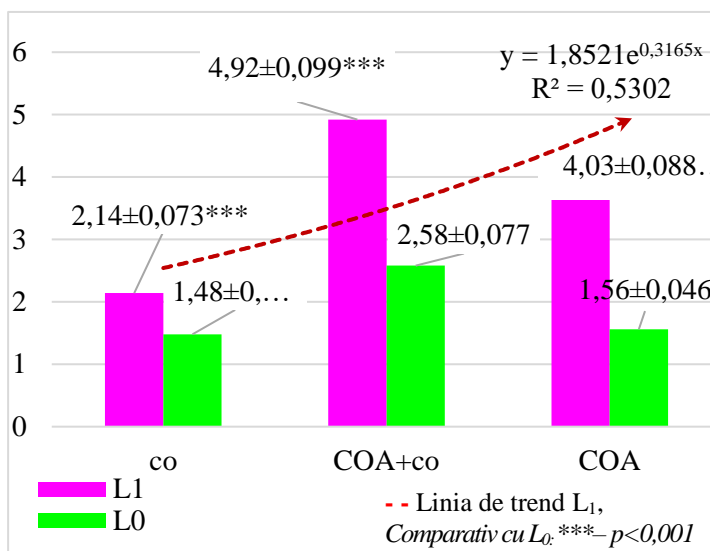


Fig. 3.2. Indicatorii de experiență carioasă la copii

Analiza comparativă a indicatorilor de experiență carioasă a evidențiat cel mai înalt nivel de afectare prin CD la copiii cu dizabilități intelectuale și multiple. Corelații directe puternice, statistic semnificative, au fost stabilite între gradul de activitate carioasă și severitatea deficiențelor intelectuale ($r = 0,88$, $p < 0,001$) și gradul de severitate al dizabilităților ($r = 0,73$, $p < 0,001$). La copiii cu grad moderat de dizabilitate predomină carioactivitatea redusă și moderată, iar la cei cu dizabilități accentuate și severe – activitatea carioasă intensă. Analizând particularitățile evoluției CD la copii și adolescenți cu dizabilități, în funcție de tipul maladiilor SNC, au fost constatate cele mai înalte valori ale indicatorilor de morbiditate prin CD la copiii cu PCI, retardare mintală profundă, epilepsie, majoritatea urmând tratament anticonvulsivant (TACV).

Afectarea prin CD și complicațiile acesteia au avut un impact foarte grav (în $31,31 \pm 0,96\%$ din cazuri) și grav (în $22,03 \pm 0,86\%$ din cazuri) asupra calității vieții copiilor cu dizabilități. Prevalența impactului afecțiunilor orale asupra calității vieții copiilor cu dizabilități a fost înaltă ($84,19 \pm 0,76\%$, $t = 32,5026$, $p < 0,001$), fiind în relație directă cu valoarea indicelui de frecvență a CD și indicii de experiență carioasă, spre deosebire de prevalența moderată a impactului afecțiunilor dentare asupra performanțelor zilnice ($42,9 \pm 1,02\%$; $t = 32,5026$, $p < 0,001$) stabilită la copiii convențional sănătoși. Impactul afecțiunilor cavității orale asupra activităților zilnice la copiii cu dizabilități a fost foarte grav în $31,31 \pm 0,96\%$ din cazuri, grav în $22,03 \pm 0,86\%$, spre deosebire de lipsa impactului la $57,10 \pm 1,02\%$ dintre copiii convențional sănătoși și un impact foarte redus estimat la $33,38 \pm 0,97\%$ dintre ei. Principalele cauze ale degradării performanțelor zilnice ale copiilor cu dizabilități au fost durerile dentare ($74,11 \pm 0,91\%$, $t = 34,5868$, $p < 0,001$) și lipsa dinților ($59,36 \pm 1,02\%$, $t = 36,2290$, $p < 0,001$), spre deosebire de $28,99 \pm 0,93\%$ și $14,15 \pm 0,72\%$ estimate la copiii convențional sănătoși.

Ca rezultat al asistenței stomatologice acordate necorespunzătoare acordată copiilor cu dizabilități, ponderea cazurilor de carie complicată a fost de $65,44 \pm 0,99\%$, de 3,77 ori mai mare decât la copiii

convențional sănătoși. Ponderea copiilor cu dizabilități, care necesită asanarea cavității orale ($76,85 \pm 0,88\%$), a fost de 2,38 ori mai mare comparativ cu cei convențional sănătoși ($32,27 \pm 0,96\%$). Prevalența edentației la copiii cu dizabilități constituie $42,51 \pm 1,03\%$, $p < 0,001$, fiind de 3,65 ori mai frecventă în raport cu copiii din lotul martor. Asistența stomatologică a copiilor cu dizabilități se reduce, de regulă, la rezolvarea cazurilor de urgență, iar tratamentul acestora se efectuează doar la adresare. Cazurile de carie complicată și chiar de carie simplă se rezolvă prin extracții dentare, ceea ce duce ulterior la diverse complicații: subdezvoltarea oaselor scheletului maxilo-facial, apariția anomaliilor dento-maxilare. Factorii majori, care au redus accesul copiilor cu dizabilități la asistență stomatologică, au fost: accesibilitatea fizică, „relaționali” și „emoționali”, financiari și informaționali de accesibilitate.

Riscul foarte mare de evoluție agresivă a CD a fost estimat la copiii cu grad sever de dizabilitate ($RR=6,4$, $95,0\%$ $II: 4,875-8,381$). Predicția complexă și personalizată a CD a elucidat interacțiunea factorilor de risc carios la etapele pre-, peri-, postnatală și dezvoltarea ulterioară a copiilor cu dizabilități și a stabilit probabilitatea joasă de evitare a noilor cavități carioase ($34,19 \pm 1,88\%$, $t=11,0668$, $p < 0,01$), riscul apariției procesului carios fiind de 1,87 ori mai mare, spre deosebire de copiii convențional sănătoși. Frecvența riscului carios extrem la copiii cu deficiențe severe este de 31,67 ori mai mare comparativ cu copiii convențional sănătoși, șansele de evitare a cavităților carioase noi fiind de doar $11,43 \pm 0,3\%$, $p < 0,01$ (Figura 3.3).

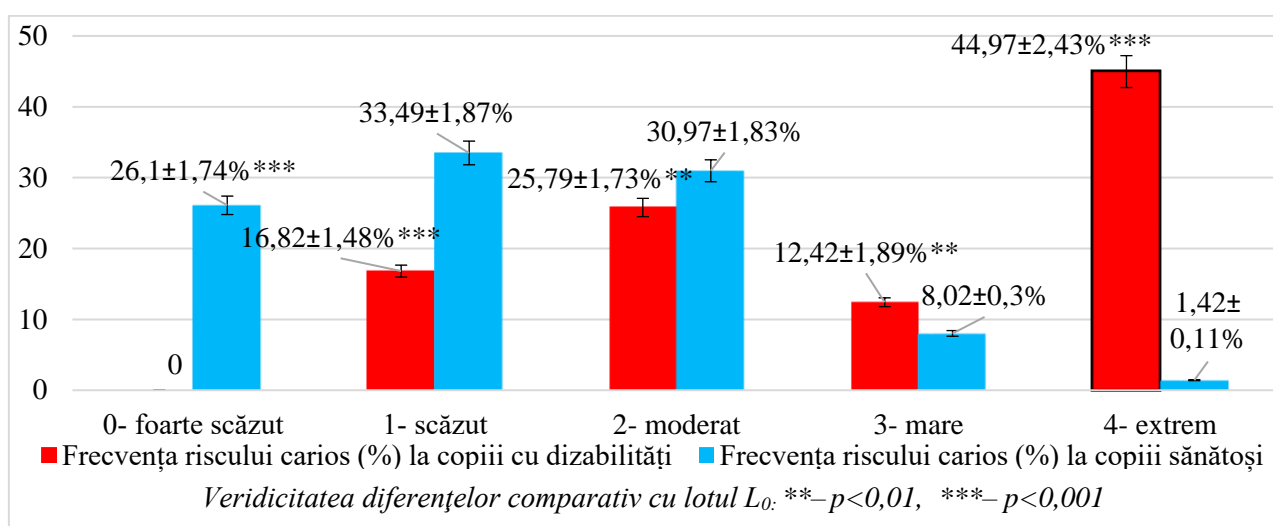


Fig. 3.3. Frecvența riscului apariției procesului carios la copii

Analiza rezultatelor studiului populațional semnalează nivelul crescut al morbidității prin CD, numărul impunător de dinți extrași în urma complicațiilor acestora și impactul asupra calității vieții denotă acordarea la nivel insuficient a asistenței stomatologice și necesitatea inițierii și realizării programelor de sănătate orală la copiii cu dizabilități cu aplicarea mijloacelor și metodelor moderne de prevenire și tratament al afecțiunilor cavității orale.

Deoarece eficiența prevenției primare și secundare a CD este maximă atunci când se acționează direcționat și în concordanță cu factorii de risc individuali, pentru majorarea eficienței strategiilor preventive aplicate copiilor cu diferite categorii de dizabilități este necesar de a studia modificările care se produc la nivelul ecosistemului cavității orale și tulburările subtile de metabolism la nivel de macroorganism.

4. INTERACȚIUNEA FACTORILOR CARIOGENI EXO- ȘI ENDOGENI LA COPIII CU DIZABILITĂȚI

Pentru a evidenția impactul tulburărilor metabolice asupra susceptibilității la CD au fost studiați markerii biochimici ai proceselor redox și metabolismului fosfocalcic în serul sangvin și FO la 636 de copii cu dizabilități și tulburări grave de dezvoltare (lotul de cercetare, L₁) și la comparativ cu 636 de copii convențional sănătoși (lotul martor, L₀). La copiii din lotul L₁ cele mai frecvente maladii ale SNC au fost retardarea mintală (RM 100,0±0,0%), paralizia cerebrală infantilă (PCI 48,11±1,98%) și sindromul Down (15,72±1,44%), asociate la majoritatea copiilor (64,15±1,9%) cu epilepsie sau sindrom epileptic. Stările convulsive au fost depistate la copiii cu afecțiuni pre- și perinatale ale sistemului nervos – tulburări ischemice hipoxice ale SNC, hemoragii intracraniene, malformații cerebrale, infecții intrauterine ș.a. La copiii cu PCI și epilepsie au fost semnalate paroxisme convulsive și tulburări perinatale ale sistemului nervos: encefalopatii hipoxice ischemice, hemoragii intracraniene și leucomalacie periventriculară. Copiii cu întârziere în dezvoltarea fizică prezentau cardiomiopatii, mialgii, toleranță scăzută la efort fizic, dispnee și adinamie. S-au depistat frecvent simptome cerebrale precum excitabilitate și iritabilitate alternate cu perioade de somnolență, tegumentele fiind palide din cauza hipoxiei tisulare.

Semnele clinice de hipoxie tisulară au fost confirmate de rezultatele analizei biochimice a serului sangvin, care au arătat o creștere a concentrației produselor glicolizei anaerobe. Astfel, la copiii cu maladii psihosomatice accentuate și severe, în serul sangvin și FO s-a depistat creșterea concentrației produselor glicolizei anaerobe: nivelul lactatului și activitatea LDH depășind valorile maxime normale de 1,3-1,91 și, respectiv, de 1,35 ori (Tabelul 4.1). Cele mai ridicate valori ale indicilor glicolizei anaerobe în serul sangvin au fost semnalate la copiii cu epilepsie sau sindrom epileptic și PCI, și la cei supuși tratamentului anticonvulsivant (TACV) complex, fapt care denotă tulburarea cronică a proceselor redox în organism.

Majorarea semnificativă a activității glicolizei anaerobe în FO la copiii cu dizabilități a fost corelată cu numărul *Streptococcus mutans* ≥10⁵ UFC/g în biofilm, fiind unul dintre factorii determinanți ai scăderii continue a pH-ului biofilmului dentar (5,61±0,035, p<0,001), pH-ului FO (6,23±0,049, p<0,001) și a reducerii șanselor de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi până la 16,76±1,032, p<0,001. În serul sangvin și FO al copiilor convențional sănătoși indicii glicolizei anaerobe au fost în limitele normei (LDH ser=174,08±2,554 U/L, concentrația lactatului ser=1,04±0,005 mmol/l).

Tabelul 4.1. Concentrația produselor glicolizei anaerobe în serul sangvin și fluidul oral la copii în funcție de patologia neurologică

Loturi de copii	Ser sangvin		Fluid oral	
	LDH, U/L	Lactat, mmol/l	LDH, U/L	Lactat, mmol/l
RM	449,57±5,986	2,08±0,018	46,16±1,489	0,51±0,009
PCI	474,75±5,293	2,139±0,03	48,84±1,966	0,53±0,011
S-m Down	392,21±17,033	1,91±0,005	27,27±0,862	0,39±0,009
S-m epileptic	484,63±3,875	2,16±0,026	55,62±1,952	0,58±0,010
Total L ₁	449,57±5,987	2,08±0,018	46,16±1,489	0,51±0,006
L ₀	174,08±2,554	1,04±0,005	31,17±0,327	0,33±0,001
t, p L ₁ /L ₀	42,328, <0,001	56,356, <0,001	9,837, <0,001	20,028, <0,001

La majoritatea copiilor cu dizabilități s-a depistat tulburarea metabolismului fosfocalcic, caracterizat de scăderea statistic semnificativă, sub limitele normei, a concentrației Ca (2,12±0,009 mmol/l, t=16,466, p<0,001), Pi (1,35±0,002 mmol/l, t=5,934, p<0,001) și Mg (0,69±0,004 mmol/l t=10,589, p<0,001),

comparativ cu subiecții convențional sănătoși la care markerii menționați au fost în limitele fiziologice (Ca=2,32±0,008 mmol/l, P=1,37±0,003 mmol/l, Mg=0,74±0,003 mmol/l). Administrarea tratamentului anticonvulsivant complex (TACV) pe o perioadă mai mare de 2 ani s-a soldat cu aprofundarea dereglării metabolismului fosfocalcic. În FO al copiilor cu dizabilități s-a depistat scăderea statistic semnificativă a concentrației Ca și Pi, fiind unul dintre factorii importanți de risc în apariția noilor cavități carioase, în special la etapa de mineralizare posteruptivă a dinților. A fost stabilită reducerea semnificativă a raportului Ca/Pi (1:1,26±0,0087, p<0,001), ceea ce a constituit un factor de prognostic nefavorabil a evoluției CD, cauzat de tulburarea procesului de remineralizare a smalțului. În serul sangvin al copiilor cu dizabilități s-a observat activitatea redusă a FATL (16,91±0,087 U/L, t=55,416, p<0,001) și creșterea statistic semnificativă a activității FATR (1,87±0,023 U/L, t=23,502, p<0,001). S-a stabilit o relație directă a activității sporite a FATR și redusă a FATL cu creșterea concentrației lactatului în FO și scăderea pH-ului biofilmului dentar al copiilor cu patologii neuropsihică, fiind rezultatul producerii acizilor organici de microorganisme.

La copiii cu maladii severe ale SNC s-a depistat dereglarea nivelului sangvin al hormonilor și ai reglatorilor metabolismului fosfocalcic: reducerea nivelului vitaminei D₃=37,07±0,831 ng/ml, t=15,293, p<0,001) și al calcitoninei (2,52±0,019 pg/ml, t=51,533, p<0,001), creșterea de 1,34 ori a concentrației hormonului paratiroidian (HPT) (51,78±0,349, p<0,001), comparativ cu valorile normale ale acestor indicatori estimate la copiii convențional sănătoși: HPT–38,59±0,039), vitamina D₃– 50,79±0,339 ng/ml și calcitonina – 3,60±0,009 pg/ml (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Concentrația hormonilor și mediatorilor metabolismului fosfocalcic în serul sangvin la copii în funcție de patologia neurologică

Loturi de copii	Vitamina D ₃ , ng/ml	Calcitonina, pg/ml	HPT, pg/ml	OC, ng/ml
RM	37,07±0,831	2,52±0,019	51,78±0,349	110,71±1,223
PCI	34,05±1,121	2,52±0,015	52,21±0,494	113,389±1,167
S-m Down	46,61±2,670	2,49±0,032	47,74±0,094	99,88±3,59
S-m epileptic	30,36±0,649	2,53±0,022	53,91±0,478	118,95±0,822
Total L ₁	37,07±0,831	2,52±0,019	51,78±0,349	110,71±1,223
L ₀	50,79±0,339	3,60±0,009	38,59±0,039	101,69±1,816
t, p L ₁ /L ₀	15,293, <0,001	51,533, <0,001	37,638, <0,001	4,116, <0,001

Astfel, la copiii cu maladii ale SNC provocate de hipoxie perinatală sau/și asociate cu cea cronică, factorii nocivi, inclusiv hipoxia, care au acționat în perioadele de dezvoltare prenatală, natală și postnatală, continuă să se manifeste în perioadele ulterioare de dezvoltare. La subiecții cu dizabilități provocate sau asociate cu hipoxia tisulară cronică s-a depistat tulburarea echilibrului fosfocalcic care perturbază mineralizarea smalțului dentar și reduce rezistența lui la acțiunea factorilor cariogeni.

La copiii cu deficiențe mintale s-a depistat tulburarea sistemului imunitar, manifestată prin reducerea semnificativă a concentrației sIgA, IgA, IgG și o creștere compensatorie a IgM în FO fluidul oral și scăderea semnificativă a nivelului IgA, IgG și IgM serice, care la copiii cu maladii severe ale SNC a fost influențată de frecvența crizelor epileptice și durata tratamentului anticonvulsivant complex. În urma analizei imunoenzimatică s-au depistat diferențe statistic semnificative ale conținutului citokinelor în serul sangvin și FO la copiii cu dizabilități și la cei convențional sănătoși (Tabelele 4.3, 4.4).

Tabelul 4.3. Concentrația citokinelor în serul sangvin la copiii în funcție de patologia neurologică

Loturi de copii	TNF- α , pg/ml	IL-1 β , pg/ml	IL-6, pg/ml	IL-4, pg/ml	IL-10, pg/ml
RM	16,17 \pm 0,17***	12,68 \pm 0,1***	9,44 \pm 0,09**	3,61 \pm 0,08*	17,29 \pm 0,37***
PCI	16,94 \pm 0,12**	12,83 \pm 0,06***	9,39 \pm 0,05**	3,34 \pm 0,05	15,64 \pm 0,25**
S-m Down	15,87 \pm 0,07***	12,87 \pm 0,07***	9,87 \pm 0,07***	4,00 \pm 0,01***	18,96 \pm 0,04***
S-m epileptic	17,54 \pm 0,25***	13,17 \pm 0,14***	9,63 \pm 0,27***	3,37 \pm 0,07**	14,59 \pm 0,38**
Total L ₁	16,82 \pm 0,1***	12,89 \pm 0,05***	9,51 \pm 0,04***	3,47 \pm 0,03**	16,06 \pm 0,19***
L ₀	1,65 \pm 0,04	5,71 \pm 0,07	8,19 \pm 0,29	3,23 \pm 0,04	11,53 \pm 0,07

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul L₀ – *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

La copiii cu maladii severe ale SNC, în FO era majorat statistic semnificativ nivelul de citokine proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6), în comparație cu copiii convențional sănătoși (p<0,001). Astfel, la copiii cu maladii severe ale SNC, concentrația factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α) în FO a fost de 5,53 ori mai crescută, IL-1 β de 1,26 ori, iar a IL-6 de 1,03 ori comparativ cu subiecții sănătoși.

Tabelul 4.4. Concentrația citokinelor în fluidul oral la copii în funcție de patologia neurologică

Loturi de copii	TNF- α , pg/ml	IL-1 β , pg/ml	IL-6, pg/ml	IL-4, pg/ml	IL-10, pg/ml
RM	27,98 \pm 0,36***	66,59 \pm 0,8***	20,24 \pm 0,37***	13,12 \pm 0,24***	167,16 \pm 9,38***
PCI	29,15 \pm 0,37*	69,44 \pm 0,66*	21,39 \pm 0,32*	14,15 \pm 0,17*	197,51 \pm 4,65***
S-m Down	27,69 \pm 0,09	64,69 \pm 0,01***	19,69 \pm 0,08***	13,39 \pm 0,2**	180,65 \pm 8,95***
S-m epileptic	30,94 \pm 0,62***	73,02 \pm 1,18***	23,19 \pm 0,57***	14,69 \pm 0,26***	231,33 \pm 6,46***
Total L ₁	29,20 \pm 0,25***	69,25 \pm 0,48***	21,43 \pm 0,23***	14,00 \pm 0,12***	198,11 \pm 3,65***
L ₀	5,28 \pm 0,18	54,81 \pm 0,18	20,76 \pm 0,07	10,69 \pm 0,05	185,92 \pm 2,67

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul L₀ – *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001.

Cele mai ridicate valori ale citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6) au fost estimate în FO la copiii cu epilepsie sau dizabilități multiple asociate cu sindromul convulsiv, inclusiv PCI. La copiii din lotul de cercetare s-a depistat o producere mai mare de citokine antiinflamatorii IL-4 și IL-10 (p<0,001), însă producerea acestora nu a fost proporțională cu creșterea concentrației citokinelor proinflamatorii în FO. Dezechilibrul profilului de citokine în serul sangvin cu prevalența mediatorilor proinflamatori depistat la copiii cu maladii severe ale SNC provocate de hipoxie perinatală a fost una dintre cauzele rezistenței reduse la CD și morbidității carioase crescute.

Starea nesatisfăcătoare a igienei orale a fost apreciată la majoritatea copiilor cu dizabilități, valoarea medie a indicelui de igienă orală (OHI) a constituit 2,02 \pm 0,29, fiind de 1,68 ori mai mare (t=2,2254, p<0,05) decât la copiii convențional sănătoși (1,2 \pm 0,22), iar numărul total de germeni în 1 g de biofilm dentar (NTG/g=8,23 \pm 0,52 log₁₀ UFC/g, t=16,315, p<0,001), de 1,34 ori mai mare.

Cercetarea bacteriologică a biofilmului dentar (Tabelul 4.5) a pus în evidență o pondere mare a cazurilor de identificare a tulpinilor acidogene *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus*, simultan cu reducerea frecvenței identificării *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis*. La 71,70 \pm 3,09% dintre copiii cu dizabilități, în compoziția biofilmului dentar s-au depistat asocieri ale streptococilor.

Producerea cea mai mare de acizi organici s-a înregistrat la copiii la care s-au identificat asocierile *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus*, *S. mutans* + *S. sobrinus* + *S. salivarius* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis*, activitatea cărora a contribuit la scăderea pH-lui

sub nivelul critic ($4,86 \pm 0,15$, $5,61 \pm 0,07$ și $5,10 \pm 0,06$ respectiv). Scăderea semnificativă a pH-ului biofilmului dentar la copiii din L₁ s-a soldat cu reducerea șanselor de evitare a apariției noilor cavitații carioase până la $7,59 \pm 1,73\%$, $19,09 \pm 0,97\%$ și $29,13 \pm 2,64\%$, ceea ce a provocat apariția leziunilor carioase multiple extinse pe 2-4 suprafețe, cu o evoluție rampantă a CD.

Tabelul 4.5. Frecvența identificării și numărul streptococilor în biofilmul dentar, log₁₀UFC/g

Microorganism	L ₁ , nr=212		L ₀ , nr=212		t, p
	% P±ES	log±ES	% P±ES	log±ES	
Nr total de germeni	100	8,23±0,52	100	6,12±0,44	16,315, p<0,001
<i>S. salivarius</i>	41,509±3,384	4,182±0,44	95,756±1,385	6,128±0,046	0,920, p>0,05
<i>S. sanguis</i>	10,377±2,094	5,227±0,113	48,585±3,433	5,670±0,047	4,918, p<0,001
<i>S. mitis</i>	19,8113±2,737	6,214±0,069	13,679±2,360	5,76±0,081	4,249, p<0,001
<i>S. mutans</i>	75,943±2,936	7,567±0,041	35,377±3,284	5,907±0,095	13,114, p<0,001
<i>S. sobrinus</i>	61,321±3,345	7,469±0,065	4,245±1,385	5,889±0,200	4,683, p<0,001
<i>S. gordonii</i>	10,849±2,136	5,87±0,095	11,321±2,176	5,833±0,130	0,223, p>0,05
<i>S. oralis</i>	33,019±3,230	6,4±0,059	11,793±2,215	5,76±0,087	6,081, p<0,001

Cercetarea SEM și MFA (Figura 4.1) a evidențiat următoarele particularități structurale ale smalțului dentar la copiii cu dizabilități: a) prezența zonelor cu o abundență de pori cu diametrul de 4,3-7,0 μm; b) dezorganizarea elementelor structurale la suprafața smalțului; c) microcanaliculele observate pe suprafețele de fractură ale smalțului nu au fost bine conturate, unele dintre ele fiind deformate și având formă sinusoidală, dovadă a demineralizării sau mineralizării insuficiente a smalțului, un factor important de risc carios, întrucât creează condiții prielnice pentru aderarea și maturizarea biofilmului dentar.

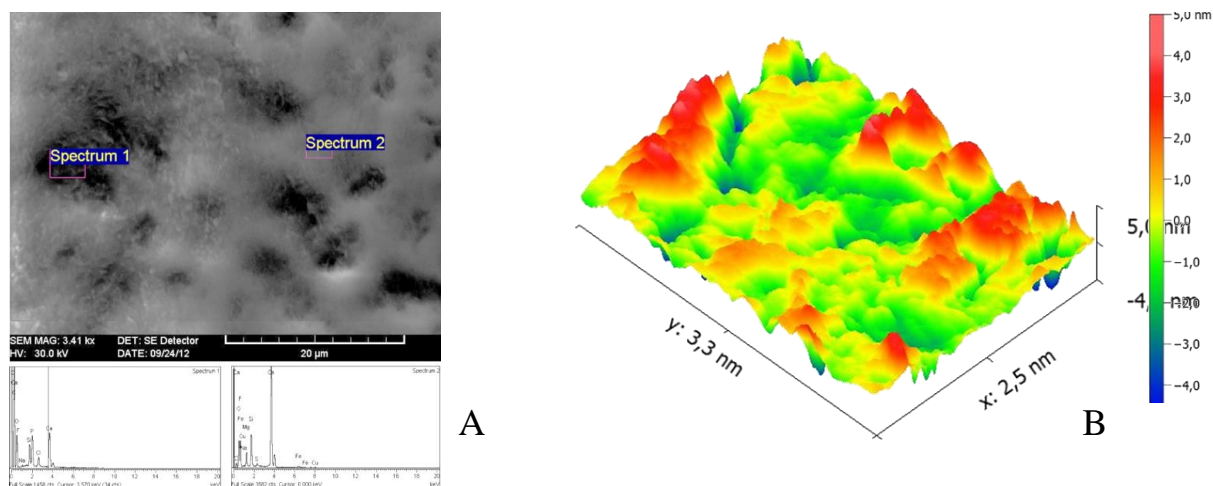


Fig. 4.1. Imagine electronoptică prin baleiaj cu SEM (A) și MFA - 3D și profilul probei de smalț

Spectroscopia FTIR a smalțului dentar a relevat că concentrația ionilor CO₃²⁻ de tip B în smalțul dentar la copiii cu dizabilități constituie 20% în raport cu conținutul lor în smalțul dinților copiilor sănătoși. În urma analizei radiospectrale și spectroscopiei FTIR s-au depistat următoarele particularități ale compoziției chimice a smalțului dentar la copiii cu dizabilități: majorarea ponderii componentei organice în raport cu cea minerală, reducerea conținutului de hidroxiapatită și a masei procentuale a P, Ca, Cl, Mg și Na, creșterea masei procentuale a C și N care, fiind cauzate de dereglările de mineralizare survenite în perioada de formare a

dinților precum și în perioada de mineralizare pre- și posteruptivă a acestora ca urmare a întârzierii în dezvoltarea psihosomatică a copiilor, tulburărilor sistemului imunitar, schimbărilor statusului hormonal și a dereglării metabolismului fosfocalcic. Rezultatele obținute demonstrează riscul sporit de apariție a CD la copiii cu dizabilități severe și confirmă necesitatea aplicării sistematice a măsurilor eficiente de prevenire a acestei afecțiuni.

Astfel, creșterea concentrației produselor glicolizei anaerobe în FO și serul sangvin, dereglarea metabolismului fosfocalcic, tulburarea sistemului imunitar, activitatea cariogenă a biofilmului dentar și reducerea acidorezistenței smalțului dentar depistate la copiii cu dizabilități constituie factori importanți de risc carios și indicatori ai evoluției agresive a CD de care trebuie să se țină cont la planificarea măsurilor cariopreventive complexe și personalizate.

5. EFICIENȚA METODELOR EXOGENE DE PREVENIRE A CARIEI DENTARE

În cadrul studiului efectuat în condiții *in vitro* a fost evaluată eficiența acțiunii TFDA (cu utilizarea diferitor tipuri de agenți de fotosensibilizare) asupra streptococilor izolați din biofilmul dentar al copiilor cu risc carios ridicat cauzat de capacitatea cariogenă sporită a plăcii bacteriene. În studiul *in vitro*, pentru prima dată a fost efectuată TFDA cu utilizarea extractului din struguri în calitate de AF.

Aplicarea extractului din struguri fără iradiere ulterioară (L_2) a avut ca rezultat reducerea NTG/g vii până la $4,87 \pm 0,10 \log_{10}$ UFC/g. Analiza rezultatelor testelor pozitive pentru identificarea bacteriilor cu aplicarea cardului ID-GPC VITEK 2 a depistat diminuarea semnificativă, de 2,49 - 4,28 ori, a indicatorilor prezenței și fermentării/hidrolizei hidraților de carbon și aminopeptidazelor (D-sorbitol, D-galactoza, lactoza, D-maltoza, D-manitol, D-manoza, D-rafinoza, zaharoza, α - și β -galactozidaza, α -glucozidaza, β -galactopiranozidaza, β -glucuronidaza ș.a.), fapt ce denotă reducerea activității tulpinilor acidogene. S-au redus semnificativ și cazurile de identificare a *Streptococcus mutans* ($CR=4,44 \pm 0,16 \log_{10}$ UFC/g, $p<0,001$) și *Streptococcus sobrinus* ($CR=4,37 \pm 0,17 \log_{10}$ UFC/g, $p<0,001$) în raport cu nivelul inițial și loturile L_0 și L_1 . A fost stabilit și un efect mai redus asupra tulpinilor saprofite *Streptococcus salivarius* ($CR=1,4 \pm 0,09 \log_{10}$ UFC/g), *Streptococcus sanguis* ($CR=2,9 \pm 0,07 \log_{10}$ UFC/g) și *Streptococcus oralis* ($CR=2,6 \pm 0,14 \log_{10}$ UFC/g).

Efectuarea TFDA cu aplicarea AF etalon – soluției de albastru de metilen, 1% (L_3) a provocat reducerea semnificativă a NTG/g vii, până la $0,46 \pm 0,08 \log_{10}$ UFC/g, și a ponderii testelor (pozitive) care indică prezența și fermentarea/hidroliza hidraților de carbon și aminopeptidazelor (de 3,74 - 7,5 ori). Nu a fost depistată sensibilitatea totală a tulpinilor acidogene *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* ($CR=6,76 \pm 0,09 \log_{10}$ UFC/g și $CR=6,81 \pm 0,06 \log_{10}$ UFC/g), eficiența TFDA fiind moderată, $CR<7,0$. Analiza bacteriologică a relevat efectul bactericid maxim în cazul utilizării simultane a AF cu catalizatorul (loturile L_5 și L_6), manifestat prin anihilarea bacteriilor din biofilmul dentar ($NTG=0 \log_{10}$ UFC/g, $CR=7 \log_{10}$ UFC/g) și rezultatele negative ale testelor care indică prezența și fermentarea/hidroliza hidraților de carbon și aminopeptidazelor. Astfel, în cadrul studiului nostru s-a confirmat ipoteza conform căreia (speciile reactive de oxigen) SRO, rezultate din reacția fotochimică în urma efectuării TFDA, induc distrugerea bacteriilor, dar și a polizaharidelor din biofilmul dentar. Reducerea statistic semnificativă a NTG/g de la $8,97 \pm 0,08$ până la $0,44 \pm 0,03 \log_{10}$ UFC/g, $p<0,001$, anihilarea tulpinilor *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* ($CR=7,0 \pm 0,001 \log_{10}$ UFC/g, $p<0,001$), au confirmat efectul bactericid al TFDA asupra tulpinilor cariogene, eficiența sa fiind destul de înaltă, depășind de 1,21 ori efectul TFDA cu utilizarea AF etalon ($p<0,001$). Aceste rezultate indică la necesitatea continuării cercetărilor, în condiții experimentale și clinice, cu privire la utilizarea extractului din struguri în calitate de substanță fotosensibilizantă în TFDA.

Rezultatele determinării activității antioxidante (AA,%) au pus în evidență activitatea antioxidantă/antiradicalică superioară a extractului din struguri (AA=96,18±0,16%), în raport cu albastrul de metilen (AA=0,04±0,02%), ambele substanțe utilizate în calitate de AF la efectuarea TFDA (Tabelul 5.1).

Tabelul 5.1. Rezultatele determinării activității antioxidante (AA,%) a substanțelor testate

Lotul	Substanța studiată	AA±ES (%), p
L ₁ =10	Soluția de albastru de metilen, 1%	0,04±0,02, p<0,01
L ₂ =10	Extract din struguri	96,18±0,16, p<0,001
L ₃ =10	Gluconat de clorhexidină, 0,05%	18,49±2,21, p<0,001
L ₄ =10	Soluție nr.1 (conține ioni de F, Mg, Cu)	9,81±0,16, p<0,01
L ₅ =10	Suspensie nr.2 (conține hidroxid de Camicrodispers)	0,21±0,83, p<0,01
L ₆ =10	Suspensie de nanoparticule de dioxid de titan, 1%	23,76±1,22, p<0,001
L ₀ =10	Control: fluid oral	15,71±0,38

Modelarea CD la animalele de laborator a avut un efect cariogen major, soldată cu afectarea a 93,33±4,55% dintre șobolanii nesupuși tratamentului preventiv al CD, rezultatul fiind suficient pentru a compara eficiența metodelor cariopreventive studiate. Metodele de prevenire a CD bazate pe aplicații topice a preparatelor non-fluorate și a fluorurilor, precum și pe iradierile smalțului dentar cu lumină laser, $\lambda=850-980$ nm sau LED, $\lambda=625-635$ nm, nu au avut un efect cariopreventiv suficient la animalele de laborator cu risc carios mare, indicele de reducere a CD în raport cu lotul martor (IR) fiind < 80%.

Eficiența cariopreventivă a remediilor și metodelor aplicate la animalele de laborator în seriile experimentale II-IV a fost evaluată prin estimarea indicelui de reducere (IR) a CD în loturile experimentale (L₂-L₁₁) în raport cu lotul martor (L₁). Rezultatele estimării acestui indice sunt prezentate în figura 5.1. Astfel, un efect cariopreventiv suficient a fost estimat în loturile experimentale L₈ și L₁₀, în urma efectuării TFDA, IR a CD fiind mai mare de 80%. Cele mai eficiente metode, care au contribuit la reducerea maximă a CD, au fost efectuarea TFDA simultan cu FPF, IR fiind de 88,61% în L₉ și 87,81% în L₁₁.

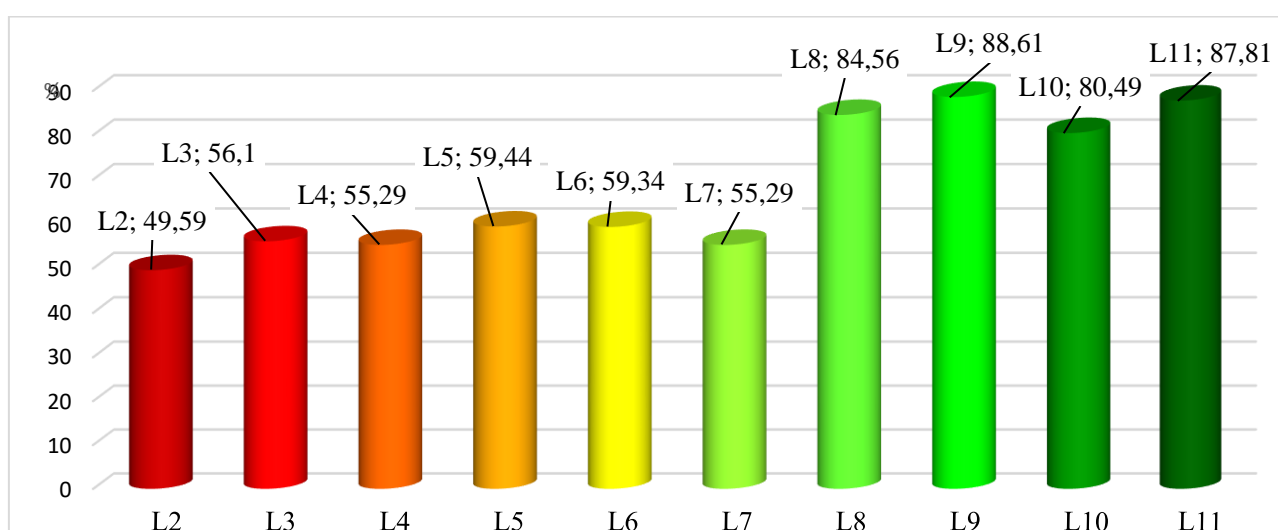


Fig. 5.1. Indicele de reducere a cariei dentare (%) în loturile experimentale (L₂-L₁₁) în raport cu lotul martor (L₁)

Iradieră suprafeței smalțului cu LED (625-635 nm) și aplicarea simultană a fluorurilor creează condiții optime pentru penetrarea ionilor de F nu doar la suprafața, dar și în profunzimea smalțului, și incorporarea lor în

rețeaua cristalină a acestuia. Presupunem că acest efect se datorează acțiunii iradierii LED asupra pulpei dintelui, soldată cu stimularea funcției secretorii a odontoblaștilor și a microcirculației. Aceasta induce intensificarea proceselor metabolice și de difuziune, contribuind inclusiv la o mai bună penetrare a F⁻ în smalțul dentar [8], majorând astfel rezistența acestuia la acțiunea factorilor cariogeni. Astfel, în cadrul studiului experimental efectuat pe animale de laborator, s-a demonstrat efectul cariopreventiv suficient al aplicării TFDA (IR>80%) și superior al TFDA simultan cu FPF (IR>85%), fapt care justifică oportunitatea implementării metodelor studiate în condiții clinice la persoanele cu risc carios mare sau extrem.

Efectul cariopreventiv al TFDA efectuată simultan cu FPF se explică prin acțiunea de anihilare a bacteriilor acidogene, depozitarea microcristalelor de CaF₂ cu dimensiuni reduse la suprafața smalțului (Figurile 5.2, 5.3) care definește proprietățile superioare de remineralizare ale fluorurilor utilizate în studiu [8].

În cadrul studiului clinic (etapa de pretestare) ne-am propus să evaluăm acțiunea comparativă a aplicării TFDA cu utilizarea a două tipuri de substanțe fotosensibile asupra biofilmului dentar la 120 de copii convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar. Copiii din toate loturile au fost instruiți în tehnica igienizării cavității orale. Igiena orală a fost realizată de copii zilnic, utilizând obiecte și remedii de igienă corespunzătoare vârstei. În funcție de metodele preventive aplicate, subiecții au fost repartizați aleatoriu în 4 loturi identice. Studiul dat a fost efectuat în două etape (A și B): A – evaluarea efectului TFDA asupra cantității și compoziției biofilmului dentar și B – aprecierea eficienței TFDA urmată de administrarea probioticelor pe o durată de 6 luni. În decursul etapei A a studiului, la copiii din loturile de cercetare (L₁ și L₂) s-a efectuat TFDA, eficiența căreia a fost comparată cu utilizarea apei de gură cu efect antiplacă (lotul L₃), și igienizarea cavității orale (lotul martor, L₄). În calitate de AF etalon, la copiii din lotul L₁ a fost utilizată soluția de albastru de metilen 1%, iar la cei din lotul L₂ – extractul din struguri. Durata acestei etape de studiu a constituit 30 de zile.

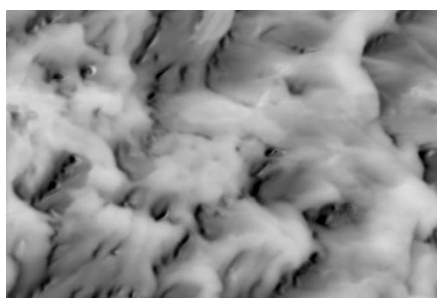


Fig. 5.2. Imagine SEM. Depozitarea unui strat protector de fluoruri la suprafața smalțului unui molar (șobolan) în urma efectuării TFDA simultan cu FPF

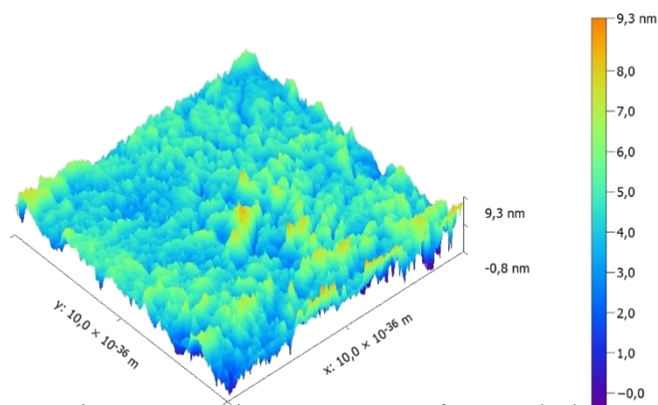


Fig. 5.3. Imagine MFA. Suprafața smalțului unui molar (șobolan) în urma efectuării TFDA simultan cu FPF

Igienizarea cavității orale, prelucrarea cu antiseptice și gargarismele cu ape de gură cu efect antiplacă au contribuit la reducerea statistic semnificativă a NTG/g până la $6,067 \pm 0,095 \log_{10}$ UFC/g, $p < 0,001$. Simultan cu reducerea numărului de *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* a scăzut semnificativ numărul bacteriilor saprofite *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis*, aplicarea tratamentului antimicrobian fiind ineficientă în reducerea agresivității biofilmului dentar la copiii cu risc carios mare sau extrem, cauzat de activitatea sporită a tulpinilor bacteriene cariogene. După efectuarea TFDA s-a constatat anihilarea tuturor tulpinilor cariogene din biofilmul dentar, iar în decursul a 30 de zile după tratamentul preventiv s-a depistat

restabilirea numărului total de microorganisme, până la $1,0 \times 10^8$ UFC/g, și peisajului microbial al biofilmului dentar (Tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Numărul total de germeni (\log_{10} UFC/g) în biofilmul dentar la copii în funcție de măsurile preventive aplicate (etapa A)

Etapa studiului	L ₁ =30	L ₂ =30	L ₃ =30	L ₄ =30
Inițial (debutul studiului)	8,133±0,104	8,167±0,097	8,1±0,100	8,2±0,088
Imediat după ședința preventivă	0,0	0,033±0,033	0,47±0,104	1,033±0,176
6-7 zile	6,967±0,112	6,067±0,106	6,2±0,088	7,99±0,074
14 zile	7,933±0,095	7,967±0,089	6,133±0,093	7,93±0,089
30 zile	8,017±0,079	7,90±0,074	6,067±0,095	7,91±0,074
t, p inițial/30 zile	2,504, <0,05	2,112, <0,05	6,998, <0,001	0,214, p>0,05

La etapa B s-a evaluat eficiența utilizării TFDA (loturile L₁ și L₂), urmată de aplicarea locală și administrarea pe cale orală a produselor probiotice *Lactobacillus rhamnosus* GG® și *Bifidobacterium* BB-12®, în prevenirea CD la copiii cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar. Studiul a continuat la aceiași copii după algoritmul descris mai sus. La copiii din loturile L₁ și L₂, după distrugerea totală a biofilmului dentar prin efectuarea TFDA, s-au badijonat suprafețele dentare și s-au administrat pe cale orală preparate probiotice timp de 30 de zile. Durata totală a I etape de studiu a constituit 6 luni.

Tabelul 5.3. Numărul total de germeni (\log_{10} UFC/g) în biofilmul dentar la copii în funcție de măsurile preventive aplicate (etapa B)

Etapa studiului	L ₁ =30	L ₂ =30	L ₃ =30	L ₄ =30
Inițial (debutul studiului)	8,133±0,104	8,167±0,097	8,1±0,100	8,20±0,088
Imediat după ședința preventivă	0,0	0,0	0,451±0,133	0,784±0,112
6-7 zile	6,10±0,056	6,233±0,092	6,30±0,085	7,92±0,085
14 zile	6,10±0,056	6,2±0,074	6,967±0,169	7,933±0,097
6 luni	6,133±0,079	6,34±0,088	7,03±0,169	7,867±0,063
t, p inițial/6 luni	7,883, <0,001	12,794, <0,001	0,494, >0,05	0,340, >0,05

Imediat după efectuarea TFDA, combinată cu aplicarea locală și administrarea pe cale orală a probioticelor, la copii s-a înregistrat anihilarea totală a bacteriilor din biofilmul dentar, urmată de creșterea ulterioară a NTG/g, astfel încât timp de 14-30 de zile NTG/g a atins nivelurile normei și s-a menținut în decurs de 5-6 luni: 6,133±0,079 \log_{10} UFC/g ($p<0,001$) în lotul L₁ și 6,2±0,088 \log_{10} UFC/g ($p<0,001$) în lotul L₂ (Tabelul 5.3); diminuarea capacității cariogene a biofilmului dentar, confirmată de creșterea semnificativă, de 1,1 ori ($p<0,001$) la copiii din lotul L₁ și de 1,16 ori ($p<0,001$) în L₂, a pH-ului plăcii bacteriene, asigurând astfel reducerea considerabilă a riscului carios și majorând semnificativ efectul carioprotector, șansele de evitare a apariției cavitațiilor carioase crescând de 2,194 ori ($p<0,001$) în lotul L₁ și de 2,14 ori ($p<0,001$) în L₂.

Rezultatele obținute sugerează că extractul din struguri contribuie la captarea rapidă a RL (eventual produși la efectuarea TFDA) și demonstrează avantajele utilizării AF pe bază de extract de struguri la realizarea TFDA. Metoda elaborată de noi de TFDA cu aplicarea agenților de fotosensibilizare autohtoni, suplimentată cu administrarea probioticelor, constituie o nouă abordare terapeutică în managementul

biofilmelor orale și oferă noi oportunități în elaborarea metodelor eficiente de prevenire a CD la copiii cu dizabilități și risc carios mare.

6. PREVENIREA COMPLEXĂ, PERSONALIZATĂ A CARIEI DENTARE LA COPIII CU DIZABILITĂȚI

Luând în considerare complexul de factori care majorează riscul inițierii procesului carios și duc la o evoluție agresivă a CD, cu probabilitatea mare de a reduce eficiența măsurilor preventive la copiii cu dizabilități, este necesară aplicarea cu regularitate a unor metode cariopreventive complexe, specifice, personalizate, ținute pe factorii determinanți și implicit pe fiecare grup de risc cariogen, adaptate particularităților de comportament al copiilor cu maladii psihosomatice. În studiul realizat de noi a fost efectuată prevenirea personalizată a CD în decurs de 5,3±0,12 ani la 318 de copii cu dizabilități multiple (accentuate și severe) care, în funcție de metodele preventive aplicate, au fost repartizați în 2 loturi identice.

Copiii din ambele loturi locuiau în condiții similare, majoritatea fiind plasați în instituții rezidențiale, provenind din familii social-vulnerabile sau cu o stare materială nesatisfăcătoare. Repartiția copiilor în loturi a fost identică după vârstă, gen și mediul de trai ($\chi^2=0,61$, $gl=4$, $p>0,05$). Majoritatea copiilor incluși în studiu (70,13±2,57%) sufereau de dizabilități severe, fiind ținute la pat și necesitând îngrijiri speciale. La 29,87±2,57% au fost stabilite dizabilități accentuate, acești copii nefiind capabili să se autodeservească și să efectueze de sine stătător igienizarea cavității orale. Retardarea mintală (RM) profundă a fost stabilită la 39,62±2,74% dintre copii, severă la 35,54±2,68% și moderată la 24,84±2,42%. Cele mai frecvente maladii ale SNC au fost: RM (100,0±0,0%), paralizie cerebrală infantilă (PCI 48,11±2,8%), sindromul Down (15,72±2,04%), asociate la majoritatea copiilor (64,15±2,69%) cu epilepsie sau sindrom epileptic (Tabelul 6.1). Diferențele dintre loturile L₁ și L₀ în funcție de gradul de severitate al dizabilităților, gradul de dezvoltare intelectuală și maladiile SNC au fost nesemnificative ($\chi^2=0,61$, $gl=4$, $p>0,05$).

Tabelul 6.1. Repartiția copiilor în funcție de maladiile sistemului nervos central

Maladiile SNC	Total, P±ES (%)	L ₁ , P±ES (%)	L ₀ , P±ES (%)	p
RM	100,00±0,00	100,00±0,00	100,00±0,00	>0,05
PCI	48,11±2,8	48,43±3,96	47,79±3,96	>0,05
Sindromul Down	15,72±2,04	15,72±2,89	15,72±2,89	>0,05
Epilepsie/s-m epileptic	64,15±2,69	64,78±3,79	63,52±3,82	>0,05

Lotul de cercetare L₁ a fost constituit din 159 de copii care au beneficiat de echilibrarea alimentației, optimizarea tratamentului anticonvulsivant, administrarea alternativă a tratamentului antioxidant și preparatelor de Ca ușor digerabil combinat cu vitamina D₃ și la necesitate – a complexelor de polivitamine cu biominerale. În calitate de măsuri cariopreventive locale la toți copiii s-a efectuat igienizarea cavității orale și TFDA suplimentată cu aportul local și general al tulpinilor de bacterii probiotice și FPF a smalțului. Lotul martor (L₀) a fost constituit din 159 de copii, la care prevenirea CD a inclus: echilibrarea alimentației, optimizarea tratamentului anticonvulsivant, administrarea complexelor de polivitamine cu biominerale, igienizarea cavității orale și FP a smalțului dentar.

Rezultatele studiului clinic controlat atestă că la copiii, care au beneficiat de aplicarea metodelor cariopreventive complexe și personalizate, cu includerea administrării tratamentului antioxidant, optimizării TACV și măsurilor de control al biofilmului dentar cariogen ș.a., indicatorii glicolizei anaerobe în serul sangvin și FO s-au redus semnificativ până la valori normale (Tabelul 6.2).

Tabelul 6.2. Concentrația lactatului și lactat dehidrogenazei în serul sangvin și fluidul oral la copii în funcție de tratamentul preventiv efectuat

Concentrația (X±ES)	Lotul de cercetare (L ₁)		Lotul martor (L ₀)		Diferențe L ₁ -L ₀ , t, p	
	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament
LDH, U/L (ser)	453,54±11,24	273,10±12,06	445,31±13,08	613,22±20,45	t=0,477, p>0,05	t=14,326, p<0,001
	t=12,763, p<0,001		t=9,121, p<0,001			
Lactat, mmol/l (ser)	2,07±0,035	1,05±0,003	2,06±0,03	2,40±0,06	t=0,117, p>0,05	t=22,773, p<0,001
	t=31,190, p<0,001		t=6,910, p<0,001			
LDH, U/L (FO)	46,21±3,124	29,35±1,77	46,16±2,935	49,53±3,04	t=0,011, p>0,05	t=5,735, p<0,001
	t=8,085, p<0,001		t=1,995, p<0,05			
Lactat, mmol/l FO)	0,51±0,018	0,31±0,017	0,51±0,017	0,44±0,015	t=0,188, p>0,05	t=5,943, p<0,001
	t=44,358, p<0,001		t=6,358, p<0,001			

Includerea Ca combinat cu vitamina D₃ în tratamentul complex al copiilor cu dizabilități a determinat echilibrarea indicatorilor metabolismului fosfocalcic în serul sangvin și FO, fapt care confirmă efectul benefic al tratamentului administrat (Tabelul 6.3).

Tabelul 6.3. Indicatorii metabolismului fosfocalcic în serul sangvin și fluidul oral la copii în funcție de tratamentul preventiv efectuat

Concentrația, (X±ES)	Lotul de cercetare (L ₁)		Lotul martor (L ₀)		Diferențe L ₁ -L ₀ , t, p	
	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament
Calciu total, mmol/l (ser)	2,09±0,014	2,24±0,014	2,16±0,017	2,02±0,027	t=3,159, p<0,01	t=7,224, p<0,001
	t=13,528, p<0,001		t=4,140, p<0,001			
Fosfați, mmol/l (ser)	1,35±0,004	1,35±0,014	1,35±0,004	1,70±0,023	t=0,545, p>0,05	t=12,954, p<0,001
	t=0,170, p>0,05		t=14,260, p<0,001			
Mg, mmol/l (ser)	0,69±0,007	0,71±0,006	0,70±0,007	0,71±0,006	t=0,809, p>0,05	t=0,239, p>0,05
	t=1,777, p>0,05		t=1,344, p>0,05			
Vitamina D ₃ , ng/ml (ser)	36,57±1,641	45,36±0,664	38,24±1,59	37,39±1,15	t=0,731, p>0,05	t=5,991, p<0,001
	t=5,765, p<0,001		t=0,370, p>0,05			
Calcitonina, pg/ml (ser)	2,48±0,019	3,677±0,130	2,63±0,164	3,49±0,019	t=2,321, p<0,05	t=1,401, p>0,05
	t=9,831, p<0,001		t=12,494, p<0,001			
HPT, pg/ml (ser)	51,91±0,699	43,88±0,764	51,74±0,708	52,98±0,13	t=0,171, p>0,05	t=11,748, p<0,001
	t=46,898, p<0,001		t=2,138, p<0,05			
Calciu total, mmol/l (FO)	0,91±0,028	1,38±0,029	0,92±0,029	1,07±0,023	t=0,292, p<0,05	t=8,370, p<0,001
	t=56,779, p<0,001		t=6,574, p<0,001			
Fosfați, mmol/l (FO)	1,16±0,013	2,33±0,006	1,16±0,013	1,22±0,013	t=0,172, p<0,05	t=77,566, p<0,001
	t=152,488, p<0,001		t=186,382, p<0,001			

La copiii din lotul martor, pe durata perioadei de observație, indicatorii glicolizei anaerobe și indicatorii metabolismului fosfocalcic în serul sangvin și FO nu au prezentat o tendință de ameliorare, ci din contra, s-au înrăutățit, ceea ce indică necesitatea aplicării măsurilor complexe de tratament și de prevenire a CD la copiii cu patologie congenitală și/sau cronică severă a SNC. Astfel, doar o abordare integrată, complexă, cu utilizarea mijloacelor care influențează metabolismul fosfocalcic, permite optimizarea tratamentului CD și

prevenirea acestei afecțiuni la copii, ceea ce va îmbunătăți calitatea vieții lor și va reduce cheltuielile pentru tratamentul stomatologic.

Ca rezultat al implementării măsurilor complexe de prevenire a CD la copiii cu dizabilități, în FO s-a majorat semnificativ nivelul sIgA, s-a optimizat concentrația imunoglobulinelor (IgA, IgG, IgM) și s-a echilibrat nivelul imunoglobulinelor serice (IgA, IgG, IgM). În FO și serul sangvin a scăzut concentrația citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6), urmată de reducerea nivelului inițial ridicat al valorilor citokinelor antiinflamatorii (IL-4 și IL-10) (Tabelul 6.4).

Tabelul 6.4. Indicatorii profilului de citokine în serul sangvin și fluidul oral la copii în funcție de tratamentul preventiv efectuat

Concentrația, pg/ml X \pm ES	Lotul de cercetare (L ₁)		Lotul martor (L ₀)		Diferențe L ₁ -L ₀ , t, p	
	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament
TNF α (ser)	16,81 \pm 0,192	7,20 \pm 0,138	16,83 \pm 0,188	11,92 \pm 0,186	t=0,070,	t=20,370,
	t=122,995, p<0,001		t=163,024, p<0,001		p>0,05	p<0,001
IL-1 β (ser)	12,92 \pm 0,097	6,06 \pm 0,005	12,89 \pm 0,096	11,19 \pm 0,094	t=0,277,	t=54,321,
	t=74,561, p<0,001		t=95,356, p<0,001		p>0,05	p<0,001
IL-6 (ser)	9,57 \pm 0,083	9,99 \pm 0,036	9,55 \pm 0,083	8,27 \pm 0,083	t=0,160,	t=18,964,
	t=8,489, p<0,001		t=66,840, p<0,001		p>0,05	p<0,001
IL-4 (ser)	3,53 \pm 0,069	4,89 \pm 0,004	3,47 \pm 0,069	3,01 \pm 0,069	t=0,578,	t=27,109,
	t=20,952, p<0,001		t=25,380, p<0,001		p>0,05	p<0,001
IL-10 (ser)	16,08 \pm 0,387	14,18 \pm 0,028	15,94 \pm 0,379	14,09 \pm 0,376	t=0,244,	t=0,254,
	t=5,198, p<0,001		t=100,677, p<0,001		p>0,05	p>0,05
TNF α (FO)	29,34 \pm 0,509	6,44 \pm 0,397	29,09 \pm 0,486	28,87 \pm 0,324	t=0,349,	t=43,779,
	t=57,762, p<0,001		t=1,101, p>0,05		p>0,05	p<0,001
IL-1 β (FO)	69,32 \pm 0,994	56,16 \pm 0,315	69,10 \pm 0,947	68,17 \pm 1,381	t=0,162,	t=8,478,
	t=15,444, p<0,001		t=1,40, p>0,05		p>0,05	p<0,001
IL-6 (FO)	21,53 \pm 0,466	11,94 \pm 0,143	21,30 \pm 0,447	22,73 \pm 0,563	t=0,065,	t=18,571,
	t=26,945, p<0,001		t=8,478, p<0,001		p>0,05	p<0,001
IL-4 (FO)	13,89 \pm 0,255	10,57 \pm 0,122	13,89 \pm 0,231	14,68 \pm 0,236	t=0,0001,	t=15,426,
	t=19,831, p<0,001		t=12,154, p<0,001		p>0,05	p<0,001
IL-10 (FO)	199,08 \pm 7,35	189,62 \pm 0,597	194,63 \pm 7,553	207,73 \pm 8,18	t=0,422,	t=2,208,
	t=1,394, p>0,05		t=13,478, p<0,001		p>0,05	p<0,05

Echilibrarea factorilor sistemului imunitar, una dintre condițiile rezistenței la acțiunea factorilor cariogeni, a fost constatată după aplicarea TFDA combinată cu FP, care s-a dovedit a fi eficientă inclusiv la subiecții cu sindromul Down, PCI, crize epileptice și supuși TACV complex și cu risc carios extrem, comparativ cu lotul martor și alte metode de prevenție utilizate în studiile noastre anterioare. Aceste rezultate sunt un argument incontestabil pentru recomandarea implementării acestor metode cariopreventive la copiii cu dizabilități și cei convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem.

Igienizarea cavității orale și FP a smalțului dentar la copiii din lotul L₀ nu au asigurat un efect cariopreventiv suficient, riscul carios rămânând mare, înregistrându-se creșteri ale NTG/g în biofilmul dentar și ale numărului bacteriilor acidogene, reducerea semnificativă, de 1,058 ori, a pH-lui plăcii bacteriene, șansele de evitare a cavităților carioase noi fiind cele mai reduse (27,495 \pm 1,877%).

Efectuarea TFDA, urmată de administrarea probioticelor timp de $5,3 \pm 0,12$ ani, a influențat proprietățile cariogenice ale biofilmului dentar la copii din L₁ prin: reducerea NTG/g, modificarea peisajului microbial, caracterizat de scăderea numărului *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus*, simultan cu creșterea numărului *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis*, reducerea cazurilor de asocieri agresive ale bacteriilor. Astfel s-au creat condiții favorabile pentru substituirea prin concurență a tulpinilor acidogene și cu capacitate cariogenică sporită cu tulpini saprofite, care nu provoacă degradarea enzimatică a hidrocarbonaților. Acest fapt contribuie la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă îndelungată de timp, asigurând astfel reducerea considerabilă a riscului carios și majorând semnificativ efectul carioprotector și șansele de evitare a cavitațiilor carioase la copiii cu risc carios mare și extrem. Prin urmare, aplicarea TFDA oferă noi oportunități în elaborarea metodelor eficiente de prevenire a CD la copiii cu risc carios mare cauzat de activitatea acidogenă sporită a biofilmului dentar (Figura 6.1).

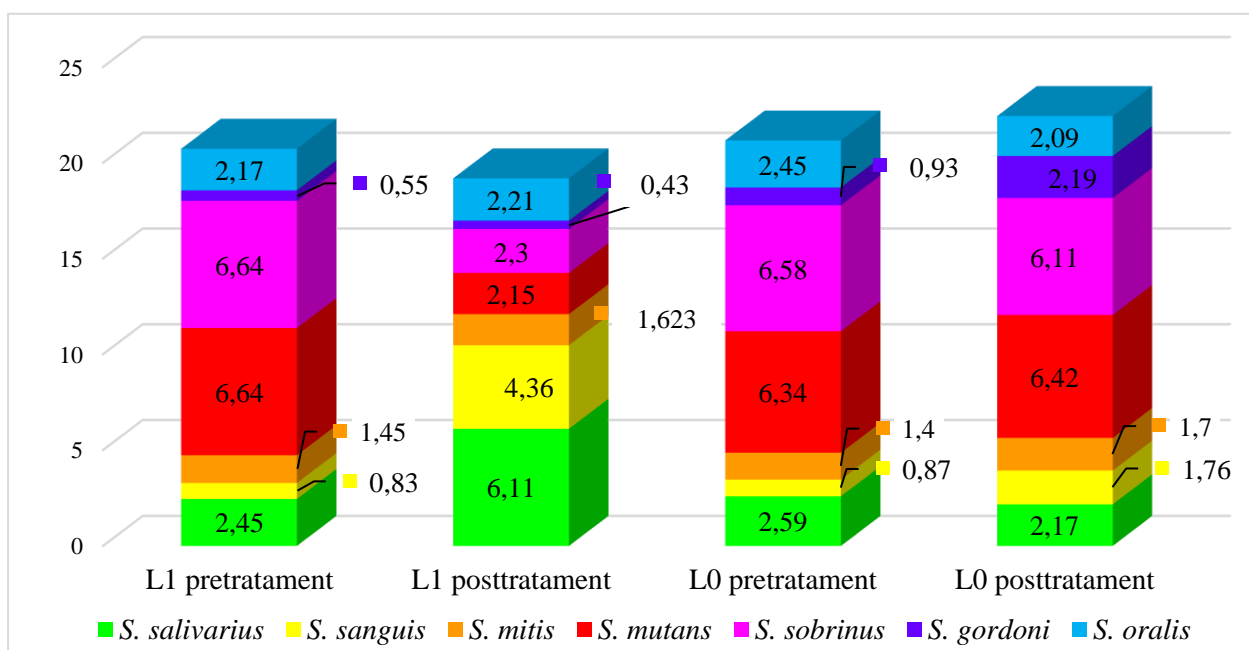


Fig. 6.1. Compoziția biofilmul dentar la copii în funcție de tratamentul preventiv efectuat, \log_{10} UFC/g

Ca urmare a efectuării TFDA, realizată simultan cu FPF (L₁), și a fluorizării profunde (L₀), în piesele de smalț preparate din dinții extrași după efectuarea ultimei ședințe cariopreventive, pe unele zone, s-a depistat un sediment granulat înalt dispersat. Microanaliza radiospectrală a depistat prezența Ca, P, F, Mg și Cu în compoziția sedimentului, dovadă a prezenței cristalelor CaF₂, MgF₂ și CuF₂ în componența sedimentului depozitat (Figura 6.2, A). La distanța de o lună după ultima ședință cariopreventivă, la suprafața smalțului, în loturile de cercetare, a fost depistată depozitarea microglobulelor de CaF₂, MgF₂ și CuF₂ de dimensiuni care nu depășesc 5 nm (Figura 6.2 B, C) și absența acestora în lotul martor.

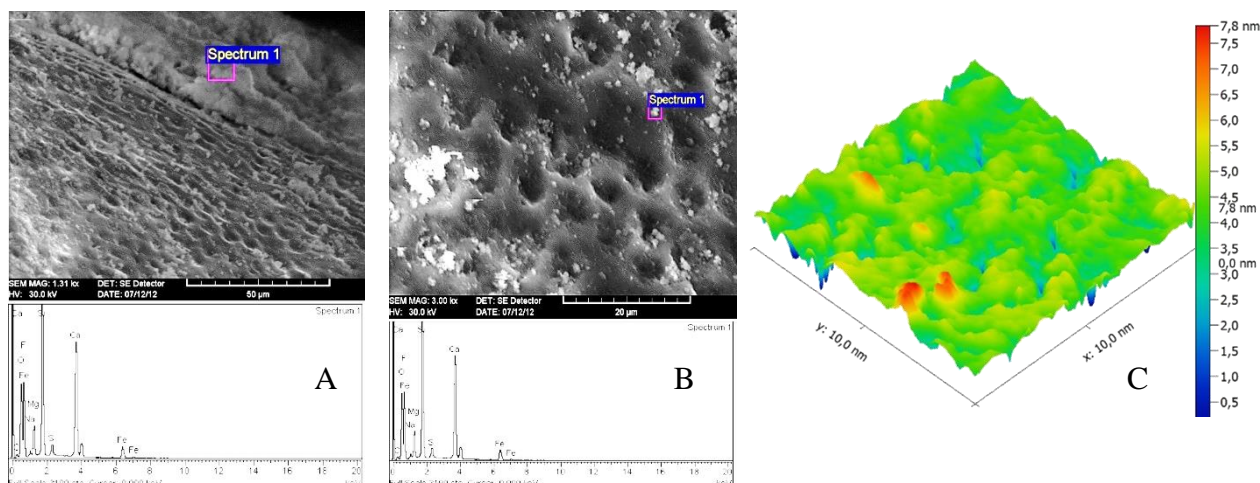


Fig. 6.2. A. Imagine electronoptică prin baleiaj cu SEM a suprafeței externe a smalțului unui dinte extras după efectuarea ultimei ședințe de TFDA și FPF simultană. Depozitarea sedimentului granulat înalt dispersat. Spectrul 1 – rezultatul analizei spectrale în zona sedimentului granulat înalt dispersat;
 B. Imagine electronoptică prin baleiaj cu SEM a suprafeței externe a smalțului unui dinte extras la 1 lună după efectuarea ultimei ședințe de TFDA și FPF simultană. Depozitarea microglobulelor. Spectrul 1 – rezultatul analizei spectrale în zona microglobulelor;
 C. Imagine MFA a suprafeței externe a smalțului unui dinte extras la 1 lună după efectuarea ultimei ședințe de TFDA și FPF simultană

Analiza radiospectrală a pieselor de smalț dentar a arătat că efectuarea FPF a creat condiții optime pentru penetrarea F⁻ nu doar la suprafața, dar și în profunzimea smalțului dentar și încorporarea lui în rețeaua cristalină a acestuia. Ca urmare a aplicării metodelor cariopreventive complexe propuse se asigură remineralizarea îndelungată a zonelor de smalț demineralizat, fiind penetrate chiar și zonele greu accesibile, susceptibile la carie, și se induce formarea apatitei îmbogățite cu fluor, care duce la restabilirea deplină a zonei demineralizate. FPF a smalțului dentar asigură protecția fibrelor de keratină de proteoliză, manifestată prin reducerea considerabilă a solubilității, permeabilității și majorarea microdurității acestuia.

Estimarea indicilor de experiență carioasă (COA și co, COAS și cos) la etapa inițială a studiului nu a evidențiat diferențe statistic semnificative între lotul de cercetare (L₁) și cel martor (L₀). Pe durata perioadei de observație, indicele de experiență carioasă a crescut statistic semnificativ la copiii cu dizabilități din lotul martor. Diferențe semnificative ale valorilor indicilor menționați au fost constatate începând cu al treilea an de studiu, valorile maxime ale indicilor COA și co fiind estimate la copiii din lotul martor (L₀) – COA=4,42±0,352, t=17,808, p<0,001 și co=3,96±0,255, t=12,650, p<0,001, respectiv, iar minime la subiecții din lotul L₁ – COA=1,03±0,367, t=6,146, p<0,001 și co=2,55±0,257, t=12,650, p<0,001 (Figura 6.3. A). Astfel, îngrijirea cariopreventivă personalizată și complexă a copiilor cu dizabilități timp de 5,3±0,12 ani a dus la reducerea statistic semnificativă a gradului de afectare prin CD, cu 76,70±3,36% (p<0,001) în L₁ (Figura 6.3. B).

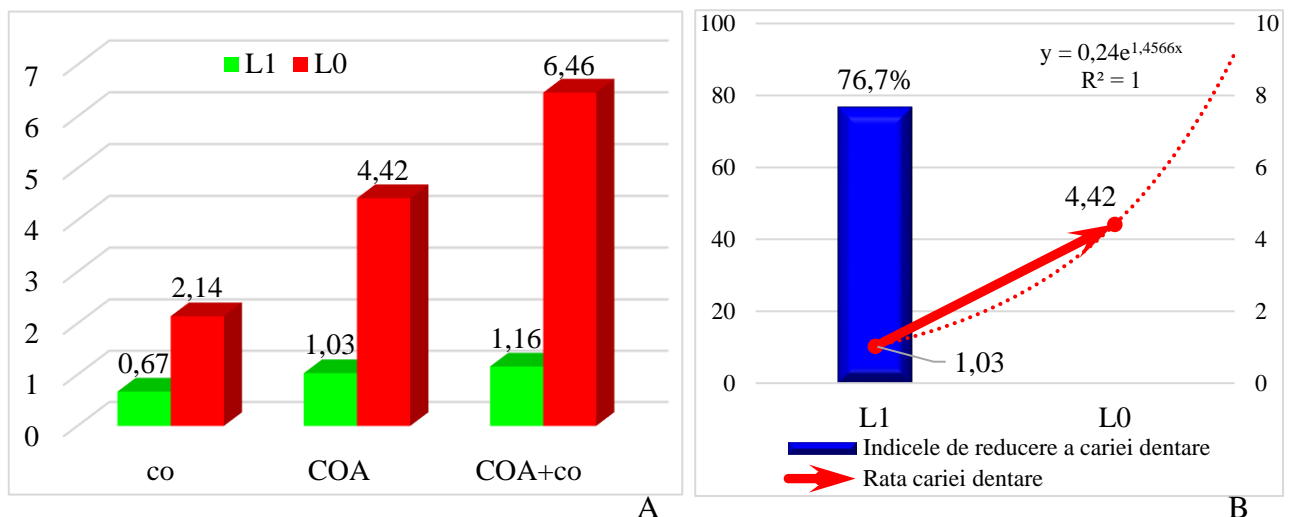


Fig.6.3. A. Rata de creștere a CD (după indicii co, COA, COA+co) la copiii cu dizabilități în urma implementării măsurilor preventive;
 B. Rata de creștere a CD și indicele de reducere a CD (după indicele COA) la copii în urma implementării măsurilor preventive

Metoda a fost eficientă atât la subiecții cu risc carios redus și moderat, cât și la cei cu risc carios mare și extrem, generat atât de acidorezistența redusă a smalțului dentar, cât și de agresivitatea biofilmului dentar ș.a., șansele de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi crescând până la $59,71 \pm 1,904\%$, $p < 0,001$. La copiii din L₁ s-a micșorat semnificativ ponderea complicațiilor CD, cu $22,17 \pm 2,31\%$, $p < 0,001$, spre deosebire de subiecții din L₀. Ameliorarea stării de sănătate orală s-a reflectat în îmbunătățirea calității vieții copiilor din L₁ prin scăderea semnificativă a ponderii durerilor dentare cu $26,89 \pm 2,74\%$, $p < 0,001$ și lipsei dinților cu $8,34 \pm 3,15\%$, $p < 0,01$ în raport cu lotul martor.

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

1. Aprecierea gradului de morbiditate prin CD a copiilor cu dizabilități a evidențiat valori crescute ale indicilor de frecvență ($IF = 79,40 \pm 0,84\%$, $t = 17,317$, $p < 0,001$) și experiență carioasă în dentiția temporară, permanentă și mixtă ($co = 2,14 \pm 0,073$, $t = 6,896$, $p < 0,001$; $COA = 4,03 \pm 0,088$, $t = 24,953$, $p < 0,001$; $COA+co = 4,92 \pm 0,099$, $t = 18,588$, $p < 0,001$), comparativ cu copiii convențional sănătoși, fiind stabilite corelații directe puternice, statistic semnificative, între gradul de activitate carioasă și severitatea dizabilităților ($r = 0,73$, $p < 0,001$) și, în particular, a severității deficiențelor intelectuale ($r = 0,88$, $p < 0,001$). Afectarea prin CD și complicațiile acesteia au avut un impact foarte grav (în $31,31 \pm 0,96\%$ din cazuri) și grav (în $22,03 \pm 0,86\%$ din cazuri) asupra calității vieții copiilor cu dizabilități, principalele cauze fiind durerile dentare și lipsa dinților în urma extracțiilor și indică insuficiența acordării asistenței stomatologice și implementării programelor de prevenție.
2. Predicția complexă și personalizată a CD a elucidat interacțiunea factorilor de risc carios la etapele pre-, peri-, postnatală și dezvoltarea ulterioară a copiilor cu dizabilități și a stabilit probabilitatea joasă de evitare a noilor cavitații carioase ($34,19 \pm 1,88\%$, $t = 11,0668$, $p < 0,01$), riscul apariției procesului carios fiind de 1,87 ori mai mare, spre deosebire de copiii convențional sănătoși. Frecvența riscului carios extrem la copiii cu deficiențe severe este de 31,67 ori mai mare comparativ cu copiii convențional sănătoși, șansele de evitare a cavitațiilor carioase noi fiind de doar $11,43 \pm 0,3\%$, $p < 0,01$.

3. Studiul biochimic a pus în evidență tulburarea cronică a proceselor redox, metabolismului fosfocalcic și sistemului imunitar la nivel de macroorganism (în serul sangvin) și local (în FO) care influențează semnificativ gradul de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități confirmate prin:
 - a) majorarea nivelului lactatului și activității LDH, care depășesc de 1,3-1,91 și, respectiv, de 1,35 ori valorile maxime ale normei, cele mai ridicate valori ale indicilor glicolizei anaerobe în serul sangvin fiind semnalate la copiii supuși TACV;
 - b) activitatea redusă a FATL în serul sangvin ($16,91 \pm 0,087$ U/L, $t=55,416$, $p<0,001$) și în FO ($4,16 \pm 0,075$ U/L, $t=12,869$, $p<0,001$), precum și creșterea statistic semnificativă a activității FATR în serul sangvin ($1,87 \pm 0,023$ U/L, $t=23,502$, $p<0,001$) și în FO ($2,86 \pm 0,018$ U/L, $t=32,245$, $p<0,001$);
 - c) scăderea statistic semnificativă, sub limitele normei, a nivelului Ca ($2,12 \pm 0,009$ mmol/l, $t=16,466$, $p<0,001$), Pi ($1,35 \pm 0,002$ mmol/l, $t=5,934$, $p<0,001$), Mg ($0,69 \pm 0,004$ mmol/l, $t=10,59$, $p<0,001$) și vitaminei D₃ ($37,07 \pm 0,831$ ng/ml, $t=15,29$, $p<0,001$) în serul sangvin precum și reducerea semnificativă a raportului Ca/Pi ($1:1,26 \pm 0,009$, $p<0,001$) în FO;
 - d) scăderea semnificativă a nivelului IgA, IgG și IgM serice și a sIgA ($137,05 \pm 2,69$ μg/ml, $p<0,001$), IgA, IgG în FO și dezechilibrul profilului citokinic cu prevalența mediatorilor proinflamatorii.
4. Starea nesatisfăcătoare a igienei orale a fost apreciată la majoritatea copiilor cu dizabilități, valoarea medie a indicelui de igienă orală (OHI) constituind $2,02 \pm 0,29$, $t=2,2254$, $p<0,05$, fiind determinată de abilitățile reduse de igienizare a cavității orale și de acumularea rapidă a plăcii bacteriene (FFRI=31-40%, $t=15,6$, $p<0,001$). Cercetarea bacteriologică a stabilit valori crescute ale numărului total de germeni în 1 g de biofilm dentar (NTG= $8,23 \pm 0,52$ log₁₀ UFC/g UFC/g, $t=16,315$, $p<0,001$) și o pondere mare a cazurilor de identificare a tulpinilor acidogene *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus*, simultan cu reducerea frecvenței identificării *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis*. La $71,70 \pm 3,09\%$ dintre copiii cu dizabilități, în compoziția biofilmul dentar s-a depistat asocierea speciilor de streptococi, activitatea cărora a contribuit la scăderea pH-lui acestuia sub nivelul critic ($5,10 \pm 0,063$ - $4,86 \pm 0,15$), soldată cu reducerea șanselor de evitare a noilor cavități carioase până la $7,59 \pm 1,73\%$.
5. Cercetarea SEM, MFA, analiza radiospectrală și spectroscopia FTIR au evidențiat un șir de particularități de structură și compoziție chimică a smalțului dentar la copiii cu dizabilități, care constituie un factor important de risc carios:
 - a) prezența zonelor cu o abundență de pori cu diametrul de 4,3-7,0 μm, dezorganizarea elementelor structurale la suprafața smalțului;
 - b) microcanaliculele de pe suprafețele de fractură ale smalțului dentar nu sunt bine conturate sau sunt deformate, unele având forma sinusoidală;
 - c) majorarea ponderii componentei organice în raport cu cea minerală, reducerea conținutului de hidroxiapatită și masei procentuale a P, Ca, Cl, Mg și Na, creșterea masei procentuale a C și N.
6. În condiții *in vitro* a fost stabilit efectul bactericid superior al TFDA (cu utilizarea extractului din struguri în calitate de AF) asupra tulpinilor cariogene de streptococi identificați în biofilmul dentar, confirmat prin reducerea semnificativă a NTG/g (de la $8,96 \pm 0,09$ la $0,44 \pm 0,03$ log₁₀ UFC/g, $p<0,001$) și scăderea de 4,0 - 14,99 ori a ponderii testelor pozitive care indică prezența și fermentarea/hidroliza hidraților de carbon și aminopeptidazelor. Metoda elaborată este de 1,21 ori mai eficientă în anihilarea tulpinilor *Streptococcus mutans* ($p<0,001$) și de 1,16 ori a tulpinilor *Streptococcus sobrinus* ($p<0,01$), comparativ cu utilizarea etalonului – soluției de albastru de metilen, fapt care sugerează oportunitatea aplicării TFDA în prevenirea CD la persoanele cu capacitate cariogenă sporită a biofilmului dentar.

7. Studiul experimental a relevat că metodele de prevenire a CD bazate pe aplicații topice a preparatelor non fluorate, nanofluorurilor precum și iradierea smalțului dentar cu lumină laser, $\lambda=850-980$ nm sau LED, $\lambda=625-635$ nm, au avut un efect cariopreventiv moderat, indicele de reducere a CD în raport cu lotul martor (IR<80%). Cercetarea efectuată pe animalele de laborator a demonstrat efectul cariopreventiv suficient al efectuării TFDA (IR>80%) și superior al combinării acesteia cu FPF (IR=88,61% și 87,81%), soldată cu scăderea rugozității de suprafață a smalțului dentar până la $1,27\pm 0,185$ μm - $1,30\pm 0,21$ μm , $p<0,001$, fapt care justifică continuarea cercetărilor în vederea includerii TFDA, efectuate simultan cu FPF în complexul de măsuri preventive la persoanele cu risc carios mare sau extrem.
8. În urma studiului clinic efectuat la copiii convențional sănătoși și cu risc carios mare sau extrem s-a stabilit eficiența înaltă a TFDA cu aplicarea extractului din struguri și suplimentată cu aportul probioticelor. Aceasta a fost asigurată de anihilarea momentană a bacteriilor din biofilmul oral, substituirea prin concurență a tulpinilor acidogene (cu capacitate cariogenă sporită) cu tulpini saprofite și constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă îndelungată de timp [52], astfel sporind semnificativ șansele de evitare a cavitațiilor carioase noi. Metoda elaborată de TFDA (cu aplicarea AF autohton de origine vegetală), suplimentată cu administrarea probioticelor, va contribui la o nouă abordare terapeutică în managementul biofilmelor orale.
9. Îngrijirea cariopreventivă personalizată și complexă a copiilor cu dizabilități realizată timp de $5,3\pm 0,12$ ani s-a soldat cu reducerea semnificativă a indicatorilor glicolizei anaerobe, echilibrarea indicatorilor metabolismului fosfocalcic și a factorilor sistemului imunitar în serul sangvin și FO, diminuarea activității cariogene a streptococilor din biofilmul dentar, constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală și majorarea rezistenței țesuturilor dure dentare la acțiunea factorilor patogeni. Ca rezultat s-a redus statistic semnificativ gradul de afectare prin CD, cu $76,70\pm 3,36\%$ $p<0,001$ în raport cu lotul martor, metoda propusă fiind eficientă inclusiv la subiecții cu risc carios mare și extrem, asigurând un efect cariopreventiv superior, confirmat de creșterea șanselor de evitare a cavitațiilor carioase noi până la $59,71\pm 1,904\%$, $p<0,001$. Ameliorarea stării de sănătate orală s-a reflectat în îmbunătățirea calității vieții copiilor prin scăderea semnificativă a ponderii durerilor dentare cu $26,89\pm 2,74\%$, $p<0,001$ și extracției dinților cu $8,34\pm 3,15\%$, $p<0,01$ în raport cu lotul martor.
10. Elaborarea conceptului de îngrijire cariopreventivă personalizată și complexă a copiilor cu dizabilități demonstrează elocvent valoarea rezultatelor principial noi pentru știință și practică care au generat soluții noi pentru o problemă științifică aplicativă, de importanță majoră, datele obținute fiind comparabile cu cele înregistrate în centrele științifice de excelență și de performanță la zi.

RECOMANDĂRI PRACTICE

I. La nivel național:

1. Ameliorarea asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități se recomandă a fi orientată spre prevenirea principalelor afecțiuni dento-parodontale, optimizarea serviciului stomatologic pentru copiii cu dizabilități fiind una dintre cele mai importante sarcini ale stomatologiei pediatrice și necesită studiere și dezvoltare în continuare.
2. Se recomandă instituirea și realizarea programelor de sănătate orală la nivel național, regional, de grup și individual cu aplicarea mijloacelor și metodelor moderne de prevenire a afecțiunilor cavitații orale, fapt care va contribui la reducerea prevalenței și incidenței principalelor afecțiuni stomatologice.
3. Adaptarea indicatorilor de morbiditate carioasă și de evaluare a calității măsurilor cariopreventive aplicate copiilor la exigențele OMS.

4. Instruirea continuă a cadrelor medicale (inclusiv a igieniștilor dentari) în vederea eficientizării asistenței stomatologice acordate copiilor cu dizabilități și nevoi educaționale speciale.
5. Organizarea cabinetelor stomatologice și de igienă orală (sau ungherașelor de igienă orală) în instituțiile medicale, de educație și învățământ, centrele de plasament și de reabilitare pentru copii și instituțiile rezidențiale.

II. Pentru medicii stomatologi:

6. La elaborarea programului de instruire igienică personalizată a copiilor cu deficiențe mintale ușoare și dizabilități locomotorii este necesar de a lua în considerare nivelul abilităților cognitive și motorii ale acestora, precum și rezistența celor noi dobândite. Din cauza sensibilității cutano-kinestezice și a tulburărilor de percepție a formei, limitarea mișcărilor, abilitățile noi de periaj dentar nu sunt stabile și necesită instruire igienică repetată și ghidarea în realizarea periajului dentar. Întrucât la copii procesele senzoriale sunt în curs de formare, prevalând asupra celorlalte funcții cognitive, se impune antrenarea cât mai timpurie a acestora în deprinderea unei tehnici corecte de periaj dentar și efectuarea cu regularitate a igienizării cavității orale.
7. În cazul dizabilităților intelectuale moderate este necesară instruirea pentru însușirea unor tehnici simplificate de periaj dentar. Deoarece copiii cu retardare mintală severă și profundă nu sunt capabili de a realiza periajul dentar, igienizarea cavității orale se recomandă a fi efectuată de către părinții sau persoanele care-i îngrijesc.
8. Pentru instruirea igienică a copiilor cu surditate severă și surdocecitate se impune ajutorul părinților sau translatorilor, utilizarea metodelor interactive audiovizuale și complexe de educație sanitară și însușire a tehnicii de periaj dentar.
9. Se recomandă educația sanitară și instruirea igienică a părinților și persoanelor care îngrijesc copiii cu dizabilități precum și a cadrelor medicale din instituțiile specializate pentru copii cu nevoi speciale.
10. La copiii cu risc carios redus și moderat se recomandă fluorizarea profundă a smalțului dentar, după igienizarea profesională a cavității orale, prin aplicarea pe suprafața dinților prin tamponament ușor, a 1-3 picături de soluție nr.1 (conține fluoruri) și a 1-3 picături de suspensie nr.2 (conține hidroxid de calciu).
11. La copiii cu acidorezistență redusă a smalțului dentar se recomandă efectuarea FPF, care constă în iradierea suprafeței smalțului cu LED (625-635 nm) și aplicarea consecutivă a fluorurilor și suspensiei microdisperse de hidroxid de calciu. Astfel se creează condițiile optime pentru penetrarea F nu doar la suprafața, dar și în profunzimea smalțului cu încorporarea lui în rețeaua cristalină a acestuia, remineralizarea zonelor de smalț demineralizat, inducerea formării apatitei îmbogățite cu fluor, care asigură restabilirea deplină a zonei demineralizate, inclusiv a zonelor greu accesibile, susceptibile la carie.
12. Pentru prevenirea eficientă a CD la copiii cu dizabilități sau cei sănătoși cu risc carios mare și extrem, nu este suficientă igienizarea cavității orale și tratamentul topic cu fluoruri (TTF), chiar dacă aceste măsuri sunt realizate cu regularitate și corect. În scopul reducerii capacității cariogene a biofilmului dentar și a riscului carios se recomandă efectuarea TFDA, bazată pe utilizarea în calitate de AF a extractului autohton din struguri și iradierea zonei tratate cu LED (625-635 nm).
13. Se recomandă suplimentarea TFDA cu aportul oral și topic de produse probiotice care conțin *Bifidobacterium BB-12*, *Lactobacillus paracasei 431*, *Lactobacillus rhamnosus-LGG*, *Streptococcus thermophilus* care contribuie la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă îndelungată de timp.
14. La copiii cu risc carios mare sau extrem, cauzat de acidorezistența redusă a smalțului dentar și activitate cariogenă sporită a bacteriilor din biofilmul dentar după igienizarea cavității orale, se recomandă efectuarea

TFDA, suplimentată cu administrarea probioticelor și FPF a smalțului dentar, fiind necesare cercetări ulterioare în condiții experimentale și clinice pentru elaborarea unor metode cariopreventive noi.

15. Pentru reducerea impactului factorilor cariogeni asupra sănătății orale se recomandă conlucrarea echipelor interdisciplinare de specialiști (medici stomatologi, de familie, pediatri, psihoneurologi) pentru:

a. optimizarea TACV la pacienții cu crize epileptice și sindrom convulsiv;

b. echilibrarea factorilor sistemului imunitar la nivel de macroorganism și local prin aportul oral sau/și aplicații topice a preparatelor din extracte din semințe și pielită de struguri (bogate în polifenoli, antioxidanți naturali cu durată mare de acțiune și potențial de captare a radicalilor liberi) copiilor cu tulburări ale sistemului imunitar și semne de hipoxie cronică;

c. echilibrarea metabolismului fosfocalcic la copii, după determinarea nivelului calciului seric și statutului vitaminei D₃, prin aport oral de carbonat de Ca combinat cu vitamina D₃, dozele și frecvența administrării preparatelor fiind stabilite în comun cu medicul pediatru sau de familie.

III. Pentru cercetătorii în domeniul stomatologiei:

16. Pentru sporirea eficienței strategiilor cariopreventive aplicate la copiii cu dizabilități este necesar de a continua cercetările științifice în domeniu și de a efectua predicția complexă, personalizată a riscului CD ținând cont de influența complexă și interacțiunea factorilor exo- și endogeni la etapele pre-, peri-, postnatală și de dezvoltare ulterioară a copiilor cu aplicarea Software *Cariogram*.

17. Depistarea la copiii cu dizabilități a unor factori importanți de risc carios și indicatori ai evoluției agresive a CD precum creșterea concentrației produselor glicolizei anaerobe, dereglarea metabolismului fosfocalcic și sistemului imunitar, intensificarea activității cariogene a biofilmului dentar și reducerea acidorezistenței smalțului, impune aprofundarea studiilor interdisciplinare și abordarea complexă în planificarea măsurilor cariopreventive, elaborate de echipe polivalente de medici specialiști în conformitate cu indicațiile individuale.

18. Interconexiunile patogenice dintre hipoxia cronică, metabolismul fosfocalcic, factorii imunologici și gradul de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități indică necesitatea continuării cercetărilor multilaterale în vederea elaborării schemelor specifice, personalizate de prevenire a CD ținute pe factorii determinanți și implicit pe fiecare grup de risc cariogen, inclusiv administrarea tratamentului antioxidant, imunomodulator și medicației pentru echilibrarea metabolismului fosfocalcic, în cadrul îngrijirilor preventive complexe și personalizate.

BIBLIOGRAFIE

1. Global Burden of Disease Study 2015 (GBD 2015) Disability-Adjusted Life Years and Healthy Life Expectancy, 1990-2015. <http://hdx.healthdata.org/record/global-burden-disease-study-2015-gbd-2015-disability-adjusted-life-years-and-healthy-life> (accesat 12.02.2017).
2. Raport Mondial Privind Dizabilitatea. Organizația Mondială a Sănătății. Ediție tipărită. București, 2012, 327 p.
3. Stanciu M. Copiii cu dizabilități, UNICEF România. 2013. 72 p.
4. Situația persoanelor cu dizabilități din Republica Moldova. 28.11.2013. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&id=168&id=4253> (accesat 14.12.2016).
5. Petersen P.E., Leous P. The burden of oral disease and risks to oral health at global and regional levels. In: *Medicina Stomatologica*. 2017, nr.1-2, p. 7-13.
6. Edelstein B. L. The dental caries pandemic and disparities problem. In: *BMC Oral Health*. 2006, vol. 6, supplement 1, article S2.

7. FDI Global Caries Initiative phase 2: preparing the profession for change. In: *International Dental Journal*. 2012, nr. 62, p. 167-168.
8. Spinei A. Caria dentară la copiii cu dizabilități. Chișinău: Tipografia „Print-Caro”, 2016. 275p.
9. Altun C. et al. Oral health status of disabled individuals attending special schools. In: *Eur J Dent*. 2010, nr. 4, p. 361-366.
10. Zhou N. et al. Oral health status of children and adolescents with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. In: *Dev Med Child Neurol*. 2017, Jun 19. doi: 10.1111/dmcn.13486.
11. Diab H.A., Hamadeh G.N., Ayoub F. A survey of Oral Health in Institutionalized Population with Intellectual Disabilities: Comparison with a National Oral Health Survey of the Normal Population. In: *J Int Soc Prev Community Dent*. 2017, nr. 2/7, p. 141-147.
12. Hughes M.J., Gazmararian J.A. The relationship between income and oral health among people with intellectual disabilities: A global perspective. In: *Spec Care Dentist*. 2015, nr.35, p.229-235.
13. Idaira Y. et al. Factors affecting the oral condition of patients with severe motor and intellectual disabilities. In: *Oral Dis*. Jul. 2008. nr.14(5), p. 435-439.
14. Diab H.A. et al. Oral Health Status of Institutionalized Individuals with Intellectual Disabilities in Lebanon. In: *Journal of Oral & Maxillofacial Research*. 2017, nr.1(8), p.1-10.
15. Siqueira W. et al. The influence of valproic acid on salivary pH in children with cerebral palsy. In: *Spec Care Dentist*. 2007, nr.27, p. 64-66.
16. Bakry N.S., Alaki S.M. Risk factors associated with caries experience in children and adolescents with intellectual disabilities. In: *J. Clin. Pediatr. Dent*. 2012, nr. 36, p. 319–323.
17. Kadam N. et al. Oral Hygiene Status, Periodontal Status, and Periodontal Treatment Needs among Institutionalized Intellectually Disabled Subjects in Kolhapur District, Maharashtra, India. In: *J Oral Dis*. 2014, 2014.
18. Savanheimo N., Vehkalahti M. Five-year follow-up of children receiving comprehensive dental care under general anesthesia. In: *BMC Oral Health*. 2014, nr.14, p. 154.
19. Baygin O. et al. Antibacterial Effects of Fluoride Varnish Compared with Chlorhexidine Plus Fluoride in Disabled Children. In: *Oral Health Prev Dent*. 2014, nr.4(12), p. 373-382.
20. Buckingham S., John J.H. Recruitment and participation in pre-school and school-based fluoride varnish pilots - the South Central experience. In: *Br Dent J*. 2013, nr.215(5), p.8.
21. Ibricevic H. et al. A field trial on semi-annual fluoride varnish applications among the special needs schoolchildren. In: *J Clin Pediatr Dent*. 2005, nr.30(2), p.135-138.
22. Sagheri D., McLoughlin J., Nunn J. Dental caries experience and barriers to care in young children with disabilities in Ireland. In: *Quintessence Int*. 2013, nr. 44, p.159–169.
23. DeMattei R., Allen J., Goss B. A service-learning project to eliminate barriers to oral care for children with special health care needs. In: *J Sch Nurs*. 2012, nr.28, p.168-174.
24. Lupan I., Spinei A., Spinei I. Programul de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014: oportunități și perspective de realizare. În: *Medicina Stomatologică*. 2012, nr.4 (25), p.7-14.
25. Sturza A., Deseatnicova O. Optimization of the extract of polyphenols from grape seeds. In: *J. of Food and Environment Safety of the Suceava University, Food Engineering*. 2010, nr. 3, p.59–65.
26. Sturza A. Sweet products with grape anthocyanins extracts use as a natural food colorant. In: *Journal of Food and Packaging Science, Technique and Technologies*. 2012, nr.1, p. 37–41.

27. Spinei A., Spinei I. The antimicrobial activity of photodynamic therapy against Streptococci species in dental biofilm using different photosensitizers: an in vitro study. In: 4th IEEE International Conference on e-Health. Iasi, Romania. 2013, p. 841-844.
28. Covaliova O., Enachi M. Procedeu de obținere a dioxidului de titan nanodispers (variante). Brevet de invenție (MD). 227 Z, MD, C01G 23/047, C01G 23/08, B82B 3/00, C25B 1/00. Data eliberării brevetului 28.02.2011.
29. Muller K. et al. Effects of low power red laser on induced-dental caries in rats. In: Arch. Oral Biol. 2007, nr. 52, p. 648–654.
30. Thurnheer T. et al. Cariogenicity of soluble starch in oral in vitro biofilm and experimental rat caries studies: a comparison. In: Journal of Applied Microbiology. 2008, nr.105, p. 829–836.
31. Gulea A. și alții. Inhibitori ai leucemiei mieloidă umane în baza compușilor coordinativi ai cuprului (II) cu saliciliden-tiosemicarbazide. Brevet de invenție MD3890, 2009. BOPI, 2009, nr. 4, p. 35.
32. Spinei A. Eficiența metodelor exogene de prevenire a cariei dentare la animalele de laborator. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2016, 4 (41), p. 7-16.
33. Decun M., Bodnariu A. Experimentarea pe animale în România, analiza din perspectivă europeană. Revista Română de Bioetică, Vol. 7, 2009, nr. 3, p. 17-27.
34. Древаль А.В. и др. Эффективность применения комбинированной терапии кальцием с высокими и средними дозами витамина Д3 для профилактики остеопороза. В: Остеопороз и остеопатия. 2007, nr.1, p. 20-24.
35. Chanoca A. et al. Anthocyanin Vacuolar Inclusions Form by a Microautophagy Mechanism. In: The Plant Cell. 2015, nr. 27(9), p. 254-2559.
36. Rinaldo A. et al. A Grapevine Anthocyanin Acyltransferase, Transcriptionally Regulated by VvMYBA, Can Produce Most Acylated Anthocyanins Present in Grape Skins. In: Plant Physiology. 2015, nr. 169 (3), p. 1897–1916. doi:10.1104/pp.15.01255.
37. Vita Grapes.<http://www.eurofarmaco.md/RO/Detalii-Produs/Vita-Grapes/7> (Accesat la 12.04.2011).
38. Clasificarea internațională a funcționării, dizabilității și sănătății (CIF) Organizația Mondială a Sănătății, Geneva, 2004, 177 p.
39. Oral health surveys: basic methods - 5th edition World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2013, 125 p.
40. Bratthall D. Estimation of global DMFT for 12-year-olds in 2004. In: Int Dent J. 2005, nr. 55, p.370-372.
41. Dumitrache A.M. Calitatea vieții asociată cu sănătatea orală la elevii din București. Revista Romana de Bioetica, Vol. 7, 2009, nr. 4, p. 68-77.
42. Bratthall D., Hänsel Petersson G., Stjernswärd J. Cariogram, Internet Version 2.01. April 2, 2004.<http://www.db.od.mah.se/car/cariogram/cariograminfo.html> (Accesat 21.09.2011).
43. Gudumac V. și alții. Investigații biochimice. Vol. II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău, 2010, 97 p.
44. Tagadiuc O. și alții. Protocoale standardizate de cercetare ale metabolismului glucidic în țesutul osos. Chișinău: Tipogr. Elan Poligraf, 2014, 50 p.
45. Вектор-БЕСТ, Россия, Международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485, www.vector-best.ru (Accesat 11.12.2011).
46. Леус П. Диагностическое значение гомеостаза слюны в клинике терапевтической стоматологии. Минск. БГМУ. 2011. 67 p.

47. Spinei A. Metodă de profilaxie a cariei dentare. Brevet de invenție nr. 745 (13) Y din 2013.07.12. În: MD-BOPI 3/2014, p. 33.
48. Spinei A. Metodă de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale. Brevet de invenție MD 966 Z 2016.08.31. În: BOPI nr.1/2016, p. 36-37.
49. Morton C.A. et al. European guidelines for topical photodynamic therapy part 2: emerging indications – field cancerization, photorejuvenation and inflammatory/infective dermatoses. In: Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.2013,nr.6 (27), p.672–679.
50. Spinei L. Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate. Chișinău, Tip. centrală, 2012, 512 p.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI

- **Monografii monoautor**
 1. **Spinei A.** Caria dentară la copiii cu dizabilități. Chișinău: Tipografia „Print-Caro”, 2016. 275 p. ISBN 978-9975-56-308-7.
- **Articole în reviste științifice internaționale cotate ISI-Thomson și SCOPUS**
 2. **Spinei A., Spinei I.** The impact of dental diseases on quality of life of children with neuromotor disabilities. In: Archives of the Balkan Medical Union. The Official Journal of the Balkan Medical Union. New series Volume 48, Number 3 – supplement. September. Chișinău, 2013, p. 159-161. ISSN 0041-6940. **SCOPUS.**
 3. Picos A., Chisnoiu A., Lasserre J. F., **Spinei A.** et al. Dental erosion - literature update. In: Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society. 2013, 5 (3), 135-141. **ISSN 2066-7655. B+, SCOPUS.**
 4. **Spinei A., Picoș A., Nicoara P.** et al. Changes of the tooth enamel following the application of a new prevention method in children suffering from cerebral palsy and gastro-esophageal reflux disease. In: Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society. 2014, 6 (4), 191-197. **ISSN 2066-7655. B+, SCOPUS.**
 5. **Spinei A., Picoș A., Romanciuc I.** et al. Particularities of the chemical composition of dental enamel in children with neuromotor disabilities and gastro-esophageal reflux disease. In: Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society. 2014, 6 (4), 214-221. **ISSN 2066-7655. B+, SCOPUS.**
 6. **Spinei A., Picoș A., Romanciuc I.** et al. The study of oral liquid microcrystallization in children with gastro-esophageal reflux disease. Clujul Medical. 2014, 4 (87), 269-277. ISSN 1222-2119. DOI: <http://dx.doi.org/10.15386/cjmed-387> **B+, PubMed.**
 7. Hysi D., Eaton K.A., Tsakos G., Vassallo P., Amariei C., **Spinei A.** and the DPH Group. Proceedings of a workshop, held in Constanta, Romania on 22 May 2014, on Oral Health of Children in the Central and Eastern European Countries in the context of the current economic crisis. In: BMC Oral Health. 2016, 1 (16), p. 1-21. ISSN: 1472-6831 (Online). <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0223-y> **IF: 1,481.**
- **Articole în reviste științifice din străinătate recunoscute**
 8. Леус П., Деньга О., Кабаев А., Кисельникова Л., Манрикийн М., Нарыкова А., Омельченко А., Смоляр Н., **Спинеи А.** и др. Европейские индикаторы стоматологического здоровья детей школьного возраста. В: Стоматология детского возраста. Москва, Россия, 2013, 4 (47), с. 3-9. ISSN1683-3031.

9. **Spinei A.** Morbiditatea prin carie dentară și accesul la tratamentul stomatologic al copiilor cu dizabilități în Republica Moldova. În: Revista Română de Medicină Dentară. București, România, 2015, 3 (18), p. 170-198. ISSN 1841-6942.
10. **Spinei A., Bălțeanu O., Grecu V. ș.a.** Susceptibilitatea la carie dentară a copiilor cu dizabilități. În: Revista Română de Medicină Dentară. București, 2015, 4 (18), p. 284-312. ISSN 1841-6942.
11. **Spinei A.** Impactul profilului de citokine asupra morbidității prin caria dentară la copiii cu maladii severe ale Sistemului Nervos Central. În: Revista Română de Medicină Dentară. București, România, 2016, 3 (19), p. 166-190. ISSN 1841-6942.
12. **Spinei A.** Efectul terapiei fotodinamice antibacteriene asupra biofilmului dentar la copii. În: Revista Română de Stomatologie. București, România, 2017, 1 (63), p. 16-21. ISSN: 1843-0805. (B+)
- **Articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei:**
- **categoria B**
13. Lupan I., **Spinei A., Spinei I.** Experiența carioasă la copiii în Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, 2 (34), p. 40-48. ISSN 1857-0011.
14. **Spinei A.** Particularitățile structurale ale smalțului dentar la copiii cu dizabilități neuro-motorii severe. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2014, 1 (30), p. 35-45. ISSN 1857-1328.
15. **Spinei A.** Efectul polifenolilor de origine vegetală asupra biofilmului dentar: sinteză de literatură. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2015, 2 (35), p. 7-17. ISSN 1857-1328.
16. **Spinei A.** Necesitatea implementării programului de sănătate orală la copii în Republica Moldova. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2015, 2 (59), p. 65-70. ISSN 1729-8687.
17. **Spinei A., Spinei I., Bălțeanu O.** Prevalența impactului afecțiunilor cavității orale asupra performanțelor cotidiene ale copiilor cu dizabilități. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2015, 3 (36), p. 50-56. ISSN 1857-1328.
18. **Spinei A., Gavriliu L., Spinei I.** State of antioxidant system glutathione – glutathione S-transferase in deep fluoridation of tooth enamel in children with high risk of dental caries. În: Curierul Medical. 2015, 3 (58), p. 3-5. ISSN 1875-0666.
19. **Spinei A., Gavriliu L., Spinei I.** Effect of photodynamic therapy on glutathione S-transferase activity in oral liquid of children with high risk of caries. În: Curierul Medical. 2015, 4 (58), p. 28-30. ISSN 1875-0666.
20. **Spinei A.** Nivelul imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin la copiii cu maladii severe ale Sistemului Nervos Central. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2016, 3 (40), p. 52-59. ISSN 1857-1328.
21. **Spinei A.** Starea medico-socială a copiilor cu dizabilități: revistă de literatură. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2016, 4 (41), p. 30-42. ISSN 1857-1328.
22. **Spinei A.** Eficiența metodelor exogene de prevenire a cariei dentare la animalele de laborator. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2016, 4 (41), p. 7-16. ISSN 1857-1328.
- **categoria C**
23. Lupan I., **Spinei A., Spinei I.** Programul de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014: oportunități și perspective de realizare. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2012, 4 (25), p. 7-14. ISSN 1857-1328.
24. **Spinei A., Spinei I.** Efectul in vitro al terapiei fotodinamice asupra biofilmului dentar. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2013, 3 (28), p. 99-106. ISSN 1857-1328.
25. **Spinei A.** Aplicațiile terapiei fotodinamice în prevenirea cariei dentare la copii cu dizabilități severe. În: Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, 4 (14), p. 545-553. ISSN 1857-1719.

- **Articole în reviste aflate în proces de acreditare**
26. **Spinei A.** Influența terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra biofilmului cavității orale: revistă de literatură. În: Moldovan Journal of Health Sciences. Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. 2015, 1 (3), p. 61-80. ISSN 2345-1467.
- **Articole în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)**
27. **Spinei A., Spinei I.** The antimicrobial activity of photodynamic therapy against *Streptococci* species in dental biofilm using different photosensitizers: an *in vitro* study. In: 4th IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering EHB 2013. Iasi, Romania, 2013, p. 841-844. ISBN 978-1-4799-2372-4. DOI: [10.1109/EHB.2013.6707409](https://doi.org/10.1109/EHB.2013.6707409)
 28. **Spinei A., Spinei I., Lupan I., Bălțeanu O.** Characteristics of structural and chemical composition of dental enamel in children with severe neuromotor disabilities. In: 4th IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering EHB 2013. Iasi, Romania, 2013, p. 855-858. ISBN 978-1-4799-2372-4. DOI: [10.1109/EHB.2013.6707410](https://doi.org/10.1109/EHB.2013.6707410)
 29. **Spinei A.** Key points from the response from Republic of Moldova. Workshop Oro-dental Health in Children in the Central and East European countries in the context of the current economic crisis. Constanța, Romania, 2014, p.40-42.
 30. Гаврилюк Л., **Спинеи А.**, Спинеи Ю. Влияние глубокого фторирования на содержание тиоцианата и креатинина в слюне детей с высоким риском развития кариеса зубов. В: Международный Научный Институт „Educatio”. Часть 3. Новосибирск, Россия, 2015, 2 (9) с. 63-66. ISSN 34567-1769.
 31. Гаврилюк Л., **Спинеи А.**, Спинеи Ю. Влияние глубокого фторирования на активность глутатионтрансферазы слюны детей с высоким риском развития кариеса зубов. В: Национальная Ассоциация Ученых. Часть 8. Екатеринбург, Россия, 2015, 2 (9) с. 43-46. ISSN 3385-8879.
 32. Zagnat M., **Spinei A.**, Bordeniuc G. The efficiency of anthocyanins extract for use in preventing dental caries in experimental animals. In E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Sinaia, Romania, 2017, p. 631-634. ISBN: 978-1-5386-0358-1. DOI: [10.1109/EHB.2017.7995503](https://doi.org/10.1109/EHB.2017.7995503)
- **Teze în materialele congreselor, conferințelor, simpozioanelor științifice internaționale (peste hotare)**
33. **Spinei A.** Oral health-related Quality of life in disabled children. International Dental Journal. Special Issue: Abstracts of the 101st FDI Annual World Dental Congress. Volume 63, Issue Supplement S2. Istanbul, Turkey, 2013, p. 197. ISSN 1875-595X. (IF: 1,195).
 34. **Spinei A., Spinei I., Bălțeanu O.** Dental caries experience in institutionalized disabled children in Moldova. In: 18th Annual Congress of the European Association of Dental Public Health in a Joint Meeting with The Council of European Chief Dental Officers. St. Julians, Malta, 2013, p. 28-29. http://www.eadph.org/downloads/2013_abstracts.pdf
 35. Lupan I., **Spinei A., Spinei I.** Strategii și oportunități de realizare a Programului Național de Sănătate Orală la Copii în Republica Moldova în anii 2014-2020. În: Al XVIII-lea Congres Internațional UNAS. Caiet de rezumate. București, România, 2014, p. 43-44. ISSN 2344-2727.
 36. **Spinei A.** Dental caries in disabled children in Moldova. In: The XII-th International Congress on oral health and dental management in Central and East - European countries. Abstracts. Constanta, Romania, 2014, p. 33.

37. Lupan I., **Spinei A.**, Spinei I. Prevenirea cariilor dentare la copiii instituționalizați cu dizabilități. În: Al XIII-lea Congres de Sănătate Orodentară și Management Stomatologic. Rezumate. Constanța, România, 2015, p. 22-23. ISSN 2457-1148.
38. **Spinei A.** Oral health status of children with developmental disabilities in Moldova. In: 20th Congress of the Balkan Stomatological Society. New Interdisciplinary approaches in oral and General Rehabilitation. Volume of abstracts. Bucharest, Romania, 2015, p. 129. ISBN 978-606-544-304-4.
39. **Spinei A.** Salivary cytokines in disabled children with dental caries. In: 11th Asia Pacific Congress on Dental and Oral Health. Oral Health and Dental Management. Posters & Accepted Abstracts. Bangkok, Thailand, 2016, 4 (15), p. 70. ISSN: 2247-2452 (**IF: 1,12**). DOI: [10.4172/2247-2452.C1.034](https://doi.org/10.4172/2247-2452.C1.034)
40. Balteanu O., **Spinei A.**, Gavriluc L. et al. Caries risk assessment in children from urban and rural areas. In: International Conference on Restorative Dentistry and Prosthodontics. JBR Journal of Interdisciplinary Medicine and Dental Science. Posters & Accepted Abstracts. Houston, USA, 2016, 4:5 (Suppl), p. 59. ISSN: 2376-032X (**IF: 0,16**). DOI: [10.4172/2376-032X.C1.003](https://doi.org/10.4172/2376-032X.C1.003)
41. **Spinei A.**, Balteanu O., Grecu V. et al. Dental caries prevalence and childrens access to dental care in Moldova. In: 17th World Congress on Oral Care and Probiotics. Oral Health and Dental Management. Posters & Accepted Abstracts. Orlando, USA, 2016, 7 (15) Supplement, p. 45. ISSN: 2247-2452 (**IF: 1,12**). DOI: [10.4172/2247-2452.C1.040](https://doi.org/10.4172/2247-2452.C1.040)
42. **Spinei A.**, Balteanu O., Grecu V. et al. Prevalence of oral impacts on daily performance among children in Moldova. In: 18th Asia-Pacific Dental and Oral Care Congress. Oral Health and Dental Management. Posters & Accepted Abstracts. Melbourne, Australia. 2016, 8, (15) Supplement, p. 61. ISSN: 2247-2452 (**IF: 1,12**). DOI: [10.4172/2247-2452.C1.034](https://doi.org/10.4172/2247-2452.C1.034)
43. Railean S., Poștaru C., **Spinei A.** ș. a. Relația dintre malocluzii și caria dentară la copiii cu dizabilități intelectuale. În: Congresul Internațional de Medicina Dentara UNAS editia a XXI-a. Caiet de rezumate. București, România, 2017, p. 25-26.
- **Brevete de invenții**
44. **Spinei A.** Metodă de profilaxie a cariei dentare la copii cu dizabilități intelectuale. Brevet de invenție MD 582. 2012.09.07. BOPI nr. 1/2013, p. 34-35.
45. **Spinei A.** Metodă de profilaxie a cariei dentare. Brevet de invenție MD 745(13)Y. 2013.07.12. BOPI nr. 3/2014, p. 33.
46. **Spinei A.** Metodă de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale. Brevet de invenție MD 996(13)Y. 2015.04.01. BOPI nr. 1/2016, p. 36-378.

ADNOTARE

Spinei Aurelia „Oportunități în prevenirea cariei dentare la copii cu dizabilități”

Teză de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2018

Volumul și structura tezei: teza este expusă pe 199 de pagini și constă din introducere, 6 capitole, concluzii generale și recomandări, bibliografie cu 304 de surse, 67 tabele, 128 figuri și 10 anexe. La tema tezei au fost publicate 46 de lucrări științifice, inclusiv 1 monografie.

Cuvintele cheie: carie dentară, copii, prevenție, dizabilitate, smalț dentar, biofilm, terapie fotodinamică antimicrobiană, fluoruri

Domeniul de studiu: stomatologie

Scopul lucrării: studierea factorilor de risc, morbidității prin carie dentară și oportunităților de sporire a eficienței metodelor de prevenire primară a acesteia la copiii cu dizabilități.

Obiectivele lucrării. Aprecierea nivelului de afectare prin carie dentară (CD) și estimarea impactului acesteia asupra calității vieții copiilor cu dizabilități. Predicția CD la copiii cu diferite categorii de dizabilități. Studierea rolului particularităților metabolismului osos, fosfocalcic și factorilor sistemului imunitar asupra gradului de afectare prin CD. Analiza impactului activității streptococilor asupra capacității cariogene a biofilmului dentar. Elucidarea particularităților ultrastructurii, compoziției chimice a smalțului dentar și influenței acestora asupra riscului apariției CD. Aprecierea efectului terapiei fotodinamice antimicrobiene (TFDA) asupra tulpinilor de streptococi identificați în biofilmul dentar în condiții *in vitro*. Evaluarea eficienței metodelor exogene de prevenire a CD experimentale la animalele de laborator. Estimarea efectului TFDA asupra capacității cariogene a biofilmului dentar la copii cu risc carios mare. Elucidarea eficienței carioprotectoare a îngrijirii preventive complexe și personalizate a copiilor cu dizabilități.

Noutatea și originalitatea științifică: în premieră în R. Moldova a fost stabilit gradul de afectare prin CD, au fost identificați principalii factori de risc carios și a fost apreciat impactul afecțiunilor stomatologice asupra calității vieții copiilor cu diferite categorii de dizabilități. În premieră, în baza cercetărilor preclinice și clinice, a fost elaborată și argumentată abordarea multidisciplinară în prevenirea complexă, personalizată a CD la copiii cu dizabilități.

Problema științifico-aplicativă de importanță majoră soluționată în cadrul studiului a constat în fundamentarea unei viziuni noi privind impactul unui complex de factori cariogeni, modificărilor la nivelul ecosistemului cavității orale și tulburărilor subtile de metabolism și ale macroorganismului ce a condus la crearea suportului teoretic pentru abordarea multidisciplinară în aspect de prognostic și îngrijire preventivă personalizată în vederea reducerii morbidității prin CD a copiilor cu diferite categorii de dizabilități. Elaborarea metodei de TFDA cu aplicarea agenților de fotosensibilizare autohtoni, suplimentată cu administrarea probioticelor, a generat o nouă abordare terapeutică în managementul biofilmelor orale și oferă noi oportunități în implementarea metodelor eficiente de prevenire a CD la copii cu dizabilități și risc carios mare. Elucidarea impactului hipoxiei perinatale și cronice, dereglării metabolismului fosfocalcic și tulburărilor sistemului imunitar asupra gradului de afectare prin CD au impus utilizarea unei metode noi, complexe și personalizate de prevenire a CD la copiii cu dizabilități. Conceptualizarea tratamentului preventiv complex individualizat a determinat crearea unei noi direcții științifice în prevenirea CD la persoanele cu dizabilități și risc carios mare.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: au fost extinse cunoștințele teoretice referitor la interconexiunile patogene dintre hipoxia cronică, metabolismul fosfocalcic, sistemul imunitar și gradul de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități, ceea ce a determinat crearea suportului teoretic pentru o abordare multidisciplinară sub aspect de prognostic și îngrijire preventivă personalizată pentru reducerea morbidității prin CD. Datele obținute în cadrul studiului actual au permis elaborarea metodei originale de TFDA cu aplicarea AF autohtoni suplimentată cu administrarea probioticelor și FPF a smalțului dentar, efectuată în cadrul îngrijirilor cariopreventive personalizate și complexe ale copiilor cu diferite categorii de dizabilități și risc carios mare.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în activitatea clinică, didactică și de cercetare a Catedrei de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție a USMF „Nicolae Testemițanu”, în activitatea clinică a Departamentului Consultativ Specializat Integrat IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP Centrului Stomatologic Municipal pentru Copii, Chișinău, Centrului Republican de Reabilitare pentru Copii și în cadrul realizării „Programului de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014”, aprobat de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova.

РЕЗЮМЕ
Спинея Аурелия
„Перспективы профилактики кариеса зубов у детей с ограниченными возможностями”

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Кишинев, 2018.

Структура диссертации: Работа представлена на 199 страницах и состоит из введения, 6 глав, выводов и рекомендаций, библиографии из 304 источников, 67 таблиц, 128 рисунков и 10 приложений. По теме диссертации было опубликовано 46 научные работы, включая 1 монографию.

Ключевые слова: кариес зубов, дети, профилактика, инвалидность, зубная эмаль, био пленка, антимикробная фотодинамическая терапия, фториды

Область исследования: стоматология

Цель исследования: изучение факторов риска, заболеваемости кариесом зубов и перспектив повышения эффективности методов первичной профилактики у детей с ограниченными возможностями.

Задачи исследования. Определение уровня заболеваемости кариесом зубов (КЗ) и его влияния на качество жизни детей с ограниченными возможностями. Прогнозирование КЗ у детей с различными видами инвалидности. Изучение особенностей фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма костной ткани, факторов иммунной системы на степень поражаемости КЗ. Анализ влияния активности стрептококков на кариесогенные свойства био пленки. Выявление особенностей ультраструктуры, химического состава эмали зубов обуславливающих риск развития КЗ. Оценка в условиях *in vitro* эффекта антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) на штаммы стрептококков, идентифицированных в био пленках зубов. Оценка эффективности экзогенных методов профилактики экспериментального кариеса у лабораторных животных. Оценка эффекта АФДТ на кариесогенные свойства био пленки у детей с высоким риском развития КЗ. Определение эффективности комплексного и индивидуального профилактического ухода детей с ограниченными возможностями.

Научная новизна: впервые в Республике Молдова был установлен уровень заболеваемости КЗ и были выявлены основные факторы риска КЗ, было оценено влияние стоматологических заболеваний на качество жизни детей с различными видами инвалидности. Впервые, на основании доклинических и клинических исследований, был разработан и аргументирован междисциплинарный подход в комплексной, индивидуальной профилактике КЗ у детей с ограниченными возможностями.

Научно-прикладная задача решённая в диссертации заключалась в обосновании нового видения в выявлении комплекса факторов риска КЗ, изменений происходящих в экосистеме полости рта и нарушений обмена веществ на уровне макроорганизма, что способствовало созданию теоретической базы для междисциплинарного подхода к прогнозированию и индивидуализированной профилактики, а также для снижения заболеваемости КЗ у детей с различными видами инвалидности. Разработка метода АФДТ с применением фотосенсибилизаторов (ФС) и пробиотиков привела к созданию нового терапевтического подхода в контроле над био пленками полости рта и открывает новые возможности для внедрения эффективных методов профилактики КЗ у детей с ограниченными возможностями и высоким риском развития КЗ. Выяснение влияния перинатальной и хронической гипоксии, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и иммунной системы на уровень заболеваемости КЗ обосновали необходимость внедрения нового, комплексного и персонализированного метода профилактики КЗ у детей с ограниченными возможностями. Концептуализация персонализированного, комплексного профилактического ухода привела к созданию нового научного направления в области профилактики КЗ у лиц с ограниченными возможностями и высоким риском КЗ.

Теоретическая и практическая значимость: были получены теоретические знания о патологических взаимосвязях между хронической гипоксией, фосфорно-кальциевом обменом, иммунной системой и степенью поражаемости КЗ у детей с ограниченными возможностями, что привело к созданию теоретической базы для междисциплинарного подхода в комплексной, индивидуальной профилактике КЗ. Полученные данные позволили разработать оригинальный метод АФДТ с применением растительных ФС, пробиотиков и проведением глубокого фотоактивированного фторирования (ГФФ) эмали, проведенного в комплексе индивидуализированных кариес профилактических мероприятий у детей с ограниченными возможностями и высоким риском КЗ.

Результаты исследования были внедрены в клиническую практику, использованы в дидактических материалах Кафедры педиатрической челюстно-лицевой хирургии, педодонтии и ортодонтии ГУМФ „Николае Тестемичану”, в клиническую практику Интегрированного консультативного отдела ПМСУ Института Матери и Ребенка, ПМСУ Муниципального Центра Детской Стоматологии, Кишинев, Республиканского Детского Реабилитационного Центра и в реализации „Программы здоровья полости рта для детей с ограниченными возможностями в 2012-2014”, утвержденной Министерством Здравоохранения Республики Молдова.

ANNOTATION

Spinei Aurelia „Opportunities in the prevention of dental caries in children with disabilities”

Thesis for the degree of Doctor Habilitatus of Medical Sciences. Chisinau, 2018.

Volume and structure of the research thesis: the thesis comprises 199 pages and consists of introduction, 6 chapters, general conclusions and recommendations, bibliography of 304 sources, 67 tables, 128 figures and 10 annexes. On this subject were published 64 scientific papers, including 1 monograph.

Key words: dental caries, children, prevention, disability, dental enamel, biofilm, antimicrobial photodynamic therapy, fluorides

Field of study: dentistry

Purpose: to study the risk factors and morbidity of dental caries, as well as the opportunities to increase the effectiveness of the methods of primary dental caries prevention in children with disabilities.

Objectives. To assess the level of caries morbidity and its impact on the quality of life of children with disabilities. To predict dental caries (DC) development in children with various types of disabilities. To study the role of bone and calcium-phosphorus metabolism, as well as the immune factors in DC morbidity. To analyze the streptococci impact on the cariogenic capacity of the dental biofilm. To elucidate the particularities of dental enamel ultrastructure, chemical composition and their role in DC development. To assess the effect of antimicrobial photodynamic therapy (APDT) on the strains of streptococci identified in dental biofilm under *in vitro* conditions. To estimate the effect of APDT on the cariogenic capacity of dental biofilm in children with a high caries risk. To elucidate the carioprotective effectiveness of complex and individualized preventive care for children with disabilities.

Scientific novelty and originality: for the first time in the Republic of Moldova, the degree of DC was determined, the main caries risk factors were identified and the impact of dental diseases on the quality of life in children with different types of disabilities was assessed. For the first time, based on the preclinical and clinical researches, a multidisciplinary approach was developed and argued in the complex individualized prevention of DC in children with disabilities.

Applied scientific problem of major importance solved in the research: the foundation of a new vision regarding the impact of a complex of cariogenic factors, the changes in the oral cavity ecosystem, subtle metabolism disorders and the macroorganism which helped develop the theoretical support for the multidisciplinary approach in terms of prognosis and personalized preventive care in order to reduce DC in children with different disabilities. The elaboration of the APDT method with the application of local photosensitising agents, supplemented with probiotics administration, has generated a new therapeutic approach in the management of oral biofilms and offers new opportunities in implementing effective methods of DC prevention in children with disabilities and high caries risk. The elucidation of the impact of perinatal and chronic hypoxia, disturbance of the calcium-phosphorus metabolism and immune system disorders on the degree of DC required the usage of a new, complex and personalized method of DC prevention in children with disabilities. The conceptualization of the individualized complex preventive treatment has led to the creation of a new scientific direction in the prevention of DC in people with disabilities and high caries risk.

Theoretical significance and applied value: the theoretical knowledge about the pathogenic interconnections between chronic hypoxia, calcium-phosphorus metabolism, immune system, and the degree of DC morbidity in children with disabilities was expanded, which led to the creation of the theoretical support for a multidisciplinary approach in terms of prognosis and individualized preventive care to reduce DC morbidity. The data obtained in the present study allowed the elaboration of the original APDT method with the application of local PS supplemented with probiotics administration and DPF of the dental enamel, carried out within the complex and personalized cariopreventive care of children with different disabilities and high caries risk.

Implementation of the research results: the research results were implemented in the curative, didactic and research activity of the Department of Pediatric Oral and Maxillofacial Surgery, Pedodontics and Orthodontics of "Nicolae Testemitanu" SUMPh, Integrated Specialized Consultative Department of PMSI Mother and Child Institute, PMSI Municipal Dental Center for Children, Chisinau and the Republican Rehabilitation Center for Children and within "The Oral Health Program for Children with Disabilities and Special Educational Requirements during 2012-2014", approved by the Ministry of Health of the Republic of Moldova.

SPINEI AURELIA

**OPORTUNITĂȚI ÎN PREVENIREA
CARIEI DENTARE LA COPII CU DIZABILITĂȚI**

323.01 – STOMATOLOGIE

Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar 10.07.2018

Hârtie ofset.

Coli de tipar: 3.60

Formatul hârtiei A4

Tipar digital. Tiraj: 100 ex.

Comanda nr. 57

Tipografia "PRINT-CARO",
str. Astronom Nicolae Donici 14, mun. Chișinău, MD-2049
Tel. 022 85-33-86