

**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

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific:

Lupan Ion

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

Autorul:

Spinei Aurelia
doctor în științe medicale,
conferențiar universitar

CHIȘINĂU, 2018

©Spinei Aurelia, 2018

CUPRINS

ADNOTARE (limba română, engleză, rusă)	6
LISTA ABREVIERILOR	9
INTRODUCERE	10
1. AFECTAREA PRIN CARIA DENTARĂ A COPIILOR CU DIZABILITĂȚI ȘI STRATEGII CARIOPREVENTIVE MODERNE	20
1.1. Starea medico-socială a copiilor cu dizabilități	20
1.2. Gradul de afectare prin caria dentară și factorii de risc cariogen la copiii cu dizabilități	24
1.3. Oportunități de eficientizare a metodelor de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități și risc carios extrem	32
1.4. Concluzii la capitolul 1	46
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	49
2.1. Caracteristica generală și etapele cercetării	49
2.2. Protocoalele și design-ul studiului	49
2.3. Metodologia de cercetare	65
2.4. Metode de prevenire a cariei dentare	71
2.5. Metode de analiză a rezultatelor investigaționale	73
2.6. Concluzii la capitolul 2	74
3. AFECTAREA PRIN CARIA DENTARĂ A COPIILOR CU DIZABILITĂȚI	76
3.1. Morbiditatea prin caria dentară a copiilor cu dizabilități din Republica Moldova	76
3.2. Susceptibilitatea la carie dentară a copiilor cu diferite categorii de dizabilități	81
3.3. Calitatea vieții asociată stării de sănătate orală a copiilor cu dizabilități	90
3.4. Accesul și particularitățile acordării asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități	93
3.5. Concluzii la capitolul 3	99
4. INTERACȚIUNEA FACTORILOR CARIOGENI EXO- ȘI ENDOGENI LA COPIII CU DIZABILITĂȚI	102
4.1. Particularitățile metabolismului fosfocalcic la copiii cu maladii severe ale sistemului nervos central provocate de hipoxia perinatală	102
4.2. Impactul factorilor imunologici asupra gradului de afectare prin caria dentară a copiilor cu dizabilități	108
4.3. Starea igienei orale și proprietățile biofilmului dentar la copiii cu dizabilități	116

4.4. Particularitățile microstructurii și compoziției chimice ale smalțului dentar la copiii cu diferite categorii de dizabilități	122
4.5. Concluzii la capitolul 4	130
5. EFICIENȚA METODELOR EXOGENE DE PREVENIRE A CARIEI DENTARE	134
5.1. Efectul terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra tulpinilor de streptococi identificați în biofilmul dentar (studiu <i>in vitro</i>)	134
5.2. Eficiența metodelor exogene de prevenire a cariei dentare la animalele de laborator	141
5.3. Acțiunea terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra proprietăților biofilmului dentar la copiii convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem	150
5.4. Evaluarea impactului metodelor exogene de prevenire a cariei dentare asupra sistemului pro-antioxidant	155
5.5. Concluzii la capitolul 5	160
6. PREVENIREA COMPLEXĂ, PERSONALIZATĂ A CARIEI DENTARE LA COPIII CU DIZABILITĂȚI	163
6.1. Argumentarea metodei complexe, personalizate de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități	163
6.2. Efectul metodei complexe, personalizate de prevenire a cariei dentare asupra metabolismului fosfocalcic la copiii cu maladii ale sistemului nervos central provocate sau asociate cu hipoxia cronică tisulară	166
6.3. Aprecierea efectului îngrijirilor cariopreventive personalizate și complexe asupra factorilor imunologici	171
6.4. Particularitățile instruirii igienice a copiilor cu diferite categorii de dizabilități	176
6.5. Evaluarea efectului terapiei fotodinamice antimicrobiene, aplicate în cadrul măsurilor cariopreventive complexe, asupra proprietăților biofilmului dentar la copiii cu dizabilități	180
6.6. Efectul metodei complexe de prevenire a cariei dentare asupra compoziției chimice a smalțului dentar la copiii cu dizabilități	182
6.7. Sinteza eficienței metodei complexe, personalizate de îngrijire cariopreventivă a copiilor cu dizabilități	188
6.8. Concluzii la capitolul 6	191
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	194
BIBLIOGRAFIE	200
ANEXE	219
Anexa 1. Chestionar pentru aprecierea stării de sănătate orală la copii	219

Anexa 2. Figuri și tabele la capitolul 2	221
Anexa 3. Figuri la capitolul 3	224
Anexa 4. Tabele și figuri la capitolul 4	231
Anexa 5. Tabele și figuri la capitolul 5	250
Anexa 6. Tabele și figuri la capitolul 6	266
Anexa 7. Brevete de invenție	275
Anexa 8. Ordinul Ministerului Sănătății al R. Moldova Nr. 443 din 15.05.12	282
Anexa 9. Acte de implementare a brevetelor de invenție	289
Anexa 10. Diplome	294
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	318
CV- ul Autorului	319

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 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 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, pedodontie și ortodontie a USMF „Nicolae Testemițanu”, în activitatea clinică a Departamentului Consultativ Specializat Integrat al 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.

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 use 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.

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, биопленка, 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 биопленки. 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 биопленках зубов. Оценка эффективности экзогенных методов профилактики экспериментального кариеса у лабораторных животных. Оценка эффекта АФДТ на кариесогенные свойства биопленки 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 биопленками 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 Тестемицану”, 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.

LISTA ABREVIERILOR

ADA – Asociația Dentară Americană	IF – indice de frecvență a cariei dentare
ADN – acid dezoxiribonucleic	IgOr – igienizarea cavității orale
ADP – adenzin difosfat	IQ – coeficient de inteligență
AFM – Atomic Force Microscopy (Microscopia cu forțe atomice)	LDH – lactat dehidrogenaza
AMP – adenzin monofosfat	LED – Light emitting diode
API – indice de placă proximală	LHA – lactone homoserin acilate
ARN – acid ribonucleic	LIR – laser în spectrul infraroșu
ATP – adenzin trifosfat	MC – membrană citoplasmatică
BRGE – boală de reflux gastroesofagian	MCG – microcristalogramă
Ca-ATP – Ca-Adenzin-trifosfataza	NTG – numărul total de germeni
CAT – catalaza	¹ O ₂ – oxigen singlet
CD – caria dentară	OC – osteocalcină
CF – compușii fluorului	OHI – indicele de igienă orală
CIADH – Clasificarea internațională a afecțiilor, dizabilităților și handicapurilor	OMS – Organizația Mondială a Sănătății
CIB – Clasificarea Internațională a Bolilor	Pi – fosfați
CIF – Clasificarea Internațională a funcționării, dizabilității și sănătății	PCI – paralizie cerebrală infantilă
CIF-CA (CIF-CT) – Clasificarea Internațională a funcționării, dizabilității și sănătății pentru copil și adolescent (tânăr)	PFRI – rata de formare a plăcii
CIH – Clasificarea Internațională a Handicapului	PPOA – producția proteicilor de oxidare avansată
DA – deficiențe auditive	QS – <i>Quorum Sensing</i>
DAM – dialdehida malonică	RI – indice de restaurare
DM – deficiențe motorii	RL – radical liber
DNM – deficiențe neuromotorii	RLO – radical liber de oxigen
DV – deficiențe vizuale	RM – retardare mintală
EMG – electromiografie	RMM – retardare mintală moderată
ENMG – electroneuromiografie	RMP – retardare mintală profundă
F – fluor	RMS – retardare mintală severă
F – ionul de fluor	RMU – retardare mintală ușoară
FATR – fosfatază acidă tartrat rezistentă	SEM – microscopia electronică prin baleiaj
FATL – fosfatază alcalină termolabilă	RR – risc relativ
FFA – fosfofluoruri acidulate	SAO – sistemul antioxidant
FDI – Federația Dentară Internațională	slgA – imunoglobulina A secretorie
FO – fluid oral	SNC – sistem nervos central
FP – fluorizare profundă	SOD – superoxid dismutaza
FS – fotosensibilizator	Spectroscopia FTIR – spectroscopia în infraroșu cu transformare Fourier
GTF – glicoziltransferaza	SRO – specii reactive de oxigen
HeNe – laser Helium-Neon	TACV – terapia anticonvulsivantă
HIV – Virusul imunodeficienței umane	TFD – terapie fotodinamică
HPT – Hormon paratiroidian	TFDA – terapie fotodinamică antimicrobiană
	TTF – tratament topic cu fluoruri
	UV – raze ultraviolete

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. În *Raportul Mondial privind Dizabilitatea* elaborat în 2012 de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în colaborare cu Banca Mondială se menționează că peste un miliard de oameni (aproximativ 15% din populația lumii) se confruntă cu dizabilități, atenționându-se faptul că în anii ce urmează, dizabilitatea va necesita o preocupare și mai mare din partea societății, deoarece prevalența acesteia este în creștere continuă [1]. Studiul *Povara Globală a Bolii, 2015*, a stabilit că numărul copiilor cu vârste cuprinse între 0 și 14 ani, care se confruntă cu „dizabilitate moderată sau gravă”, constituie 93 de milioane (5,1%), dintre care 13 milioane (0,7%) au deficiențe grave [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].

Dizabilitatea este o problemă polivalentă, cu un caracter dinamic și complex [5], existând o multitudine „de condiții create de mediul social și este caracterizată ca fiind rezultatul sau efectul“ unor conexiuni interdependente dintre „starea de sănătate, factorii personali și factorii externi“ [6-8]. „Îngrijirea persoanelor cu dizabilități necesită acțiuni sociale și o responsabilitate comună a întregii societăți pentru adaptarea acestora la condițiile de mediu“ [7-10]. Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului prevăd eliminarea tuturor barierelor care obstrucționează participarea activă a persoanelor cu dizabilități la viața socială, accesul la educație [5] și la asistență medicală de calitate. 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 [11], 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 [11-15]. Odată cu progresul științei, caria dentară nu mai este considerată un proces distructiv ireversibil, în anumite situații clar definite acesta fiind reversibil. Datorită acestui fapt, măsurile cariopreventive dobândesc tot mai mult teren. Prin urmare, orientarea spre prevenire și nu spre tratament necesită eficientizarea metodelor de prevenție primară și secundară, axate pe evaluarea riscului individual și adresate indivizilor sau populațiilor în funcție de riscul cariogen [11, 16-21].

Organizația Națiunilor Unite, OMS și Organizația Internațională a Muncii au elaborat cadrul european de politici pentru susținerea acțiunilor și abordărilor noi vizând îmbunătățirea stării de

sănătate și sporirea nivelului de bunăstare în interesul națiunilor din întreaga lume - Strategia „Sănătate 2020“ [22]. Federația Mondială Dentară (engl. *World Dental Federation – FDI*), în baza acestei politici, a propus Inițiativa Globală de Combatere a Cariei Dentare (engl. *FDI Global Caries Initiative*) 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 prevenirea acestuia, în vederea asigurării un statut oral optim, a unei „stări de bine” pentru toți pacienții și, prin urmare, îmbunătățirea stării de sănătate generală și a bunăstării tuturor popoarelor până în anul 2020 [23, 24].

Prin declarația *Alianței pentru un Viitor Fără Carii*, experții din țările Europei Centrale și de Est au solicitat „inițierea unei acțiuni de colaborare la nivel global pentru a determina abordarea de către liderii și factorii decizionali ai comunității, înțelegerea importanței bolii carioase ca o problemă actuală de sănătate, recunoașterea faptului că această afecțiune poate fi prevenită, iar la etapa incipientă stopată, precum și a necesității elaborării programelor ample, complexe pentru prevenirea și combaterea cariei dentare” în această regiune [25].

În pofida acestor prevederi, pentru persoanele cu dizabilități, care se confruntă cu dificultăți zilnice de integrare socială, sănătatea orală defectuoasă este o povară dublă. Nivelul sporit al morbidității prin CD la copiii cu diferite categorii de dizabilități constituie o problemă medicală cu importanță deosebită și conotație socială [26-29]. Rata înaltă a complicațiilor CD și a extracțiilor dentare se explică prin eficiența redusă a măsurilor cariopreventive efectuate, amânarea tratamentului stomatologic, abordarea clinică a acestei categorii de pacienți fiind deosebit de anevoioasă din cauza dificultăților de cooperare, percepere, înțelegere și a fricii copilului față de tratamentele dentare. Starea nesatisfăcătoare a sănătății cavității orale afectează calitatea vieții copiilor, provocând dificultăți în consumul unor alimente și în igienizarea cavității orale, dereglând dicția, aspectul estetic și stabilitatea emoțională [27, 30-34]. Focarele cronice de infecție odontogenă favorizează apariția maladiilor somatice sau agravează evoluția clinică a celor deja existente [27, 35, 36]. În unele țări situația este agravată și de alocarea insuficientă a surselor bugetare, de lipsa specialiștilor calificați și a serviciilor specializate, cu precădere în zonele rurale [27, 31, 36].

Afectarea prin CD a copiilor cu dizabilități a fost obiectul studiilor întreprinse în diferite țări ale lumii. Majoritatea autorilor relatează frecvența și intensitatea sporită a afecțiunilor stomatologice, în particular a CD, la copiii cu deficiențe accentuate și severe. 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% [26-59].

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 [27, 37, 39, 42, 43, 45, 49]. Viziunea contemporană, cu referire la rolul factorilor locali și generali în etiologia și patogenia CD, a determinat strategiile de bază în elaborarea metodelor și remediilor preventive. Actualmente se modifică paradigma terapeutică, esența căreia constă în „schimbarea focalizării de la tratamentul operativ/restaurativ la controlul factorilor etiologici ai cariei dentare“ [16, 17, 19, 21].

Cunoștințele actuale au dus la convingerea că factorul cheie în prevenirea CD este modificarea și corectarea biofilmului bacterian și a factorilor orali [19, 20]. În acest scop au fost propuse metode de resetare a mediului ecologic oral: schimbarea climatului comunitar al biofilmului bacterian prin acțiuni mecanice, chimice și biologice, majorarea acidorezistenței smalțului dentar și susținerea proceselor de remineralizare precum și modificarea tiparului nutrițional, vitaminoterapia, tratamentul imunomodulator ș.a. [17-21, 25, 52].

În pofida faptului că copiii cu diferite categorii de dizabilități prezintă un risc carios mare sau extrem [37, 39, 45, 49], un număr foarte mic de lucrări estimează eficiența diverselor metode de prevenire a cariei dentare. Majoritatea studiilor cu referire la sănătatea orală a copiilor cu dizabilități, efectuate în mai multe țări, sunt axate pe evaluarea statutului dentar și necesitatea în asistență stomatologică [26-33, 31, 38, 41, 44, 46, 49-51], eficienței tratamentelor dentare [34, 35, 49, 51, 52], recomandărilor de igienizare a cavității orale și tratamentului topic cu fluoruri (TTF) [37, 49, 52-55]. Deși astăzi la copiii cu dizabilități și risc carios mare se implementează programe de prevenire a cariei dentare, 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 [27, 30, 37, 49, 55].

Impedimentele în realizarea studiilor clinice și implementarea metodelor eficiente de prevenție a CD sunt: anxietatea și lipsa de cooperare a copiilor, dificultatea comunicării, examinării și estimării indicatorilor necesari și a colectării probelor biologice precum și necesitatea alocării timpului suplimentar din partea practicianului/cercetătorului [27, 36, 37, 42, 49, 52, 56]. Nu pot fi neglijate nici capacitatea limitată sau incapacitatea copiilor de a realiza igienizarea cavității orale, dificultățile de aplicare a unor vehicule fluorate și riscul sporit de ingerare a compușilor fluorati [36, 37, 49, 56-59].

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.

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, elaborării metodelor noi, personalizate, de prevenire a CD și de apreciere a eficienței lor.

Pentru ameliorarea stării de sănătate orală și reducerea gradului de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități este necesară redirectionarea 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 loco-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 patogene 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 patogene 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 patogenice 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 țintite pe factorii determinanți și implicit 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, pedodontie și ortodontie 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, pedodontie și ortodontie 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.

Sumarul compartimentelor tezei

În **introducere** se prefigurează baza teoretică a tezei, domeniile de cercetare personală și este susținută actualitatea subiectului lucrării, ipoteza de lucru, scopul și obiectivele cercetării, metodologia cercetării științifice, noutatea și originalitatea științifică, semnificația teoretică, rezultatele principal noi pentru știință și practică, valoarea aplicativă a lucrării, implementarea și aprobarea rezultatelor obținute.

În **capitolul I** este descrisă situația medico-socială actuală a copiilor cu dizabilități la nivel național și internațional. Este efectuată 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. Este prezentată sinteza viziunilor mai multor autori asupra impactului maladiilor severe ale sistemului nervos central, 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.

Capitolul II include descrierea detaliată a metodelor de cercetare și examinare a loturilor de copii incluși în studiu și analiza rezultatelor obținute. Este expusă caracteristica generală a cercetării care include 6 tipuri de studii: descriptiv populațional, caz-martor, *in vitro*, experimental pe animale de laborator, clinic (etapa de pretestare) și clinic controlat. Designul investigațiilor experimentale și clinice a fost algoritmat în conformitate cu scopul și obiectivele propuse spre cercetare. Cercetările specifice studiilor clinice în domeniul stomatologic au fost completate cu evaluarea personalizată a riscului carios cu aplicarea Softului *Cariogram*, metode bacteriologice de investigare a biofilmului dentar, biochimice și imunologice de cercetare a serului sangvin și fluidului oral (FO) precum și cele specifice de studiu a structurii și compoziției chimice a smalțului dentar. Sunt descrise metodele de prevenire a CD utilizate în studiu și cele de prelucrare statistică a rezultatelor obținute.

În capitolul III se prezintă rezultatele studiului populațional de estimare a gradului de afectare prin CD, fiind examinați 2315 de copii cu diferite categorii de dizabilități și 2358 de copii convențional sănătoși. Cu aplicarea Softului *Cariogram* este prezentată analiza complexă a factorilor de risc carios la 636 de copii cu dizabilități și 636 de copii convențional sănătoși incluși în studiul caz- martor. O importanță deosebită pentru asistența stomatologică au rezultatele aprecierii impactului CD și complicațiilor acesteia asupra calității vieții copiilor, datele despre accesul și particularitățile asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități la momentul actual în R. Moldova.

În capitolul IV sunt expuse rezultatele obținute de autor în urma cercetării biochimice a fluidului oral și serului sangvin, analizei bacteriologice a biofilmului dentar, studiului morfologic și evaluării compoziției chimice a smalțului dinților extrași după indicații ortodontice. Astfel, în urma unei analize ample și minuțioase a datelor investigaționale au fost delimitați principalii factori determinanți în apariția noilor leziuni carioase și evoluției rapide, agresive a CD la copiii cu diferite categorii de dizabilități.

Capitolul V prezintă rezultatele studiilor preclinice de evaluare a eficienței metodelor exogene de prevenire a CD. Rezultatele cercetărilor *in vitro* și celor experimentale pe animale de laborator, clinice (etapa de pretestare) și analiza critică a acestora au constituit baza teoretică și reper pentru elaborarea metodei noi de prevenire a CD bazată pe utilizarea terapiei fotodinamice antibacteriene în cadrul unui complex de măsuri preventive personalizate.

Capitolul VI este consacrat viziunilor autorului cu referire la conceptul de îngrijire cariopreventivă personalizată și complexă a copiilor cu diferite categorii de dizabilități. Sunt prezentate rezultatele cercetărilor clinice și analizei complexe a riscului carios, studiilor bacteriologice a compoziției biofilmului dentar, biochimice și imunologice a serului sangvin și FO precum și a structurii, compoziției chimice și rugozității de suprafață a smalțului dentar. A fost estimat efectul cariopreventiv al metodei propuse de prevenire a CD în raport cu metoda clasică.

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

1.1. Starea medico-socială a copiilor cu dizabilități

Evaluarea stării de sănătate a populației din anul 2012 a elucidat că „peste un miliard de persoane (sau aproximativ 15% din populația lumii) se confruntă cu o formă de dizabilitate, dintre care circa 200 de milioane se confruntă cu mari dificultăți în funcționare”. Aceste date depășesc semnificativ rezultatele estimărilor OMS din anii 1970, care sugerau o prevalență globală a dizabilităților de aproximativ 10%, iar în anii următori dizabilitatea va necesita o atenție și mai mare din partea societății, deoarece prevalența acesteia este în creștere continuă [1].

Rezultatele studiilor prevalenței copiilor cu dizabilități diferă semnificativ în funcție de definirea și instrumentele de evaluare a acestora. Studiul Povara Globală a Bolii a stabilit că numărul copiilor cu vârste cuprinse între 0 și 14 ani, care se confruntă cu „dizabilitate moderată sau gravă”, constituie 93 de milioane (5,1%), dintre care 13 milioane (0,7%) se confruntă cu deficiențe grave [1, 2]. În 2013 UNICEF a estimat numărul copiilor cu dizabilități sub 18 ani la 150 de milioane [1, 3]. 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 [1, 60]. Un studiu al stării medico-sociale a populației, realizat în țările în curs de dezvoltare, a depistat dificultăți importante în procesul de identificare și descriere a dizabilității, determinate de particularitățile culturale și lipsa instrumentelor de evaluare specifice limbilor vorbite în țările vizate [61]. Astfel, variațiile considerabile ale prevalenței copiilor cu dizabilități în statele slab dezvoltate ar putea indica faptul că o mare parte dintre deficiențe nu sunt identificate sau persoanele interesate nu beneficiază de serviciile necesare [1].

Dizabilitatea este o problemă complexă, cu un caracter dinamic și multidimensional [3, 5], iar pentru a dezvălui esența acesteia s-au propus trei modele conceptuale: medical, social și biopsihosocial. În conformitate cu conceptul modelului medical, dizabilitatea este o problemă individuală de sănătate care necesită tratament individual profesionist, iar dacă o persoană se confruntă cu o infirmitate mintală, aceasta este percepută ca o dificultate personală. Modelul medical este cunoscut ca „modelul tragediei personale”, considerându-se că dificultățile, prin care trec persoanele cu infirmități, sunt provocate de particularitățile lor individuale, iar scopul conduitei dizabilității este vindecarea sau adaptarea precum și schimbarea comportamentului pacientului [62].

Modelul social tratează dizabilitatea ca pe o relație inegală în cadrul unei societăți în care nevoilor persoanelor cu infirmități nu se acordă atenția necesară. Modelul biopsihosocial al dizabilității adoptat de OMS reunește modelul medical și cel social, și spre deosebire de acestea abordează

infirmitatea ca rezultat al interacțiunii dintre factorii biologici, psihologici și sociali [1, 3, 62]. Astfel, conform definiției propuse de OMS “dizabilitatea este reprezentată de orice restricție sau lipsă (rezultată în urma unei infirmități) a capacității (abilității) de a îndeplini o activitate în maniera sau la nivelul considerate normale pentru o ființă umană” [1, 3, 6, 7].

În țările Uniunii Europene, dizabilitatea este considerată o problemă a întregii societăți. Această abordare presupune pregătirea și adaptarea continuă în toate sferele vieții pentru incluziunea acestor persoane în viața socială [3, 6, 9, 62]. Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului prevăd eliminarea tuturor barierelor care obstrucționează participarea activă a persoanelor cu dizabilități la viața socială, accesul la educație [5] și la asistență medicală de calitate.

OMS a elaborat Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății pentru copil și adolescent (tânăr) (CIF-CT, 2007), întrucât clasificarea CIF din 2001 nu corespundea necesităților de evaluare a funcționalității și dizabilității copilului și adolescentului [6, 7, 10, 63]. Clasificările CIF și CIF-CT accentuează participarea individului la viața societății și funcția păstrată, și nu incapacitatea sau restricția, luând în considerare factorii de mediu, și includ atât domeniile sănătate, cât și cele asociate sănătății [6, 63]. Diferențele de abordare în clasificările CIH, CIF și CIF-CT se referă la toate persoanele și nu doar la cele cu dizabilități. Aceste clasificări joacă un rol important și în reducerea utilizării terminologiei multiple și a diferitor etichetări discriminatorii [5, 6, 62, 63]. Așadar, CIF se bazează pe integrarea modelului medical cu cel social, fiind propus modelul „biopsihosocial” care reprezintă o sinteză a tuturor perspectivelor sănătății: din punct de vedere biologic, individual și social [3-6, 63]. Astfel, conform CIF, 2004, „dizabilitatea este un complex de condiții create de mediul social și este caracterizată ca fiind rezultatul sau efectul unor relații dintre starea de sănătate, factorii personali și cei externi” [6-8].

Pentru aprecierea obiectivă a severității dizabilității este necesară aplicarea complexă a criteriilor medicale, psihologice și sociale în mod diferențiat și adaptat la particularitățile de vârstă ale copiilor vizați. Copiii sunt încadrați în grade de dizabilitate în funcție de intensitatea deficienței și gradul de corelare cu funcționarea psihosocială corespunzătoare vârstei. Aprecierea severității dizabilității se va efectua în conformitate cu Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilităților și Sănătății, CIF, 2001 [6, 10, 62, 63]. Pe baza rezultatului evaluării stării de sănătate, dacă vor fi stabilite deficiențe, va fi evaluată severitatea dizabilității: severă, accentuată, medie sau ușoară (Tabelul 1.1) [9].

Principalele categorii de deficiențe sunt: senzoriale (vizuale și auditive), neuromotorii, mintale, de limbaj, asociate și tulburări comportamentale.

Tabelul 1.1. Gradele de dizabilitate [9]

Deficiență	Grad de dizabilitate	Capacitate funcțională
-	Infirmiitate – fără grad	100 – 80%
Ușoară	Ușor – fără grad	79 – 51%
Medie	Mediu – gradul III	50 – 39%
Accentuată	Accentuat – gradul II	30 – 11%
Gravă	Grav – gradul I	10 – 0%

Numeroasele studii consacrate etiologiei și patogeniei dizabilităților au stabilit factorii frecvent incriminați în apariția deficiențelor și tulburărilor de dezvoltare. Aceștea pot fi clasificați în trei grupuri: endogeni (genetici), divizați în specifici și nespecifici, exogeni (prenatali, intranatali, postnatali) și psihosociali.

Majoritatea autorilor subliniază caracterul variat și complex al factorilor cauzali, afirmând că etiologia dizabilităților este „extrem de diversă, agentul patogen fiind un mozaic de factori care determină apariția” acestora [1, 9, 60-67]. Astfel, Verza E. și Verza F.E, 2011, au menționat un complex de factori genetici și organici implicați în etiologia numeroaselor cazuri de deficiențe la copiii [66], iar în cazuri mai puțin frecvente ar putea fi implicată doar o singură cauză genetică sau organică [9]. Autorii au constatat că de cele mai multe ori apariția deficiențelor este determinată de „o polietologie, aceasta fiind și una dintre cauzele mării varietăți a simptomatologiei pe care o prezintă” dizabilitățile de diferite tipuri [66]. Bratu M., 2014, afirmă că „deficiența mintală este o categorie foarte eterogenă din punct de vedere al etiologiei, formelor de manifestare și gravității fenomenului. Deficiența de intelect este, totodată, și unul dintre fenomenele cele mai complexe, mai dificil de abordat, atât sub aspectul studiului și al interpretării simptomelor concrete, cât și al intervenției practice ameliorative, în plan psihopedagogic și socio-medical” [67]. Cotruș A., 2015, a concluzionat că factorii etiologici nocivi au o acțiune „complexă și înlănțuită asupra organismului, în totalitatea sa”, dar impactul asupra SNC fiind cel mai dezastruos la „diferite etape ale procesului de creștere și maturizare” [65].

Studiul efectuat de UNICEF în 2013 a stabilit că copiii din țările în curs de dezvoltare sunt expuși unor riscuri multiple, inclusiv: sărăcia, malnutriția, starea de sănătate precară și, nu în ultimul rând, mediul familial nestimulator care deseori creează obstacole importante pentru dezvoltarea lor cognitivă, motorie și socială [3]. De regulă, copiii cu un risc sporit de dizabilitate nu sunt alăptați sau nu primesc îngrijirile necesare. Concomitent cu creșterea severității întârzierii în dezvoltarea fiziologică crește proporția copiilor ale căror teste de risc de dizabilitate sunt pozitive [1, 2, 68-71]. Astfel, Grantham-McGregor S. și colab., 2007, au relatat că circa „200 milioane de copii cu vârste sub 5 ani nu reușesc să-și atingă potențialul de dezvoltare cognitivă și socio-emoțională” [68].

UNICEF a testat peste 200 000 de copii cu vârste cuprinse între 2 și 9 ani din 20 de țări (în 19 limbi) în scopul identificării riscului de dizabilitate. În urma studiilor efectuate s-a stabilit că în majoritatea țărilor prevalența riscului de dizabilitate la copii variază între 14% și 35% [68]. Robson C., Evans P., 2005 și Robertson J, Hatton C., Emerson E., 2012, au menționat că studiile de acest tip nu asigură identificarea copiilor cu risc de dizabilitate asociată cu afecțiunile psihice și mintale [70, 71]. Monitorizarea copiilor cu dizabilități în țările în curs de dezvoltare, efectuată în 2008 de Fondul Națiunilor Unite pentru Copii, a stabilit la subiecții cu risc de dizabilitate prevalența înaltă a următoarelor condiții favorizante: proveniența din familiile cu statut socio-economic scăzut sau social-vulnerabile, confruntarea zilnică cu manifestări de discriminare și restricționare a accesului la serviciile sociale, inclusiv la educație din fragedă copilărie și asistență medicală; subnutriția și oprirea în creștere, supunerea frecventă la pedepse fizice din partea părinților sau îngrijitorilor, comparativ cu copiii fără risc de dizabilitate [69].

Studiile epidemiologice, care au evaluat impactul complex al factorilor exo- și endogeni asupra dezvoltării copiilor, au stabilit influența prematurității, subnutriției și lipsei nutrienților esențiali din regimul alimentar, cum ar fi iodul sau acidul folic, asupra prevalenței sporite a afecțiunilor asociate cu dizabilitatea [69, 72].

Majoritatea studiilor au depistat o rată sporită de sărăcie și redusă de accesibilitate la educație a persoanelor cu dizabilități, comparativ cu cele sănătoase [69, 72-75]. Evaluarea statutului socio-economic în mediul familiar în 15 țări în curs de dezvoltare a arătat că cheltuielile familiilor, care îngrijesc de o persoană cu o dizabilitate accentuată sau severă, depășesc de 1,3 ori cheltuielile anuale ale persoanelor sănătoase [74]. Familiile, care au în componență membri cu dizabilități, dețin mai puține proprietăți, dispunând de condiții de trai precare [3, 7, 72-75]. Astfel, rezultatele studiilor efectuate în țările în curs de dezvoltare au confirmat supoziția că dizabilitatea aprofundează starea de sărăcie.

Potrivit estimărilor statistice, două treimi dintre persoanele cu dizabilități provin din țările în curs de dezvoltare și cu economie în tranziție [3]. În țările europene, numărul persoanelor cu dizabilități este de circa 80 milioane, ceea ce depășește 15% din populația Europei. Totodată, la nivel global, 150 de milioane dintre copiii cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani prezintă dizabilități, dintre care circa 93 de milioane au vârstele cuprinse între 0 și 14 ani [2, 3].

Îngrijirea persoanelor cu dizabilități este o provocare pentru toate statele lumii, inclusiv pentru țara noastră [76-78]. Conform datelor prezentate de Biroul Național de Statistică al R. Moldova, numărul total al persoanelor cu dizabilități este de 183 mii, ceea ce reprezintă 5,2% din populația totală a țării, dintre care 14,7 mii sunt copii cu vârste cuprinse între 0 și 18 ani sau 2,1% din numărul total al copiilor [4]. În medie la 10 mii locuitori revin 519 persoane cu dizabilități, dintre care fiecare al șaptelea

subiect se încadrează în categoria celor cu deficiențe severe. Rata dizabilității pentru mediul rural constituie 557 persoane la 10 mii locuitori, comparativ cu 461 la 10 mii locuitori din mediul urban [78]. Din numărul total al persoanelor cu dizabilități aflate la evidența organelor asigurării sociale de stat, la 71% cauzele deficiențelor au fost bolile somatice, 15% fiind cu dizabilitate din copilărie. „Cauzele predominante ale dizabilității primare sunt malformațiile congenitale, deformațiile și anomaliile cromozomiale (24%), tulburările mintale și de comportament (19,9%) și bolile sistemului nervos (14,6%) [4].

Conform datelor Ministerului Muncii, Protecției Sociale și Familiei, în anul 2016 au fost luați la evidență 4 448 copii rămași fără îngrijire părintească, principalele motive fiind: plecarea peste hotare a unicului sau ambilor părinți (60,6%), decăderea din drepturi părintești (10,6%), ambii/unicul părinte decedat (8,1%) și alte motive prin care părinții nu sunt decăzuți din drepturi, dar au survenit alte cauze cum ar fi neîndeplinirea obligațiilor părintești (8,8%), lipsa condițiilor de trai (5%) [79]. Din numărul total de copii rămași fără îngrijire părintească, 57,6% au fost integrați în familii extinse, 12,9% au fost plasați sub tutelă/curatelă la terțe persoane, 12,3% – reintegrați în familiile biologice, iar 7,9% – plasați în instituții de tip rezidențial [79, 80].

Ratificarea în 2010 de către R. Moldova a Convenției ONU privind drepturile persoanelor cu dizabilități a pus bazele unei reforme radicale în asigurarea lor socială [81]. În prezent situația persoanelor cu dizabilități în țara noastră rămâne a fi una problematică, deosebit de acute fiind problemele ce țin de starea lor de sănătate [3, 77, 81, 82]. Pentru o mai bună integrare în societate și asigurarea accesului la serviciile sociale și medico-sanitare, este necesară cunoașterea detaliată a aspectelor sociale, medicale și de drept ale persoanelor cu dizabilități și conjugarea eforturilor guvernării și societății pentru majorarea accesului și îmbunătățirea calității asistenței medico-sociale acordate persoanelor cu nevoi speciale [77, 81], inclusiv a asistenței stomatologice [83].

1.2. Gradul de afectare prin caria dentară și factorii de risc cariogen la copiii cu dizabilități

Morbiditatea prin CD reprezintă unul dintre indicatorii majori de apreciere a stării de sănătate a populației și eficienței asistenței medico-sanitare din țară [11-15]. Fiind semnalată din timpurile cele mai vechi, cu progresul civilizației afectarea populației prin CD a crescut semnificativ, fiind considerată afecțiunea cu cea mai îndelungată durată de evoluție în viața omului, întâlnită cu o prevalență și incidență înaltă în toate regiunile globului, ceea ce îi conferă un caracter endemo-epidemic [16, 20, 84, 85].

Gradul de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități a fost obiectul studiilor întreprinse în diverse țări ale lumii. Datele diferitor autori cu referire la experiența carioasă la copiii cu dizabilități sunt foarte variate. Astfel, conform rezultatelor cercetărilor efectuate în mai multe țări, indicele de

frecvență (IF) a CD la copiii cu nevoi speciale variază semnificativ, de la 20,2% până la 94,7% [26-59], la copiii cu patologie severă a SNC fiind estimate cele mai ridicate valori – de la 83,8% până la 97,37% [27-34, 36-42, 45, 47, 52]. Dourado M.R. și coaut., 2013, au semnalat activitatea carioasă intensă, apariția cavitațiilor multiple, distrugerea totală a părții coronare a dinților frontali ai maxilarului superior și perturbarea termenilor de erupție a dinților la copiii cu paralizie cerebrală infantilă (PCI) [42].

Zhou N. și coaut., 2017, au menționat impactul direct asupra patologiei aparatului dentomaxilar a afectării perinatale a SNC și a tulburărilor severe ale metabolismului osos [27]. Волобуев В., 2017, a stabilit relația dintre frecvența înaltă a CD și caracterul complex al tulburărilor funcționale [52].

Creșterea indicilor de morbiditate prin CD la persoanele cu dizabilități, după opinia mai multor autori, ar putea fi influențată de întârzierea în dezvoltarea intelectuală, reducerea funcțiilor cognitive, senzoriale și de coordonare motorie care afectează igienizarea cavității orale, îngrijirile profesionale, necesitând modificarea dietei [27, 29, 30, 32, 37, 39, 42, 47, 59], precum și inegalitatea socială [43, 48, 49, 56, 60, 70]. Unii autori menționează un nivel mai redus de afectare prin CD la copiii cu sindromul Down, deficiențe de văz și auz, comparativ cu subiecții sănătoși [26, 35, 44, 50].

Extinderea în timp a perioadei de formare a organului dentar majorează probabilitatea acțiunii unor factori patologici și de risc variați, ereditari, congenitali și dobândiți, care influențează starea de sănătate orală a copiilor ș.a. [27, 37, 42, 43, 45, 49]. S-a supoziționat că factorii patologici, care provoacă maladiile psihosomatice, ar influența și starea de sănătate a cavității orale a copiilor [30, 37, 46, 49, 52, 86]. În urma studiilor clinice a fost stabilită corelația dintre gradul înalt de activitate a procesului carios la copii și particularitățile evoluției perioadei prenatale [17, 27, 37, 86-91]. Patologia sarcinii, în toate formele sale, influențează procesul de formare și de maturizare a smalțului dentar, ceea ce predispune ulterior la carioactivitate mărită și apariția cavitațiilor carioase multiple [45, 49, 86, 90, 91]. Acțiunea factorilor nocivi în perioada prenatală a dus la formarea cariei dinților temporari în 89,3% din cazuri [87]. Influența prematurității în dezvoltarea patologiei sistemului dento-maxilar a fost abordată într-un număr mai redus de studii care au stabilit la copiii născuți prematur ponderea crescută a riscului carios mare, comparativ cu cei cu greutate normală la naștere [49, 86, 90] și relația inversă dintre Scorul Apgar și activitatea carioasă intensă [49]. Compoziția chimică și gradul de mineralizare a smalțului dinților temporari este determinată de condițiile de dezvoltare din perioada intrauterină, inclusiv cele sociale și profesionale ale mamei în timpul sarcinii [86-89, 91].

Alimentația echilibrată a mamei în timpul sarcinii și a copiilor are o importanță majoră în prevenirea afectării dinților temporari și permanenți prin CD [92-95]. Conform datelor mai multor autori, copiii cu dizabilități sunt alimentați artificial de la naștere în proporție de 34,7-52,9% [49, 61,

64, 86], iar de la 3 luni – 42,9 - 62,3% [72, 76]. Alimentația naturală între 0 și 4 luni sau o perioadă mai îndelungată este strâns asociată cu reducerea riscului carios, iar alimentarea artificială a nou-născutului majorează considerabil susceptibilitatea la CD [87, 89, 93, 94]. Frecvența CD a dinților temporari la copiii de 7 ani alimentați artificial poate atinge 61%, iar la cei alăptați la sân – 40%. Prevalența cariei dinților permanenți la copiii alăptați la sân constituie 30%, iar la cei alimentați artificial – 53% [94]. Una dintre multiplele relații dintre riscul carios sporit și statutul socio-economic scăzut este nutriția. S-a stabilit că 79,4% din populația cu nivel socio-economic scăzut prezintă deficiențe nutriționale. Factorii nutriționali sunt corelați cu gradul de afectare prin CD, fiind stabilit riscul carios crescut și extrem la copiii malnutriți [93-95].

Nivelul socio-economic al familiei de origine influențează nivelul de cunoștințe și atitudinile sanogene ale copilului. Mai multe studii au relatat că la copiii din familiile cu statut socio-economic bun sau foarte bun starea de sănătate orală este la un nivel semnificativ mai înalt, comparativ cu copiii proveniți din familii social-vulnerabile sau aflate în situații de risc [48, 56, 57, 87, 93-97]. Statutul socio-economic vulnerabil poate spori riscul cariogen, iar accesul redus la serviciile stomatologice a acestei categorii de populație este un factor care influențează negativ evoluția tiparului carial și calitatea vieții copiilor cu dizabilități intelectuale [48].

Majoritatea autorilor consideră că factorul principal de risc în apariția leziunilor carioase la copiii cu diferite categorii de dizabilități este nivelul precar de igienă orală [27-32, 34-38, 41, 42, 44, 49, 50, 59, 86, 98-103]. Starea defectuoasă a igienei cavității orale a fost apreciată la 63 - 92,06% din subiecți [30, 34, 36, 37, 98, 99]. Potrivit datelor prezentate de Kadam N.S. și coaut., 2014, Vinereanu A. și coaut., 2014, Wyne A. și coaut., 2015, părinții acestor copii sau persoanele care-i îngrijesc nu acordă importanța necesară igienizării cavității orale, iar copiii nu posedă deprinderi elementare de îngrijire igienică [34, 36, 58]. Hughes M. și Gazmararian J., 2015, au constatat că din numărul total de copii cu dizabilități mintale doar 22% periază dinții cu regularitate, 24% – neregulat, iar 54% – niciodată [32]. Maiya A. și coaut., 2015, au remarcat numărul mic de copii cu dizabilități intelectuale care igienizează zilnic cavitatea orală (30%), dintre care 21,7% efectuau periajul dentar o dată pe zi, iar 8,3% – de 2 ori [98]. Un număr impunător de copii, 43,3%, efectuau periajul dentar neregulat, de la caz la caz, iar 26,7% nu au efectuat nici o măsură de igienizare a cavității orale [34]. La preșcolari igienizarea cavității orale a fost realizată preponderent de părinți sau de persoanele care-i îngrijeau. Doar 18,3% dintre copiii de vârstă școlară cu dizabilități multiple efectuau de sine stătător periajul dentar [37]. Prin urmare, majoritatea copiilor cu deficiențe intelectuale, locomotorii și vizuale au nevoie de ajutorul părinților sau persoanelor care-i îngrijesc pentru igienizarea cavității orale.

Corelația dintre indicii de morbiditate prin CD la copiii cu dizabilități și nivelul precar de igienă orală a fost relatată într-un număr mare de studii [30, 34, 36, 37, 45, 49, 50, 52, 98, 99, 101-103]. Astfel, indicatorii de intensitate a procesului carios la copiii cu igienă orală deficitară au constituit în dentiția temporară: $co=4,8$, mixtă: $COA+co=6,4$ și permanentă $COA=7,2$, iar la subiecții cu igienă orală satisfăcătoare s-au înregistrat valori comparativ mai reduse: $co=3,6$; $COA+co=4,2$; $COA=5,4$ [52]. Leziuni carioase s-au depistat la 68,3% dintre copiii în vârstă de 3 ani și la 96,7% dintre subiecții cu vârsta de 4 ani cu nevoi speciale care nu igienizează adecvat cavitatea orală [99].

Aas J. și coaut., 2008, au demonstrat că există o microbiotă distinctivă a cavității orale sănătoase, compoziția biofilmului dentar fiind diferită la persoanele cu CD și la cele libere de carie, odată cu avansarea procesului sau în perioada dentiției temporare și permanente. Aceste constatări susțin ipoteza rolului biofilmului în etiologia cariei dentare, conform căreia schimbarea factorilor ecologici provoacă modificarea compoziției comunității microbiene. Autorii au sugerat necesitatea realizării unor studii care ar identifica condițiile ecologice care influențează constituirea comunităților bacteriene specifice care contribuie la inițierea procesului carios [100].

În biofilmul dentar al subiecților cu deficiențe mintale s-a depistat un număr total de germeni (NTG) semnificativ mărit, comparativ cu persoanele sănătoase [101-103]. Katge F. și coaut., 2015, Scalioni F. și coaut., 2017, au identificat corelația dintre numărul mare de *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* în biofilmul dentar și intensitatea CD la persoanele cu deficiențe mintale [101, 102]. În pofida faptului că mai multe studii au relevat gradul înalt de activitate carioasă, riscul carios extrem, starea defectuoasă a igienei orale la copiii cu dizabilități și au asociat nivelul de colonizare cu *Streptococcus mutans* cu incidența cariei dentare, puține cercetări au fost consacrate evaluării compoziției biofilmului dentar la această categorie de pacienți.

Dereglarea secreției salivare la copiii cu dizabilități a fost bine documentată [27, 37, 39, 45, 47, 49, 99, 104-110]. Influența stării psihoemoționale asupra ratei fluxului salivar a fost confirmată de numeroase studii întreprinse de academicianul Павлов И.П. și discipolii săi la începutul sec. XX și continuate ulterior de mai mulți cercetători [104]. Este binecunoscut faptul că glandele salivare au o inervație bogată din fibre ale sistemului nervos vegetativ – un reglator esențial al funcțiilor glandelor salivare și, în cele din urmă, a compoziției proteice a salivei [104-106]. S-au depistat modificări considerabile ale volumului secreției glandelor salivare la copiii cu maladii neuropsihice cauzate de disfuncția și leziunile organice ale sistemului nervos central și periferic, preponderent simpatic [37, 39, 45, 49, 99, 104, 107]. Secreția salivară abundentă, volumul de fluid oral eliminat fiind mai mare de 2 l în 24 ore, a fost observată la persoanele care suferă de paralizia Bell, epilepsie, nevralgie de trigemen, paralizie bulbară, traumatisme craniene, boala Parkinson, tabes ș.a. Fenomenul de sialoree la copiii cu

sindrom bulbar și pseudobulbar de diversă etiologie (tumori, siringobulbie, poliomielită, boli vasculare) este explicată prin iritarea centrului bulbar al secreției salivare sau tulburarea reflectorie a deglutiției [27, 49]. Mai mulți autori au menționat că fluxul salivar sporit nu a influențat autocurățarea cavității orale, probabil din cauza particularităților alimentației, insuficienței deprinderilor igienice sau incapacității de realizare a periajului dentar [37, 39, 47, 49, 52].

În tratamentul persoanelor cu maladii neuropsihice sunt administrate preparate neuroleptice, antipsihotice, antidepressive, tranchilizante, nootrope, normomimetice, anticonvulsivante (miorelaxante) care influențează secreția salivară, provocând hiper- sau hiposalie [39, 47, 108-111]. Deși sunt cunoscute efectele acestor preparate asupra țesuturilor cavității orale, studii complexe, care ar stabili cert impactul maladiilor psihoneurologice și medicației acestora asupra proprietăților biofizice și biochimice ale salivei, nu au fost efectuate. Una dintre cauze sunt impedimentele metodologice ce țin de dificultatea evidenței efectului simultan al diversilor factori, atât fiziologici, cât și patologici, și a medicației administrate [47, 52, 109, 112, 113].

Conform opiniei mai multor autori, dereglările metabolismului perturbază aprovizionarea celulei cu energie, ceea ce provoacă afecțiuni polisistemice, cu implicarea organelor și țesuturilor energodependente: SNC, sistemului muscular și organelor endocrine. Pentru aceste maladii sunt specifice tulburări grave de dezvoltare și de creștere a organismului, soldate frecvent cu mortalitate infantilă sau dizabilitate severă la copii [114-119].

Rolul tulburărilor metabolismului energetic în cazul unor maladii ereditare și congenitale pe fundal de hipoxie în declanșarea afecțiunilor dentare, inclusiv a CD, nu a fost suficient studiat. A fost demonstrat însă faptul că în cadrul deficiențelor mitocondriale primare (determinate genetic) și dobândite, pe fundal de hipoxie, crește activitatea glicolizei anaerobe cu intensificarea formării acidului lactic [114, 116, 117, 119], inclusiv în țesuturile cavității orale și în celulele glandelor salivare, fapt care poate provoca o situație cariogenă [86]. Sinha K. și coaut., 2013, Zorov D. coaut., 2014, Ding X. și coaut., 2016, au menționat că producerea excesivă de acid lactic are loc în condiții de hipoxie de orice etiologie în afecțiunile sistemului nervos, cardiovascular, respirator și altor maladii sistemice cronice [114, 115, 118]. Astfel, bolile sistemice la copii, asociate cu sindromul de hipoxie, creează un risc sporit de instalare a modificărilor patologice în țesuturile organismului în perioadele de creștere a copilului, inclusiv în țesuturile dentare în proces de dezvoltare [86, 120].

Este bine documentat faptul că acidoza influențează negativ metabolismul fosfocalcic și procesul de mineralizare a țesutului osos. În tulburările mitocondriale se produce dereglarea metabolismului Ca, cauzată de disfuncția Ca-ATP-azei membranare, provocată, la rândul ei, de insuficiența adenozintrifosfatului (ATP) și de compoziția anormală a lipidelor din membrana celulară.

Intensitatea proceselor metabolice în țesutul osos este determinată în mare măsură de gradul de mineralizare al acestuia, influențat de numeroase procese fiziologice care se produc în organism (procesul de creștere, absorbția intestinală și excreția renală a substanțelor minerale) și concentrația serică a hormonilor care reglează metabolismul calciului [86].

Procesul de mineralizare a țesutului osos este influențat de mai mulți factori, inclusiv fosfataza alcalină (FA), care hidrolizează pirofosfații, ATP și fosfonucleotidele. Celulele osoase sunt capabile să acumuleze Ca în prezența ATP-ului sau a altor substraturi care conțin fosfat, să determine formarea hidroxiapatitei, care se cristalizează pe colagenul de tip I și interacționează cu FA [86, 121]. Hormonii, care reglează metabolismul calciului (hormonul parotidian, calcitonina etc.), vitamina D₃ influențează direct și indirect transportarea Ca în celule, inclusiv în cele osoase [122-128]. Gradul de asimilare a calciului în țesutul osos și de încorporare în cele dure dentare este dependent de disponibilitatea Pi, necesari nu doar pentru mineralizarea acestora, dar și pentru funcționarea normală a mitocondriilor [122], iar aportul suficient de Ca și Pi în smalțul dentar previne apariția procesului carios chiar și la etapa de demineralizare a smalțului [123]. Astfel, tulburările timpurii ale procesului de creștere și dereglarea metabolismului fosfocalcic ar putea influența susceptibilitatea la CD. Totodată, deși mai mulți autori au semnalat creșterea gradului de afectare prin CD și a cazurilor de hipomineralizare a smalțului la copiii cu maladiile SNC provocate de hipoxie perinatală [37, 49, 86, 91], rolul tulburărilor metabolismului fosfocalcic și, în special, al proceselor bioenergetice în declanșarea CD nu au fost suficient studiate.

Sistemul imunitar și SNC sunt cele mai importante sisteme integraționale, responsabile de menținerea homeostazei și vitalității organismului uman în diferite condiții ale mediului ambiant. S-a stabilit că în cazul tulburărilor emoționale și a stresului prelungit conținutul sIgA în salivă se reduce [104, 106, 129], dar crește în stres acut și emoții pozitive [104]. Astfel, s-a presupus că starea emoțională influențează mecanismele de apărare ale organismului. Această ipoteză trebuie însă confirmată prin cercetări ample care nu au fost încă întreprinse.

La persoanele carioreceptive s-a depistat un nivel semnificativ mai scăzut al sIgA în salivă, comparativ cu cele carioimune [129-133]. Contrar acestei opinii, Агаева H. A., 2010, a observat majorarea producției de sIgA la copiii cu carii multiple, indicând o reacție protectoare-adaptivă la prezența biofilmului oral [134]. Una dintre cauzele rezistenței reduse la CD, conform opiniei expuse de Юдина Т. și coaut., 2012, este producerea neproportională de citokine pro- și antiinflamatorii [135]. Citokinele proinflamatorii de etiologie macrofagală, în special TNF- α , prezintă o importanță deosebită în declanșarea și cronicizarea inflamației autoimune, inducând producerea de citokine și mediatori ai inflamației, antrenanți în patogeneza cariei dentare. Este cunoscut că TNF- α posedă un șir de efecte

biologice, inclusiv intensifică oxidarea peroxidică a lipidelor, stimulează producția de γ -interferon de către limfocitele T și apoptoza oligodendrocitelor, care produc mielină [136-139]. Prso I. și coaut., 2007, au menționat că creșterea producerii de citokine proinflamatorii ar putea exercita un efect benefic sau dăunător, în funcție de cantitatea și perioada de timp în care producția lor este susținută [137]. Silva T. și coaut., 2005, Prso I. și coaut., 2007, Gornowicz A. și coaut., 2012, Симбирцев А., 2013, au sugerat că focarele cronice de infecție odontogenă determină expresia citokinelor proinflamatorii IL-1 β , TNF- α și a IL-6, care joacă un rol central în eliberarea mediatorilor care stimulează resorbția osoasă [136-139]. Conform cercetărilor efectuate de Милехина С., 2012, citokinele proinflamatorii induc o producție excesivă de metaloproteinază-9 matricială, necontrolată în mod corespunzător de inhibitorul său tisular de tip II, ceea ce contribuie la intensificarea permeabilității și distrucția structurilor dintelui [123].

Mai multe studii au arătat producerea sporită în serul sanguin a citokinelor proinflamatorii la copiii cu maladii severe ale SNC provocate de hipoxie. Цыганок С.С., Парахонский А.П., 2007, au relevat că creșterea statistic semnificativă a concentrației mediatorilor solubili ai inflamației mai mult de 10 de ori, comparativ cu lotul de control, indică activarea răspunsului inflamator sistemic la hipoxia cronică [140]. Lin Y și Wen L., 2013, au menționat că concentrațiile crescute de TNF- α după o afectare axonală difuză în traumatisme craniene ar putea provoca leziuni neuronale secundare [141]. Cu toate acestea, chiar și citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-1, IL-6 și TNF- α , au atât efecte dăunătoare, cât și benefice asupra celulelor neuronale [140]. IL-6 a fost recunoscută ca o importantă citokină proinflamatorie secretată de leucocite care activează glia sistemului nervos. IL-6 nu este implicată doar în procese inflamatorii și maladii infecțioase, exercitând și efecte antiinflamatorii prin participarea la reglarea proceselor metabolice, regenerative și neuronale [142]. Citokinele proinflamatorii joacă un rol important și în modularea durerii prin interferarea cu transducția nociceptivă (prin terminații nervoase libere cu originea în ganglionii atașați fibrelor senzitive ale nervilor spinali și cranieni), conducerea și transmiterea durerii. Această modulare poate rezulta din alterarea ratei transcrierii și modificările posttranslaționale în proteinele implicate în calea durerii. De Jongh R.F. și coaut., 2003, au atribuit un rol important IL-6 în sensibilitatea nociceptivă și fiziopatologia durerii [143]. A fost stabilită relația dintre concentrația serică a TNF- α , IL-1 α , IL-2, IL-6 și activitatea celulelor nervoase [140-142].

Studiile efectuate de Александрова Ю., 2010, au confirmat ipoteza că la copiii cu maladii ale SNC provocate de hipoxie citokinele proinflamatorii IL-1 β și TNF- α sunt responsabile de deteriorarea progresivă a neuronilor, iar acești mediatorii sunt factori declanșatori importanți ai reacțiilor neuroprotectoare, după perioada acută a leziunilor cerebrale [144]. Este cunoscut faptul că TNF- α joacă un rol cheie în eliberarea mediatorilor care stimulează resorbția osoasă, generând expresia locală

a factorului RANKL (Ligandul Receptorului Activator al NFkB) și diferențierea precursorilor de osteoclaste [145]. Întrucât TNF- α inhibă activitatea fosfatazei alcaline și expresia genei acesteia [146], nivelul TNF- α ar trebui, probabil, să fie corelat direct cu un grad scăzut de mineralizare a smalțului dentar, însă acest fapt necesită studiere în continuare. Cu toate acestea, deși mai multe studii au arătat asocierea dintre activitatea procesului carios și sistemului imunitar [123, 130-133, 135, 136, 147], nu s-a stabilit influența tulburărilor sistemului imunitar asupra susceptibilității la CD a copiilor cu afecțiuni severe ale SNC și dizabilități psihosomatice.

Inițierea procesului carios are loc în momentul în care în cavitatea orală se instituie situația cariogenă. Susceptibilitatea la CD este condiționată de calitatea structurilor dentare, de deficiențele din timpul formării matricelor sau a mineralizării lor și de încorporarea insuficientă a fluorului (F) în țesuturile dure dentare [12, 16-21, 84, 85, 87-89, 91, 101]. Toate aceste circumstanțe reduc rezistența smalțului dentar la acțiunea factorilor de demineralizare [148]. Cu părere de rău, totodată, doar un număr foarte redus de studii a fost consacrat cercetării particularităților structurale și de compoziție chimică a smalțului dentar la copiii cu dizabilități și tulburări severe de dezvoltare [86, 88, 120].

Deși a fost stabilit impactul factorilor nocivi pre-, intra- și postnatali asupra susceptibilității la CD a persoanelor cu dizabilități, mai mulți autori au menționat numeroase impedimente în realizarea studiilor clinice: anxietatea și lipsa de cooperare a copiilor, dificultatea comunicării, examinării și estimării indicatorilor necesari și a colectării probelor biologice, precum și necesitatea alocării timpului suplimentar din partea cercetătorilor, iar din cauza datelor incomplete din fișele medicale ale copiilor este dificilă evaluarea retrospectivă a acțiunii complexe a tuturor factorilor de risc carios [27, 37, 42, 49, 50, 52, 56, 103].

Gradul de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități a fost obiectul studiilor întreprinse în diferite țări ale lumii, datele autorilor fiind însă foarte variate. Numeroase studii semnalează influența factorilor de risc carios la etapele pre-, intra- și postnatale de dezvoltare a copiilor cu dizabilități, estimând un risc carios mare sau extrem și un complex de factori care duc la o evoluție agresivă a CD. În pofida acestui fapt, în R. Moldova nu au fost întreprinse studii ample ale morbidității prin CD și de evaluare a impactului complexului de factori de risc carios la copii în funcție de tipul și severitatea dizabilităților. Studiile epidemiologice oferă date care oglindesc starea sănătății orale și factorii de risc carios din colectivitatea cercetată, necesare pentru stabilirea priorităților în planificarea asistenței stomatologice și implementarea măsurilor preventive.

1.3. Oportunități de eficientizare a metodelor de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități și risc carios extrem

Odată cu progresul științei, CD nu mai este considerată un proces distructiv ireversibil, iar în anumite situații clar definite acesta poate fi reversibil [19]. Datorită acestui fapt măsurile cariopreventive dobândesc tot mai mult teren. Prin urmare, orientarea, în primul rând spre prevenire și nu spre tratament, necesită eficientizarea metodelor de profilaxie primară și secundară, axate pe evaluarea riscului individual [11-14, 18-21, 23-25]. În acest context, Adrian S., 2015, afirmă că modelul medical de tratament în CD s-a dezvoltat grație elaborării teoriei ecologice a biofilmului dentar precum și identificării factorilor de risc, obiectivul principal al acestuia fiind „tratamentul etiologic, de control și eliminare a tuturor factorilor cu implicare clinică în inducerea unui mediu oral favorabil declanșării bolii carioase“ [19].

Numeroasele relatări ale cercetătorilor în domeniu au relevat o stare defectuoasă a igienei orale la copiii cu dizabilități intelectuale și capacitatea limitată de realizare a periajului dentar [27-32, 34-38, 41, 42, 44, 49, 50, 59, 86, 98-103]. Astfel, majoritatea studiilor relatează suplimentarea mijloacelor mecanice de îndepărtare a biofilmelor orale la copiii cu dizabilități prin introducerea agenților antimicrobieni în scopul creșterii eficienței periajului dentar și reducerii încărcăturii bacteriene la nivelul cavității orale [149-152].

Luând în considerare caracterul multifactorial al CD și faptul că modificările în componența biofilmului dentar, care au loc în timpul inițierii și evoluției acestei afecțiuni, nu sunt identificate suficient, pentru prevenirea ei s-a propus utilizarea remediilor antibacteriene cu un spectru larg de acțiune [151-154]. Efectul aplicării substanțelor menționate în scopul prevenirii cariei dentare necesită în continuare o cercetare minuțioasă. De exemplu, s-a stabilit că metronidazolul, unul dintre cele mai eficiente preparate în tratamentul parodontitelor, poate accelera progresarea CD din cauza favorizării colonizării biofilmului dentar cu *Streptococcus mutans* [155]. Prin urmare, la prescrierea metronidazolului sunt necesare măsuri specifice de prevenire a cariei, în special la persoanele cu risc carios sporit.

Preparatele antibacteriene utilizate în prezent s-au dovedit a fi eficiente în prevenirea formării biofilmului cariogen precum și profilaxia CD, cu condiția că sunt aplicate în conformitate cu indicațiile individuale [151, 152]. Deși numeroasele formule care conțin fluoruri, clorhexidină, triclosan ș.a. sunt aprobate pentru utilizarea individuală și în practica clinică, acești compuși chimici pot fi toxici și/sau pot provoca unele reacții adverse, în special dacă sunt folosiți o perioadă îndelungată de timp sau inadecvat. La utilizarea clorhexidinei au fost semnalate următoarele efecte adverse: apariția senzației de arsură a limbii și uscăciune a mucoasei cavității orale, pierderea temporară a gustului și descumarea

epiteliului cavității bucale [152]. Biguanidele pot interacționa cu detergenții, astfel provocând apariția discromiilor dinților, lucrărilor protetice, obturațiilor și favorizează apariția tartrului dentar [151-154]. În condiții experimentale s-a demonstrat toxicitatea clorhexidinei pentru celulele osteoblaste. S-a relatat faptul că triclosanul poate afecta sistemul endocrin, iar consecințele negative ale utilizării excesive a fluorurilor provoacă intoxicații cronice, fluoroză dentară și scheletică [152-154]. Mai mult, la o utilizare de lungă durată a preparatelor antibacteriene se poate dezvolta rezistența bacteriană, fie prin intermediul unor adaptări fenotipice instabile sau a unei alterări genetice stabile [155].

Trebuie luat în considerare și faptul că în compoziția anumitor paste de dinți sunt incluse unele substanțe care inactivează digluconatul de clorhexidină (sodium lauryl sulfate sau „SLS“ și monofluorofosfatul de sodiu). Prin urmare, apa de gură care conține digluconat de clorhexidină poate fi folosită numai după 30 de minute de la periajul dentar cu o pastă de dinți care conține componentele enunțate mai sus [151].

Așadar, unele produse indicate frecvent pentru a preveni invazia biofilmelor microbiene influențează ecosistemul cavității orale și a tractului digestiv [151-155], dezvoltă rezistența bacteriană sau produc alte efecte adverse, fapt care impulsionează elaborarea unor terapii antibacteriene alternative.

Analiza datelor literaturii relevă efectul antibacterian al polifenolilor asupra streptococilor cariogeni, sugerând: reducerea ratei de creștere a tulpinilor de *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus*, interacțiunea cu proteinele membranare microbiene, inhibarea aderenței celulelor bacteriene la suprafața dintelui precum și inhibarea glucoziltransferazei și amilazei [156]. Avantajele incontestabile ale utilizării extractelor de polifenoli de origine vegetală în controlul biofilmului dentar în raport cu aplicarea terapiei antibacteriene sunt argumentate de: eficiența înaltă a efectului antimicrobial, indiferent de sensibilitatea microorganismelor la preparatele chimice, fiind distruse inclusiv cele antibioretistente; spectru larg de acțiune; excluderea riscului dezvoltării tulpinilor microbiene rezistente și cu acțiune mutagenă, situație care exclude probabilitatea selectării tulpinilor microbiene rezistente și de faptul că efectul antibacterian nu se reduce în timp la repetarea ședințelor [156-158].

Deși a fost studiată minuțios o varietate mare de compuși polifenolici capabili să controleze CD, doar un număr limitat de compuși din produsele naturale ar fi disponibil pentru aplicațiile clinice, preponderent din cauza stabilității limitate, mirosului și gustului neplăcut și fezabilității economice limitate. Din această cauză, până în prezent, un număr limitat de compuși polifenolici au fost incluși în formula apelor de gură sau pastelor de dinți. Un compus polifenolic eligibil ar trebui să combine

retenția la nivelul biofilmului dentar cu activitatea antibacteriană, asigurând astfel un efect cariopreventiv prelungit [158].

Produsele vinicole reprezintă o sursă ieftină de compuși polifenolici. Strugurii conțin cantități importante de polifenoli, inclusiv resveratrol (stilben), catechine, flavonoide, flavonoli și antociani [159-163]. În ultimii ani, un interes deosebit pentru cercetătorii din țara noastră prezintă piețița și semințele de struguri, din care se pot obține mai multe produse naturale bioactive non-toxice, non-poluante, cu efecte benefice polivalente, care ar putea reprezenta o sursă nouă de substanțe antimicrobiene eficiente de control al biofilmului dentar. Astfel, polifenolii de origine vegetală ar putea fi utilizați la un cost rezonabil pentru prepararea remediilor de igienizare a cavității orale [158].

În conformitate cu cunoștințele actuale, cheia tratamentului și prevenirii CD este modificarea și corectarea biofilmului bacterian și a factorilor orali pentru favorizarea stării de sănătate [19]. Primii trei ani de viață ai copilului sunt cei mai importanți pentru reducerea intensității factorilor de risc cariogen, deoarece anume la vârsta fragedă se formează microflora cavității orale și maturizarea sistemului imunitar. Dacă în primii trei ani de viață nu a avut loc contaminarea cavității orale cu *Streptococcus mutans*, ulterior acest proces se realizează mult mai dificil ca urmare a echilibrării compoziției biofilmului oral și maturizării factorilor de protecție locală. În cazul când cavitatea orală a copilului este contaminată cu *Streptococcus mutans*, acest microorganism rămâne definitiv în compoziția microbiotei orale [164-169]. Prin urmare, vârsta fragedă este singura perioadă când poate fi prevenită colonizarea cavității orale cu *Streptococcus mutans*.

Conform definiției OMS, probioticele sunt „microorganisme vii care, atunci când sunt consumate în cantități suficiente, conferă un beneficiu sănătății organismului gazdă” [165]. În decursul ultimilor decenii probioticele sunt indicate pentru prevenirea CD la copii în primii trei ani de viață. Ideea administrării pe cale orală a acestor preparate sub diferite forme (granule sau suspensii adăugate în hrană, capsule, comprimate, drajeuri, pastile de supt și gume de mestecat), care pot conține unul sau mai multe tipuri de bacterii din familiile *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* și *Streptococcus*, s-a bazat pe experiența indicării acestor preparate în tratamentul și prevenirea maladiilor tractului gastrointestinal [170].

Modul de acțiune al probioticelor este direct, printr-un efect antagonist datorat producerii de substanțe antimicrobiene (acizilor organici care determină scăderea pH-ului, H₂O₂, bacteriocinelor și biosurfactanților), competiției pentru nutrienți sau pentru situsurile de atașare la substratul celular, care previne colonizarea acestuia cu bacterii patogene [164-168]. În cadrul studiilor clinice s-a demonstrat eficiența tulpinilor probiotice în tratamentul unor boli intestinale, cum ar fi diareea acută și boala Crohn. Administrarea *per os* a probioticelor la persoanele cu dezechilibrul microflorei intestinale contribuie la normalizarea acesteia [165].

Efectele probioticelor sunt: stimularea creșterii organismului gazdă (prin îmbunătățirea conversiei hranei și protecția împotriva infecțiilor intestinale, contribuind la reducerea ratei morbidității și mortalității); atenuarea fenomenului de intoleranță la lactoză (deficitul de β -galactozidază al gazdei este compensat de prezența acestei enzime în echipamentul enzimatic al bacteriilor lactozo-fermentative). Se consideră că speciile de *Lactobacillus* ar avea și un efect anticancerigen (prin supresia nitrat-reductazei și formarea nitrozaminelor). Lazăr V., 2007, clasifică mecanismele de acțiune a probioticelor în trei grupe principale: normalizarea microflorei intestinale pe calea prevenirii aderenței și invaziei bacteriilor patogene la membrana mucoasă, modificarea mediului intestinal prin reducerea pH-ului, modelarea imunității locale și sistemice [165].

Rezultatele administrării tulpinilor probiotice de bifidobacterii și lactobacili în scopul prevenirii CD au fost relatate în mai multe studii [164-169]. S-a depistat că tulpinile *Lactobacillus paracasei* și *Lactobacillus rhamnosus* exercită o activitate intensă de antagonism în raport cu microorganismele orale patogene, inclusiv *Streptococcus mutans* și *Porphyromonas gingivalis* [164, 169]. Haukioja A. și colab., 2006, au depistat capacitatea mare de supraviețuire a lactobacililor și bifidobacteriilor în condițiile cavității orale. Totodată, lactobacteriile posedă o capacitate mai mare de adeziune la țesuturile cavității orale în comparație cu coloniile de bifidobacterii. S-a stabilit că *Lactobacillus rhamnosus* se menține în decurs de trei săptămâni după aplicare în cavitatea orală [168]. Rezultate controversate au fost obținute de către Yli-Knuutila H și colab., 2006, care au constatat că *Lactobacillus rhamnosus* colonizează cavitatea orală temporar și, prin urmare, pentru asigurarea unui efect cariopreventiv este necesar consumul probioticelor pe o durată mai lungă de timp [169]. Hasslof P., 2013, recomandă administrarea regulată a probioticelor în perioada copilăriei, când probabilitatea acestora de integrare în biofilmul dentar este mai mare [164]. Yli-Knuutila H și colab., 2006, au demonstrat că *Lactobacillus rhamnosus* produce substanțe bacteriocine cu efect de inhibare a creșterii tulpinilor *Streptococcus mutans* și nu fermentează zaharoza, ceea ce reprezintă un factor suplimentar și eficient în prevenirea CD, în special la copiii de vârstă fragedă [169].

Pe baza datelor din literatura de specialitate putem reliefa următoarele mecanisme de acțiune a probioticelor în cavitatea orală: producerea unor substanțe cu efect antimicrobian (acizi organici, peroxid de hidrogen și bacteriocine); concurența cu agenții patogeni pentru siturile de aderare la tunică mucoasă sau suprafețele dentare; modificarea parametrilor mediului cavității orale prin schimbarea pH-ului și/sau potențialului redox, ceea ce reduce viabilitatea microorganismelor patogene; stimularea imunității înnăscute și modificarea răspunsului imun umoral și celular [170].

Majoritatea autorilor susțin că eficiența administrării probioticelor este maximă la copiii de vârstă fragedă. Pentru asigurarea unui efect cariopreventiv este necesar consumul probioticelor pe o

durată mai îndelungată de timp, iar pentru majorarea efectelor pozitive se poate administra o combinație de două sau mai multe tulpini probiotice [164-169].

Așadar, terapia de substituție prin normalizarea peisajului microbial datorită utilizării probioticelor constituie o modalitate naturală de menținere a sănătății și de protecție a țesuturilor cavității orale. Această metodă este eficientă doar la copiii de vârstă fragedă și antepreșcolară, până sau în perioada de instituire a unei comunități microbiene constante în cavitatea orală. Aplicarea metodei menționate la copii cu vârste mai mari și la persoane adulte, fără distrugerea totală preliminară a biofilmului dentar, nu este eficientă în prevenirea CD. Prin urmare, rămâne actuală elaborarea unor metode noi, eficiente de prevenire a cariei dentare la persoanele cu risc carios extrem, cauzat de activitatea sporită a tulpinilor bacteriene acidogene din biofilmul dentar [170].

Fenomenul de rezistență a microorganismelor din biofilme la tratamentul antimicrobial a impulsionat cercetările în scopul elaborării terapiei alternative la care bacteriile nu vor putea să dezvolte rezistență [171-175]. Exemple de astfel de terapii relativ noi sunt administrarea bacteriofagilor și aplicarea terapiei fotodinamice antimicrobiene [174].

Terapia fotodinamică antimicrobială (TFDA) se bazează pe reacții fotochimice declanșate de interacțiunea unei substanțe fotosensibile (fotosensibilizator – FS) și lumina cu o anumită lungime de undă în prezența oxigenului în țesut, având ca rezultat formarea speciilor reactive ale oxigenului (SRO) [174-176]. Efectul fotodinamic distructiv are un caracter localizat, acțiunea bactericidă fiind limitată de zona acțiunii iradierii laser sau LED, $\leq 0,02 \mu\text{m}$ [177]. Astfel, în momentul când un FS absoarbe un foton, un electron trece de la starea inițială la o stare excitată, singletică a moleculei. Într-o perioadă foarte scurtă de timp, circa 10^{-10} - 10^{-12} s, molecula excitată furnizează un surplus de energie electronică și vibratorie mediului înconjurător [174, 176-180].

În urma impactului fotodinamic survine lezarea celulei bacteriene pe două căi: deteriorarea aparatului genetic și lezarea membranei citoplasmatică (MC), urmată de dezintegrarea componentelor celulare, inactivarea proteinelor de transport sau a enzimelor MC [175, 176]. Se presupune că prin iradierea unei zone limitate a macroorganismului, impactul fotodinamic poate atinge nu numai agentul infecțios, dar și microorganismele simbiotice. S-a constatat că TFDA nu doar distruge bacteriile, dar contribuie și la detoxifierea endotoxinelor, cum ar fi lipopolizaharidele, prin urmare, nu mărește producerea citokinelor proinflamatorii de către celulele mononucleare. Astfel, TFDA inactivează endotoxinele prin scăderea activității lor biologice [179].

Până în prezent a fost cercetat minuțios impactul TFDA asupra diferitor specii de bacterii în condiții *in vitro*. Un număr impunător de studii au elucidat că fototerapia, în combinație cu aplicarea metilenului albastru și albastrului de toluidină, este eficientă în distrugerea microorganismelor din

componenta biofilmului oral: *Streptococcus sanguis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinobacillus (Haemophilus) Actinomycetemcomitans*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus casei*, *Streptococcus sobrinus* și *Actinomyces viscosus* [177-181].

Actualmente, TFDA reprezintă o metodă terapeutică adjuvantă în tratamentul gingivitelor, parodontitelor, periimplantitelor, stomatitelor, cheilitelor, cariei dentare și complicațiilor acesteia, și altor afecțiuni ale cavității orale. Conform cercetărilor efectuate de un număr mare de autori, la aplicarea TFDA se reduce numărul de bacterii patogene cu 92-100%, timp de 24 ore după efectuarea terapiei fotodinamice numărul de microorganisme se reduce de 10 ori [176] fără a utiliza preparate antiseptice și antibiotice care pot provoca reacții adverse [175, 176]. Studiile de ultimă oră atestă restabilirea echilibrului fiziologic între microflora aerobă și cea anaerobă a cavității bucale după efectuarea TFDA într-un raport de 75:25% [179].

În cercetările efectuate de mai mulți autori s-a constatat că efectul bactericid al TFDA asupra microflorei cavității orale este în funcție de tipul sau concentrația FS, parametrii iradierii laser sau LED, condițiile de localizare și forma de organizare a microorganismelor [176]. La ora actuală este cunoscută o varietate largă de FS (albastru de toluidină, albastru de metilen, radohlorin, fotolon, fotodithazină ș.a.) utilizați în TFDA a afecțiunilor cavității orale, care s-au dovedit a fi eficienți în suprimarea atât a bacteriilor gram-pozitive, cât și a celor gram-negative [177, 180]. Studiile efectuate în condiții *in vitro*, experimentale și clinice, au demonstrat că TFDA distruge eficient și total microorganismele din biofilmul oral care provoacă afecțiunile parodontiului, CD și alte maladii stomatologice [174-178, 180], deși unele date sunt contradictorii [179].

Analiza datelor literaturii de specialitate de ultimă oră ne-a permis să concluzionăm că TFDA nu distruge selectiv unele specii, în majoritatea cazurilor având loc lichidarea în totalitate a florei existente. TFDA exercită un efect antibacterian asupra bacteriilor gram-pozitive, gram-negative și a fungiilor, provocând în egală măsură distrugerea microorganismelor aerobe, a celor facultativ-anaerobe și anaerobe [174-181]. Pentru a obține rezultate optime după efectuarea TFDA este important de a lua în considerare condițiile de aplicare a substanțelor fotosensibile: tipul celulei cu care se vor lega, concentrația la care FS manifestă eficiență maximă, lungimea de undă și intensitatea iradierii laser sau LED necesare pentru activarea fotosensibilizatorilor, solubilitatea lor în lichidele și lipidele înconjurătoare și gradul de ionizare a acestora [177].

Avantajul aplicării TFDA constă în posibilitatea anihilării strict localizate a celulelor bacteriene amplasate atât la suprafață, cât și în spațiile intercelulare, fără survenirea unor reacții adverse asupra zonelor adiacente [176-179]. Un avantaj incontestabil al TFDA vizavi de antibioterapie este caracterul multiplu al distrugerii oxidative a celulelor microbiene țintă, care previne formarea rezistenței la curele

ulterioare [174-180]. Astfel, în viitorul apropiat, TFDA poate deveni o alternativă eficientă și progresistă a metodelor tradiționale de tratament antibacterian. În același timp, utilizarea TFDA oferă noi oportunități pentru corecția numărului reprezentanților microflorei normale, stimulării biologice a proceselor ce se desfășoară în cadrul comunității microbiene [174].

La moment, majoritatea studiilor au relatat efectul TFDA asupra microorganismelor din biofilmul dentar în condiții *in vitro* sau experimentale, iar eficiența TFDA în prevenirea CD în condiții clinice este menționată doar în câteva lucrări, opiniile autorilor fiind controversate [170, 179]. Cauza numărului redus de studii sunt efectele secundare ale utilizării FS de natură chimică. În prezent se efectuează cercetări pentru identificarea substanțelor FS printre derivații clorinelor, bacterioclorinelor, purpurinelor, benzoporfirinilor, texafirinelor, etiopurpurinelor și ftalocianinelor [180, 181]. FS aplicate în concentrații mici sunt dezactivate rapid de lichidul oral, iar utilizate în concentrații mai mari pot fi toxice pentru țesuturile înconjurătoare ale cavității orale. Din această cauză, rămâne actual studiul și elaborarea noilor agenți de FS, care ar exercita o acțiune fotodistructivă asupra bacteriilor, suficientă pentru a asigura controlul biofilmului oral, dar fără a avea efecte nocive asupra țesuturilor cavității orale.

Timp de mai multe decenii, cea mai frecvent utilizată metodă de prevenire a CD este aplicarea topică a preparatelor F, soldată cu reducerea riscului cariogen. Tendința de scădere a prevalenței și severității afectării prin CD a copiilor din țările Europei de Vest și de pe continentul nord-american se datorează implementării programelor de sănătate orală bazate pe utilizarea topică a preparatelor F, denumită tratament topic cu fluoruri (TTF) [182-187]. Astfel, mai mult de 50% dintre copiii cu vârste cuprinse între 5 și 7 ani din Europa nu sunt afectați de CD, iar în decursul anilor 80-90 ai sec. XX, la copiii de 12 ani s-a înregistrat un declin semnificativ al indicatorilor de experiență carioasă [182].

Mai mulți cercetători susțin că principalul mecanism de acțiune cariopreventivă a tratamentului topic cu fluoruri (TTF) constă în inhibarea demineralizării și stimularea remineralizării, iar încorporarea F în smalț și formarea de fluorapatită sunt considerate de importanță secundară [183-190]. Smalțul mineralizat limitează pătrunderea F din cauza densității de 2,98 mg/ml și porozității de 0,1% (spații/volum). În mod normal F nu penetrează smalțul matur. Creșterea concentrației F la nivelul smalțului mineralizat se produce în cazul distrugerii parțiale a integrității mineralului, ceea ce face ca smalțul dentar să devină poros. În acest caz structura apatitei poate fi modificată în urma aplicării topice a preparatelor F, atât prin combinarea F cu Ca (formarea CaF_2 insolubilă și rezistentă), cât și prin substituirea OH^- din structura cristalelor de hidroxiapatită. În caz de situație cariogenă în cavitatea orală, sub acțiunea acizilor diluați are loc formarea dicalciu fosfatului deshidratat. În prezența

fluorurilor, dicalciu fosfatul deshidratat este instabil și formează CaF_2 , fluorapatită sau ambii compuși simultan [188-190].

La aplicarea compușilor fluorului (CF) pe suprafața smalțului, ionul de F pătrunde în profunzimea lui prin spațiile interprismatice. Micșorarea porozității smalțului reduce difuziunea și încorporarea F în smalț [189]. În studii clinice s-a stabilit că încorporarea acestui element în smalțul dinților tineri este favorizată de concentrația mare a ionilor de carbonat (CO_3^{2-}), care pot fi ușor substituiți de ionii de F. La un dinte permanent tânăr concentrația F este mai mare în stratul extern al smalțului și mai redusă în cele subiacente. Nivelul F în zona internă a smalțului reflectă cantitățile acestui element ingerate în cursul amelogenezei (fluoremia subiectului), iar concentrația lui în stratul extern al smalțului nivelul F din mediul bucal [187].

Utilizarea pastelor de dinți fluorate în decursul ultimilor decenii a fost „piatra de temelie” în prevenirea cariei dentare, în țările industrializate afecțiunea reducându-se cu 24% [184]. Periajul cu paste de dinți cu concentrația fluorurilor de 1000-1500 ppm a redus frecvența CD cu 23%, comparativ cu placebo, iar indicele de reducere a cariei a crescut cu până la 36% după utilizarea pastelor care conțin 2500 ppm F. În urma periajului dentar cu paste care conțin sub 1000 ppm F nu a fost observată nici o diferență semnificativă comparativ cu placebo [187].

Studiile clinice au stabilit scăderea indicelui COAS cu 28% în urma aplicării gelurilor fluorate la copiii de vârstă școlară. Unele studii au comparat efectul carioprotector al lacului fluorat (Duraphat) cu alte vehicule de F: soluția de NaF de 2%, gelul acidulat fluorofosfat de 1,23% (AFF) și placebo. Observațiile clinice efectuate timp de 2,5 ani au relevat reducerea intensității CD cu 74% în urma aplicării topice a lacului fluorat, spre deosebire de reducerea cariei cu 37% după utilizarea gelului AFF și cu 28% după aplicarea soluției de NaF [188].

Conform datelor obținute de Ten Cate J.M., 2013 [184], utilizarea simultană a pastelor fluorate la periajul zilnic și aplicările topice ale gelurilor fluorate este mai eficientă în prevenirea cariei decât folosirea separată a acestora. Cercetările efectuate de mai mulți autori au arătat că periajul dentar cu paste fluorate majorează rezistența acidă a smalțului cu 16%, aplicările topice ale gelului fluorat – cu 28%, iar utilizarea lor concomitentă – cu 39% [189].

Publicațiile recente relevă necesitatea aplicării fluorurilor cu concentrații mai mari de 1500 ppm la persoanele cu risc carios ridicat. Astfel, la adolescenți s-a obținut un efect cariopreventiv superior al periajului dentar cu o pastă de dinți care conține 5000 ppm F, comparativ cu utilizarea pastei de dinți cu 1450 ppm F [187]. În cadrul studiilor clinice s-a demonstrat eficacitatea sporită a aplicării topice a lacului cu concentrație mare de CF la persoanele cu risc carios mare, deși opiniile autorilor cu

referire la eficiența cariopreventivă a acestui vehicul sau remineralizarea leziunilor noncavitare sunt împărțite [189, 190].

Weyant R.J., 2013, a evaluat eficiența diferitor vehicule fluorate în prevenirea CD la copii cu vârstele cuprinse între 7 și 14 ani prin estimarea indicelui COAS la debutul studiului și după o perioadă de 3 ani. Reducerea maximă a indicelui COAS în raport cu placebo s-a observat la copiii care au beneficiat de aplicații topice ale lacurilor cu fluoruri (factor de protecție puternic, $RP=0,24$), urmată de aplicații topice ale gelurilor fluorate ($RP=0,26$) și de clătiri orale cu ape de gură fluorizate ($RP=0,28$). Totodată, autorul nu a depistat diferențe semnificative între eficiența vehiculelor fluorate menționate. Eficiența mai redusă în prevenirea CD s-a estimat în urma periajului cu paste fluorate ($RP=0,47$) [186].

Marinho V. și coaut., 2004, au evaluat eficiența TTF în prevenirea CD la copii. Rezultatele studiului au arătat că utilizarea suplimentară a TTF cu ape de gură, geluri și lacuri care conțin fluoruri reduce intensitatea CD în medie cu 10%, în comparație cu periajul dentar cu paste fluorate. Cea mai mare eficiență (factor de protecție: $RP=0,37$, $I\hat{I}$ 95% (0,18, 0,24)) în prevenirea CD a fost estimată în urma periajului dentar cu paste ce conțin CF și aplicării lacurilor fluorate. Autorii recomandă aplicarea TTF suplimentar la periajul dentar cu paste fluorate la copiii cu risc carios crescut [190].

Analizând rezultatele utilizării diverselor preparate pentru fluorare topică la copii s-a constatat că captarea F are loc în cea mai mare măsură după primele aplicări ale fluorurilor, apoi viteza de depozitare a lui în smalț descrește și, în final, nu se mai produce. Astfel, orice majorare a cantității de F încorporat în smalț este în contrapondere cu cedarea acestui ion din smalț. În cazul utilizării frecvente a preparatelor pentru TTF în concentrații reduse, F nu se mai încorporează după câteva săptămâni, iar la aplicarea fluorurilor concentrate procesul de încorporare a acestuia poate continua câțiva ani. Este constatat faptul că suprafețele hipomineralizate încorporează o cantitate mai mare de F, care nu este echivalentă cu cantitatea de F captată de smalțul adiacent neafectat [185].

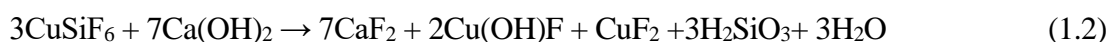
În pofida numeroaselor relatări ale efectului cariopreventiv al TTF, unii autori consideră aceste rezultate incerte, argumentul principal fiind dimensiunile mari ale globulelor de CaF_2 depozitate la suprafața smalțului. Conform opiniei expuse de Okuşko V., și coaut., 2015, moleculele mari nu numai că nu pot penetra suprafața smalțului, dar și împiedică eliminarea lichidului smalțiar (care are proprietăți mineralizante) timp de câteva zile. Conform opiniei autorilor, TTF nu are efect cariopreventiv, creând impedimente în mineralizarea smalțului [191].

Studiile au arătat că smalțul dentar poate fi penetrat de un șir de ioni și molecule, procesul fiind limitat de distanța dintre cristale. Conform studiilor unui număr impunător de autori, cristalele de hidroxiapatită sunt înconjurate de un strat hidratat de aproximativ 1 nm, iar distanța dintre cristale este de 2,5 nm. De regulă, razele diferitor ioni variază în limitele 0,15-0,18 nm, fapt care permite penetrarea

unui număr considerabil de cationi și anioni în smalț [192-194]. Astfel, cristalele de hidroxiapatită sunt dinamice, iar structura și proprietățile lor variază în funcție de compoziția stratului hidratat, care este determinată de compoziția mediului care-l înconjoară. Rata de penetrare a ionilor în cristale este determinată și de durata interacțiunii lor cu suprafața smalțului. Numeroase studii au demonstrat eficiența aplicării topice a CF în majorarea rezistenței smalțului dentar la atacul carios [195].

Conform teoriei elaborate de A. Knappvost, 2001, mineralizarea smalțului are loc atunci când saliva este suprasaturată cu ionii principali ce formează apatita: Ca^{2+} ; PO_4^{3-} ; OH^- ; F^- . Conform rezultatelor cercetărilor autorului, concentrația ionilor de Ca^{2+} și PO_4^{3-} în salivă este, de regulă, relativ constantă și se menține la un nivel suficient pentru a asigura procesul de remineralizare. Concentrația ionilor OH^- se poate reduce de 1000 ori, de exemplu la un pH 4 în zona interdentală. Procesele de remineralizare-demineralizare sunt reglate de ionii OH^- , a căror insuficiență poate fi compensată prin aportul F^- , care sunt structural analogi [196].

Knappvost A, 2001, a elaborat preparatul pentru fluorizarea profundă (FP) a smalțului numit lichid smalț-ermetizant. Grație dimensiunilor foarte reduse, moleculele din componența preparatului care conține nanofluoruri penetrează rapid microfisurile și defectele din smalț. În urma aplicării succesive a lichidului care conține silicat de fluorură de magneziu slab acidulat și ioni de cupru, și a suspensiei de hidroxid de calciu înalt dispersat, se produce o reacție chimică dintre aceste două componente nu doar la suprafața, dar și în straturile profunde ale smalțului [197]. Ca rezultat al acestei reacții se formează un compus fluoro-silicat, care se descompune spontan cu formarea cristalelor de fluorură de calciu (CaF_2), magneziu (MgF_2), hidroxifluorură de cupru ($\text{Cu}(\text{OH})\text{F}$) și acid silicic.



Acidul silicic format este un compus extrem de instabil și imediat se condensează, transformându-se într-un gel:



În cele din urma se formează o substanță alcalină gelificată cu incluziuni de microcristale de CaF_2 , MgF_2 și CuF_2 [196-198].

Prin metoda de radiointerferență a fost determinată dimensiunea microcristalelor, care constituie circa 50 Å, fiind redusă considerabil comparativ cu cristalele de CaF_2 , care se formează în urma reacției cu hidroxiapatita a altor CF utilizați în prezent (NaF , AFF , SnF_2 ș.a.). Dimensiunea redusă a microcristalelor de CaF_2 este criteriul esențial care definește proprietățile superioare de remineralizare ale nanofluorurilor. Solubilitatea nanocristalelor formate în urma fluorizării profunde a smalțului, în special de fluorură de magneziu, depășește aproximativ de 10 ori solubilitatea globulelor

de CaF₂ convenționale. Datorită acestui fapt, concentrația F la suprafața smalțului se majorează de 10 ori, constituind în medie 100 mg/l, remineralizarea smalțului fiind de 100 de ori mai accelerată. Astfel, nanofluorurile persistă în interiorul microfisurilor și porilor smalțului timp de 0,5-2 ani, eliberând treptat F. Cercetările efectuate în condiții *in vitro* au arătat că concentrația F la suprafața smalțului după fluorizarea profundă s-a majorat de 2,5-3 ori [197, 198].

Așadar, efectul preventiv al preparatelor de FP se datorează concentrației sporite de F la interfața salivă/smalț. În decursul ultimelor decenii s-a constatat că acesta nu este singurul mecanism de acțiune carioprotectoare a preparatelor elaborate de profesorul A. Knappvost. Studiile autorului au demonstrat în mod convingător că și ionii bivalenți de Cu sunt implicați în atașarea cristalelor de hidroxiapatită la fibrele de cheratină și colagen. Prezența ionilor de Cu asigură nu doar sporirea efectului de remineralizare a smalțului, dar contribuie și la distrugerea microorganismelor din biofilm, prevenind colonizarea suprafeței dintelui cu bacterii cariogene [196-199].

Pe lângă efectul cariopreventiv, demonstrat în numeroase studii efectuate în condiții *in vitro*, experimentale și clinice, una dintre consecințele aplicării pe scară largă și îndelungată a preparatelor F este riscul de dezvoltare a rezistenței microbiene. Tulpini rezistente la CF au fost depistate în cadrul studiilor clinice, fiind colectate de la pacienți cu xerostomie tratați cu geluri care conțin NaF în concentrație ridicată [200]. Pentru a explica mecanismul de rezistență al microorganismelor la F, cercetătorii au selectat în condiții de laborator tulpini rezistente crescute în prezența fluorurilor în concentrație de 400-600 ppm F. Până în prezent au fost selectate mai multe tulpini de streptococi rezistenți la acțiunea F: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* și *Streptococcus salivarius* [201]. Au fost depistate diferențe fenotipice de creștere, aderență și activitate metabolică între tulpinile rezistente la CF în comparație cu cele sensibile la acțiunea acestora. Cu toate acestea, opiniile dacă aceste diferențe fenotipice au fost cauzate de o rezistență genotipică stabilă sau de o adaptare temporară a bacteriilor sunt controversate. Dovezile în favoarea primei ipoteze susțin că rezistența la fluoruri ar putea fi dezvoltată după cultivarea microorganismelor pe medii de creștere fără adaos de F. După 20-30 de generații sau după 500 de generații [202], tulpinile sensibile ar putea deveni rezistente la CF în urma transferării ADN-ului genomic, izolat din tulpinile rezistente la fluoruri. Zhu L. și colab., 2012, au supoziționat că rezistență ridicată la acțiunea CF ar putea fi provocată de efectul cumulativ al mutațiilor genei *fabM* care reglează sinteza acizilor grași mononesaturați [203].

Varietatea mare a preparatelor fluorurate, care includ diverși compuși ai F în concentrații diferite, oferă oportunități pentru managementul terapeutic al afecțiunilor dentare, inclusiv prevenirea CD, controlul cariilor incipiente, agresive, hipersensibilității dentinei și reducerea ratei de eroziune dentară. Deși majoritatea copiilor cu diferite categorii de dizabilități prezintă risc carios crescut sau extrem, un

număr foarte mic de lucrări estimează eficiența TTF în prevenirea cariei dentare. Astfel, în cele 386 de studii accesibile în baza de date online PubMed cu referire la sănătatea orală a copiilor cu dizabilități efectuate în 72 de țări, majoritatea sunt consacrate evaluării statutului dentar și necesității în asistență stomatologică, eficienței tratamentelor dentare și recomandărilor de igienizare a cavității orale. Impedimentele în realizarea studiilor clinice sunt: anxietatea și lipsa de cooperare din partea copiilor, dificultatea comunicării, examinării și estimării indicatorilor necesari precum și a colectării probelor biologice, care sunt foarte anevoioase și necesită mult timp din partea practicianului. Nu pot fi neglijate nici capacitatea limitată sau incapacitatea copiilor de igienizare a cavității orale, dificultățile de aplicare a unor vehicule fluorate și riscul sporit de ingerare a compușilor F [36, 37, 49, 56-59].

În urma prelucrării informației, în baza de date PubMed, au fost selectate publicațiile consacrate studiului eficienței TTF în prevenirea CD la copiii cu dizabilități. Doar în 14 studii sunt relatate rezultate statistice comparabile (reducerea indicelui de intensitate – RC sau raportul probabilității – RP) ale efectului cariopreventiv al TTF la copiii cu diferite categorii de dizabilități. Astfel, Liu Z. și coaut., 2014, au stabilit eficiența redusă a periajului dentar cu paste fluorate în prevenirea CD la copiii cu dizabilități intelectuale (RP=0,82) [59]. Cel mai mare efect carioprotector a fost raportat de Ibricevic H. și coaut., 2005, în urma aplicărilor topice ale lacurilor fluorate de 2 ori pe an copiilor cu nevoi speciale. Autorii au constatat reducerea indicelui de intensitate a CD cu 27% comparativ cu placebo [55].

Alte metode de majorare a acidorezistenței smalțului dentar, în urma iradierii laser sau LED în diapazonul de lungimi de undă roșii/infraroșii, se bazează pe acțiunea fotonilor asupra rețelei cristaline a acestuia. Astfel, fluxul de fotoni, generați de sursa de iradiere laser/LED, activează matricea proteică a țesuturilor dure dentare și contribuie la accelerarea proceselor de schimb ionic și de difuziune în smalț [204]. Conform datelor expuse de Прохончуков А., 2003, Бебеликов А., 2009, laserul în spectrul roșu are o pătrundere intratisulară de 2-3 cm, după care intensitatea și eficiența terapeutică scad [204, 205]. Cercetările efectuate de Anderson A. și coaut., 2002, Esteves-Oliveira M. și coaut., 2009, au arătat că iradierea cu raze roșii/infraroșii exercită o acțiune de activare a structurilor moleculare proteice, duce la modificarea conformației proteinelor matricei smalțului, fapt care intensifică procesele metabolice și de difuziune, inclusiv contribuie la o mai bună penetrare a F^- în profunzimea smalțului dentar și astfel se majorează acidorezistența acestuia [206, 207]. Acțiunea iradierii laser/LED asupra pulpei dintelui se manifestă prin stimularea funcției secretorii a odontoblastelor și a microcirculației, fapt care în ultimă instanță intensifică procesele metabolice în țesuturile dentare [208].

Așadar, pentru sporirea eficienței măsurilor cariopreventive ar fi necesară aplicarea substanțelor care, eventual, ar fi capabile să pătrundă profund în țesuturile dure dentare prin

formațiunile structurale ale smalțului, exercitând astfel efectele lor terapeutice. Întrucât proprietățile fizico-chimice ale preparatelor existente permit interacționarea doar cu stratul superficial al smalțului, iradierea cu laser/LED și aplicarea simultană a nanofluorurilor ar putea fi o soluție optimă pentru accelerarea proceselor metabolice din țesuturile dure ale dintelui, fapt deosebit de important pentru persoanele cu risc cariogen sporit.

Cercetările recente demonstrează cu certitudine interdependența dintre starea sănătății întregului organism și sănătatea orală. Caria dentară face parte din afecțiunile complexe, provocate de manifestarea combinată a mai multor gene, factorilor infecțioși, de mediu și comportamente cu risc. Experiența clinică îndelungată denotă că doar aplicarea locală a măsurilor profilactice nu este suficient de eficientă în prevenirea acestei afecțiuni la pacienții cu risc carios mare sau extrem.

În complexul de măsuri cariopreventive, administrarea complexelor de vitamine și bioelemente minerale pe cale orală este o alternativă a metodelor de fluorare sistemică. Vitaminele dețin un rol important în menținerea proceselor metabolice în organism, inclusiv a metabolismului osos, fiind demonstrată corelația dintre insuficiența acestor substanțe și frecvența sporită a CD la copii. Unii cercetători acordă vitaminelor o importanță foarte mare în prevenirea cariei dentare, în timp ce alții neagă efectul lor preventiv. Conform opiniei expuse de Okuşko V., și coaut., 2015 [191], programul de prevenire a CD bazat pe administrarea acidului ascorbic a asigurat majorarea rezistenței smalțului dentar la acțiunea agenților cariogeni, contribuind la reducerea frecvenței acestei afecțiuni la copiii de 12 ani cu 13%. Acest efect se datorează faptului că vitamina C este implicată în sinteza colagenului și facilitează asimilarea Ca. Федоров Ю. și Соболева Т., 2007, afirmă că pentru asimilarea Ca nu este suficientă doar administrarea acidului ascorbic, fiind necesară administrarea pe cale orală a complexelor de vitamine (A, grupei B, C, D, E și K) și a microelementelor care stimulează osteogeneza și sunt implicate în metabolismul Pi și Ca [209]. După datele mai multor autori, administrarea complexelor de vitamine și microelemente a dus la reducerea ratei CD de 2-2,5 ori [210-212]. Ulterior s-a stabilit că pentru asimilarea și fixarea Ca este nevoie de aportul vitaminelor D₃, B₆, C, K₁ și biomineralelor Mg, Zn, Si [211].

Adrian S., 2015, menționează faptul că luând în considerare etiologia multifactorială a CD și caracterului ei dinamic, managementul clinico-terapeutic tinde să devină foarte complex, cu o multitudine de variabile, adevărate provocări în predicția, prevenția și luarea deciziilor terapeutice în diferite momente ale vieții individului [19].

Organizația Națiunilor Unite, OMS și Organizația Internațională a Muncii au elaborat cadrul european de politici pentru susținerea acțiunilor și abordărilor noi vizând îmbunătățirea stării de sănătate și sporirea nivelului de bunăstare în interesul națiunilor din întreaga lume - Strategia „Sănătate

2020“ [22]. Federația Mondială Dentară (engl. *World Dental Federation – FDI*) în baza acestei politici a propus Inițiativa Globală de Combatere a Cariei Dentare (engl. *FDI Global Caries Initiative*) având ca scop îmbunătățirea sănătății orale prin punerea în aplicare a unei noi paradigme pentru managementul CD, a consecințelor ei, bazate pe cunoașterea procesului patologic și a metodelor cariopreventive, astfel încât să fie asigurat un statut oral optim, o „stare de bine” pentru toți pacienții și, prin urmare, îmbunătățirea stării de sănătate generală și bunăstarea tuturor popoarelor până în 2020 [23, 24].

Prin declarația *Alianței pentru un Viitor Fără Carii*, experții din țările Europei Centrale și de Est au solicitat „inițierea unei acțiuni de colaborare la nivel global pentru a determina abordarea de către liderii și factorii decizionali ai comunității înțelegerea importanței bolii carioase ca o problemă actuală de sănătate, recunoașterea faptului că această afecțiune poate fi prevenită, iar la etapa incipientă evoluția ei poate fi stopată, precum și a necesității elaborării programelor ample, complexe pentru prevenirea și combaterea cariei dentare“ în această regiune [25, 213].

Actualmente se modifică paradigma terapeutică în specialitate, esența căreia constă în „schimbarea focalizării de la tratamentul operativ/restaurativ spre controlul factorilor etiologici ai cariei dentare“. Accentul se pune pe „o strategie neinvazivă, bazată pe dovezi științifice, care are ca obiective: oprirea în evoluție și remineralizarea leziunilor incipiente, restaurarea minim invazivă a leziunilor cavitare (avansate) și repararea restaurărilor existente“. Conform principiului, care guvernează sistemul de management al acestei afecțiuni, strategiile trebuie să includă: evaluarea riscului cariogen individual și statutului fiecărei leziuni, diagnosticul CD, selectarea opțiunilor terapeutice și monitorizarea. Opțiunile de tratament includ mijloacele preventiv/terapeutice non-invazive care au în vedere resetarea strategică a mediului ecologic oral: schimbarea climatului comunitar al biofilmului bacterian prin acțiuni mecanice, chimice și biologice, modificarea tiparului nutrițional, susținerea fenomenelor de remineralizare, aplicarea mijloacelor care urmăresc scăderea permeabilității smalțului cariat, sigilanților și infiltrarea leziunii carioase cu rășini și mijloace operativ/restaurative minim invazive [19, 21, 213].

Din punct de vedere istoric, managementul cariei dentare s-a sprijinit pe abordarea chirurgical/restaurativă care poate duce la mai multe proceduri de înlocuire a restaurărilor de-a lungul vieții, la restaurări din ce în ce mai mari, la proceduri tot mai invazive în timp [19]. O analiză statistică recentă a OMS arată că numărul dinților cariați, obturați sau extrași, în rândul copiilor de 12 ani se ridică la 200335000 [213].

Platforma pentru o Sănătate Orală mai Bună în Europa în anul 2012 a relatat că tratamentul afecțiunilor cavității orale este o adevărată povară, din punct de vedere economic, pentru tratamentul

stomatologic al populației în țările UE cheltuindu-se în 2012 aproximativ 79 miliarde de euro [214]. S-a estimat că 71% din toate tratamentele restaurative s-au realizat pe dinți anteriori, cauza predominantă fiind leziunile recurente. Acest aspect demonstrează că deși leziunea carioasă a fost reparată, procesul carios nu a fost pe deplin tratat deoarece cauza actuală și factorii de risc nu au fost rezolvați în mod adecvat. Adrian S., 2015, accentuează faptul că „tratamentul restaurator nu reprezintă nici începutul și nici sfârșitul strategiei managementului bolii carioase. Modelul medical modern al CD s-a impus grație abordării leziunii carioase ca o boală infecțioasă pluricauzală și nu ca o simplă leziune odontală. El cuprinde ca măsuri profilactice dispensarizarea, sigilarea fisurilor, aplicațiile topice ale preparatelor fluorate, etc., iar din punct de vedere curativo-terapeutic, restaurarea conservativă a leziunii cavitare prin obturații de durată sau incrustații“ [19].

1.4. Concluzii la capitolul 1

1. Dizabilitatea reprezintă o problemă medicală și socială, iar copiii, care suferă de deficiențe accentuate și severe, au nevoie de îngrijire medicală de specialitate pe termen lung, în unele cazuri pe tot parcursul vieții. Potrivit estimărilor, la nivel global persoanele cu dizabilitate actualmente reprezintă circa 15% din populația lumii [1-3, 8, 9 11, 13, 30-34]. 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].

2. Pentru o mai bună integrare în societate și asigurarea accesului la serviciile sociale și medico-sanitare este necesară cunoașterea detaliată a aspectelor medico-sociale și de drept ale persoanelor cu dizabilități și sunt indispensabile eforturile comune ale guvernării și ale societății în întregime pentru creșterea accesului și îmbunătățirea calității asistenței medicale și sociale acordate persoanelor cu deficiențe psihosomatice [77, 81], inclusiv stomatologice [83].

3. Conform rezultatelor cercetărilor efectuate în mai multe țări, indicele de frecvență a cariei dentare la copiii cu nevoi speciale variază semnificativ, de la 20,2% până la 94,7% [26-59], la copiii cu patologie severă a SNC fiind estimate cele mai ridicate valori ale acestui indice și un risc carios mare sau extrem. În R. Moldova nu au fost întreprinse studii ample ale morbidității prin CD și de evaluare a impactului complexului de factori de risc carios la copii în funcție de tipul și severitatea dizabilităților. Prin urmare, sunt necesare studii epidemiologice care ar oferi informații despre starea de sănătate orală și factorii de risc din colectivitatea cercetată în vederea stabilirii priorităților în planificarea asistenței stomatologice și implementarea măsurilor preventive.

4. Extinderea în timp a perioadei de formare a organului dentar sporește probabilitatea acțiunii asupra lui a unor factori patologici și de risc variați (ereditari, congenitali și dobândiți) care influențează starea de sănătate orală a copiilor [27, 37, 39, 42, 43, 45, 49]. Întrucât un număr limitat de studii a

elucidat influența complexă a tuturor factorilor care duc la o evoluție agresivă a procesului carios, evaluarea individuală și complexă a riscului carios va asigura eficiența înaltă a măsurilor preventive specifice, personalizate, țintite pe factorii determinanți și, implicit, pe fiecare grup de risc cariogen.

5. Deși mai mulți autori au semnalat creșterea gradului de afectare prin CD și a cazurilor de hipomineralizare a smalțului la copiii cu maladii ale SNC provocate de hipoxie perinatală [37, 49, 86, 91], rolul tulburărilor metabolismului fosfocalcic și sistemului imunitar [123, 130-133, 135, 136, 147] în declanșarea cariei dentare la copiii cu dizabilități psihosomatice nu a fost suficient studiat. Stabilirea interconexiunilor patogene între hipoxia cronică, dereglarea metabolismului fosfocalcic, tulburarea sistemului imunitar și gradul de afectare prin CD la copiii cu maladii severe ale sistemului nervos central va permite selectarea și aplicarea unor noi strategii de prevenire și tratament a procesului carios.

6. În pofida faptului că copiii cu diferite categorii de dizabilități prezintă un risc carios mare sau extrem [37, 39, 45, 49], un număr foarte mic de lucrări estimează eficiența diferitor metode de prevenire a cariei dentare. Majoritatea studiilor sunt consacrate eficienței tratamentelor dentare [34, 35, 49, 51, 52], recomandărilor de igienizare a cavității orale și aplicare topică a preparatelor fluorate [37, 49, 52-55]. Deși actualmente la copiii cu dizabilități și risc carios mare se implementează programe de prevenire a cariei dentare, eficiența acestora nu atinge nivelul scontat, ele nefiind suficient adaptate particularităților de comportament al copiilor cu dizabilități psihosomatice și de evoluție a procesului carios, fiind înregistrate și unele complicații sau efecte adverse [27, 30, 37, 49, 55].

7. Modelul medical de tratament în CD s-a dezvoltat grație elaborării teoriei ecologice a biofilmului dentar precum și identificării factorilor de risc, obiectivul principal al acestuia fiind „tratamentul etiologic, de control și eliminare a tuturor factorilor cu implicare clinică în inducerea unui mediu oral favorabil declanșării bolii carioase” [19]. Preparatele chimice utilizate pentru prevenirea invaziei biofilmelor bacteriene influențează ecosistemul cavității orale și tractului digestiv, dezvoltă rezistența bacteriană sau produc alte efecte adverse, fapt care impulsionează elaborarea unor terapii antibacteriene alternative, inclusiv terapia fotodinamică antimicrobiană.

8. Odată cu progresul științei, CD nu mai este considerată un proces distructiv ireversibil, în anumite situații clar definite acesta fiind reversibil. Datorită acestui fapt, măsurile cariopreventive dobândesc tot mai mult teren. Prin urmare, orientarea în primul rând spre prevenire și nu spre tratament necesită eficientizarea metodelor de prevenție primară și secundară, axate pe evaluarea riscului individual și adresate indivizilor sau populațiilor în funcție de riscul cariogen.

9. Deși există numeroase programe de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități și risc carios mare, majoritatea includ igienizarea cavității orale, utilizarea antisepticelor și aplicații topice ale preparatelor fluorate, eficiența lor nu atinge nivelul scontat, fiind înregistrate și unele complicații. De

aceea este necesar de a elabora noi viziuni teoretice și practice, care ar crește eficiența îngrijirilor cariopreventive și ar contribui la îmbunătățirea calității vieții copiilor cu dizabilități.

Rezumând datele din literatura de specialitate, conturăm scopul lucrării: studierea 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. Studierea 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.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală și etapele cercetării

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 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. 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 la copiii cu diferite categorii de dizabilități și cei convențional sănătoși.
- 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.

Pentru elaborarea metodelor noi de prevenire a cariei dentare 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 urmărit evaluarea acțiunii metodelor preventive propuse (terapia fotodinamică antimicrobiană, TFDA) asupra tulpinilor de streptococi izolați din biofilmul dentar al copiilor cu capacitate cariogenă sporită.
- IV. Studiul experimental pe animalele de laborator a inclus modelarea experimentală a CD și evaluarea eficienței metodelor exogene de prevenire a acesteia.
- V. Studiul clinic (etapa de pretestare) a fost realizat pentru evaluarea în condiții clinice a efectului TFDA asupra biofilmului dentar cu capacitate cariogenă sporită la copiii convențional sănătoși.
- VI. Studiul clinic controlat a urmărit aprecierea eficienței unei metode noi de prevenire a CD la copiii cu dizabilități.

2.2. Protocoalele și designul studiului

Protocolul studiului descriptiv populațional. Acest compartiment al studiului a fost efectuat pentru descrierea gradului de afectare prin CD și impactului acestei afecțiuni asupra calității vieții copiilor în funcție de vârstă, gen, severitatea și tipurile de dizabilitate ș.a. Studiul s-a efectuat în perioada anilor 2011-2013, în cadrul „Programului de sănătate orală la copii cu dizabilități și cerințe educative speciale” aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 443 din 15.05.12 [215] (Anexa 8), 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. Pentru controlul medical au fost invitați 4997 de copiii, dintre care au rămas în cercetare 4673

(6,4% dintre părinți sau reprezentanții legali nu au dat acordul pentru participarea copiilor în studiu). Colectarea datelor s-a efectuat pe întreg teritoriul țării, în mediul urban și rural, fiind examinați clinic copiii cu vârste cuprinse între 1-18 ani conform fișei de examinare elaborată în debutul studiului (Anexa 1).

Pentru evidențierea particularităților evoluției CD la copiii cu dizabilități în raport cu semenii lor sănătoși au fost formate două loturi:

Lotul de cercetare L_1 a inclus 2315 ($49,54 \pm 0,73\%$) de copii cu diferite categorii de dizabilități.

Lotul martor L_0 a inclus 2358 ($50,46 \pm 0,73\%$) de copii convențional sănătoși.

Loturile de copii L_1 și L_0 au fost identice după structură.

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.

Descrierea socio-demografică a loturilor în studiul descriptiv populațional. Toți subiecții luați în observație sunt nativi și rezidenți în Republica Moldova. Rezultatele analizei statistice denotă repartiția proporțională a copiilor cu vârsta cuprinsă între 7-10, 11-14 și 15-18 ani, diferențele între loturile L_1 și L_0 fiind ne semnificative ($p > 0,05$).

Tabelul 2.1. Repartiția copiilor incluși în studiu după vârstă

Grup de vârstă (ani)	Lotul L_1 ($n_1=2315$)		Lotul L_0 ($n_0=2358$)		p
	abs.	P \pm ES (%)	abs.	P \pm ES (%)	
1-3	180	7,78 \pm 0,56	182	7,72 \pm 0,55	>0,05
4-6	142	6,13 \pm 0,499	148	6,28 \pm 0,49	>0,05
7-10	634	27,39 \pm 0,93	657	27,86 \pm 0,92	>0,05
11-14	676	29,20 \pm 0,95	681	28,88 \pm 0,93	>0,05
15-18	683	29,50 \pm 0,95	690	29,26 \pm 0,94	>0,05
Total	2315	100,0 \pm 0,00	2358	100,0 \pm 0,00	>0,05

Reducerea numărului de copii de vârstă ante-preșcolară (1-3 ani) și preșcolară (4-6 ani) în lotul L_1 se explică prin scăderea în ultimii ani a numărului de copii recunoscuți cu dizabilități primare și aflați sub supraveghere în instituțiile medico-sanitare (Tabelul 2.1).

Din numărul total de copii examinați, în ambele loturi au prevalat numeric băieții – 59,40 \pm 1,02% în L_1 și 57,38 \pm 1,018% în L_0 , comparativ cu fetele – 40,60 \pm 1,02% și 42,62 \pm 1,02%, prevalența cazurilor de dizabilitate fiind mai mare la băieți, comparativ cu fetele.

Conform mediului de reședință, majoritatea copiilor din lotul de cercetare (76,76 \pm 0,88%) și 68,15 \pm 0,96% din cel martor provin din mediul rural, $p > 0,05$, iar din cel urban – 23,24 \pm 0,88% din L_1 și 31,85 \pm 0,96% din L_0 , $p > 0,05$ (Figura 2.1).

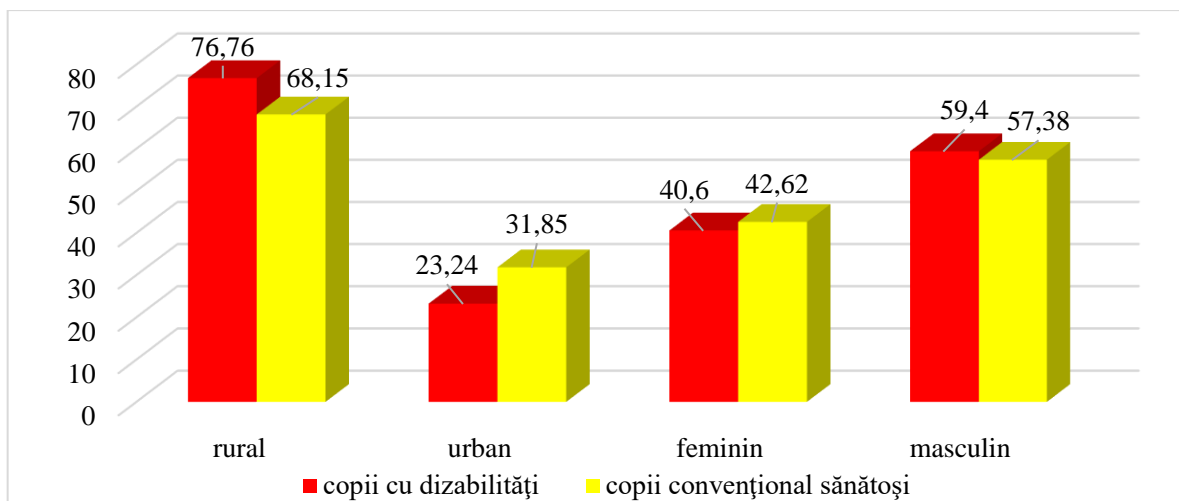


Fig. 2.1. Repartiția copiilor incluși în studiu în funcție de gen și mediul de reședință (%)

Copiii din ambele loturi locuiesc 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 provin 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 nefavorabilă.

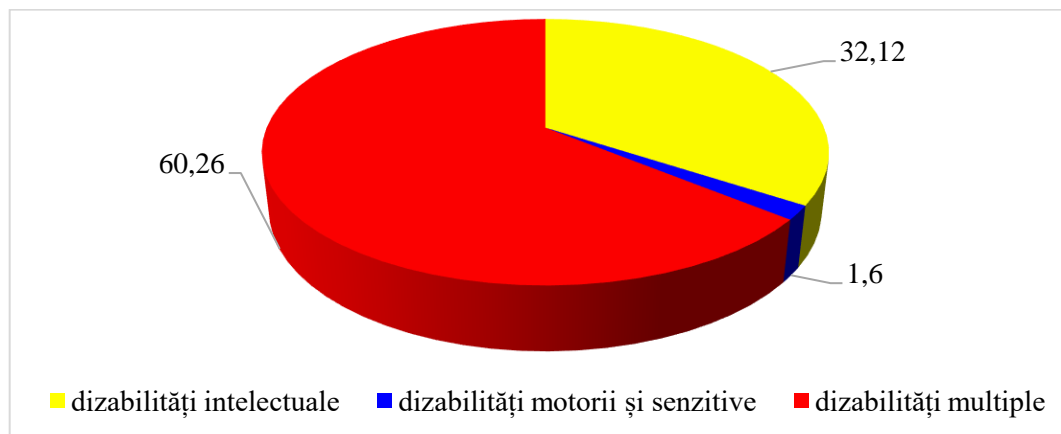


Fig. 2.2. Categoriile de dizabilitate al copiilor din lotul de cercetare L_1 (%)

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) [6]. 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 $60,26 \pm 1,02\%$ (Figura 2.2).

Rezultatele evaluării severității dizabilității sunt prezentate în tabelul 2.2. 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 ghidarea de către persoanele care-i îngrijesc în igienizarea cavității orale.

Tabelul 2.2. Repartiția copiilor incluși în studiu în funcție de gradul de severitate al dizabilităților

Gradul de severitate al dizabilităților	Lotul de cercetare, L ₁ =2315							
	feminin		masculin		t	p	Total	
	abs.	P±ES(%)	abs.	P±ES(%)			abs.	P±ES(%)
sever	823	35,55±0,99	1208	52,18±1,04	11,5654	<0,001	2031	87,73±0,68
accentuat	112	4,84±0,45	150	6,48±0,51	2,4161	<0,05	262	11,32±0,66
moderat	11	0,48±0,14	11	0,48±0,14	0,0000	>0,05	22	0,95±0,20
Total	946	40,86±1,02	1369	59,14±1,02	12,6516	<0,001	2315	100,0±0,00

Protocolul studiului caz-martor. Pentru determinarea numărului necesar de respondenți a fost utilizată următoarea formulă:

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

unde:

P₀ – proporția expușilor din populația generală.

Conform diferitor surse bibliografice [26-59], proporția copiilor cu diferite categorii de dizabilități afectați de CD variază semnificativ, între 20,2% și 94,7%. Deoarece în R. Moldova nu a fost studiat gradul de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități, pentru calcule a fost luată valoarea minimă pentru a obține lotul cu mai mulți respondenți (P₀=0,2).

P₁ = proporția copiilor cu CD în lotul de cercetare.

$$P_1 = P_0 \times RP / 1 + P_0 \times (RP - 1), \quad (2.2)$$

unde: RP – este egal cu 2, atunci P₁ = 0,33;

$$P = (0,675 + 0,806) : 2 = 0,7405$$

Z_α – valoarea tabelară. Când „α” – pragul de semnificație este de 99,0% și comparația bilaterală, atunci coeficientul Z_α = 2,58;

Z_β – valoarea tabelară. Când „β” – puterea statistică a comparației este de 99,0%, atunci coeficientul Z_β = 2,33

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite q = 1/(1-f), f=10,0% (0,1).

Introducând datele în formulă 2.1 am obținut: n=617. Astfel, din 4673 de copii examinați în cadrul studiului descriptiv populațional, în cercetarea dată au fost incluși 650 de copii cu diferite categorii de dizabilități. Pe durata perioadei de supraveghere au părăsit studiul 14 copii cu dizabilități care au fost integrați în familiile biologice. Astfel, în studiu au rămas 636 de copii cu dizabilități psihosomatice.

Pentru realizarea studiului au fost create 2 loturi a câte 636 de respondenți.

Lotul de cercetare L_1 – 636 de copii cu diferite categorii de dizabilități.

Lotul martor L_0 – 636 de copii convențional sănătoși.

Loturile L_1 și L_0 au fost identice după structură, raportul între ele fiind 1:1.

Criteriile de includere și excludere a subiecților în cercetare au fost identice cu cele elaborate pentru studiul descriptiv populațional. Colectarea datelor s-a efectuat prin aplicarea instrumentelor de evaluare complexă a riscului cariogen cu utilizarea *Software Cariogram* (Anexa 2.1). Interacțiunea factorilor cariogeni exo- și endogeni a fost studiată cu utilizarea metodelor clinice de cercetare (estimarea indicatorilor de morbiditate prin CD, aprecierea gradului de activitate a procesului carios), metodelor paraclinice de cercetare (studiul bacteriologic al biofilmului dentar, cel biochimic al serului sanguin și fluidului oral (FO), cercetarea morfologică a smalțului dentar) și de analiză statistică.

Descrierea loturilor în studiul caz-martor. Subiecții luați în observație sunt nativi și rezidenți în Republica Moldova. Rezultatele analizei statistice denotă că $50,95 \pm 1,98\%$ dintre copii sunt de vârstă școlară medie, $28,30 \pm 1,79\%$ de vârstă școlară primară și $20,75 \pm 1,61\%$ preșcolară. Repartiția copiilor pe grupe de vârstă corespunde perioadelor caracterizate de creșterea riscului carios [11, 226].

Din numărul total de copii examinați au prevalat numeric băieții – $55,35 \pm 1,97\%$, comparativ cu fetele – $44,65 \pm 1,97\%$, frecvența cazurilor de dizabilitate fiind mai mare la băieți. Copiii din ambele loturi locuiau în condiții similare, majoritatea fiind plasați în instituții rezidențiale, provenind din familii social-vulnerabile sau cu o stare materială nefavorabilă. Repartiția copiilor în loturi a fost identică după vârstă, gen și mediul de trai ($\chi^2=0,61$, $gl=4$, $p>0,05$).

Starea de sănătate a copiilor din lotul de cercetare (L_1) a fost evaluată de organele competente în baza Clasificării CIF-CT, 2007 [6]. Astfel, la toți copiii au fost stabilite deficiențe intelectuale ($100,0 \pm 0,0\%$), la $84,91 \pm 1,42\%$ din subiecți fiind asociate cu dizabilități senzitive și motorii. Majoritatea copiilor incluși în studiu ($70,13 \pm 1,82\%$) sufereau de dizabilități severe, erau ținuiți la pat și necesitau îngrijiri speciale. La $29,87 \pm 1,82\%$ dintre subiecți au fost stabilite dizabilități accentuate, acești copii nefiind capabili să se autodeservească și să efectueze de sine stătător igienizarea cavității orale. Retardare mintală profundă a fost stabilită la $39,62 \pm 1,94\%$ dintre copii, sever la $35,54 \pm 1,89\%$ și moderat la $24,84 \pm 1,71\%$. Cele mai frecvente maladii ale SNC au fost: retard mintal, paralizie cerebrală infantilă (PCI), sindromul Down, asociate la majoritatea copiilor cu epilepsie sau sindrom epileptic.

PCI a fost stabilită la $48,11 \pm 1,98\%$ dintre copii, cu forme spastice de PCI fiind diagnosticați $89,9 \pm 1,72\%$ dintre subiecți, cu PCI diskinetică $6,86 \pm 1,45\%$, cu PCI ataxică $2,26 \pm 0,85\%$ și cu PCI mixtă $0,98 \pm 0,52\%$. Epilepsia (sau sindromul epileptic) a fost stabilită la $64,15 \pm 1,9\%$ dintre subiecții luați în studiu, cei mai mulți prezentând crize generalizate tonico-clonice ($43,09 \pm 2,45\%$), parțiale complexe cu

generalizare secundară ($21,81 \pm 2,04\%$), parțiale simple motorii ($18,09 \pm 1,91\%$) sau parțiale complexe ($17,01 \pm 1,49\%$). La $64,15 \pm 1,9\%$ dintre copiii cu dizabilități au fost identificate și alte maladii asociate congenitale ale SNC (hidrocefalie, microcefalie, encefalopatie, sindromul epileptic, miopatie ș.a.). Majoritatea copiilor ($84,59 \pm 1,43\%$) sufereau de dizabilități asociate: motorii ($69,18 \pm 1,83\%$), auditive și de vorbire ($49,69 \pm 1,98\%$), vizuale ($47,8 \pm 1,98\%$). Sindromul Down a fost diagnosticat la $15,72 \pm 1,44\%$ dintre copii.

Protocolul studiului preclinic. Protocolul studiului in vitro. Cercetarea a fost efectuată în condiții *in vitro* în vederea evaluării acțiunii TFDA asupra streptococilor izolați din biofilmul dentar cu capacitate cariogenă sporită, prelevat de la 32 de copii cu dizabilități cu vârste cuprinse între 7 și 12 ani și risc carios mare sau extrem.

Criteriile de selectare a subiecților în studiu: vârsta 7- 12 ani, copiii cu dizabilități, 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. Timpul și concentrația agentului de fotosensibilizare (AF) necesară pentru a-l lega cu celulele microbiene s-a determinat prin aprecierea gradului de colorare a bacteriilor. În calitate de AF etalon a fost utilizată soluția de albastru de metilen ($1,0 \text{ g}/100 \text{ ml}$ apă distilată).

A fost testat efectul extractului autohton din struguri (Nr. de înreg. 13237, Anexa 1 la ordinul MS RM Nr. 357 din 11.09.08 [281]; numărul certificatului de înregistrare în Republica Moldova: 18633 din 28.12.2012) și propus de noi în calitate de AF. Extractul din struguri conține cantități importante de polifenoli, inclusiv resveratrol (stilben), catechine, flavonoide, flavonoli și antociani [156-160].

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 [218] a fost testată în calitate de catalizator al reacției fotodinamice [219]. S-a comparat efectul aplicării separate a AF studiată, catalizatorului și utilizarea simultană a pigmentilor cu catalizatorul (Tabelul 2.3). La examinarea microscopică cu obiectivul cu imersie s-a apreciat gradul de colorare a celulelor bacteriene și au fost acordate puncte de la 0 până la 5. Contabilizările au fost efectuate la microscopul optic cu mărire $\times 100$.

Tabelul 2.3. Modelul experimental de studiu a gradului de colorare a celulelor bacteriene *in vitro*

Lotul		Agentul de fotosensibilizare	Catalizator
L ₁ =30	control	-	-
L ₂ =30	experimental	soluția de albastru de metilen 1%	-
L ₃ =30	experimental	extractul din struguri	-
L ₄ =30	experimental	-	suspensie de dioxid de titan 1%
L ₅ =30	experimental	soluția de albastru de metilen 1%	suspensie de dioxid de titan 1%
L ₆ =30	experimental	extractul din struguri	suspensie de dioxid de titan 1%

După stabilirea timpului necesar pentru a lega agentul de fotosensibilizare cu celulele microbiene s-a studiat efectul TFDA asupra tulpinilor de streptococi din biofilmul dentar în condiții *in vitro*. În conformitate cu obiectivele de cercetare propuse a fost elaborat modelul experimental expus în tabelul 2.4.

Tabelul 2.4. Modelul experimental de iradiere optică a culturilor microbiene *in vitro*

Lotul	Agentul de fotosensibilizare	Catalizator	Iradiere LED 625-635 nm, 10 s
Loturile de control			
L ₀ =30	-	-	+
L ₁ =30	soluția de albastru de metilen 1%	-	-
L ₂ =30	extractul din struguri	-	-
Loturile experimentale			
L ₃ =30	soluția de albastru de metilen 1%	-	+
L ₄ =30	extractul din struguri	-	+
L ₅ =30	soluția de albastru de metilen 1%	suspensie de dioxid de titan 1%	+
L ₆ =30	extractul din struguri	suspensie de dioxid de titan 1%	+

Pe fiecare placă Petri au fost delimitate sectoare egale în care cu o micropipetă au fost aplicate câte o picătură de soluție cercetată, astfel ca cantitatea de pigment să fie identică pentru toate seriile de experimente, iar pentru comparație au fost lăsate sectoare netratate (Figura 2.3).

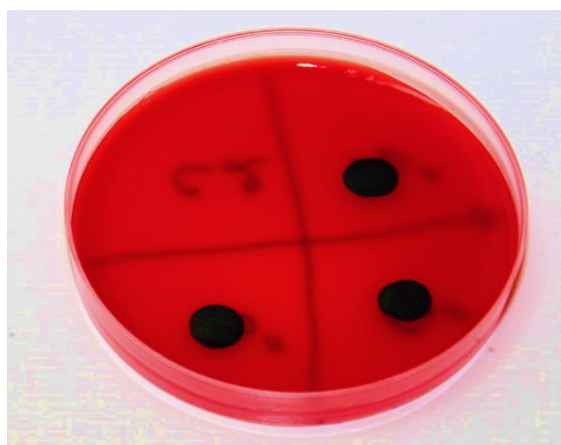


Fig. 2.3. Aplicarea agenților de fotosensibilizare Fig. 2.4. Iradiere cu LAD, emisia $\lambda = 625-635\text{nm}$

A fost studiată sensibilitatea tulpinilor microbiene la iradierea LED fără FS (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 *LAD* cu emisia $\lambda = 625$ - 635 nm și expoziția 10 s (Figura 2.4). Iradierea optică aplicată cu lungimea de undă menționată posedă caracteristici spectrale care determină un maxim de absorbție de către fotosensibilizatori (pigmenților de culoare albastră, violetă) și fotocatalizator și o densitate de putere suficientă pentru activarea compoziției. Distanță între sursa de iradiere LED și suprafața mediului nutritiv a fost standardizată.

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 și coeficientului de reducere (CR) a numărului de germeni în loturile experimentale comparativ cu lotul de control.

$$CR = \log_{10} C - \log_{10} E, \quad (2.3)$$

unde: $C = \log_{10}$ NTG/g în loturile de control, iar $E = \log_{10}$ NTG/g în loturile experimentale. Eficiența înaltă a TFDA în condiții *in vitro* a fost considerată în cazurile când $CR \geq 5,0$ [219].

Protocolul studiului experimental pe animalele de laborator. Modelarea experimentală a cariei dentare a fost efectuată pentru studierea oportunităților de aplicare clinică a mai multor metode noi de prevenire a CD și sporirea eficienței acestora. Studiul a fost efectuat pe un eșantion de 360 șobolani-albi (*Rata albicans*).

Necesitatea utilizării animalelor de laborator în prezentul studiu în favoarea altor metode alternative de cercetare (culturi celulare, simulare computerizată, cercetări clinice pe oameni) a fost fundamentată de următorii factori:

- modelarea și studierea evoluției CD în modul care este inaccesibil la pacienții umani, efectuarea manoperelor care eventual pot implica unele prejudicii ce nu ar fi considerate etice a fi produse pe om;
- evaluarea eficienței cariopreventive a dispozitivelor emițătoare de lumină laser IR și LED, a preparatelor autohtone noi și a efectelor lor asupra țesuturilor cavității orale, constatarea efectelor adverse sau complicațiilor posibile, necunoscute la momentul actual.

Fundamentarea alegerii speciei de animale necesare pentru experimente:

- structura țesuturilor dentare, etapele de formare a procesului carios și profunzimea de afectare a țesuturilor dentare la șobolani sunt similare cu evoluția CD la ființele umane [220, 221], fapt ce justifică utilizarea lor în modelarea experimentală a inducerii procesului carios și evaluarea eficienței diferitor metode de prevenire a acestei afecțiuni;
- costul redus, rata crescută de reproducere și manipularea simplă au influențat alegerea șobolanilor-albi (*Rata albicans*) pentru experimentele preconizate în prezentul studiu.

În conformitate cu obiectivele de cercetare propuse a fost elaborat modelul experimental care a inclus 4 serii de experimente (Tabelul 2.5).

Tabelul 2.5. Metodologia efectuării seriilor de experimente pe animale de laborator

Seria	Lotul	Numărul de animale	Modelarea cariei dentare	Metodologia efectuării experimentelor
I	L ₀	30	-	Lotul de control – rația alimentară standardă a vivariului
	L ₁	30	+	Lotul martor – administrarea dietei cariogene și infectarea cu tulpini cariogene (zilnic)
II	L ₂	30	+	Aplicarea topică a 0,1 ml suspensie de nanoparticule de dioxid de titan 1% – 1/săptămână
	L ₃	30	+	Aplicarea topică a 0,5 ml extract din struguri – 1/săptămână
	L ₄	30	+	Aplicarea topică a 0,1 ml soluție Biomineralizantă SnF ₂ 1,0% – 1/săptămână
	L ₅	30	+	Aplicarea topică a preparatului pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar – 1/săptămână
III	L ₆	30	+	Iradierea suprafețelor dentare cu lumină LED cu emisia $\lambda=625-635$ nm, 10 s – 1/săptămână
	L ₇	30	+	Iradierea suprafețelor dentare cu lumină LIR, $\lambda=850-980$ nm, 10 s – 1/săptămână
IV	L ₈	30	+	Efectuarea TFDA: agent de fotosensibilizare (AF) – 0,1 ml extract din struguri; sursă de lumină (SL) – emițător de lumină LED, cu emisia $\lambda=625-635$ nm, 10 s – 1/săptămână
	L ₉	30	+	Efectuarea TFDA (AF – 0,1 ml extract din struguri; SL – emițător de lumină LED, $\lambda=625-635$ nm, 10 s) simultan cu aplicarea topică a preparatului pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar – 1/săptămână
	L ₁₀	30	+	Efectuarea TFDA: AF– 0,1 ml soluție de albastru de metilen 1%, SL – emițător de lumină LED, $\lambda=625-635$ nm, 10 s – 1/săptămână
	L ₁₁	30	+	Efectuarea TFDA (AF – 0,1 ml soluția de albastru de metilen 1%; SL – emițător de lumină LED, $\lambda=625-635$ nm, 10 s) simultan cu aplicarea topică a preparatului pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar – 1/săptămână

În fiecare lot au fost incluși câte 30 de șobolani-albi, ceea ce constituie numărul minim necesar pentru a realiza obiectivele trasate și a obține rezultate statistic semnificative.

Seria I de experimente a inclus studiul pe 2 loturi de animale:

- Lotul de control L₀ – animalele au fost alimentate conform rației standard a vivariului.
- Lotul martor, L₁ – la animale 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 [222], suplimentate cu sol. zaharoză de 10% ad libitum [223]. 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 [222].

În *seria II de experimente* s-a modelat CD și s-a testat eficiența aplicării topice a următoarelor preparate:

- Lotul experimental L₂ – suspensia de nanoparticule de dioxid de titan 1% [218].
- Lotul experimental L₃ – extractul din semințe de struguri (produse vinicole din biomasa reziduală) [159, 160].
- Lotul experimental L₄ – soluția Biomineralizantă SnF₂ 1,0% (complexe ale SnF₃ cu baze Schiff, noi compuși CMD-8), elaborată de Gulea A. și coaut., 2009, în cadrul Institutului de Chimie al AȘM) [224].
- Lotul experimental L₅ – preparatul pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar care conține un complex de fluoruri [196, 197].

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:

- Lotul experimental L₆ – iradierea smalțului dentar cu lumină laser, $\lambda=850-980$ nm,
- Lotul experimental L₇ – iradierea smalțului dentar cu lumină LED, $\lambda=625-635$ nm.

Iradieră suprafețelor dentare a fost efectuată o dată pe săptămână timp de 10 s.

În *seria IV de experimente* s-a modelat CD și s-a testat eficiența terapiei fotodinamice antimicrobiene:

- Lotul experimental L₈ – efectuarea TFDA. În calitate de agent de fotosensibilizare a fost propus extractul din struguri, aplicat prin tamponament ușor timp de 5 min, după care suprafețele dentare au fost iradiate cu lumină (LED), cu emisia $\lambda=625-635$ nm timp de 10 s.
- Lotul experimental L₉ – efectuarea TFDA după metoda aplicată în L₈. În scopul majorării eficienței cariopreventive, simultan cu TFDA a fost aplicat topic preparatul pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar.
- Lotul experimental L₁₀ – efectuarea TFDA. În calitate de agent de fotosensibilizare etalon s-a aplicat soluția de albastru de metilen 1%. Iradierea smalțului s-a produs cu lumină LED în același regim.
- Lotul experimental L₁₁ – efectuarea TFDA după metoda aplicată în L₁₀, simultan a fost aplicat prin tamponament preparatul pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar.

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 în 1979 (citată de Decun M. și Bodnariu A., 2009) [225] și

exprimă preocupările savanților din toată lumea privind standardizarea studiilor pe animale care să contribuie la: *replacement* – înlocuirea experimentelor pe animale vertebrate prin teste biologice, atunci când acestea permit extrapolarea rezultatelor obținute la animalele vii; *reduction* – reducerea numărului animalelor utilizate în cercetare la strictul necesar, astfel încât să se atingă limita minimă pentru prelucrarea statistică a datelor; *refinement* – perfectarea procedurilor și tehnicilor experimentale pentru diminuarea suferințelor animalelor și „umanizarea” studiilor [225].

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 standarde, hrana și apa au fost accesibile *ad libitum*. Starea de sănătate a animalelor a fost monitorizată zilnic de veterinarul vivariului. Animalele nu au fost supuse unor manipulări ce provoacă durere, stres sau disconfort de durată, nu au produs dereglări substanțiale ale unor funcții și nu au necesitat anestezie sau analgezie. Pe durata manipulărilor animalele au fost fixate manual de asistent fără a aplica un efort excesiv. Eutanasierea animalelor a fost efectuată (într-o încăpere separată pentru a nu provoca agitație și stres celorlalte animale până la sacrificare) prin inhalarea dozei letale a substanței pentru narcoză [225]. După constatarea morții animalelor de veterinar s-a efectuat decapitarea lor, colectarea sângelui și preluarea materialului biologic pentru cercetarea parametrilor morfologici.

Impactul modelării CD (seria I) și eficiența măsurilor cariopreventive (seriile II-IV) au fost evaluate prin estimarea frecvenței CD, numărului cavităților și suprafețelor afectate de carie per animal și determinarea rugozității de suprafață a smalțului dentar.

Protocolul studiului clinic (etapa de pretestare). În cadrul acestui studiu ne-am propus să evaluăm în condiții clinice efectul comparativ al acțiunii TFDA asupra biofilmului dentar. 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, raportul între loturi fiind 1:1:1:1.

Criteriile de selectare a subiecților în studiu: vârsta 7- 12 ani, copii sănătoși 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 pentru participarea în studiu, fluoroza dentară, sensibilitatea individuală la

fototerapie sau la agentul de fotosensibilizare utilizat, administrarea tratamentului antimicrobian, participarea copiilor la alte programe de prevenire a CD.

Studiul s-a efectuat prin aplicarea instrumentelor de colectare a datelor conform fișei elaborate pentru înregistrarea rezultatelor evaluării riscului cariogen cu utilizarea *Software Cariogram* (Anexa 2.1) [217] și rezultatelor studiilor de laborator. Cuantificarea biofilmului dentar s-a realizat prin estimarea pH-ului și studiul bacteriologic.

Designul studiului. Studiul a fost efectuat pe un eșantion din 120 de copii psihosomatic sănătoși cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar. Studiul dat a fost efectuat în două etape (A și B):

A – evaluarea efectului TFDA asupra cantității și compoziției biofilmului dentar timp de 30 de zile;

B – aprecierea eficienței TFDA urmată de administrarea probioticelor pe o durată de 6 luni.

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 (Tabelul 2.6), subiecții au fost repartizați aleatoriu în 4 loturi identice după gen, vârstă și mediul de trai.

Tabelul. 2.6. Metodologia studiului clinic la etapa de pretestare

Durata etapei	Lotul de studiu	Metodele preventive aplicate
A, 30 de zile	L ₁ =30	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA: agent de fotosensibilizare (AF) – 0,1 ml soluție de albastru de metilen 1%; sursă de lumină (SL) – emițător de lumină LED, $\lambda = 625-635$ nm
	L ₂ =30	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA: AF – 0,1 ml extract din struguri; SL – emițător de lumină LED cu emisia $\lambda = 625-635$ nm
	L ₃ =30	Lotul de control: educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Utilizarea apei de gură cu efect antiplacă
	L ₄ =30	Lotul martor: educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale
B, 6 luni	L ₁ =30	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA (AF – 0,1 ml soluție de albastru de metilen 1%; SL – emițător de lumină LED, $\lambda = 625-635$) urmată de administrarea preparatelor probiotice
	L ₂ =30	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA (AF – 0,1 ml extract din struguri, SL – emițător de lumină LED, $\lambda = 625-635$) urmată de administrarea preparatelor probiotice
	L ₃ =30	Lotul de control: educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Utilizarea apei de gură cu efect antiplacă
	L ₄ =30	Lotul martor: educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale

În decursul etapei A a studiului, la copiii din loturile de cercetare (L₁ și L₂) a fost efectuată TFDA, eficiența căreia a fost comparată cu utilizarea apei de gură cu efect antiplacă (lotul L₃) și lotul martor (L₄).

În calitate de agent de fotosensibilizare (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 fost de 30 de zile. La etapa B s-a evaluat eficiența utilizării TFDA, urmată de administrarea probioticelor, 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 cu o suspensie care conține bacterii vii (*Lactobacillus rhamnosus* GG® și *Bifidobacterium* BB-12®) și s-au administrat pe cale orală preparate probiotice timp de 30 de zile. Durata totală a acestei etape de studiu a constituit 6 luni.

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

Pentru a determina numărul necesar de pacienți pentru cercetare a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (2.4)$$

unde:

P₀ = conform datelor bibliografice [13, 14, 21, 148], eșecurile aplicării metodelor tradiționale de tratament preventiv al CD constituie în medie 25,0% (P₀=0,25).

P₁ = în lotul de cercetare cu copii cu dizabilități, prevenirea CD a fost efectuată prin metoda complexă personalizată, presupunându-se că complicațiile se vor micșora cu până la 10,0% (P₁=0,10).

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0,175 \quad (2.5)$$

Z_α – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95,0%, atunci coeficientul Z_α = 1,96

Z_β – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 90,0%, atunci coeficientul Z_β = 1,28

f = proporția subiecților care ar putea abandona studiul din motive diferite de efectul investigat q = 1/(1-f), f=10,0% (0,1).

Întroducând datele în formula 2.4 am obținut: n=153.

Pentru realizarea studiului comparativ al eficienței metodelor de prevenire a CD la copiii cu dizabilități au fost create 2 loturi. În debutul studiului, în ambele loturi au fost incluși câte 165 de copii. Repartizarea copiilor în loturi în funcție de metodele cariopreventive aplicate a fost aleatorie (Tabelul 2.7). Loturile de copii L₁ și L₀ au fost identice după structură, raportul între loturi fiind 1:1. Pe durata

perioadei de supraveghere au părăsit studiul 6 copii (3,77%). După echilibrarea proporțională a loturilor, în studiu au rămas câte 159 de copii în fiecare lot.

Astfel, în *lotul de cercetare L₁* și *lotul martor L₀* au fost incluși câte 159 de copii cu dizabilități severe și accentuate.

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 pentru participarea în studiu.

Criteriile de excludere a subiecților din studiu: lipsa acordului informat al părinților sau reprezentanților legali pentru participarea în studiu, 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.

Protocolul de supraveghere a copiilor în cadrul studiului clinic controlat. Sub observație s-au aflat 318 de copii cu tulburări grave de dezvoltare, dizabilități accentuate și severe. Subiecții luați în studiu au fost examinați în incinta instituțiilor rezidențiale pentru copiii cu dizabilități intelectuale grave, Centrul Republican de reabilitare pentru copii și a Instituției Medico-Sanitare Publice Institutul Mamei și Copilului (IMSP IMC), în cadrul „Programului de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale” [215] (Anexa 8). Colectarea datelor s-a efectuat prin aplicarea instrumentelor conform chestionarelor pentru înregistrarea statutului oral și impactului afecțiunilor cavității orale asupra calității vieții copiilor (Anexa 1), evaluarea complexă a riscului cariogen cu utilizarea *Software Cariogram* (Anexa 2.1) și a fișei de înregistrare a ședințelor preventive (Anexa 2.2). Îngrijirile cariopreventive la copiii incluși în studiu au fost efectuate în conformitate cu metodologia descrisă în tabelul 2.7.

Tabelul. 2.7. Metodologia studiului clinic controlat

Loturile de copii		Metodele preventive aplicate
Lotul de cercetare	L ₁ =159	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. Efectuarea TFDA (AF – 0,1 ml extract din struguri, SL – emițător de lumină LED, λ= 625-635 urmată de aplicarea topică a culturilor probiotice (<i>Lactobacillus rhamnosus GG</i> ®și <i>Bifidobacterium BB-12</i> ®). Fluorizarea profundă fotoactivată (FPF) a smalțului dentar. Tratament preventiv complex personalizat (aportul oral de Ca combinat cu vitamina D ₃ , preparate probiotice și cu efect imunomodulator și antioxidant)
Lotul martor	L ₀ =159	Educația sanitară și instruirea igienică. Igienizarea cavității orale. FP a smalțului dentar

În ambele loturi de copii s-au aplicat măsuri de prevenire a CD: educația sanitară, instruirea igienică și igienizarea cavității orale, fluorizarea profundă fotoactivată (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 personalizat 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 calciului seric și statutului vitaminei D₃, 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). După gradul de asimilare, carbonatul de calciu depășește de 10 ori gluconatul de calciu, iar vitamina D₃ contribuie la absorbția Ca [212]. Preparatul selectat (Certificat de înregistrare a medicamentului nr. 19904 din 11.10.2013 și nr. 19905 din 11.10.2013) nu se indică în caz de hipersensibilitate la substanțele active sau excipienți, maladii și/sau condiții, care cauzează hipercalcemie și/sau hipercalcemie, nefrolitiază, insuficiență renală severă și hipervitaminoza D, fenilcetonurie, intoleranța ereditară de fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de zaharoză-izomaltază.

În cadrul tratamentului preventiv complex a fost recomandat aportul oral al unui preparat produs din semințe și pielită de struguri, fiind administrat câte 250 mg de 2 ori/zi (Certificat de înregistrare al medicamentului nr. 20814 din 25.06.2014). Acest produs nu este indicat pacienților cu intoleranța la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză. Extractele din struguri sunt surse bogate de antioxidanți naturali – polifenoli, care interacționează cu radicalii liberi și îi neutralizează. Polifenolii sunt caracterizați prin două proprietăți de bază: formarea complexelor stabile cu proteinele, fiind antioxidanți cu durată mare de acțiune, și captarea radicalilor liberi timp de câteva zile. Conform opiniei mai multor autori, extractele din struguri posedă o gamă largă de proprietăți farmacologice: protector cardiovascular și hepatic, efecte neuroprotective, detoxifiante, antioxidante, antiinflamatorii și imunomodulatoare [160-163].

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. Produsele probiotice în formă de pulbere au fost dizolvate în lichid de temperatura camerei.
- *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.

Nu s-a recomandat administrarea produselor probiotice cu lichide fierbinți, deoarece acestea ar putea să scadă eficacitatea produsului. Probioticele sunt contraindicate persoanelor cu imunodeficiență, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză. Culturile probiotice administrate în cantități adecvate au efect pozitiv asupra sănătății organismului prin refacerea și echilibrarea florei intestinale, implicarea în procesul de digestie și sinteză de vitamine (B1, B2, B3, B6, B12, H, PP, acid folic, K și E), reglementează echilibrul electrolitic, schimbul de proteine, fosfolipide, stimulează răspunsul imun natural de la nivelul intestinului, cu influență benefică asupra stării de sănătate a copilului și creșterea rezistenței la infecții [165, 167].

Schemele de tratament preventiv complex și de optimizare a TACV au fost elaborate de echipa polivalentă de medici specialiști în conformitate cu indicațiile individuale. Evaluarea eficienței măsurilor cariopreventive aplicate s-a efectuat prin metode clinice de cercetare (estimarea indicatorilor de morbiditate prin CD, aprecierea gradului de activitate a procesului carios), metode paraclinice de cercetare (studiul bacteriologic al biofilmului dentar, biochimic al serului sanguin și fluidului oral, morfologic al smalțului dentar) și de analiză statistică.

Descrierea loturilor în studiul clinic controlat. Subiecții luați în observație erau nativi și rezidenți în Republica Moldova. Rezultatele analizei statistice au relevat că 50,95±3,96% dintre copii sunt de vârstă școlară medie, 28,30±3,57% de vârstă școlară primară și 20,75±3,22% – preșcolară. Repartiția copiilor în grupuri de vârstă corespunde perioadelor caracterizate de creșterea riscului carios [11, 15, 226, 227]. Din numărul total de copii examinați au prevalat numeric băieții – 55,35±3,94%, comparativ cu fetele – 44,65±3,94%, frecvența cazurilor de dizabilitate fiind mai mare la băieți.

Copiii din ambele loturi locuiau în condiții similare, majoritatea fiind plasați în instituții rezidențiale, provenind din familii social-vulnerabile sau cu o stare materială nefavorabilă. Repartiția copiilor în loturi a fost identică după vârstă, gen și mediul de trai ($\chi^2=0,61$, gl=4, p>0,05). Starea de sănătate a copiilor a fost evaluată de organele competente, în baza Clasificării CIF-CT, 2007 [6]. Astfel, la toți copiii din ambele loturi au fost stabilite deficiențe intelectuale (100,0±0,0%), la 84,91±2,84% dintre subiecți asociate cu dizabilități senzitive și motorii. Rezultatele evaluării severității dizabilității sunt prezentate în tabelul 2.8.

Tabelul. 2.8. Repartiția copiilor incluși în studiu în funcție de gradul de severitate al dizabilităților

Severitatea dizabilității	Total, P±ES (%)	L ₁ , P±ES(%)	L ₀ , P±ES (%)	p
severe	70,13±2,57	71,07±3,59	69,18±3,66	>0,05
accentuate	29,87±2,57	28,93±3,59	30,82±3,66	>0,05

Majoritatea copiilor incluși în studiu (70,13±2,57%) sufereau de dizabilități severe, fiind țintuiți 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. Retardul mintal profund a fost stabilit la 39,62±2,74% dintre copii, sever la 35,54±2,68% și moderat la 24,84±2,42%. Repartiția copiilor în loturi de cercetare în funcție de gradul de dezvoltare intelectuală este reprezentată în tabelul 2.9.

Tabelul. 2.9. Repartiția copiilor incluși în studiu în funcție de gradul de dezvoltare intelectuală

Retard mintal	Total, P±ES (%)	L ₁ , P±ES (%)	L ₀ , P±ES (%)	p
moderat	24,84±2,42	23,9±3,32	25,79±3,47	>0,05
sever	35,54±2,68	35,85±3,8	35,22±3,79	>0,05
profund	39,62±2,74	40,25±3,89	38,99±3,87	>0,05

Cele mai frecvente maladii ale SNC au fost: retardul mintal (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 2.10).

Tabelul. 2.10. Repartiția copiilor incluși în studiu 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

Diferențele dintre loturile L₁ și L₀ în funcție de gradul de severitate al dizabilităților, gradul de dezvoltare intelectuală și maladiile SNC au fost ne semnificative ($\chi^2=0,61$, gl=4, p>0,05).

2.3. 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 (Anexele 1-3) elaborate în baza Clasificării CIF-CT, 2007 [6], chestionarelor pentru înregistrarea statutului oral propuse de OMS (WHO Oral Health Questionnaire for Children, 2007) [15, 18]. 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 Sic₁₀Sic

(*Significant Caries Index*) propus de Bratthall D., 2004) [12], 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 după Gherunpong S., Tsakos G., Sheiham A., 2004 (citată de Dumitrache A.M., 2009) [216]. Predicția riscului cariogen s-a determinat cu *Software Cariogram*, care realizează o corelație între factorii determinanți ai CD, exprimarea grafică a riscului cariogen, elaborarea schemelor specifice de prevenție bazate pe încadrarea pacienților în grupe de risc (D.Brathall, G.Hänsel Petersson, JR. Stjernswärd. *Cariogram*, Internet Version 2.01. April 2, 2004) [217]). 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. șt. med, V. Gudumac și la Laboratorul Științific de reproducere umană și investigații imunochimice a IMSP IMC (pentru investigații imunologice) în primele 3 ore după colectare. Sângele colectat s-a supus centrifugării timp de 7 min la 1500 tur/min. Serul sangvin astfel obținut s-a congelat și s-a păstrat la temperatura de -40 °C, fiind utilizat ulterior în calitate de material biologic pentru investigațiile biochimice. Pentru studierea proceselor metabolice în serul sangvin până și după efectuarea tratamentului preventiv au fost studiați mai mulți indicatori biochimici.

Markerii metabolismului osos și fosfocalcic. Metodele tradiționale de determinare a Ca^{2+} , Mg^{2+} și a Pi nu sunt suficient de informative pentru diagnosticul precoce al afecțiunilor stomatologice, deoarece sistemul osos menține nivelul relativ echilibrat al Ca^{2+} și Pi (fosfații anorganici) din serul sangvin. Totodată, fosfatazele acidă tartratrezistentă și alcalină termolabilă, sunt indici specifici, sensibili și informativi (conținutul lor se modifică la cele mai mici schimbări în țesutul osos) [124-128, 227]. Evaluarea complexă a indicatorilor metabolismului osos și fosfocalcic (dozarea Ca, Pi, Zn, 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 [125]. Dozarea osteocalcinei s-a efectuat imunoenzimatic (ELISA) cu testul DSL-10-7600 ACTIVE Human Osteocalcin Enzyme-linked Immunosorbent Assay produs de Diagnostic Systems Laboratories Inc. (SUA), iar determinarea activității lactatdehidrogenazei și lactatului prin metoda spectrofotometrică (cinetică) [228].

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”, Россия, Международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485, www.vector-best.ru) [229].

Evaluarea statusului prooxidant-antioxidant. În serul sangvin al animalelor de laborator au fost determinați indicii stresului oxidativ (dialdehida malonică (DAM), produșii proteici de oxidare avansată (PPOA) și indicii protecției antioxidante) prin evaluarea activității superoxid dismutazei (SOD) și catalazei (CAT), după metodele descrise sau perfectate de V.Gudumac și coaut., 2010 [125].

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.

Rata fluxului salivar. FO nestimulat a fost colectat într-o eprubetă sterilă gradată în decurs de 6 minute. Rata fluxului FO s-a exprimat în ml/min [230].

Testul de ductilitate a fost efectuat după metoda descrisă de Лейс П.А., 2011 [230].

Microcristalizarea fluidului oral a fost studiată prin metoda propusă de Лейс П.А., 2011. FO a fost colectat cu o pipetă sterilă în cantitate de 0,2 - 0,3 ml din zona planșeului cavității orale. Apoi, pe o lamă de sticlă, pretrată cu alcool și eter, au fost aplicate trei picături de fluid oral. Deshidratarea picăturilor de FO s-a produs în termostat la $t=37$ °C, fiind protejate de praf. Micropreparatele au fost examinate la microscopul optic AmScope B120C-E. Prin metoda de cercetare a microcristalogramelor FO (MCG FO) au fost examinate zonele centrale și periferice ale faciilor de FO. S-au analizat structurile fractale, cristalele separate și substanța amorfă. Interpretarea componentelor cristaloscopice s-a realizat prin aplicarea tabelor speciale cu notificarea caracteristicilor structurilor studiate [230, 231].

Determinarea pH-ului FO s-a efectuat cu pH-metrul Sartorius PB-11. Măsurările au fost efectuate de 3 ori consecutiv pentru aceeași probă, după care s-a determinat valoarea medie.

Capacitatea de tampon a salivei a fost determinată prin metoda propusă de Леонтьев В., 1974 (citată de Борисенко А.В., 2005) [84]. În acest scop s-a apreciat preliminar pH-ul FO. Apoi, la 1,0 ml de FO s-a adăugat 1,0 ml de sol. HCl (0,01 N) și din nou s-a apreciat pH-ul. Ulterior, la același volum de FO, s-a adăugat 1,0 ml de soluție NaOH (0,01 N) și s-a apreciat pH-ul a treia oară.

Capacitatea de tampon a FO s-a calculat după formula:

$$CT = 10 / (pH_0 - pH_1) \times B, \quad (2.6)$$

unde: CT – capacitatea de tampon a 1,0 ml FO,
10 – coeficientul de conversiune pentru 1,0 ml FO,
(pH₀ - pH₁) – diferență între valorile pH-ului inițiale și după adăugarea a 1,0 ml soluție de acid și bază,
B - cantitatea de FO luat pentru analiză [84].

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 prin metoda imunoenzimatică, utilizând metoda ELISA tip „sandwich”, a citokinelor proinflamatorii și antiinflamatorii. metoda ELISA tip „sandwich” conform instrucțiunilor anexate („Вектор-БЕСТ”, www.vector-best.ru) [229].

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. A fost preparată soluția etanolică de 60 pM DPPH. La 4 ml soluție DPPH s-au adăugat 0,1 ml de FO colectat nestimulat. Proba de control conținea același volum de solvent și a fost utilizată pentru a măsura absorbția maximă a DPPH. După 30 min de incubare la întuneric la temperatura camerei s-a măsurat absorbția la 515 nm pentru a determina concentrația de DPPH. Activitatea de captare a radicalilor DPPH a fost exprimată ca reducerea procentuală a DPPH [160].

Metode microbiologice de cercetare a biofilmului dentar. *Metoda de prelevare a probelor.* Probele de biofilm dentar au fost prelevate de la copii până la dejun și igienizarea cavității orale. Cavitatea orală a fost irigată minuțios cu apă distilată sterilă. Prelevarea probelor s-a realizat cu un instrument steril de pe suprafețele jugale ale dinților 16, 26, linguale 36, 46 și vestibulare 11, 31. În cazul dentiției temporare, probele au fost prelevate de pe suprafețele jugale ale dinților 55, 65, linguale 75, 85 și vestibulare 51, 71. În cazul lipsei dinților indicați, probele au fost prelevate de la dinții vecini [232].

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. Acest mediu se prepară din geloză nutritivă de 2% lichefiată și răcită la 45 °C. La 9 ml de geloză se adaugă 0,5-3 ml de sânge defibrinat. Însămânțarea pe suprafața mediilor solide s-a efectuat cu tamponane, respectând precauțiunile pentru păstrarea sterilității și prevenirea contaminării suplimentare a culturilor precum și a infectării personalului cu agenții patogeni studiați. 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.

Examenul bacteriologic. 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) (Figura 2.5) [233].



Fig. 2.5. Sistemul automat Vitek 2



Fig. 2.6. Cartela GPI a sistemului Vitek 2

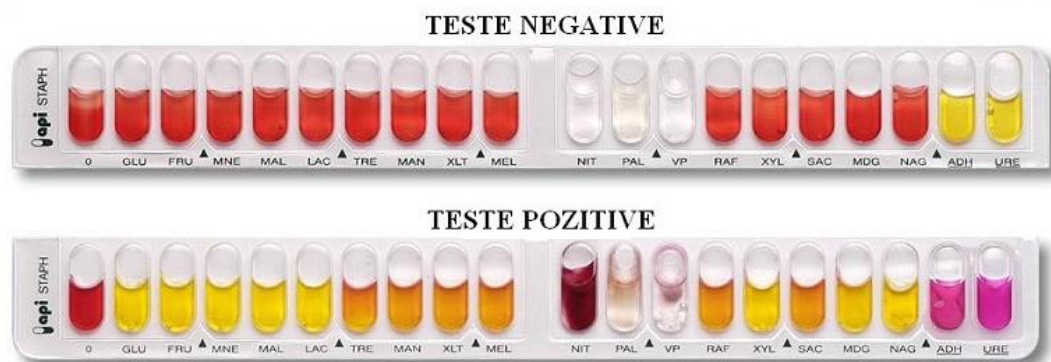


Fig. 2.7. Teste biochimice pentru identificarea streptococilor cu aplicarea cardului ID-GPI Vitek2

Principiul de bază al acestei metode este identificarea biochimică, cu ajutorul cartelelor VITEK care conțin substraturile de identificare depuse sub formă deshidratată. Pentru identificarea streptococilor a fost utilizată cartela GPI (pentru coci Gram-pozitivi) (Figurile 2.6, 2.7) care a permis identificarea a 49 de specii, printre care stafilococi și streptococi. Cartela GPI conține teste fluorimetrice (Tabelul A2.1) care includ indicatorii pH-ului, derivații pentru detectarea aminopeptidazelor și aminoxidazelor. Substraturile, utilizate pentru detectarea aminopeptidazelor, sunt cuplate cu 7-amino-metilcumarina (7AMC), iar cele pentru detectarea aminoxidazelor cu 4-metilumbelliferona (4MU). Cartela GPI include și 16 teste pentru fermenți (pentru D-rafinoză, amigdalină, arbutină, D-galactoză, glicerină, D-glucoză,

L-arabinoză, lactoză, D-maltoză, D-trebitoză, D-melibioză și D-xiloză), două teste pentru decarboxilază (pentru ornitină și arginină) și 6 teste diverse (pentru urează, piruvat, optochin, novobiocin, NaCl).

Metodele morfologice de cercetare. 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, microanaliza radiospectrală (MRS, prin metoda spectroscopiei radiografice energodispersante), spectroscopia laser în domeniul infraroșu și scanarea tridimensională prin metoda de microscopie cu forțe atomice (MFA). 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).

Subiectul cercetării au fost piesele de smalț preparate din dinții extrași de la 24 de copii cu dizabilități și 28 de copii convențional sănătoși, conform indicațiilor medicului ortodont (Tabelul 2.11). În studiul experimental s-au examinat 124 piese de smalț (molari) preluate la sfârșitul studiului de la animalele de laborator. Studiul morfologic al țesutului epitelial din cavitatea orală, recoltat prin mucotomie de la animalele de laborator la finele studiului experimental, s-a efectuat pentru identificarea modificărilor produse de remediile și metodele preventive aplicate.

Tabelul 2.11. Numărul pieselor de smalț dentar studiate

Loturile de copii	Dinți cercetați		SEM și MFA		Microanaliza radiospectrală		Spectroscopia infraroșie, nr. spectre
	starea smalțului	abs.	nr. piese	nr. electronograme	nr. piese	nr. măsurări	
L ₁ =12	total	24	48	79	19	59	34
L ₀ =14	total	28	56	80	22	66	34
Total		52	104	159	41	125	68

Microscopia electronică cu baleiaj SEM s-a efectuat cu echipamentul VEGA TESCAN TS 5130 MM și microanaliza radiospectrală ulterioară (MRS) prin metoda spectroscopiei radiografice energodispersante cu ajutorul detectorului de materiale de tipul EDX (Oxford Instruments Energy-Dispersive X-ray System).

Spectroscopia FTIR, spectroscopia în infraroșu cu transformare Fourier, este una dintre metodele de bază în studiul structurii și defectelor de formare a compușilor organici și minerali, inclusiv a țesuturilor dentare, care furnizează informații despre caracteristicile structurii lor moleculare [192, 193]. În studiul nostru, prin metoda spectroscopiei infraroșie (FTIR) cu aplicarea analizatorului M-80 («Karl Zeiss», Jena) în limitele 400 - 4000 cm⁻¹, au fost studiate 68 piese de smalț dentar, preparate din dinții extrași după indicații ortodontice. Cercetarea a fost efectuată după metoda descrisă de Fleet M.E., Liu X., 2005. Pentru cercetare au fost selectați doar primii premolari de pe arcada superioară. Piesele de

smalț au fost uscate la temperatura 110 °C, iar pulberea de smalț, în cantitate de 30-40 mg, a fost obținută cu ajutorul unei freze fine, de la suprafață până la 1 mm în profunzimea smalțului [192, 234].

Pentru obținerea spectrelor IR pulberea de smalț a fost presată în formă de tabletă. În calitate de standard a fost folosită naftalina. Întrucât este o substanță care nu reacționează în condiții normale cu piesele cercetate, nu este higroscopică și are o bandă îngustă de absorbție la frecvența 780 cm⁻¹ în zona adiacentă celei analizate, erorile la compararea intensității relative în spectrele experimentale se minimalizează. La obținerea celor mai informative benzi spectrale a fost găsit un compromis între concentrația apatitei și standardul în tabletă, astfel ca absorbția să nu depășească 75% (intervalul în care acționează legea Lambert-Bre) și obținerea intensității maxime a liniilor analitice și celor de comparație. În experimente a fost aplicat procentajul optim al masei tabletei pentru piesa cercetată și standard, care a constituit respectiv 2,5% și 0,833%. Din fiecare piesă de smalț se confecționau câte 3 tablete cu diametrul de 20 mm [192]. Apoi, utilizând metoda liniei de bază, a fost calculat raportul mediu al intensității absorbției iradierii laser IR a liniilor analitice în piesele de smalț cu nivel diferit de cariorezistență și intensitatea diferită de absorbție a liniilor standardului extern la o frecvență de 780 cm⁻¹. Intensitatea relativă a ionilor CO₃²⁻ a fost determinată utilizând banda spectrală 873 cm⁻¹ (substituirea de tip B) având o absorbție mai mare decât cea de 878 cm⁻¹ [234-236].

Microscopia de Forțe Atomice (AFM – Atomic Force Microscopy) a fost efectuată pentru a analiza rugozitatea de suprafață a probelor de smalț, efectuând scanarea tridimensională, rezultatele fiind exprimate ca valoare a rugozității pătratică.

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” .

2.4. Metode de prevenire a cariei dentare

Fluorizarea profundă a smalțului dentar s-a efectuat în modul următor: după igienizarea profesională a cavității orale. Pe suprafața dinților, prin tamponament ușor, se aplicau 1-3 picături de soluție nr.1 (conține F, Mg și Cu), după care 1-3 picături de suspensie microdispersă nr.2 (conține hidroxid de calciu). Între aceste două componente se produce o reacție chimică nu doar la suprafața, dar și în straturile profunde ale smalțului dentar. Din această reacție rezultă un compus fluoro-silicat, care se descompune spontan cu formarea cristalelor de fluorură de calciu (CaF₂), fluorură de magneziu (MgF₂),

hidrofluorură de cupru ($\text{Cu}(\text{OH})\text{F}$), cu dimensiunile de 50 Å, și acid silicic [196-199, 236]. S-au efectuat 2-4 ședințe preventive pe an, în funcție de riscul carios (Figura 2.8) [237].

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 care conține ioni de F, Mg și Cu, apoi se iradia smalțul cu lumină LED, $\lambda = 625-635$, 10 s, după care se aplicau 1-3 picături de suspensie microdispersă de hidroxid de calciu (nr.2) și se iradia zona tratată cu lumină LED în același regim (Brevet de invenție nr. 745 (13) Y din 2013.07.12) [238] (Anexa 7).

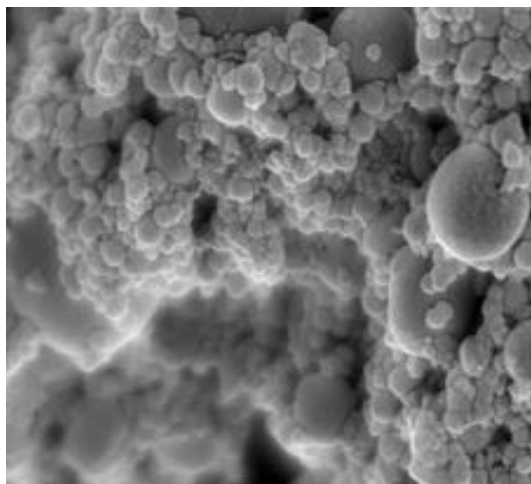


Fig. 2.8. Globule de CaF_2 și MgF_2 [198]

Fig. 2.9. Efectuarea terapiei fotodinamice antimicrobiene

Terapia fotodinamică antimicrobiană (TFDA) s-a efectuat după înlăturarea completă a depozitelor dentare: pe suprafețele dentare și în spațiile interdentare s-a aplicat o substanță de fotosensibilizare 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 (Figura 2.9).

Metoda de prevenire a cariei dentare, bazată pe efectuarea TFDA, se realiza în modul următor: se efectua igienizarea cavității orale apoi, pe suprafețele dinților, se aplica în calitate de AF extractul din struguri pe 1-2 min, după care zona se iradia cu lumină LED cu lungimea de undă 625-635 nm, puterea 2,0 - 3,0 W (ghidul optic BLUNT cu diametrul de 4 și/sau 8 mm) și expoziția 10 s. 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, după protocolul descris anterior (Brevet de invenție MD 966 Z 2016.08.31) [239, 240] (Anexa 7). TFDA a fost efectuată în conformitate cu Ghidul European de terapie fotodinamică, respectând contraindicațiile: boli sistemice de sânge, insuficiență cardiacă severă, boli pulmonare cu insuficiență respiratorie severă,

tuberculoză pulmonară, insuficiență hepatică severă, insuficiență renală severă, tumori benigne și maligne, diabet zaharat în stadiul de decompensare, sensibilitate individuală la fototerapie, sensibilitate individuală la agentul de fotosensibilizare utilizat, dermatoză fotosensibilă, porfirie [241, 242]. 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).

2.5. Metode de analiză a rezultatelor investigaționale

Cercetările efectuate în prezenta lucrare au fost programate și efectuate conform conceptelor clasice și în baza datelor recente cu referire la metodologia, calitatea cercetărilor clinice și examenului de laborator ș.a. [11, 12., 41-43, 50, 56, 57, 69, 87, 125, 126, 160, 221].

Metode de acumulare a datelor primare. În calitate de instrumente de colectare a datelor primare s-au utilizat 3 tipuri de fișe:

1. Fișa nr. 1 – pentru înregistrarea datelor examenului clinic obiectiv. A fost elaborată în baza Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilităților și Sănătății pentru copil și adolescent, 2007 (CIF-CT) [6], chestionarelor pentru înregistrarea statutului oral WHO Oral Health Questionnaire for Children, 2007) [12, 13] și a impactului afecțiunilor cavității orale asupra calității vieții copiilor (Child-OIDP, 2004) [216] (Anexa 1).

2. Fișa nr. 2 – pentru înregistrarea rezultatelor evaluării complexe a riscului cariogen cu utilizarea *Software Cariogram* [217] (Anexa 2.1).

3. Fișa nr. 3 – pentru înregistrarea măsurilor preventive efectuate, rezultatelor studiilor clinice și de laborator (Anexa 2.2).

Metode de analiză a rezultatelor investigaționale. Prelucrarea datelor primare s-a realizat în programul de calcul tabelar Microsoft Excel (Microsoft Office 2013), fiind 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, StatsDirect 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 [243] și a abordat două aspecte: statistica descriptivă și statistica analitică. Statistica descriptivă a prezentat clasificarea și sintetizarea datelor de observație.

Pentru variabilele continue s-au calculat indicatorii statistici descriptivi (media aritmetică, deviația standard, eroarea standard, minim, maxim etc.). Omogenitatea parametrilor studiați, considerată din punctul de vedere al dispersiei (distribuții normale), a fost demonstrată de rezultatele testului Levene (distribuție normală $p>0,05$, 95% ÎI). Au fost aplicate testele t Student, Pearson- χ^2 . În cazul variabilelor

catoriale sau ordinale s-a urmărit analiza neparametrică ce are la bază testele de comparație bazate pe o distribuție Chi-pătrat. Testul Chi-pătrat Pearson este cel mai utilizat tip de test de semnificație χ^2 . Compararea datelor s-a realizat și pe baza intervalelor de încredere (95% Î).

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” ($p < 0,05$) ș.a.

Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigațiile de laborator a fost utilizat indicatorul de corelație a permis stabilirea diferitor grade 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).

Evaluarea statistică a datelor obținute în cadrul studiilor experimentale a fost efectuată prin calcularea mediei aritmetice, erorii-standard. Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație „p” ($p < 0,05$).

Analiza rezultatelor studiului populațional descriptiv a permis lansarea ipotezelor, iar evaluarea rezultatelor studiilor analitice – verificarea sau confirmarea ipotezelor. Pentru reflectarea obiectivă a datelor clinice s-au analizat un șir de indicatori specifici recunoscuți la nivel internațional și utilizați în studiile descriptive și analitice în cariologia modernă: indicatorii de morbiditate prin carie dentară, risc carios și evaluarea eficienței îngrijirilor preventive, precum și s-au prognozat eventualele modificări ale acestor indicatori.

Rezultatele investigaționale obținute au fost prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

2.6. Concluzii la capitolul 2

1. Conform obiectivelor cercetării au fost efectuate 6 tipuri de studii: descriptiv populațional, caz-martor, studiul preclinic (*in vitro*, experimental pe animalele de laborator, clinic la etapa de pretestare) și clinic controlat.
2. Pentru analiza gradului de afectare prin CD a fost efectuat un studiu descriptiv populațional pe un eșantion de 4673 copii cu vârste cuprinse între 1 an și 18 ani. Lotul de cercetare a fost constituit din 2315 ($49,54 \pm 0,73\%$) de copii cu diferite categorii de dizabilități (dizabilități multiple – $60,26 \pm 1,02\%$, deficiențe intelectuale – $38,12 \pm 1,01\%$, motorii și senzitive – $1,6 \pm 0,26\%$). La $87,73 \pm 0,68\%$ dintre copii a fost stabilit gradul sever de dizabilitate, la $11,32 \pm 0,66\%$ dizabilități accentuate, iar la

0,95±0,20% – moderate. Lotul martor, care a inclus 2358 (50,46±0,73%) de copii convențional sănătoși, a fost identic după structură cu lotul de cercetare.

3. Complexul de factori de risc carios a fost identificat în cadrul unui studiu caz-martor, în care au fost incluși 636 de copii cu dizabilități (L_1), dintre care 439 (69,03±1,83%) prezentau deficiențe severe, 197 (30,97±1,83%) dizabilități accentuate și 636 de copii erau convențional sănătoși (L_0), cu vârste cuprinse între 1 an și 18 ani. Loturile L_1 și L_0 au fost identice după structură.
4. Pentru elaborarea metodelor noi de prevenire a cariei dentare și evaluarea eficienței acestora, studiile clinice au fost precedate de 3 etape consecutive de testare: cercetarea în condiții *in vitro* în scopul evaluării acțiunii metodelor preventive propuse (TFDA) asupra tulpinilor de streptococi izolați din biofilmul dentar al copiilor cu capacitate cariogenă sporită; în studiul experimental pe animalele de laborator a fost modelată caria dentară și evaluată eficiența metodelor exogene de prevenire a CD; în studiul clinic, la etapa de pretestare, în condiții clinice, la copiii convențional sănătoși, s-a evaluat acțiunea comparativă a aplicării TFDA asupra biofilmului dentar cu proprietăți cariogene sporite.
5. Pentru aprecierea eficienței unei metode noi de prevenire a CD la copiii cu dizabilități a fost realizat studiul clinic controlat pe 2 loturi identice după structură. Repartizarea copiilor în loturi a fost aleatorie. La subiecții din ambele loturi de copii au fost stabilite deficiențe intelectuale, multiple severe (70,13±2,57%) și accentuate (29,87±2,57%).
6. La evaluarea eficienței metodelor de prevenire a CD s-au utilizat metode clinice, de laborator și paraclinice de cercetare. Datele primare au fost prelucrate statistic cu ajutorul metodelor moderne de analiză (descriptive și analitice). Pentru parametrii cantitativi cercetați au fost calculate mediile aritmetice și erorile standard. Compararea datelor s-a realizat și pe baza intervalelor de încredere (95% ÎÎ). 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.

3. AFECTAREA PRIN CARIA DENTARĂ A COPIILOR CU DIZABILITĂȚI

3.1. Morbiditatea prin caria dentară a copiilor cu dizabilități din Republica Moldova

Starea sănătății orale la copiii cu dizabilități a fost obiectul studiilor întreprinse în diferite țări ale lumii. Majoritatea autorilor relatează frecvența și intensitatea sporită a afecțiunilor stomatologice, în particular, a CD la copiii cu deficiențe severe și leziuni degenerative ale sistemului nervos central [26-30, 32, 35-37]. Deși studiile furnizează informații importante despre starea sănătății orale, necesare pentru a stabili prioritățile în planificarea asistenței stomatologice și implementarea măsurilor preventive [244, 245], în țara noastră gradul de afectare prin CD a copiilor cu dizabilități nu a fost studiat, ceea ce ne-a motivat să realizăm un studiu amplu al morbidității prin CD la copiii cu dizabilități, comparativ cu cei sănătoși.

Pentru determinarea gradului de morbiditate prin CD a copiilor cu dizabilități din republică, în perioada anilor 2011-2014 a fost efectuat un studiu descriptiv populațional în care au fost examinați clinic 2315 (49,54±0,73%) de copii cu diferite categorii de dizabilități (lotul de cercetare, L₁) și 2358 (50,46±0,73%) de copii convențional sănătoși (lotul martor, L₀), cu vârste cuprinse între 1 an și 18 ani.

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 a cariei dentare (IF) la copiii luați în studiu am constatat variații considerabile ale acestui indicator în funcție de vârstă, tipul și severitatea dizabilităților și maladiilor asociate.

După cum denotă datele din tabelul 3.1, CD a fost depistată la 1838 (79,40±0,84%) dintre copiii cu dizabilități și la 1332 (56,49±1,02%) dintre cei convențional sănătoși ($t=17,317$, $p<0,001$). Valorile maxime ale IF au fost înregistrate la copiii cu grad sever de dizabilități intelectuale (77,79±0,86%) și cu dizabilități multiple (82,71±0,79%).

În studiul nostru, numărul de copii și adolescenți liberi de CD din lotul de cercetare a fost de 2,11 ori mai mic comparativ cu lotul martor. Pe durata perioadei de observație, valorile IF s-au majorat la copiii din toate grupele de vârstă, rata de creștere a acestui indicator fiind corelată cu tipul și gradul de severitate al dizabilității [170, 245].

Conform datelor prezentate în tabelul 3.1, la copiii cu dizabilități s-au estimat valori semnificativ sporite ale indicatorilor care reflectă experiența carioasă în dentițiile temporară, permanentă și mixtă ($p<0,001$): $co=2,14\pm0,073$ ($p<0,01$) și $cos=3,51\pm0,110$ ($p<0,01$); $COA=4,03\pm 0,088$ ($p<0,001$) și $COAS=6,20\pm0,123$ ($p<0,001$); $COA+co=4,92\pm0,099$ ($p<0,001$) și $COAS+cos=8,19\pm0,187$ ($p<0,001$), comparativ cu valorile acestor indicatori la copiii din lotul martor ($co=1,48\pm0,061$ și $cos=2,49\pm0,102$; $COA=1,56\pm0,046$ și $COAS=2,26\pm0,067$; $COA+co=2,58\pm0,077$ și $COAS+cos=4,15\pm0,126$). Pentru

valorile indicelui COAS a fost specific un progres mult mai important, comparativ cu indicele COA, deosebit de accentuată în lotul de copii cu dizabilități.

Tabelul 3.1. Valorile indicelui de frecvență a cariei dentare și ale indicatorilor de experiență carioasă la copii

Indicatorul	Copii cu dizabilități, L ₁ =2315	Copii convențional sănătoși, L ₀ =2358	t, p
Numărul copiilor afectați de carie	1838	1332	
Frecvența cariei dentare, P±ES (%)	79,40±0,84	56,53±1,02	t=17,317, p<0,001
COA, X±ES	4,03±0,088	1,56±0,046	t=24,953, p<0,001
C, X±ES	2,36±0,061	0,41±0,021	t=30,041, p<0,001
O, X±ES	0,26±0,015	1,09±0,036	t=-20,962, p<0,001
A, X±ES	1,41±0,041	0,06±0,006	t=32,212, p<0,001
co, X±ES	2,14±0,073	1,48±0,061	t=6,896, p<0,001
C, X±ES	2,01±0,071	0,94±0,055	t=11,900, p<0,001
o, X±ES	0,13±0,012	0,57±0,035	t=-11,716, p<0,001
COA+co, X±ES	4,92±0,099	2,58±0,077	t=18,588, p<0,001
COAS, X±ES	6,20±0,123	2,26±0,067	t=28,175, p<0,001
cos, X±ES	3,51±0,110	2,49±0,102	t=6,780, p<0,001
COAS+cos, X±ES	8,19±0,187	4,15±0,126	t=17,875, p<0,001
COAS/COA, X±ES	1,702±,01467	1,4876±,01964	t=8,742, p<0,001
cos/co, X±ES	1,7941±,02206	1,7393±,02017	t=1,834, p>0,05
COAS+cos/COA+co, X±ES	1,7588±,01955	1,6325±,01603	t=4,680, p<0,001

Analiza comparativă a indicatorilor de experiență carioasă în funcție de tipul dizabilităților a evidențiat cel mai înalt nivel de afectare prin CD la copiii cu deficiențe multiple co=2,46±0,096, COA=4,18±0,116, COA+co=5,24±0,131 și intelectuale co=1,61±0,108, COA+co=4,56± 0,151, COA=3,94± 0,139 (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Valorile indicelui de frecvență a cariei dentare și ale indicatorilor de experiență carioasă la copii

Lotul	Starea de sănătate psihosomatică a copiilor	Frecvența cariei dentare, P±ES(%)	Indicatorii de experiență carioasă		
			co, X±ES	COA+co, X±ES	COA, X±ES
L ₁	dizabilități intelectuale	76,78±1,42	1,61± 0,108	4,56± 0,151	3,94± 0,139
	dizabilități motorii și senzitive	45,95±8,19	0,64±0,238	1,48±0,399	1,30±0,355
	dizabilități multiple	81,94±1,03	2,46±0,096	5,24±0,131	4,18±0,116
	Total copii cu dizabilități	79,40±0,84	2,14±0,073	4,92±0,099	4,03±0,088
L ₀	Copii fără dizabilități	56,49±1,02	1,48±0,061	2,58±0,077	1,56±0,046
Comparații dintre loturile L ₁ și L ₀		t=17,317, p<0,001	t=6,896, p<0,001	t=18,588, p<0,001	t=24,953, p<0,001

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 (Figura 3.1), majoritatea urmând tratament anticonvulsivant (TACV).

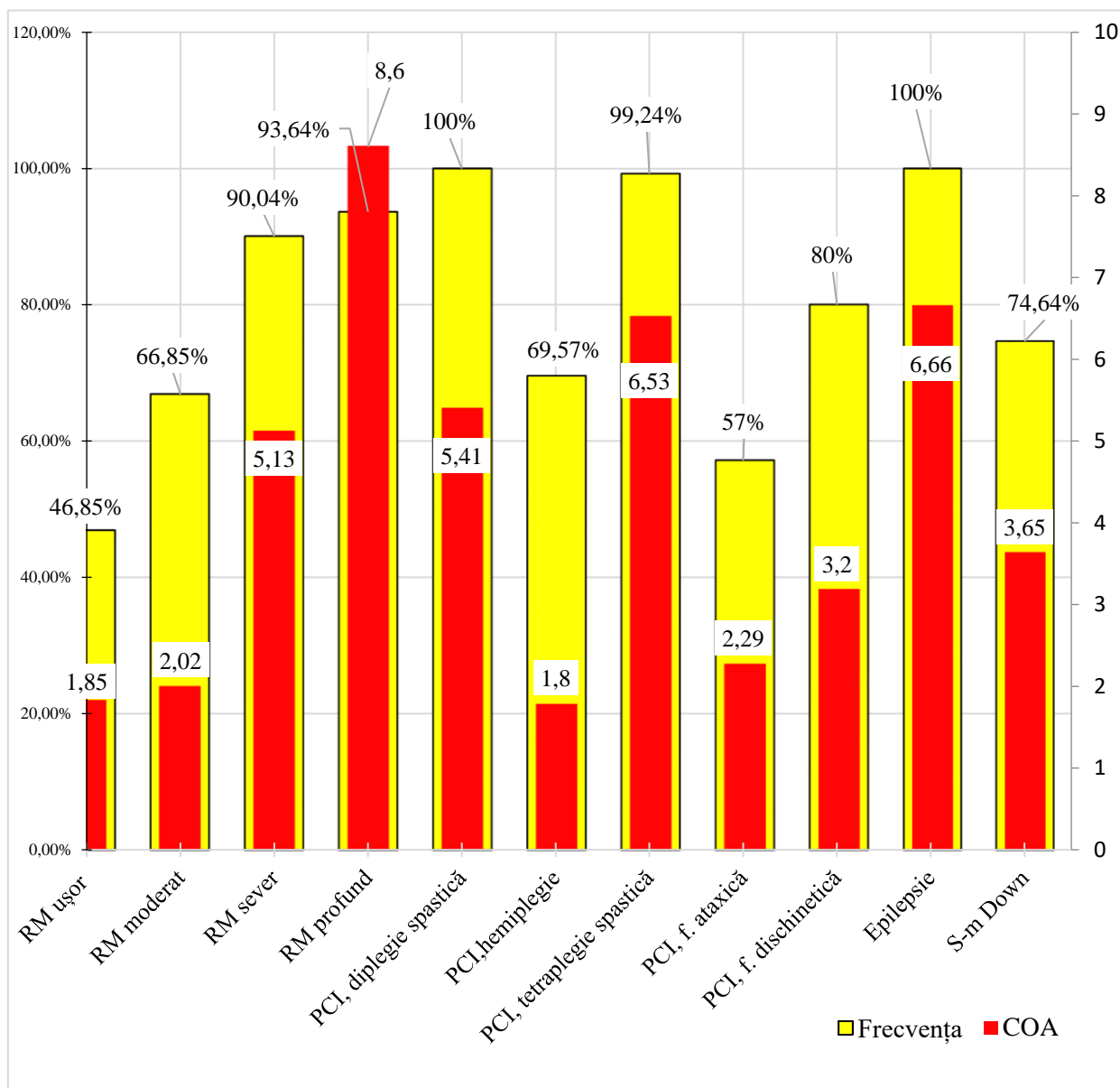


Fig. 3.1. Valorile indicelui de frecvență și intensitate a cariei dentare la copiii în funcție de maladiile SNC

Analiza structurii indicelui COA a elucidat faptul că la copiii cu dizabilități, componentei "C" ($2,36 \pm 0,061$) îi revine cea mai mare pondere, constituind 58,56%, urmată de componenta "A" (cauzată de extracția dinților în urma complicațiilor CD $1,41 \pm 0,041$), care reprezintă 34,99%, iar ponderea dinților obturați ($0,26 \pm 0,01$) – "O" este doar de 6,45% (Tabelul 3.2, Figurile 3.2, 3.3). La copiii convențional sănătoși s-a constatat cea mai ridicată pondere a dinților obturați – 69,87% ($O=1,09 \pm 0,036$), numărul redus de dinți cu leziuni carioase netratate – 26,28% ($C=0,41 \pm 0,021$) și dinți permanenți extrași – 3,85% ($A=0,06 \pm 0,006$). Diferențele dintre indicatorii menționați în loturile L_1 și L_0 au fost statistic semnificative ($p < 0,001$).



Fig. 3.2. Pacienta E.M., 7 ani. PCI, tetrapareză spastică. Leziuni carioase și complicațiile acestora netratate



Fig. 3.3. Pacientul O. N., 15 ani. Retardare mintală profundă. Starea nesatisfăcătoare a igienei orale. Prezența leziunilor carioase netratate

Pe durata perioadei de observație, la majoritatea copiilor convențional sănătoși a fost remarcată succesiunea ritmică a perioadei de cariorezistență și carioactivitate. Cea mai vulnerabilă perioadă de vârstă a fost cea a pubertății. La copiii cu dizabilități, perioadele de carioactivitate sporită erau influențate, în mare măsură, de evoluția maladiilor psihosomatice și medicația administrată. S-a depistat că gradul sporit de activitate carioasă este de 9,89 ori mai frecvent la copiii cu dizabilități, comparativ cu cei convențional sănătoși.

Activitatea carioasă sporită a fost depistată la $22,25 \pm 0,86\%$, $p < 0,001$ dintre copiii din lotul L_1 și la $2,25 \pm 0,31\%$ din lotul L_0 (Tabelul 3.3). Pentru acest tipar carial a fost specifică afectarea tuturor grupurilor dentare, localizarea leziunilor carioase pe suprafețele dentare fiind simetrică, inclusiv și pe zonele imune (Figurile 3.4, 3.5).



Fig. 3.4. Pacienta P.A., 7 ani, PCI, tetrapareză spastică. Activitate carioasă sporită



Fig. 3.5. Pacientul V.T., 8 ani, Retard mintal sever. Activitate carioasă sporită

Astfel, la copiii cu gradul moderat de dizabilitate predomina carioactivitatea redusă, iar la copiii cu dizabilități accentuate și severe creștea semnificativ frecvența activității carioase moderate și sporite.

Perioada posteruptivă, în care se iniția procesul carios, a fost foarte redusă la toate grupurile dentare, în special pentru primii molari și cei secunzi, care puteau fi afectați chiar în timpul perioadei de erupție, evoluția CD având un caracter acut cu viteză mare de extindere în suprafață și profunzime.

Tabelul 3.3. Gradul de activitate carioasă la copii în funcție de severitatea dizabilităților

Gradul de severitate al dizabilităților	Gradul de activitate carioasă, P±ES (%)		
	redușă	moderată	sporită
sever	30,61±1,022	30,86±1,025	23,97±0,95
accentuat	9,58±1,82	17,24±2,34	10,73±1,92
moderat	9,09±6,13	9,09±6,13	0,00±0,00
Total L ₁ =2315	28,03±0,93***	29,11±0,94***	22,25±0,86***
Total L ₀ =2358	37,83±0,99	16,41±0,76	2,25±0,31

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor L₀: ***p<0,001

Pentru a evidenția asocierea între CD, tipul și gradul de dizabilitate au fost aplicate metodele statistice de calcul al riscului relativ estimat (RR), luând în considerare faptul că există un risc crescut de producere a bolii în cazul când RR>1, risc scăzut dacă RR<1 (factor de protecție), iar atunci când RR=1 nu există nici o asociere cu producerea bolii. Estimarea riscului evoluției CD în funcție de gradul de severitate a dizabilităților (Tabelul 3.4) nu a evidențiat diferențe statistice semnificative la copiii cu dizabilități moderate, comparativ cu lotul martor, probabil din cauza numărului insuficient de copii examinați. Diferențe semnificative au fost elucidate la copiii cu dizabilități severe, având probabilitatea mică de carioactivitate redusă (RR=1,3, 95,0% ÎI: 1,202-1,404) și moderată (RR=1,3, 95,0% ÎI: 1,142-1,406), predominând riscul foarte mare de evoluție agresivă a CD (carioactivitate sporită) – RR=6,4, 95,0% ÎI: 4,875-8,381 [170, 245].

În urma analizei corelaționale au fost stabilite legături directe între gradul de activitate carioasă și un șir de factori. Corelații puternice au fost stabilite între gradul de activitate carioasă și severitatea deficiențelor intelectuale (r=0,88, p<0,001) precum și severitatea dizabilităților (r=0,73, p<0,001), starea igienei orale (r=0,78, p<0,01) și vârsta copiilor (r=0,84, p<0,001). Gradul înalt de activitate carioasă era corelat cu mediul rural de trai (r=0,69, p<0,001) și starea materială vulnerabilă a familiei de proveniență a copilului (r=0,66, p<0,01).

Tabelul 3.4. Riscul relativ (RR) al evoluției agresive a cariei dentare la copiii cu grad sever de dizabilitate

Gradul de activitate carioasă	Numărul de copii (abs.)		RR	95,0% ÎI
	L ₁	L ₀		
Redușă	852	761	1,3	1,202-1,404
Moderată	559	512	1,3	1,142-1,406
Sporită	352	59	6,4	4,875-8,381

Acest compartiment al studiului, efectuat pe un eșantion din 4673 de copii (2315 cu dizabilități și 2358 convențional sănătoși), a relevat prevalența și severitatea ridicată a CD la copiii cu dizabilități. Estimarea gradului de morbiditate prin CD a copiilor din R. Moldova a evidențiat majorarea indicelui de frecvență de 1,4 ori și a indicelui de intensitate a cariei dentare, în funcție de vârstă, de 1,9-2,78 ori la copiii cu dizabilități, comparativ cu cei convențional sănătoși. În baza rezultatelor obținute s-a stabilit că indicele de intensitate a CD este corelat cu vârsta copiilor, tipul și gradul de severitate al dizabilității. Astfel, cea mai mare intensitate a cariei dentare s-a înregistrat la copiii cu forme severe ale patologiei SNC, cauzată de un complex de factori etiologici care acționează la etape diferite de dezvoltare a organismului, iar intensitatea acesteia a crescut în funcție de gravitatea tulburărilor neurologice asociate și gradul de retardare mintală. De asemenea s-a stabilit riscul relativ foarte mare ($RR=6,4$) de evoluție agresivă a CD la copiii cu dizabilități severe [170, 245].

Rezultatele studiilor noastre [170, 245-248] sunt în concordanță cu cele obținute în cercetări similare efectuate de Altun C. și coaut., 2010, Sagheri D. și coaut., 2013, Al-Maweri S. A. și coaut., 2014, Vinereanu A. și coaut., 2014, Avinash J. și coaut., 2017, Zhou N. și coaut., 2017, Diab H.A. și coaut., 2017, Волобуев B., 2017, care au semnalat prevalența și incidența înaltă a CD la copiii cu dizabilități, comparativ cu cei sănătoși [26-29, 36, 46, 52, 56]. Atât în studiul nostru, cât și al altor autori [44, 102, 150] a fost relatat un grad mai redus de afectare prin CD la copiii cu sindromul Down. După cum a fost menționat anterior, studiile epidemiologice oferă informații importante despre starea sănătății orale din colectivitatea cercetată, necesară pentru a stabili prioritățile în planificarea asistenței stomatologice, iar pentru implementarea cu succes a măsurilor de prevenire a cariei dentare la copii este necesară identificarea personalizată a factorilor de risc.

3.2. Susceptibilitatea la carie dentară a copiilor cu diferite categorii de dizabilități

În studiile întreprinse de mai mulți autori s-a menționat influența factorilor de risc carios la etapele pre-, intra- și postnatale de dezvoltare a copiilor, invocându-se că factorii patologici, care provoacă maladii psihosomatice, ar putea influența starea de sănătate a cavității orale a copiilor, inclusiv susceptibilitatea la CD [27, 37, 42, 49, 50, 52, 56, 103]. Un număr mare de cercetători au semnalat dificultatea evaluării interacțiunii complexe a factorilor cariogeni la copiii din toate grupele de vârstă și cu diferite categorii de dizabilități [30, 37, 46, 49, 52].

În scopul identificării complexului de factorilor de risc carios, care au acționat la diferite etape de dezvoltare a copiilor cu dizabilități și impactul acestora asupra gradului de morbiditate prin CD, a fost efectuat un studiu caz-martor pe un lot din 636 de copii cu dizabilități (L_1), dintre care 439 ($69,03 \pm 1,83\%$) prezentau dizabilități severe, 197 ($30,97 \pm 1,83\%$) – accentuate și 636 de copii erau convențional sănătoși (L_0), cu vârste cuprinse între 1 an și 18 ani.

A fost analizată retrospectiv prezența diferitor patologii ale SNC. S-au studiat datele privind antecedentele personale fiziologice și patologice, dezvoltarea neuro-psiho-motorie pe perioadele de vârstă ale copiilor. Anamneza familială și personală a urmărit culegerea datelor privind dezvoltarea neuromotorie a copilului, bolile intercurrente și tratamentele efectuate, vaccinările, metodele preventive aplicate ș.a. S-a analizat și o gamă largă de factori de risc: prenatali, perinatali și postnatali. Parametrii epidemiologici au fost reprezentați de date demografice și socio-economice. Colectarea și prelucrarea acestor date s-a realizat transversal pentru fiecare caz în parte.

Pentru identificarea factorilor de risc carios au fost comparate datele anamnezice ale copiilor și părinților acestora cu indicatorii de morbiditate prin CD, rezultatele evaluării complexe a riscului carios cu aplicarea *Software Cariogram* [217]. Acest program permite evidențierea șanselor de evitare a apariției cavitațiilor carioase la fiecare persoană în parte, luându-se în considerare interacțiunea următorilor factori: maladiile psihosomatice, particularitățile alimentației și igienizării cavității orale, experiența carioasă și aplicarea măsurilor cariopreventive, starea igienei orale, caracteristicile biofizice ale salivei mixte și concentrația bacteriilor acidogene în biofilmul dentar sau FO. În urma analizei datelor anamnezei copiilor din ambele loturi, factorii de risc carios au fost clasificați în prenatali, natali și postnatali. La majoritatea copiilor cu dizabilități s-a depistat influența cumulativă a unui complex de factori de risc cariogen.

Este bine documentat faptul că perioada prenatală are o importanță majoră în dezvoltarea copilului, în formarea regiunii maxilo-faciale, inclusiv a rezistenței smalțului la acțiunea factorilor cariogeni. În majoritatea cazurilor, factorii prenatali au influențat apariția dizabilităților intelectuale și multiple, prevalența acestora variind de la $1,26 \pm 0,44\%$ până la $73,43 \pm 1,75\%$.

Relația dintre cei mai frecvenți factori prenatali de risc carios și rezultatele evaluării complexe a riscului carios la copii sunt prezentate în figura A3.1. Vârsta mamei este unul dintre factorii care influențează atât evoluția perioadei de sarcină, nașterea, cât și sănătatea copilului. Studiarea acestui indicator a permis să stabilim că au dat naștere unui copil cu paralizie cerebrală infantilă (PCI) $45,28 \pm 1,97\%$ dintre femeile cu vârstă de peste 30 de ani. Astfel, sarcina la vârste mai mari de 30 ani a fost de 3 ori mai frecventă la mamele care au dat naștere copiilor cu dizabilități comparativ cu cele care au născut copii sănătoși ($p < 0,001$).

Un impact negativ asupra evoluției sarcinii și a dezvoltării fătului au exercitat riscurile profesionale, deprinderile vicioase, starea social-economică și modul de viață în cadrul familial. Astfel, tabagismul a fost identificat la $52,83 \pm 1,98\%$ dintre părinții copiilor cu dizabilități și la $47,8 \pm 1,98\%$ dintre părinții copiilor sănătoși ($p < 0,001$). Consumul de alcool și de droguri de către părinți a influențat negativ starea de sănătate a gravidei și a fătului, având o frecvență de $73,43 \pm 1,75\%$ și $18,24 \pm 1,53\%$ în

lotul copiilor cu dizabilități, iar în lotul martor respectiv $41,19 \pm 1,65\%$ ($p < 0,001$) și $16,35 \pm 1,47\%$ ($p < 0,001$).

Majoritatea mamelor copiilor cu dizabilități ($87,42 \pm 1,31\%$) au suportat maladii extragenitale acute sau o patologie cronică de geneză diferită, comparativ cu $36,31 \pm 1,91\%$ dintre mamele copiilor sănătoși ($p < 0,001$). Gestoza a fost constatată la $33,33 \pm 1,87\%$, $p < 0,001$ din mamele copiilor cu dizabilități, iar iminența de avort la $27,67 \pm 1,77\%$, $p < 0,001$, comparativ cu $12,74 \pm 1,32\%$ și respectiv $11,16 \pm 1,25\%$ la mamele copiilor convențional sănătoși. Pe durata sarcinii, la mamele copiilor cu dizabilități s-a constatat și o pondere mai mare a maladiilor infecțioase (rubeola, infecție cu citomegalovirus și toxoplasmoză) – $26,42 \pm 1,87\%$, $p < 0,001$, spre deosebire de $13,99 \pm 1,38\%$ la mamele copiilor din lotul martor. Este cunoscut faptul că aceste infecții pot determina inflamația placentei (corioamniotită), ceea ce poate periclita dezvoltarea normală a SNC al fătului, riscul fiind mai mare dacă infecțiile survin în primele luni de sarcină.

Astfel, în lotul copiilor cu dizabilități au prevalat următorii factori prenatali de risc: vârsta mamei până la 18 ani sau după 40 ani, maladiile psihosomatice și infecțioase, gestoza și iminențele de avort. Acești factori au provocat tulburarea evoluției a $93,08 \pm 1,0\%$ dintre sarcini, în majoritatea cazurilor fiind constatată acțiunea unui complex de factori nocivi. Un risc carios extrem a fost estimat la copiii cu dizabilități ai căror părinți au fost expuși radiației ionizante, șansa de evitare a apariției CD fiind doar de $14,63 \pm 1,85\%$. La majoritatea copiilor cu dizabilități a fost stabilit un risc carios mare (probabilitatea de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi variind între $24,62 \pm 1,14\%$ și $32,34 \pm 1,15\%$), influențat de factori de risc prenatali. La copiii sănătoși factorii enumerați mai sus au avut o influență mai redusă asupra susceptibilității la CD, riscul carios fiind moderat sau scăzut ($p < 0,001$).

Așadar, la majoritatea copiilor cu dizabilități accentuate și severe, perioada prenatală de dezvoltare a decurs în condiții nefavorabile, ceea ce a afectat nu doar starea de sănătate a copilului, dar și dezvoltarea regiunii oro-maxilo-faciale și, în particular, cariorezistența, iar ulterior gradul de afectare prin CD. A fost stabilită relația directă, semnificativă statistic dintre riscul carios extrem și expunerea părinților radiației ionizante ($r=0,91$, $p < 0,001$), iminența de avort ($r=0,82$, $p < 0,01$), maladiile infecțioase ale mamei ($r=0,81$, $p < 0,001$) și starea materială social-vulnerabilă a familiei de proveniență a copilului ($r=0,66$, $p < 0,01$).

În perioada perinatală, în lotul L_1 cei mai frecvenți factori nocivi au fost: vârsta gestațională sub 32 de săptămâni, prezentația pelvină a fătului, anomalii placentare, travaliul prelungit, anomalii ale cordonului ombilical ș.a. Doar la $25,06 \pm 1,72\%$ dintre mamele copiilor cu dizabilități nașterea a fost la termenii fiziologici, $38,99 \pm 1,93\%$ dintre copiii cu dizabilități fiind născuți prematur, iar $35,85 \pm 1,9\%$ dintre ei născuți în urma unei sarcini suprapurtate. La $56,6 \pm 1,97\%$ dintre mamele copiilor cu

dizabilități nașterea a fost dificilă sau travaliul prelungit, fiind aplicate diverse metode de asistență la naștere: prin cezariană, indusă, aplicare de forceps ș.a.

Greutatea mică sau foarte mică la naștere și scorul Apgar scăzut ($38,99 \pm 1,93\%$), hipoxia neonatală ($52,04 \pm 1,98\%$), sepsisul neonatal și hemoragia intraventriculară de gradele III-IV au fost cei mai frecvenți factori nocivi care au acționat în perioada de nou-născut la copiii cu dizabilități.

Riscul carios extrem (șansele de evitare a apariției noilor cavități carioase fiind cuprinse între $17,3 \pm 1,12\%$ și $18,2 \pm 0,83\%$) a fost identificat la copiii cu dizabilități expuși următorilor factori: sarcină suprapurtată și hipoxia neonatală. Copiii cu datele anamnezice care indică incompatibilitate Rh, naștere prematură și dificilă, asfixie perinatală, prezentau un risc carios mare, șansele de evitare a apariției noilor cavități carioase variind între $20,86 \pm 3,27\%$, $p < 0,001$) și $30,53 \pm 1,74\%$, $p < 0,001$. La copiii sănătoși cu aceleași datele anamnezice, dar cu o frecvență mai redusă, a fost estimat un risc carios moderat, șansa de evitare a apariției CD variind în intervalul de la $47,16 \pm 1,79\%$ până la $58,48 \pm 1,42\%$ (Figura A3.2).

Astfel, analiza impactului factorilor de risc perinatali la copiii cu dizabilități a evidențiat corelații puternice statistic semnificative ale riscului carios extrem cu următoarele evenimente în ordinea descrescândă: sarcină suprapurtată ($r=0,93$, $p < 0,001$), hipoxie neonatală ($r=0,91$, $p < 0,001$), incompatibilitate Rh ($r=0,89$, $p < 0,01$), prematuritate ($r=0,89$, $p < 0,001$), naștere dificilă și asfixie perinatală ($r=0,88$, $p < 0,001$) și scorul Apgar ($r=0,87$, $p < 0,001$).

Importanța primordială pentru dezvoltarea fiziologică a copilului are primul an de viață. În această perioadă, în special în primele 6 luni după naștere, copilul are nevoie de alăptare naturală, fiind asigurate astfel toate necesitățile nutritive în primele luni de viață și o protecție unică împotriva infecțiilor și reacțiilor alergice. În pofida beneficiilor enumerate, doar $17,61 \pm 1,51\%$ ($p < 0,001$) dintre copiii cu dizabilități și $63,99 \pm 1,9\%$ dintre cei sănătoși instituționalizați au fost alăptați natural. Fiind abandonați din primele zile de viață, $31,45 \pm 1,84\%$ ($p < 0,001$) dintre subiecții din L₁ și $25,47 \pm 1,73\%$ din L₀ au fost alimentați artificial de la naștere. După vârsta de 3 luni, numărul copiilor cu dizabilități alimentați artificial a crescut de 4,83 ori în raport cu cei sănătoși.

În studiul nostru, $82,39 \pm 1,51\%$ ($p < 0,001$) dintre copiii cu dizabilități și $36,01 \pm 1,9\%$ dintre cei sănătoși au fost alimentați artificial, cauzele fiind abandonul, starea de sănătate a mamelor sau a copiilor (Figura A3.3).

La estimarea complexă a riscului carios cu utilizarea *Software Cariogram* s-a constatat că alimentația artificială de la naștere a copiilor cu dizabilități a contribuit la sporirea riscului carios cu $43,29 \pm 1,96\%$, comparativ cu subiecții cu aceleași deficiențe alăptați natural. La copiii sănătoși alimentația artificială a mărit probabilitatea de apariție a noilor cavități carioase cu $33,55 \pm 1,9\%$ în raport

cu copiii alăptați la sân. Pe baza rezultatelor obținute putem afirma că alimentarea artificială a copiilor cu formule terapeutice adaptate, cu adaos de pre- și probiotice, a constituit un factor benefic pentru dezvoltarea lor. Astfel, la copiii cu dizabilități alimentați cu formule cu adaos de pre- și probiotice a fost observată creșterea șanselor de evitare a apariției noilor cavități carioase cu $46,4 \pm 1,98\%$, comparativ cu copiii alimentați cu formulele de lapte praf neadaptate sau adaptate dulci ($p < 0,001$). În grupul copiilor sănătoși alimentați cu formule cu adaos de pre- și probiotice riscul carios s-a redus cu $36,68 \pm 1,91\%$, în comparație cu cei alăptați cu formulele de lapte praf neadaptate sau adaptate dulci ($p < 0,001$).

Analiza rezultatelor studiului interdisciplinar a relevat o frecvență înaltă a maladiilor psihosomatice la copiii cu dizabilități (Figura A3.4). Toți copiii cu dizabilități luați în studiu aveau deficiențe intelectuale, fiind diagnosticați cu retard mintal (RM): moderat – $24,84 \pm 1,71\%$, sever – $35,53 \pm 1,9\%$ și profund – $39,63 \pm 1,94\%$. La $48,11 \pm 1,98\%$ dintre copii a fost stabilită paralizia cerebrală infantilă (PCI), cu forme spastice de PCI fiind diagnosticați $89,9 \pm 1,72\%$, cu PCI diskinetică $6,86 \pm 1,45\%$, cu PCI ataxică $2,26 \pm 0,85\%$ și cu PCI mixtă $0,98 \pm 0,52\%$. Epilepsia a fost stabilită la $64,15 \pm 1,9\%$ dintre subiecții luați în studiu, cei mai mulți prezentând crize generalizate tonico-clonice ($43,09 \pm 2,45\%$), parțiale complexe cu generalizare secundară ($21,81 \pm 2,04\%$), parțiale simple motorii ($18,09 \pm 1,91\%$) sau parțiale complexe ($17,01 \pm 1,49\%$). La $64,15 \pm 1,9\%$ dintre copiii cu dizabilități au fost identificate și alte maladii asociate congenitale ale SNC (hidrocefalie, microcefalie, encefalopatie, sindromul epileptic, miopatie ș.a.). Majoritatea copiilor ($84,59 \pm 1,43\%$) sufereau de dizabilități asociate: motorii ($69,18 \pm 1,83\%$), auditive și de vorbire ($49,69 \pm 1,98\%$) și vizuale ($47,8 \pm 1,98\%$). Sindromul Down a fost diagnosticat la $15,72 \pm 1,44\%$ dintre copii.

S-a stabilit că $38,99 \pm 1,93\%$ dintre copii au suportat infecții virale acute de 1-4 ori pe an, $34,28 \pm 1,88\%$ – afecțiuni cronice ale sistemului respirator, $47,48 \pm 1,98\%$ – maladii ale sistemului cardiovascular, iar $44,97 \pm 1,97\%$ – tulburări funcționale și afecțiuni ale tractului gastrointestinal (boala de reflux gastroesofagian – BRGE, enterită, colite etc.). La copiii cu dizabilități maladiile somatice au fost de 4,48 ori mai frecvente comparativ cu cei sănătoși.

Stabilirea relației fiabile între patologia somatică și predispoziția pentru apariția CD a permis identificarea a 4 grupe de factori de risc postnatali pentru dezvoltarea activității carioase intense (Figura A3.4). Astfel, riscul carios extrem a fost corelat puternic cu maladiile severe ale SNC ($r=0,94$, $p < 0,001$), afecțiunile asociate cu hipoxia tisulară (maladiile SNC, cardiovasculare, miopatii ș.a.) ($r=0,93$, $p < 0,001$) și afecțiunile tractului gastrointestinal (BRGE, ulcer gastric și gastrită) ($r=0,89$, $p < 0,001$), probabilitatea de evitare a apariției cavităților carioase noi variind de la $17,1 \pm 0,92\%$ până la $17,58 \pm 0,92\%$. La majoritatea copiilor cu dizabilități severe a fost stabilit un risc carios mare (șansa de evitare a apariției CD variind între $20,29 \pm 1,2\%$ și $36,36 \pm 2,59\%$). Doar la copiii cu gradul II de

dizabilitate, cu retard mintal moderat și sindrom Down, a fost estimat riscul carios moderat, probabilitatea de menținere a dinților indemni reprezentând $52,38 \pm 1,23\%$ și, respectiv, $59,21 \pm 1,23\%$. La copiii sănătoși factorii postnatali au avut un impact mai redus asupra riscului carios, acesta din urmă fiind moderat ($p < 0,001$).

Tulburări de erupere a dinților influențate de starea generală de sănătate au fost stabilite la $57,86 \pm 1,96\%$ dintre copiii cu dizabilități, la majoritatea ($44,03 \pm 1,97\%$) dintre ei fiind constatată eruperea tardivă (Figura A3.5). Cauzele posibile ale întârzierilor de erupere atât a dinților temporari, cât și a celor permanenți erau de ordin general: întârzieri în dezvoltarea fizică, rahitismul, dereglările de metabolism, subnutriția, carențe vitaminice A sau B, sindroame genetice (sindromul Down), factori endocrini (hipofuncția hipofizară și tiroidiană) și de ordin local: dinți supranumerari, fibromatoza gingivală, țesuturi cicatriciale gingivale posttraumatice sau postoperatorii la nivelul rebordului alveolar sau lipsa de spațiu pe arcadă. Eruperea accelerată a dinților s-a constatat la $13,83 \pm 1,37\%$ dintre copiii cu dizabilități, fiind provocată de tulburări endocrine (hiperfuncția hipofizară și tiroidiană). Una dintre cauzele eruperii accelerate a dinților permanenți a fost extracția timpurie a dinților temporari din cauza complicațiilor CD, fapt observat mai frecvent la copiii cu dizabilități intelectuale accentuate și severe din cauza lipsei de cooperare în timpul tratamentului dentar.

La majoritatea copiilor sănătoși, eruperea dinților temporari și permanenți s-a produs în limitele termenilor fiziologici. La $23,11 \pm 1,67\%$ s-a înregistrat însă erupția timpurie a dinților temporari și permanenți, corelată cu accelerarea în dezvoltarea generală a organismului, iar la $12,74 \pm 1,31\%$ – erupția întârziată, în special la copiii cu dezvoltare fizică tardivă, subnutriție, preponderent la cei proveniți din familiile cu un statut socio-economic nefavorabil sau social-vulnerabili.

În urma analizei datelor obținute, atât la copiii cu dizabilități, cât și la cei sănătoși, a fost relevată o corelație dintre tulburările de erupere a dinților și gradul de afectare a acestora prin CD (Figura 3.6). Astfel, cea mai mare frecvență a CD a fost observată la copiii cu dizabilități ($84,09\%$) și la cei sănătoși ($76,87\%$), la care eruperea dinților s-a produs cu 1-1,5 ani mai devreme decât normele fiziologice ($r=0,62$, $p < 0,01$). Eruperea tardivă a dinților temporari și permanenți este asociată cu activitatea carioasă redusă sau moderată atât la copiii sănătoși, cât și la cei cu dizabilități psihosomatice ($r=-0,54$, $p < 0,01$).

Riscul carios extrem a fost identificat la copiii cu dizabilități la care dinții au erupt timpuriu, șansele de evitare a apariției noilor cavități carioase fiind doar de $14,41 \pm 1,8\%$. Risc carios mare au prezentat copiii cu dizabilități la care eruperea dinților s-a produs în limitele termenilor fiziologici, probabilitatea de evitare a apariției cariei fiind de $28,14 \pm 1,2\%$. Unui risc carios moderat erau supuși copiii cu dizabilități cu eruperea tardivă a dinților, șansele de evitare a formării cariilor fiind de

46,23±2,52%. La copiii sănătoși, riscul carios a fost moderat, indiferent de perioadele când s-a produs eruperea dinților, șansele de evitare a apariției noilor cavitați carioase variind între 49,64±2,35% ($p<0,001$) și 69,52±2,1% ($p<0,001$).

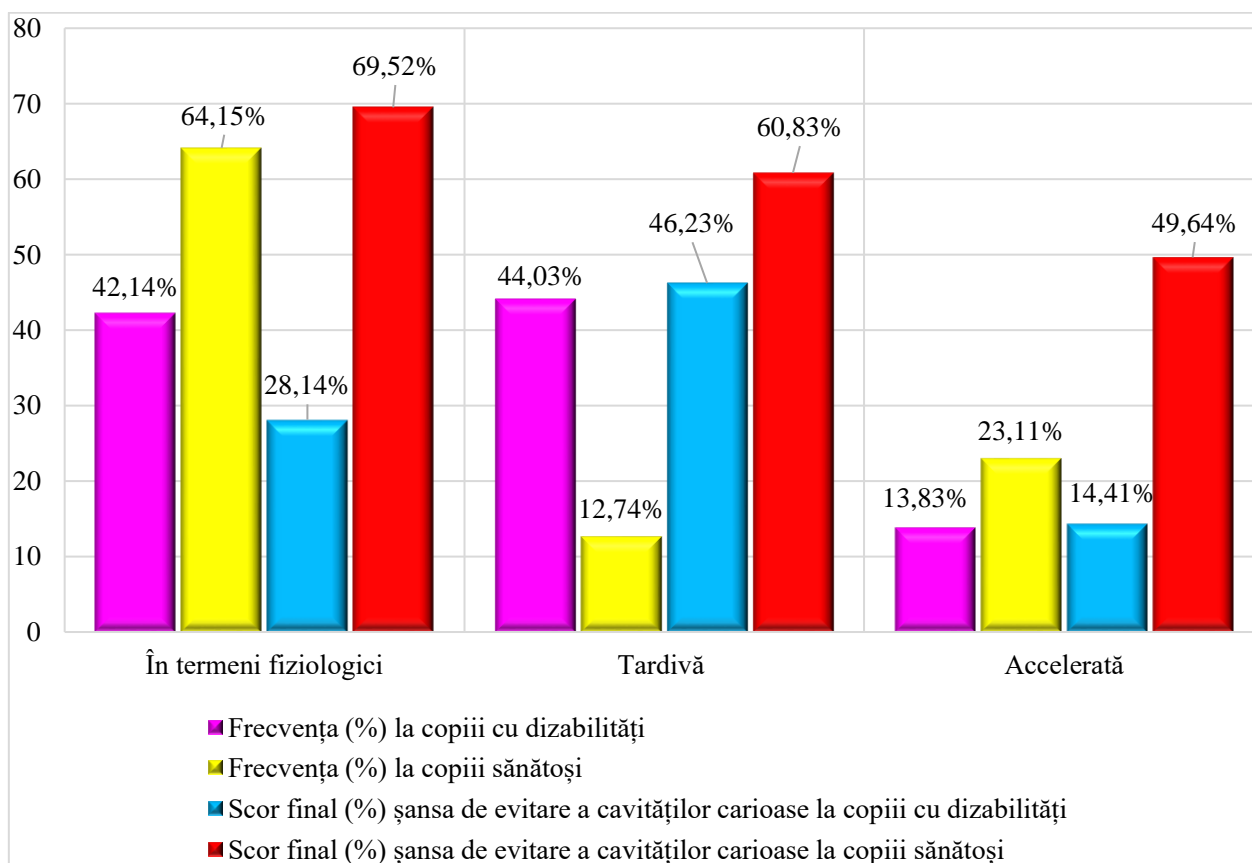


Fig. 3.6. Relația dintre termenii de erupție a dinților și rezultatele evaluării complexe a riscului carios la copii

Pe baza rezultatelor obținute putem afirma că interacțiunea factorilor locali are un impact considerabil asupra riscului mare și extrem de formare a CD la copiii cu dizabilități. Printre aceștia se remarcă contaminarea bacteriană a cavității orale. În urma analizei datelor obținute s-a stabilit nivelul defectuos de igienă orală la 70,75±1,8% dintre copiii cu dizabilități și la 15,25±1,43% dintre cei sănătoși, valoarea medie a indicelui de igienă orală OHI-S constituind 2,1±0,01 în lotul L₁ și 0,86±0,02 în L₀ ($t=55,45$, $p<0,001$). Igienizarea cavității orale a fost efectuată doar la 0,63±0,82% dintre copiii cu dizabilități și la 0,47±0,36% dintre cei sănătoși până la vârsta de 3 ani din cauza lipsei cunoștințelor igienice ale părinților sau a persoanelor care-i îngrijeau. La majoritatea copiilor cu dizabilități de vârstă școlară și preșcolară igienizarea cavității orale a fost efectuată neregulat, de la caz la caz, după o tehnică incorectă, de către părinți sau de către personalul auxiliar din instituțiile rezidențiale, fiind estimată o corelație puternică dintre gradul intens de activitate carioasă și starea igienei orale ($r=0,78$, $p<0,01$).

Numărul *Streptococcus mutans* la 32,55±1,86% dintre copiii cu dizabilități și la 5,35±0,89% dintre cei sănătoși depășea 10⁵UFC în 1 ml de salivă ($t=18,62$, $p<0,001$). Viteza foarte mare de

acumulare a plăcii bacteriene a fost estimată la $29,09 \pm 1,8\%$ dintre copiii cu dizabilități și la $3,3 \pm 0,71\%$ dintre cei sănătoși ($t=15,6$, $p<0,001$). Rezistența joasă (60-70 puncte) și foarte joasă (>80 puncte) a smalțului la acțiunea acizilor a fost determinată la $51,19 \pm 1,98\%$ dintre copiii cu dizabilități și $12,9 \pm 1,33\%$ dintre cei sănătoși, cauzată de îmbogățirea insuficientă a smalțului cu fluoruri (apreciată la $43,08 \pm 1,96\%$ dintre copii) și viteza redusă de remineralizare a smalțului (constată la $34,91 \pm 1,89\%$ dintre copii) ($t=23,36$, $p<0,001$). Din numărul total de 636 copiii cu dizabilități, la $23,43 \pm 1,68\%$ s-a estimat o rată a secreției salivare sub nivelul minim de $0,9$ ml/min ($t=5,44$, $p<0,001$).

Analizând rezultatele determinării capacității tampon salivare am depistat valori scăzute ($4,5-5,5$) și foarte scăzute ($\leq 4,5$) la $43,08 \pm 1,96\%$ dintre copiii cu dizabilități și la $8,02 \pm 1,08\%$ dintre cei sănătoși ($t=4,82$, $p<0,001$). Studiile noastre au arătat legătură direct proporțională dintre severitatea malocluziilor, reflectată de indicele de estetică dentară (DAI), și indicele COA la copiii cu dizabilități intelectuale. Astfel, s-a depistat o corelație directă puternică ($r=0,74$, $p<0,001$) dintre indicele COA și scorul DAI la copiii cu PCI și medie ($r=0,51$, $p<0,01$) la cei cu retardare mintală profundă [251].

În pofida riscului carios mare la copiii cu dizabilități, părinții acestora (sau persoanele care-i îngrijesc) nu acordă suficientă atenție igienizării cavității orale, aplicării măsurilor cariopreventive și dispensarizării lor la medicul stomatolog. Adresările la stomatolog aveau caracter sporadic, iar asanarea cavității orale se realiza doar la adresare, măsurile de profilaxie din inițiativa părinților fiind efectuate doar în $3,14 \pm 0,69\%$ din cazuri.

La predicția riscului CD, cu luarea în considerare a influenței complexe a factorilor nocivi la etapele pre-, peri-, postnatală și dezvoltarea ulterioară a copiilor, s-au depistat următoarele (Figura 3.7):

- $26,1 \pm 1,74\%$ dintre copiii convențional sănătoși au prezentat un risc carios foarte scăzut, șansele de evitare a apariției cavităților carioase noi fiind de $82,87 \pm 0,49\%$, spre deosebire de copiii cu dizabilități, dintre care nici unul nu prezenta un risc foarte scăzut de apariție a noilor leziuni carioase ($p<0,001$);
- un risc carios scăzut a fost identificat doar la $16,82 \pm 1,48\%$ dintre copiii cu dizabilități și la $33,49 \pm 1,87\%$ dintre cei sănătoși, șansele de evitare a cariilor noi fiind respectiv de $66,73 \pm 0,64\%$ și $73,2 \pm 0,14\%$ ($p<0,001$);
- un risc carios moderat a fost depistat la un număr aproximativ egal de copii cu dizabilități și sănătoși, $25,79 \pm 1,73\%$ și $30,97 \pm 1,83\%$ respectiv, probabilitatea de evitare a cariilor noi fiind de $56,31 \pm 0,48\%$ și $49,43 \pm 0,28\%$ ($p<0,001$);
- riscul carios mare a fost estimat la $12,42 \pm 1,31\%$ dintre copiii cu dizabilități și la $8,02 \pm 1,08\%$ dintre cei sănătoși, șansele de evitare a cariilor noi fiind respectiv de $22,73 \pm 0,48\%$ și $36,29 \pm 0,32\%$ ($p<0,001$);

- frecvența riscului carios extrem era de 31,67 ori mai mare la copiii cu dizabilități ($44,97 \pm 1,97\%$) comparativ cu cei sănătoși ($1,42 \pm 0,47\%$), șansele de evitare a cariilor noi fiind de $11,43 \pm 0,3\%$ la subiecții cu dizabilități și de $15,56 \pm 1,89\%$ la cei sănătoși ($p < 0,01$);
- probabilitatea de evitare a noilor cavități carioase la copiii cu dizabilități a constituit în medie $34,19 \pm 1,88\%$, spre deosebire de $63,82 \pm 1,91\%$ la cei sănătoși ($t = 11,0668$, $p < 0,01$), riscul carios fiind de 1,87 ori mai mare la copiii cu dizabilități în comparație cu cei sănătoși [170, 249].

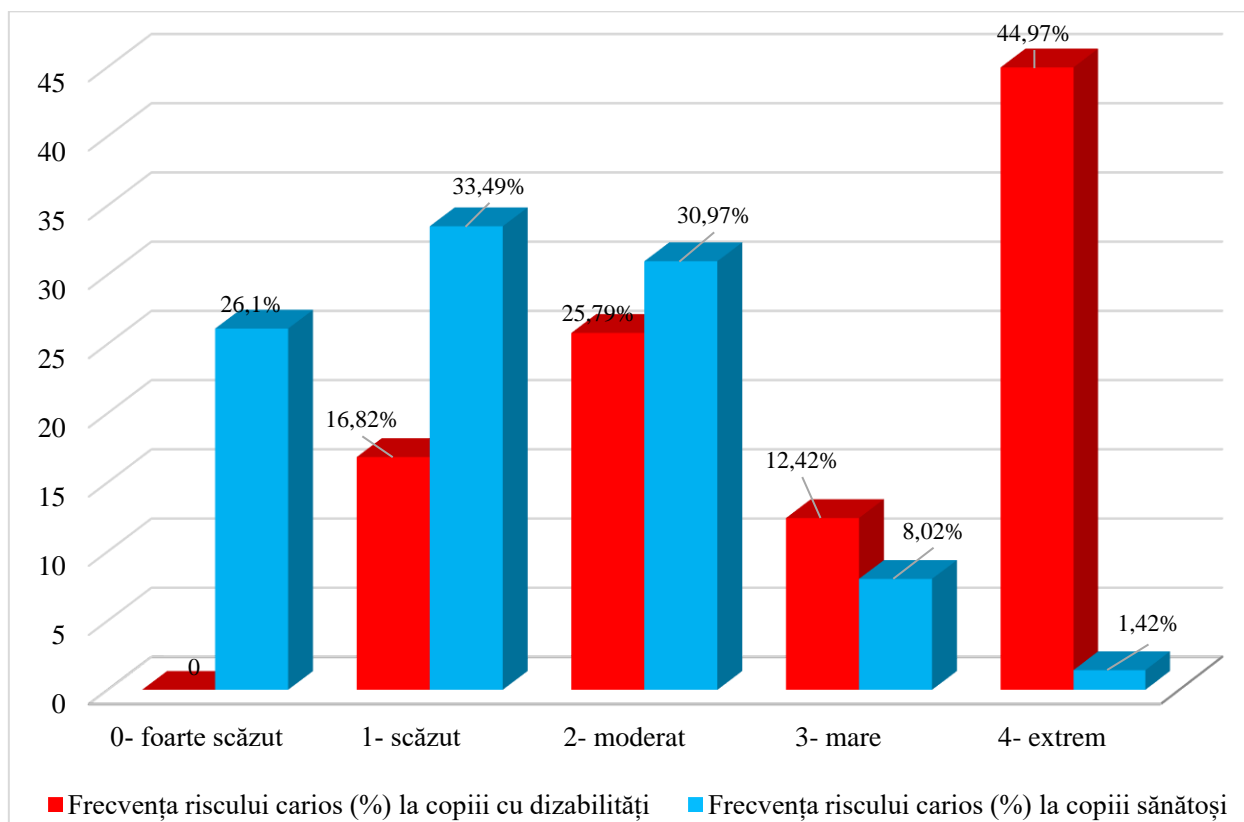


Fig. 3.7. Frecvența riscului carios la copii

Rezultatele cercetărilor noastre [170, 249, 250] sunt comparabile cu cele relatate de Idaira Y. și coaut., 2008, Bakry N. și coaut., 2012, Al-Maweri S. și coaut., 2014, Diab H.A., și coaut., 2017, John J.R. și coaut., 2017 [30, 40, 45, 46, 50]. În pofida dificultăților în evaluarea complexă a factorilor de risc carios la copiii cu dizabilități menționate de mai mulți autori [37, 49, 52, 86], în cadrul studiului nostru am optat pentru identificarea complexă a situațiilor de risc carios care au acționat în perioadele pre-, peri- și postnatală.

Așadar, predicția personalizată a riscului CD cu luarea în considerare a influenței complexe a interacțiunii factorilor exo- și endogeni la etapele pre-, peri-, postnatală și de dezvoltare ulterioară a copiilor, utilizând Softwareul *Cariogram*, arată că frecvența riscului carios la copiii cu dizabilități este de 1,87 ori mai mare, iar a riscului carios extrem de 31,67 ori în comparație cu copiii sănătoși. Deoarece eficiența prevenției primare și secundare a CD este maximă atunci când se acționează țintit și

diferențiat, în concordanță cu factorii de risc individuali, pentru sporirea eficienței strategiilor preventive aplicate copiilor cu diferite categorii de dizabilități este necesar de a studia modificările de la nivelul ecosistemului cavității orale precum și tulburările subtile de metabolism la nivel de macroorganism [170, 249, 250].

3.3. Calitatea vieții asociată stării de sănătate orală a copiilor cu dizabilități

Calitatea vieții reprezintă bunăstarea fizică, psihică și socială precum și capacitatea persoanei de a-și îndeplini sarcinile ordinare în existența lor cotidiană [216]. Măsurarea calității vieții la nivel individual este deosebit de importantă pentru practicieni, oferind date suplimentare privind starea de sănătate și efectele pozitive sau negative ale serviciilor de îngrijire a sănătății. Indicatorii clinici pot fi îmbunătățiți prin introducerea unei dimensiuni care să evalueze impactul social. Astfel, s-au propus un șir de indicatori care evidențiază efectele determinante ale stării sănătății sau bolii asupra următoarelor aspecte: durere, disconfort, limitare funcțională; insatisfacții de ordin estetic; limitare și restricții alimentare; comunicarea și integrarea socială; relații personale și activități cotidiene [35, 48, 216].

Impactul afecțiunilor cavității orale asupra calității vieții copiilor cu dizabilități în țara noastră a fost evaluat pentru prima dată în studiul nostru descriptiv populațional pe un eșantion de 1998 copii cu diferite categorii de dizabilități (lotul L_1) și 2028 copii convențional sănătoși (lotul L_0), care locuiesc în condiții similare. Pentru obținerea unei imagini complete a stării de sănătate orală, concomitent cu estimarea indicilor de prevalență și incidență a CD, a fost evaluat impactul afecțiunilor cavității orale asupra calității vieții prin aprecierea indicelui Child-OIDP, 2004 [216, 254].

Conform rezultatelor obținute, prevalența impactului afecțiunilor orale, resimțite în ultimele trei luni la copiii cu dizabilități, a fost înaltă ($84,19 \pm 0,76\%$, $t=32,5026$, $p<0,001$), fiind în relație directă cu valoarea prevalenței CD ($79,40 \pm 0,84\%$) și indicii de experiență carioasă ($COA=4,03 \pm 0,088$, $co=2,14 \pm 0,073$ și $COA+co=4,92 \pm 0,099$). La copiii convențional sănătoși prevalența impactului negativ al afecțiunilor dentare asupra performanțelor zilnice a fost moderată ($42,9 \pm 1,02\%$; $t=32,5026$, $p<0,001$) și corespundea cu nivelul moderat de prevalență $56,53 \pm 1,02\%$ ($p<0,001$) a CD și cu indicele de experiență carioasă ($COA=1,56 \pm 0,046$, $co=1,48 \pm 0,061$ și $COA+co=2,58 \pm 0,077$) [252].

Problemele de sănătate orală, percepute de către copii (sau persoanele care-i îngrijesc) ca fiind cauza efectelor negative asupra activităților zilnice, au fost variate. În timp ce majoritatea copiilor convențional sănătoși ($57,10 \pm 1,02\%$, $t=32,5026$, $p<0,001$) nu au prezentat nici un impact asupra activităților zilnice sau au semnalat un impact foarte redus – $33,38 \pm 0,97\%$, $t=22,5649$, $p<0,001$, la copiii cu dizabilități impactul a fost foarte grav în $31,31 \pm 0,96\%$, $t=32,0458$, $p<0,001$ din cazuri și grav în $22,03 \pm 0,86\%$, $t=23,4369$, $p<0,001$ din cazuri (Figura 3.8).

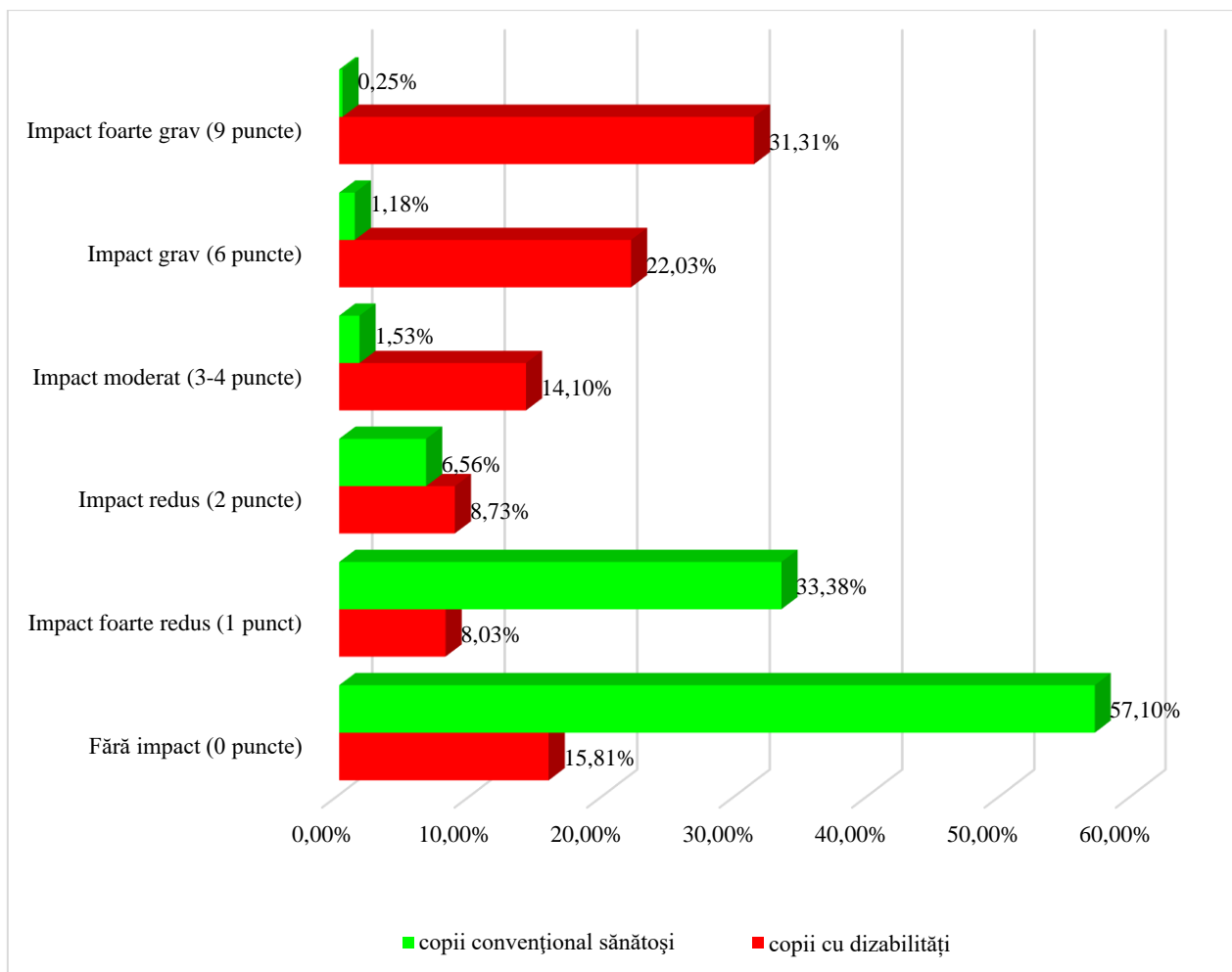


Fig. 3.8. Intensitatea impactului afecțiunilor orale asupra activităților zilnice ale copiilor

Principalele cauze ale efectelor negative asupra activităților zilnice ale copiilor sunt prezentate în figura 3.9. Durerea dentară, acuzată de $74,11 \pm 0,91\%$, $t=34,5868$, $p<0,001$ dintre copiii din L1 și de $28,99 \pm 0,93\%$ din L0, a constituit problema de sănătate orală percepută drept cauza principală a perturbării a 3 dintre cele 8 activități cotidiene investigate: consumul alimentelor, igienizarea cavității orale și relaxarea (somnul).

Lipsa dinților a fost cea de a doua, după frecvență, cauză care a dereglat activitățile zilnice ale copiilor cu dizabilități (consumul alimentelor), constituind $59,36 \pm 1,02\%$, $t=36,2290$, $p<0,001$ spre deosebire de $14,15 \pm 0,72\%$ la copiii convențional sănătoși. Cea mai frecventă cauză a lipsei dinților au fost extracțiile din motivul complicațiilor CD, dovadă a insuficienței acordării asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități, rezolvarea cazurilor de carie complicată și chiar de carie simplă prin extracții dentare, lipsa tratamentului adecvat la etapele timpurii de evoluție a CD.

Copiii din lotul martor au semnalat o frecvență relativ mai mare a problemelor corelate cu aspectul estetic: poziție dentară $22,49 \pm 0,86\%$ ($t=5,9773$, $p<0,001$), culoarea dinților $11,79 \pm 0,66\%$

($t=8,0457$, $p<0,001$), spații dentare $13,95\pm 0,71\%$ ($t=5,1752$, $p<0,001$), spre deosebire de copiii cu dizabilități care din cauza deficiențelor cognitive nu percepeau asemenea probleme.

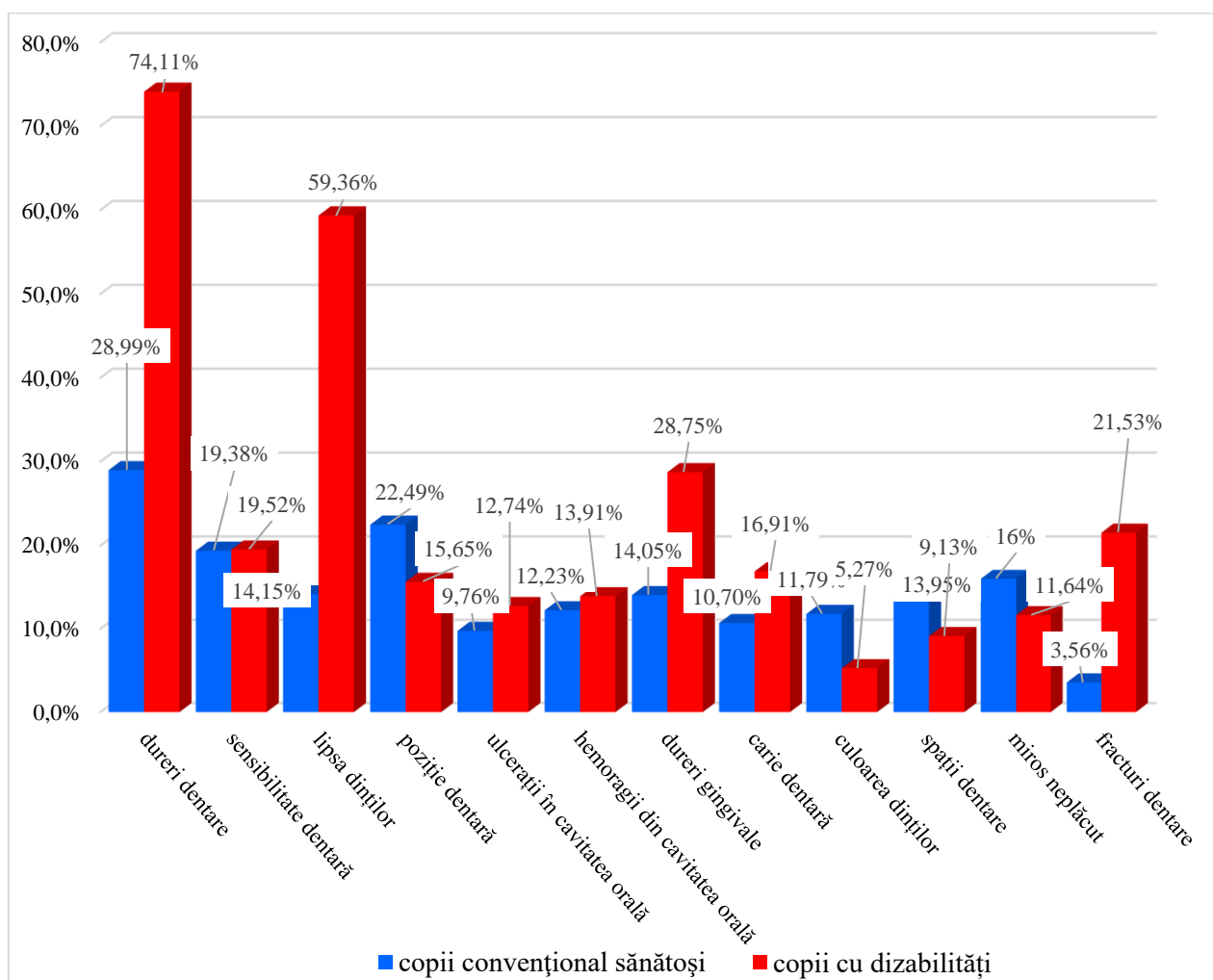


Fig. 3.9. Prevalența cauzelor cu impact asupra performanțelor zilnice ale copiilor (%)

Dintre cele 8 activități zilnice analizate, la copiii cu dizabilități consumul alimentelor a fost activitatea cea mai afectată ($84,19\pm 0,817\%$) și cu cel mai mare scor al severității, prezentând impacte grave și foarte grave asupra calității vieții. Igienizarea cavității orale a constituit a doua problemă importantă, fiind influențată de durerea și sensibilitatea dentară, sângerarea gingiei ș.a., înregistrând o prevalență totală de $65,38\pm 1,066\%$. A treia problemă de sănătate orală la copiii cu dizabilități, din punct de vedere al prevalenței ($51,98\pm 1,119\%$), a fost dereglarea somnului, cauzată în proporție de 95,56% de durerea dentară. Contactele sociale la copiii cu dizabilități au fost cele mai puțin afectate, având o prevalență de $8,08\pm 0,61\%$, cauzele principale fiind lipsa sau aspectul inestetic al dinților precum și mirosul neplăcut din cavitatea orală. Prevalența și riscul foarte redus de afectare a zâmbetului, riscul redus de dereglare a socializării și stabilității emoționale la copiii cu dizabilități au fost explicate prin incapacitatea copiilor cu deficiențe intelectuale de a conștientiza defectele estetice.

Analizând rezultatele studiului au fost evidențiate cauzele principale ale afectării activităților zilnice ale copiilor cu dizabilități: durerile dentare și lipsa dinților. O legătură direct proporțională puternică a fost stabilită între prevalența durerilor dentare și indicele de experiență carioasă (COA) la copiii cu dizabilități ($r=0,74$, $p<0,001$) și o legătură directă medie ($r=0,51$, $p<0,001$) între indicatorii menționați la copiii din lotul martor. Între lipsa dinților și gradul de dizabilitate al copiilor a fost depistată o legătură directă puternică ($r=0,78$, $p<0,001$), iar între lipsa dinților la copiii sănătoși și indicele COA—o legătură directă slabă ($r=0,28$, $p<0,01$).

Rezultatele studiului denotă insuficiența acordării asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități. Acest fapt este determinat, în mare măsură, de particularitățile comportamentale și abordarea clinică deosebit de dificilă a copiilor cu dizabilități, în special a celor cu dizabilități intelectuale accentuate și severe și de accesul limitat al acestei categorii de copii la asistența stomatologică [170, 253, 254].

Așadar, afecțiunile orale au un impact negativ asupra sănătății întregului organism precum și a vieții sociale și economice. O mare parte dintre factorii, ce determină afecțiunile dentare, reprezintă factori de risc pentru multe boli sistemice. Acționând asupra lor se va obține nu numai o ameliorare a sănătății orale, dar și reducerea riscului apariției unor maladii somatice. Evaluarea impactului stării de sănătate orală asupra performanțelor zilnice este relevantă pentru elaborarea unor politici de sănătate care să se adreseze nevoilor copiilor cu dizabilități, cu stabilirea unei ierarhii a priorității îngrijirilor și pentru evaluarea surselor alocate pentru realizarea tratamentului afecțiunilor stomatologice și implementarea măsurilor preventive [170, 252-255].

Rezultatele obținute în acest compartiment al studiului sunt în concordanță cu cele raportate de mai mulți cercetători care au evaluat impactul afecțiunilor dentare asupra activităților zilnice ale copiilor în țările în curs de dezvoltare și cu economie în tranziție [26, 31, 33, 37, 41, 46, 49, 216]. Implementarea programelor de sănătate orală în țările din vestul Europei și de pe continentul nord-american a dus la o scădere continuă a prevalenței și severității afecțiunilor orale, inclusiv a CD, la copii, ceea ce a ameliorat considerabil calitatea vieții lor [11, 15, 182-185, 189].

3.4. Accesul și particularitățile acordării asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități

Accesul la serviciile de educație și de sănătate este considerat un drept fundamental al individului. În Strategia europeană 2010-2020 pentru persoanele cu dizabilități este reflectat un angajament reînnoit pentru o Europă fără bariere care se bazează pe implementarea efectivă a Convenției ONU privind drepturile persoanelor cu dizabilități [22]. Pentru a promova incluziunea socială a persoanelor cu dizabilități au fost identificate opt domenii de acțiune comune în țările UE și statele membre: accesibilitate, participare, egalitate, ocuparea forței de muncă, educație și formare

profesională, protecție socială și nu în ultimul rând – sănătate. Astfel, persoanele cu dizabilități trebuie să beneficieze, în condiții de egalitate, de acces la serviciile medicale, inclusiv la asistența stomatologică. Pentru garantarea acestui principiu de egalitate, serviciile medicale trebuie să fie gratuite sau asigurate de stat, iar pentru cele care necesită plată prețurile trebuie să fie accesibile și adaptate la nevoile specifice ale persoanelor cu dizabilități [22, 81].

În țara noastră a fost adoptată Legea Nr.88 din 29.05.2014 pentru modificarea și completarea articolului 20 din Legea ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995 (Publicat: 20.06.2014 în Monitorul Oficial Nr.160-166 art Nr:355), care prevede „asistență medicală stomatologică în volum deplin acordată copiilor cu vârsta de până la 12 ani, cu excepția protezării și restaurării dentare și acoperirea cheltuielilor din contul fondurilor asigurării obligatorii de asistență medicală gestionate de Compania Națională de Asigurări în Medicină” [256]. Cu toate acestea, sărăcirea populației, în special a familiilor care îngrijesc de persoane cu dizabilități, a generat o serie de forme de excluziune socială de la serviciile de sănătate, inclusiv și asistența stomatologică. În prezent, inegalitatea socială și polarizarea accesului la aceste servicii se manifestă și prin diferențele mari între populația urbană, cu acces rapid la servicii medicale, și cea rurală, cu probleme de accesare a serviciilor la nivel primar și specializate. Accesarea serviciilor specializate presupune deplasarea către centre medicale, ceea ce necesită timp și resurse financiare.

Pentru a obține date obiective, care ar reflecta accesul copiilor cu dizabilități la asistența stomatologică, au fost intervievați 4673 de copii, părinții lor sau persoanele care-i îngrijesc. Din totalul copiilor luați în studiu, 2315 prezentau dizabilități (L_1), iar 2358 erau convențional sănătoși (L_0).

În acest compartiment al studiului s-a stabilit că majoritatea copiilor cu dizabilități provin din familii defavorizate, cu 1-7 copii și condiții de trai precare. Astfel, $52,35 \pm 1,04\%$ dintre copiii cu dizabilități și o mare parte dintre cei convențional sănătoși ($46,44 \pm 1,03\%$) provin din familii social-vulnerabile, iar $42,33 \pm 1,03\%$ dintre copiii din lotul L_1 și $45,12 \pm 1,03\%$ din lotul L_0 din familii cu o stare materială nefavorabilă (Figura A3.6).

Majoritatea copiilor intervievați au fost plasați în instituții rezidențiale – $85,67 \pm 0,73\%$ dintre copiii cu dizabilități și $75,25 \pm 0,89\%$ dintre cei convențional sănătoși. Cauzele instituționalizării copiilor au fost diverse. Pentru analiză au fost luate în calcul motivele de instituționalizare ale fiecărui copil. Astfel, $95,63 \pm 0,42\%$ dintre copiii cu dizabilități și $7,99 \pm 0,56\%$ dintre cei convențional sănătoși au fost instituționalizați din cauza stării de sănătate și incapacitatea familiilor biologice de a-i îngriji. Dificultățile materiale și condițiile nesatisfăcătoare de trai au fost motivele de instituționalizare a $84,53 \pm 0,74\%$ dintre copii sănătoși și a $55,94 \pm 1,03\%$ dintre cei cu dizabilități. Decăderea din drepturi părintești (cauzată de alcoolism cronic, maltratarea, neglijarea sau refuzului oficial al copiilor, modul

asocial de viață ș.a.) a fost motivul plasării în instituții rezidențiale a $63,93 \pm 0,99\%$ dintre copiii sănătoși și a $49,7 \pm 1,04\%$ dintre cei cu dizabilități (Figura A3.7).

Din numărul total de copii cu dizabilități majoritatea ($60,04 \pm 1,02\%$) nu au beneficiat niciodată de o consultație stomatologică, spre deosebire de $17,68 \pm 0,79\%$ dintre cei sănătoși. Luând în considerare motivul, care a determinat ultima vizită la medicul stomatolog, s-a stabilit că cu scop preventiv s-au adresat doar $7,86 \pm 0,56\%$ dintre copiii cu dizabilități și $69 \pm 0,96\%$ dintre cei convențional sănătoși, iar în cazuri de urgențe – $32,1 \pm 0,97\%$ din L_1 și $13,32 \pm 0,71\%$ din L_0 .

Pentru aprecierea necesității de tratament al CD și complicațiilor acesteia s-a apreciat indicele SiC_{30} și SiC_{10} (*Significant Caries Index*) propus de Bratthall D., 2004) [12]. Indicele SiC_{30} , la 30% dintre subiecți a înregistrat valorile cele mai mari ale activității carioase, iar indicele SiC_{10} – la 10%. La copiii cu dizabilități, valorile indicilor SiC_{30} ($7,54 \pm 0,07$, $p < 0,001$) și SiC_{10} ($10,48 \pm 0,06$, $p < 0,001$) pentru dinții permanenți depășeau statistic semnificativ valorile estimate la copiii convențional sănătoși: $SiC_{30} = 4,58 \pm 0,04$ și $SiC_{10} = 6,6 \pm 0,08$. Pentru dinții temporari situația a fost diferită, indicii SiC_{30} fiind aproximativ identici, constituind $4,68 \pm 0,04$ în lotul L_1 ($p > 0,05$) și $4,78 \pm 0,06$ în L_0 . Valorile indicelui SiC_{10} ($7,31 \pm 0,05$) la copiii convențional sănătoși erau majorate statistic semnificativ comparativ cu copiii cu dizabilități ($6,12 \pm 0,06$) ($p < 0,01$). Aceste date pot fi explicate prin extracția timpurie a dinților temporari afectați de CD sau complicațiile acesteia la copiii cu dizabilități (Figura 3.10).

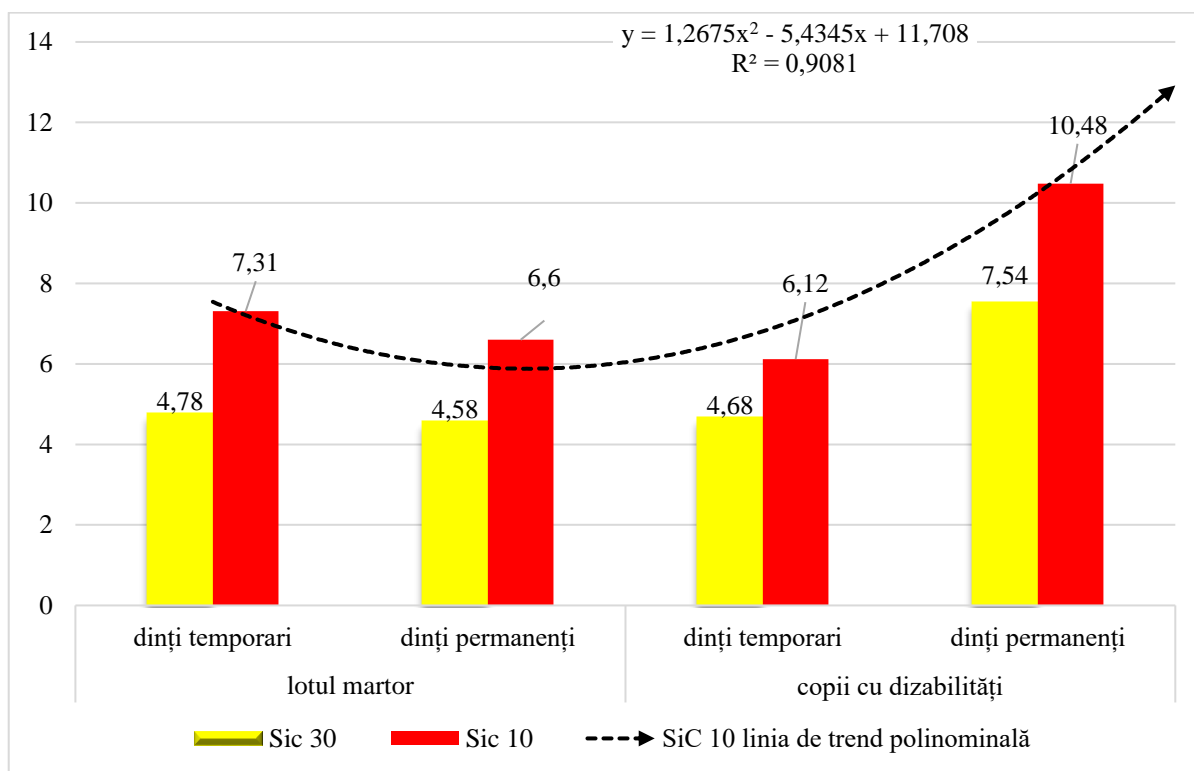


Fig. 3.10. Indicatorii SiC_{30} și SiC_{10} pentru dinții temporari și permanenți la copii

Valorile sporite ale indicilor Sic₃₀ și Sic₁₀ la copiii cu dizabilități evidențiază nivelul precar de asistență stomatologică acordată copiilor și lipsa implementării măsurilor preventive. Curba polinomială a indicelui SiC₁₀ (care face o aproximare prin regresie față de aceeași variabilă ridicată la puteri diferite; R² = 0,9081) ne permite să obținem o linie de tendință. Aceasta este un indicator al creșterii eventuale în timp pentru acest indicator care atenționează asupra necesității instituirii cât mai rapide a tratamentului CD și complicațiilor acesteia, aplicării metodelor de prevenire a afecțiunilor dentare.

Pentru evaluarea ponderii tratamentelor dentare aplicate a fost calculat indicele de restaurare (RI), care reprezintă proporția dinților restaurați din totalul dinților care necesită restaurare. La momentul examinării, ponderea copiilor cu dizabilități la care s-au aplicat tratamente dentare a fost semnificativ redusă comparativ cu copiii din lotul martor. Conform datelor prezentate în figura 3.11, la copiii cu dizabilități valoarea medie a indicelui de restaurare (RI) a dinților temporari a constituit doar 7,97±0,56%, iar a celor permanenți – 13,6±0,71%, spre deosebire de 39,37±1,03% și respectiv 84,64±0,71% la copiii convențional sănătoși (p<0,001).

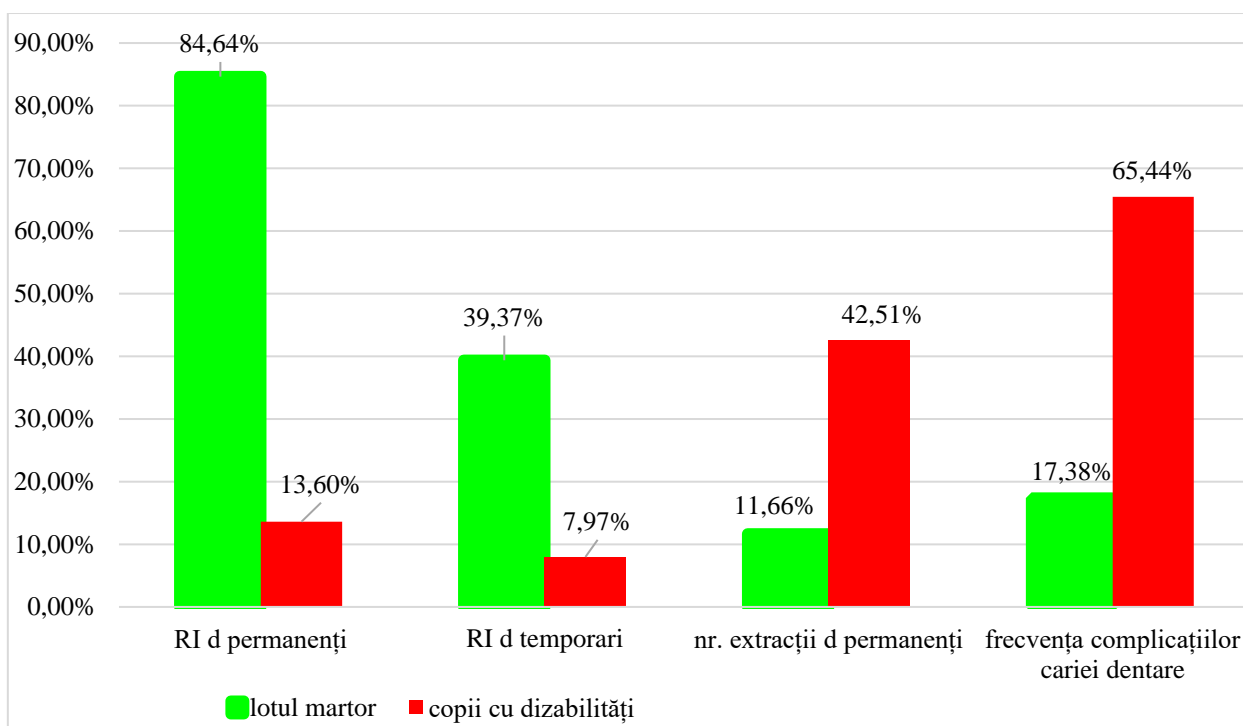


Fig. 3.11. Relația dintre indicele de restaurare (RI), frecvența complicațiilor CD și extracțiilor dinților permanenți la copii

Ca rezultat al acordării asistenței stomatologice la un nivel insuficient, în special copiilor cu dizabilități, a crescut considerabil ponderea cazurilor de carie complicată în rândul acestora, atingând 65,44±0,99%, fiind de 3,77 ori mai frecvente decât la copiii convențional sănătoși. Astfel, ponderea copiilor cu dizabilități care necesită asanarea cavității orale (76,85±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 a constituit $42,51 \pm 1,03\%$, $p < 0,001$, de 3,65 ori mai frecventă în raport cu copiii din lotul martor (Figura 3.11).

Așadar, în majoritatea cazurilor, asistența stomatologică copiilor cu dizabilități s-a redus la rezolvarea cazurilor de urgență, iar tratamentul acestora s-a efectuat doar la adresare. Rezolvarea cazurilor de carie complicată și chiar de carie simplă s-a efectuat prin extracții dentare, ceea ce a dus la subdezvoltarea oaselor scheletului maxilo-facial și la apariția anomaliilor dento-maxilare.

În urma interviurii copiilor cu dizabilități (sau persoanelor care-i îngrijesc) au fost identificate patru grupuri de factori majori care au redus accesul copiilor la asistență stomatologică:

1. *Factorii de accesibilitate fizică*, semnalati de $71,7 \pm 3,57\%$ dintre copiii cu dizabilități motorii și de $71,51 \pm 3,31\%$ dintre cei cu deficiențe vizuale (sau persoanele care-i îngrijesc) interviuați, au fost determinați de dificultățile de acces la clinica stomatologică, la fotoliul dentar și de realizare a manoperelor stomatologice. Accesul limitat la clinicile stomatologice a fost cauzat de dificultățile de deplasare ale copiilor cu deficiențe vizuale accentuate și severe sau aflați în scaune cu roțile către acestea și în incinta lor, către serviciile de radiografie și diagnostic complementar (lipsa lifturilor, posibilități limitate de manevră cu un scaun cu roțile ș.a.). Un alt factor, care limita accesul la servicii stomatologice, era imposibilitatea copiilor cu dizabilități de a părăsi scaunul cu roțile și de a se așeza în scaunul stomatologic, iar designul clasic al acestuia nu asigură postură securizată pacienților cu deficiențe motorii și echilibru incert. Unele manopere stomatologice au fost constrânse și de particularitățile anatomice și funcționale ale pacienților cu dizabilități: poziția corpului, limitarea mișcărilor, inclusiv a posibilității de deschidere a gurii, respirația orală, macroglosia, hipersalivarea, mișcările involuntare și convulsiile, dereglarea deglutiției, reflexul accentuat de vomă, incapacitatea de a elimina saliva din cavitatea orală, anomaliile dento-maxilare ș.a.

2. *Factorii „relaționali” și „emoționali” de accesibilitate* au fost depistați la $98,49 \pm 0,57\%$ dintre persoanele cu dizabilități mintale, pentru care un simplu examen stomatologic provoca stare de stres sever, fapt care a sporit riscul anxietății pacientului sau chiar a comportamentului agresiv. Prin urmare, principalele probleme, care au redus accesul pacienților cu dizabilități intelectuale sau multiple la asistența stomatologică, au fost cauzate de particularitățile lor comportamentale, de reticența specialiștilor în acordarea asistenței stomatologice pacienților cu dizabilități din lipsa de pregătire a medicilor stomatologi și asistenților acestora pentru abordarea specifică a persoanelor cu nevoi speciale.

3. *Factorii financiari de accesibilitate*, estimați la $96,73 \pm 0,72\%$ dintre respondenți, erau determinați, pe de o parte, de resursele financiare reduse sau, de cele mai multe ori, de sărăcia cu care

se confruntă familiile copiilor cu dizabilități și incapacitatea acestora de a achita costurile tratamentelor dentare. Pe de altă parte, tratamentul stomatologic al pacienților cu dizabilități necesită de 2-5 ori mai mult timp decât al copiilor sănătoși, fiind necesare cel puțin două ședințe doar pentru a crea un climat de încredere între specialist și copiii cu tulburări mintale și de comportament sau autism, pentru a-i convinge să accepte tratamentul stomatologic. Pentru tratamentul persoanelor cu dizabilități sunt folosite și mai multe materiale stomatologice, sunt necesare surse suplimentare pentru asigurarea administrării sedării sau anesteziei generale. Cheltuielile suplimentare (timpul practicianului, cheltuieli medicale, inclusiv costurile materialelor dentare și a preparatelor farmaceutice), nu sunt luate în calcul la stabilirea prețului unei vizite la stomatolog în cadrul serviciilor medicale asigurate acordate populației. Drept urmare, sursele alocate de Compania Națională de Asigurări în Medicină nu sunt suficiente pentru acoperirea cheltuielilor pentru acordarea asistenței de calitate, costurile tratamentelor fiind povara familiilor sau activităților de voluntariat a specialiștilor din țară în colaborare cu donatorii internaționali.

4. *Factorii de accesibilitate la informații* (informații cu mesaj educativ-sanitar și programe de educație pentru sănătate). În instituțiile rezidențiale copiii cu dizabilități beneficiază periodic de programe de educație pentru sănătate, deși acestea nu sunt realizate în mod permanent. O stare precară de sănătate orală și lipsa accesului la informații a fost constatată la majoritatea copiilor care se educă în cadrul familial, nefiind integrați în societate ($98,49 \pm 0,67\%$). Părinții lor nu erau conștienți de starea sănătății orale a copiilor, neglijând igienizarea cavității orale și adresările cu scop preventiv la medicul stomatolog. Cauza neglijării sănătății orale a copiilor de către părinți sau persoanele care-i îngrijesc este severitatea maladiilor psihosomatice și necesitatea îngrijirilor permanente, problemele de sănătate orală trecând pe un plan secundar de preocupare, până la apariția complicațiilor afecțiunilor dento-parodontale. Astfel, motivul primei vizite la stomatolog a fost, de regulă, durerea acută, care se rezolva prin extracții dentare, majorând semnificativ stresul copilului și contribuind la formarea anxietății dentare severe. Un alt aspect al problemei era provocat de lipsa adaptării informației cu mesaj educativ-sanitar difuzate nevoilor speciale ale pacienților cu deficiențe de auz, vedere și cele asociate [170].

Numeroase studii au demonstrat că sănătatea orală nu este doar un indicator de sănătate, dar și de integrare socială. Maladiile cronice ale cavității orale afectează starea generală de sănătate, având un impact negativ asupra sistemului imunitar, respirator, cardiovascular, gastrointestinal și a calității vieții. Pentru persoanele cu dizabilități din țara noastră, care se confruntă zilnic cu dificultăți de integrare socială, sănătatea orală defectuoasă este o povară dublă. Din numărul total de copii cu dizabilități, doar 35,98% au beneficiat de tratament stomatologic și aplicarea măsurilor preventive, preponderent copiii cooperanți, cu dezvoltare intelectuală normală sau cu forme ușoare de retardare

mentală. Conform studiului realizat, nivelul sporit al morbidității prin CD și numărul impunător de dinți extrași în urma consecințelor cariei dentare, în special la copiii cu dizabilități intelectuale, se explică prin amânarea tratamentului stomatologic de către părinți sau de către persoanele care îi îngrijesc, până în momentul apariției unei simptomatologii accentuate, și prin dificultățile în abordarea clinică a acestei categorii de pacienți. Nivelul sporit al morbidității prin CD și numărul impunător de dinți extrași în urma complicațiilor acesteia la copiii cu dizabilități demonstrează că asistența stomatologică este acordată la un nivel insuficient [170, 244-255, 257].

Analiza rezultatelor studiului argumentează necesitatea inițierii și realizării programelor de sănătate orală în instituțiile pentru copii cu aplicarea mijloacelor și metodelor moderne de prevenire și tratament al afecțiunilor cavității orale, asigurând reducerea prevalenței și incidenței principalelor afecțiuni stomatologice [257]. Astfel, problema de optimizare a asistenței stomatologice pentru copiii cu dizabilități reprezintă una dintre cele mai importante sarcini ale stomatologiei pediatrice și necesită studiere și dezvoltare în continuare.

3.5. Concluzii la capitolul 3

1. Frecvența CD la copiii cu dizabilități a constituit $79,40 \pm 0,84\%$, $t=17,317$, $p<0,001$, fiind cu $22,91 \pm 1,23\%$ mai mare comparativ cu copiii convențional sănătoși ($56,49 \pm 1,02\%$). Indicatorii de experiență carioasă au fost majorați 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.
2. Analiza comparativă a indicatorilor de experiență carioasă a evidențiat cel mai înalt nivel de afectare prin CD la copiii cu dizabilități multiple $co=2,46 \pm 0,096$, $COA=4,18 \pm 0,116$, $COA+co=5,24 \pm 0,131$ și intelectuale $co=1,61 \pm 0,108$, $COA+co=4,56 \pm 0,151$, $COA=3,94 \pm 0,139$. Corelații directe puternice, statistic semnificative, au fost stabilite între gradul de activitate carioasă, 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.
3. Riscul foarte mare de evoluție agresivă a CD a fost estimat la copiii cu grad sever de dizabilitate ($RR=6,4$, $95,0\%$ \hat{I} : $4,875-8,381$). La predicția complexă și personalizată a riscului carios, ținând cont de influența complexă a factorilor nocivi la etapele pre-, peri-, postnatală și dezvoltarea ulterioară a copiilor, s-a constatat că probabilitatea de evitare a noilor cavități carioase la copiii cu dizabilități constituie $34,19 \pm 1,88\%$ ($t=11,0668$, $p<0,01$), spre deosebire de $63,82 \pm 1,91\%$ la cei convențional sănătoși, riscul apariției CD la copiii din lotul de cercetare fiind de 1,87 ori mai mare

în comparație cu cei din lotul martor. Frecvența riscului carios extrem la copiii cu dizabilități este de 31,67 ori mai mare comparativ cu cei convențional sănătoși, șansele de evitare a cariilor noi fiind de doar $11,43 \pm 0,3\%$ ($p < 0,01$).

4. 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.
5. 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.
6. Afectarea prin CD și complicațiile acesteia a înrăutățit calitatea vieții copiilor cu dizabilități prin efecte asupra următoarelor performanțe zilnice: consumul alimentelor ($72,48 \pm 0,93\%$; $t=27,8839$, $p < 0,001$), posibilitatea de realizare a periajului dentar ($56,29 \pm 1,03\%$; $t=30,9199$, $p < 0,001$), dereglarea somnului și posibilității de relaxare ($44,75 \pm 1,03\%$ $t=38,6251$, $p < 0,001$), spre deosebire de ponderea de $34,82 \pm 0,98\%$, $16,58 \pm 0,77\%$ și $2,76 \pm 0,34\%$ respectiv, estimată la copiii convențional sănătoși.
7. 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, fapt care denotă insuficiența acordării asistenței stomatologice și implementării programelor de prevenție la copiii cu dizabilități.
8. Ponderea copiilor cu dizabilități, cărora li s-au aplicat tratamente dentare, a fost semnificativ redusă, valoarea medie a indicelui de restaurare (RI) a dinților temporari constituind doar $7,97 \pm 0,56\%$ ($p < 0,001$), iar a celor permanenți – $13,6 \pm 0,71\%$ ($p < 0,001$), spre deosebire de $39,37 \pm 1,03\%$ și respectiv $84,64 \pm 0,71\%$ la copiii convențional sănătoși.
9. Majoritatea copiilor cu dizabilități ($60,04 \pm 1,02\%$) nu au beneficiat niciodată de o consultație stomatologică, spre deosebire de $17,68 \pm 0,79\%$ dintre copiii convențional sănătoși. Ponderea adresabilității copiilor cu dizabilități la stomatolog sau a vizitelor în scop preventiv a fost de $7,86 \pm 0,56\%$, iar în cazuri de urgențe – $32,1 \pm 0,97\%$, spre deosebire de $69 \pm 0,96\%$ și $13,32 \pm 0,71\%$ a copiilor convențional sănătoși.

10. Ca rezultat al acordării asistenței stomatologice la un nivel insuficient, în special copiilor cu dizabilități, ponderea cazurilor de carie complicată a fost de $65,44 \pm 0,99\%$, de 3,77 ori mai mare decât printre 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 la subdezvoltarea oaselor scheletului maxilo-facial și la apariția anomaliilor dento-maxilare.
11. Factorii majori, care reduc accesul copiilor cu dizabilități la asistență stomatologică, sunt: accesibilitatea fizică, „relaționali” și „emoționali”, financiari și informaționali de accesibilitate.
12. Estimarea gradului de afectare prin CD și impactului stării de sănătate orală asupra performanțelor zilnice este relevantă pentru crearea unor politici de sănătate care să se adreseze nevoilor populației, cu stabilirea unei ierarhii a priorității îngrijirilor și evaluarea surselor alocate pentru realizarea tratamentului afecțiunilor stomatologice și implementarea măsurilor preventive. Nivelul crescut al morbidității prin CD, numărul impunător de dinți extrași în urma complicațiilor acesteia și impactul asupra calității vieții denotă acordarea la nivel insuficient a asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități.
13. Analiza rezultatelor studiului semnalează 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, ceea ce va reduce prevalența și incidența principalelor afecțiuni stomatologice și va crește calitatea vieții lor. Ameliorarea asistenței stomatologice acordate copiilor cu dizabilități trebuie concepută prin orientarea spre prevenirea principalelor afecțiuni dento-parodontale, optimizarea acesteia reprezentând una dintre cele mai importante sarcini ale stomatologiei pediatrice care necesită studiere și dezvoltare în continuare.
14. 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 la copiii 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 la acești copii.

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

4.1. Particularitățile metabolismului fosfocalcic la copiii cu maladii severe ale sistemului nervos central provocate de hipoxia perinatală

În urma studiilor clinice, la pacienții cu maladii ale SNC provocate de hipoxie perinatală s-a constatat tulburarea proceselor bioenergetice care, conform opiniei mai multor autori, perturbază aprovizionarea celulei cu energie, ceea ce provoacă afecțiuni polisistemice, întâzieri în dezvoltare și creștere a organismului, soldate frecvent cu cazuri de mortalitate infantilă sau dizabilitate severă la copii [114-118]. În caz de boli sistemice, asociate cu sindromul de hipoxie în perioadele de creștere a copilului, riscul de instalare a modificărilor patologice în țesuturi, caracterizate de creșterea activității proceselor de glicoliză anaerobă cu intensificarea formării acidului lactic, este sporit [114, 116, 119]. Fenomene similare se produc și în țesuturile dentare aflate în proces de dezvoltare [86], celulele glandelor salivare, generând o situație cariogenă [86, 120]. Deși mai mulți autori au semnalat creșterea afectării prin CD și a cazurilor de hipomineralizare a smalțului la copiii cu maladii ale SNC provocate de hipoxie perinatală [37, 49, 52, 86, 88, 120], rolul tulburărilor metabolismului fosfocalcic, în special al proceselor bioenergetice, în declanșarea procesului carios nu au fost suficient studiate, iar stabilirea acestuia va permite elaborarea unor noi strategii de prevenire și de tratament al patologiei dentare.

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 fluidul oral (FO) la 636 de copii cu dizabilități și tulburări grave de dezvoltare (lotul de cercetare, L₁) comparativ cu 636 de copii convențional sănătoși (lotul martor, L₀). La copiii din lotul L₁ cele mai frecvente maladii ale SNC au fost retardul mintal (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 alternată cu perioade de somnolență, tegumentele fiind palide din cauza hipoxiei tisulare.

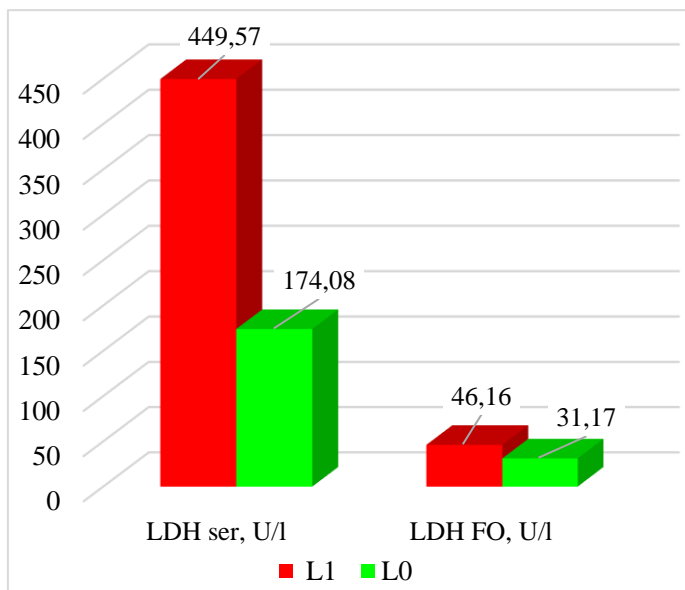


Fig. 4.1. Activitatea LDH în serul sangvin și fluidul oral

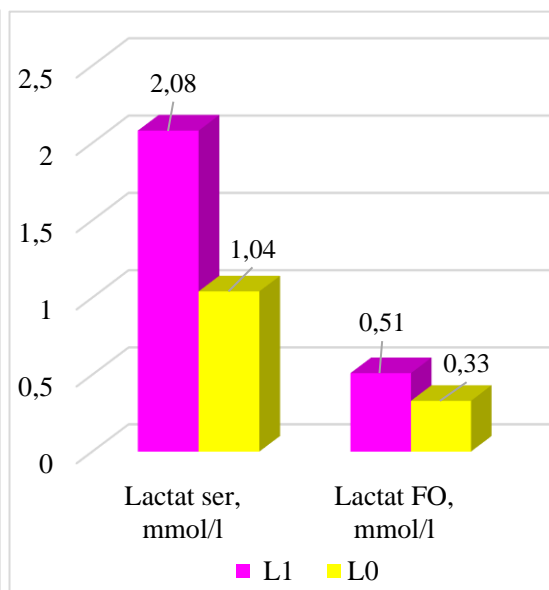


Fig. 4.2. Nivelul lactatului în serul sangvin și fluidul oral

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 s-a depistat creșterea activității lactat dehidrogenazei (LDH) de la $392,21 \pm 17,033$ U/L până la $484,63 \pm 3,875$ U/L, valorile medii fiind de $449,57 \pm 5,987$ U/L, $p < 0,001$, depășind de 1,35 ori valorile maxime normale (N LDH=120-332 U/L) (Figura 4.1). Majorat semnificativ a fost și nivelul de lactat (comparativ cu valorile normale 1-1,7 mmol/l) care varia în limitele $1,91 \pm 0,005$ mmol/l - $2,139 \pm 0,031$ mmol/l, $p < 0,001$ (Figura 4.2). Cele mai ridicate valori ale indicatorilor glicolizei anaerobe au fost semnalate la copiii cu epilepsie sau cu sindrom epileptic și PCI, și la cei supuși tratamentului anticonvulsivant (TACV) complex, fapt care denotă tulburarea cronică a proceselor redox în organism (Tabelele A4.1, A4.2). În serul sangvin al copiilor convențional sănătoși nivelul produselor glicolizei anaerobe au fost în limitele normei: activitatea LDH $174,08 \pm 2,554$ U/L, iar concentrația lactatului $1,04 \pm 0,005$ mmol/l (Tabelul A4.1).

Modificări similare ale proceselor redox au fost depistate și în FO, dovadă a caracterului sistemic al tulburării proceselor bioenergetice. Conform datelor prezentate în tabelul A4.3, în FO al copiilor din lotul L₁ s-a depistat majorarea moderată a concentrației lactatului $0,510 \pm 0,006$ mmol/l, ($p < 0,001$) comparativ cu copiii convențional sănătoși ($0,333 \pm 0,001$ mmol/l). Această modificare s-a produs simultan cu sporirea activității LDH până la $46,16 \pm 1,489$ U/L, $p < 0,001$ în raport cu L₀ $31,17 \pm 0,327$ U/L. Rezultatele studiului compoziției fluidului oral și a numărului *Streptococcus mutans* $\geq 10^5$ UFC/g în biofilmul dentar denotă sporirea semnificativă a activității glicolizei anaerobe, caracterizată de creșterea concentrației de lactat și activității LDH în FO, fiind unii dintre factorii determinanți ai scăderii continue a pH-ului FO ($6,23 \pm 0,049$, $p < 0,001$), biofilmului dentar ($5,61 \pm 0,035$,

$p < 0,001$) și reducerii șanselor de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi până la $16,76 \pm 1,032$, $p < 0,001$. La copiii sănătoși, în FO s-a depistat concentrația admisă a lactatului și activitatea moderată a LDH, dovadă a intensității reduse a proceselor oxidative în celulele glandelor salivare (Tabelul A4.5).

La analiza valorilor medii ale concentrației Ca total, Pi și Mg în serul sangvin (Figura 4.3, Tabelele A4.1, A4.2) s-au depistat diferențe semnificative între acești indicatori la copiii din lotul de cercetare (L_1) și lotul martor (L_0), la care markerii menționați erau în limitele fiziologice (Ca= $2,32 \pm 0,008$ mmol/l, Pi= $1,37 \pm 0,003$ mmol/l, Mg= $0,74 \pm 0,003$ mmol/l). La majoritatea copiilor din lotul L_1 s-a depistat tulburarea metabolismului fosfocalcic, caracterizat de scăderea statistic semnificativă a concentrației Ca ($2,12 \pm 0,009$ mmol/l, $t=16,466$, $p < 0,001$) în raport cu L_0 , fiind totodată sub limitele normei (Ca: N =2,2 - 2,75 mmol/l). În serul sangvin la copiii cu dizabilități s-a constatat și scăderea relativă a concentrației Pi până la $1,35 \pm 0,002$ mmol/l ($t=5,934$, $p < 0,001$) și Mg până la $0,69 \pm 0,004$ mmol/l ($t=10,589$, $p < 0,001$), comparativ cu subiecții convențional sănătoși.

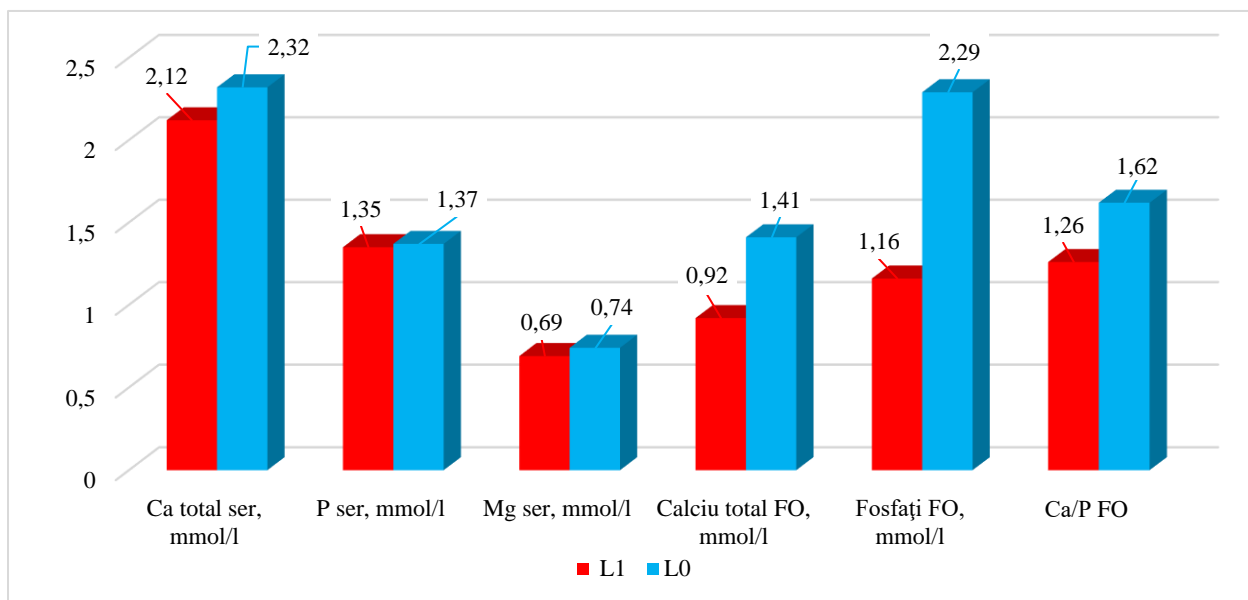


Fig. 4.3. Concentrația Ca, Pi, Mg în serul sangvin și Ca, Pi în FO la copii

Scăderea concentrației în serul sangvin a nivelului Ca ar putea fi provocată de administrarea tratamentului anticonvulsivant (TACV), aceasta diminuându-se continuu pe durata tratamentului TACV, aprofundând dereglările metabolismului calciului. Cele mai scăzute concentrații ale Ca și Mg în serul sangvin au fost înregistrate la copiii tratați cu fenitoină, barbiturice sau cu o combinație de preparate cu efect anticonvulsivant pe o perioadă mai mare de 2 ani (Tabelul A4.2). Așadar, administrarea TACV s-a soldat cu modificarea semnificativă a indicatorilor metabolismului fosfocalcic, comparativ cu subiecții convențional sănătoși. În literatura de specialitate este menționată dereglarea metabolismului Ca și Pi în funcție de terapia anticonvulsivantă administrată. Studiile

noastre sunt în concordanță cu opinia mai multor autori, care au depistat că frecvența hipocalcemiei la pacienții supuși tratamentului anticonvulsivant variază între 7% și 70% [109, 111].

La copiii din lotul L₁, simultan cu reducerea semnificativă a Ca în serul sangvin, s-a depistat scăderea Ca și în FO ($0,92 \pm 0,014$ mmol/l, $t=33,068$, $p<0,001$), comparativ cu L₀ ($1,41 \pm 0,005$ mmol/l), fiind un factor de risc important în apariția noilor cavități carioase, în special la etapa de mineralizare posteruptivă a dinților. Studiind conținutul de Pi în FO la copiii cu dizabilități și leziuni carioase s-a depistat reducerea statistic semnificativă a anionilor HPO_4^{2-} , H_2PO_4^- până la $1,16 \pm 0,006$ mmol/l, $t=94,527$, $p<0,001$, spre deosebire de copiii sănătoși, la care acești indici erau în limitele normei, constituind $2,29 \pm 0,010$ mmol/l (Figura 4.3, Tabelul A4.3). La copiii din lotul L₁ a fost stabilită reducerea semnificativă a raportului Ca/Pi în FO ($1:1,26 \pm 0,0087$, $p<0,001$), în raport cu lotul martor ($1:1,62 \pm 0,0045$). Conform opiniei expuse de Леонтьев В.К., 2010, reducerea raportului Ca/Pi mai mică de 1:1,52 constituie un factor de prognostic nefavorabil al evoluției CD, cauzat de tulburarea procesului de remineralizare a smalțului [258]. Considerăm că acest fenomen ar putea fi consecința dereglării metabolismului fosfocalcic sau/și a administrării TACV (Tabelul A4.3).

Rezultatele studiului activității fosfatazei alcaline termolabile (FATL) și fosfatazei acide tartratezistente (FATR) osoase au elucidat diferențe statistic semnificative între acești indicatori sensibili ai metabolismului osos la copiii cu maladii severe ale SNC, provocate de hipoxie perinatală sau/și asociate cu hipoxie cronică, și cei convențional sănătoși. Astfel, la copiii din lotul L₀ activitatea acestor enzime în serul sangvin era în limitele normei și corespundea vârstei – FATL= $58,07 \pm 0,738$ U/L și FATR $1,25 \pm 0,0124$ U/L, respectiv. Spre deosebire de subiecții sănătoși, în serul sangvin al copiilor cu dizabilități s-a observat activitatea redusă a FATL ($16,91 \pm 0,087$ U/L, $t=55,416$, $p<0,001$) și creșterea statistic semnificativă a activității FATR ($1,87 \pm 0,023$ U/L, $t=23,502$, $p<0,001$) (Figura 4.4, Tabelele A4.1, A4.2). Diferențe statistic semnificative au fost observate și în activitatea acestor enzime în FO al copiilor din ambele loturi (Tabelul A4.3). Astfel, activitatea FATR în FO la copiii cu patologie neuropsihică a constituit $2,86 \pm 0,018$ U/L, $t=32,245$, $p<0,001$, iar a FATL– $4,16 \pm 0,075$ U/L, $t=12,869$, $p<0,001$. Dozările FATR denotă creșterea semnificativă a acesteia în FO al copiilor cu dizabilități supuși TACV complex ($3,32 \pm 0,052$ U/L, $p<0,001$), comparativ cu cei nesupuși TACV ($2,70 \pm 0,006$ U/L) (Tabelul A4.4). Creșterea nivelului FATR în FO poate fi rezultatul producerii acizilor organici de microorganisme și corespunde majorării concentrației lactatului ($0,62 \pm 0,008$ mmol/l) și nivelului redus al pH-ului biofilmului dentar ($5,61 \pm 0,035$). Concomitent cu creșterea semnificativă a activității FATR în FO al copiilor cu patologie neuropsihică s-a depistat reducerea considerabilă a activității FATL ($2,10 \pm 0,001$ U/L, $p<0,001$). Activitatea enzimelor FATR și FATL în FO la copiii convențional sănătoși se prezenta în limitele normei și constituia $1,63 \pm 0,034$ U/L și $5,23 \pm 0,036$ U/L, respectiv.

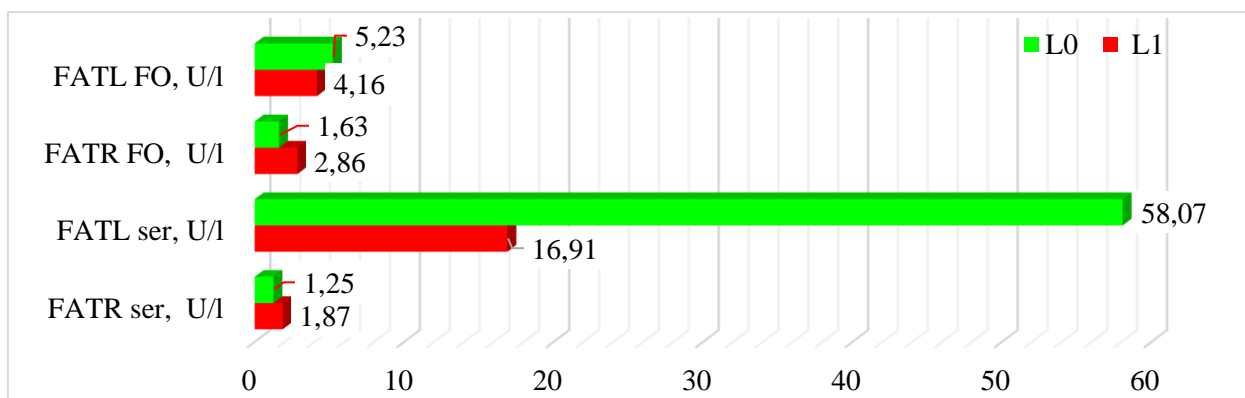


Fig. 4.4. Activitatea izoenzimelor, fosfatazelor alcalină și acidă, în serul sangvin și FO la copii

Atât la copiii cu dizabilități, cât și la cei convențional sănătoși afectați de CD era majorată activitatea FATR și redusă a FATL în serul sangvin și FO, constituind factori de risc de importanță majoră. FATR, eliberată de osteoclaste, determină demineralizarea țesuturilor dentare, iar FATL, secretată de osteoblaste, mărește concentrația Pi în vecinătatea acestor celule până la un nivel în care produsul de solubilitate este depășit și fosfatul de calciu se precipită sub formă de cristale de hidroxiapatită. Presupunem că micșorarea activității fosfatazei alcaline este o manifestare a epuizării mecanismelor de compensare-adaptare pentru a menține metabolismul Ca și Pi în FO, reflectând și tulburarea metabolismului fosfocalcic în organe și țesuturi (care caracterizează puterea homeostazei în cavitatea orală). Din rezultatele obținute se poate deduce că la copiii cu patologie neuropsihică efortul osteoblastelor de refacere a țesutului distrus este mai redus față de cel distructiv al osteoclastelor.

Deoarece unul dintre cele mai importante mecanisme de inițiere a CD ar putea fi tulburarea procesului de mineralizare a țesuturilor dure dentare, am considerat necesar studiul comparativ al concentrației în serul sangvin al hormonilor și reglatorilor metabolismului fosfocalcic la copiii cu maladii severe ale SNC provocate de hipoxie perinatală și/sau asociate cu hipoxie cronică și la cei convențional sănătoși. Rezultatele obținute reflectă o diferență statistic semnificativă a conținutului calcitoninei, vitaminei D₃ și hormonului paratiroidian (HPT) în serul sangvin la copiii cu dizabilități în raport cu semenii lor convențional sănătoși (Figura 4.5, Tabelele A4.6, A4.7).

În serul sangvin al copiilor din lotul de cercetare (L₁) s-a depistat reducerea nivelului vitaminei D₃ (37,07±0,831 ng/ml, t=15,293, p<0,001) comparativ cu lotul martor (50,79±0,339 ng/ml) (Figura 4.4, Tabelul A4.6). Pe fundalul unui tratament pe termen lung cu preparate anticonvulsivante (Tabelul A4.7), deficitul de vitamina D₃ (24,54±0,645 - 29,31±0,275 ng/ml) devine un trigger pentru tulburarea metabolismului mineral și osos, descris de mai mulți cercetători. Farhat G. și coaut., 2002, Котова C.M., și coaut., 2003, Fraser L.A. și coaut., 2015, au confirmat scăderea densității osoase și pierderea de masă osoasă (osteopenie) la 36% dintre pacienții cărora li s-a administrat TACV [259-261]. Cea

mai cunoscută funcție a vitaminei D₃ este menținerea homeostazei Ca și Pi în organism și susținerea procesului de mineralizare osoasă [127]. Efectul principal al 25-hidroxicoalecalciferolului este stimularea transportului Ca din lumenul intestinului subțire în circulația sangvină, sporind astfel concentrația serică a acestui element. Întrucât concentrațiile adecvate de Ca și Pi influențează mineralizarea osteoidului, deficitul sever de vitamina D₃ și formele ei active duc la insuficiența mineralizării acestuia soldată cu dezvoltarea rahitismului la copil și a osteomalaciei la adult [124, 127].

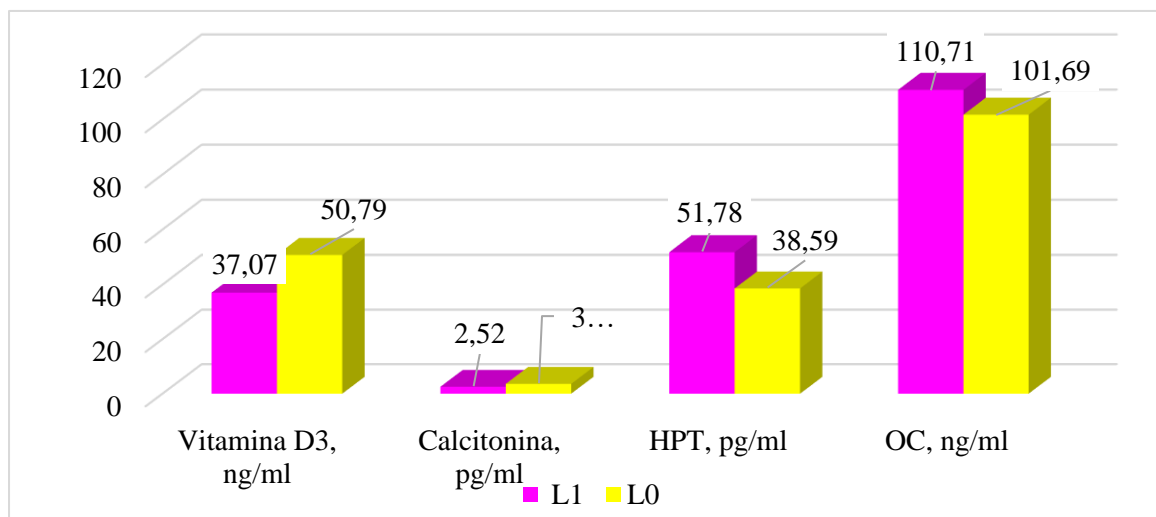


Fig. 4.5. Concentrația hormonilor și reglatorilor metabolismului mineral în serul sangvin la copii

Investigațiile biochimice au arătat reducerea nivelului calcitoninei în serul sangvin la majoritatea copiilor cu maladii severe ale SNC ($2,52 \pm 0,019$ pg/ml, $t=51,533$, $p<0,001$), comparativ cu cei sănătoși ($3,60 \pm 0,009$ pg/ml). Fiind un hormon proteinopeptidic secretat de celulele parafoliculare C din glanda tiroidă, calcitonina inhibă resorbția osoasă prin reglarea numărului și activității celulelor osoase, obstrucționează schimbările instantanee ale concentrației serice de Ca și pierderile excesive ale acestuia [262]. La copiii cu dizabilități și cu activitate carioasă intensă nivelul calcitoninei a fost sub limitele valorilor de referință ($3,6 \pm 0,04$ pg/ml), dovadă a unui deficit relativ al acestui hormon. S-a stabilit de asemenea o corelație pozitivă puternică, statistic semnificativă, între concentrația calcitoninei și vitaminei D₃ la copiii cu leziuni carioase ($r=0,883$, $p<0,001$, $n=212$).

În urma studiului efectuat s-a relevat valoarea sporită a concentrației hormonului paratiroidian (HPT) în serul sangvin la copiii cu dizabilități ($51,78 \pm 0,349$, $p<0,001$), de 1,34 ori mai mare comparativ cu copiii convențional sănătoși ($38,59 \pm 0,039$), care ar putea fi provocată de deficiența vitaminei D₃. Studiul concentrației HPT în serul sangvin a arătat o creștere statistic semnificativă a acesteia la pacienții cu epilepsie cărora li s-a administrat fenitoină, barbiturice sau tratament combinat timp de mai multor ani. Creșterea HPT este un indicator al tulburărilor accentuate ale metabolismului mineral și osos, hiperparatiroidismul secundar fiind o reacție compensatorie a glandelor paratiroide în

urma hipocalcemiilor îndelungate pe fundalul TACV. Dereglarea pe termen lung a homeostazei calciului duce la mobilizarea acestuia din depozitele osoase, ceea ce provoacă sindromul de osteopenie [263-266]. Remarcăm că la 28% dintre copiii tratați cu preparate anticonvulsivante a fost depistată modificarea tuturor parametrilor studiați ai metabolismului fosfocalcic.

Astfel, la copiii cu maladii ale SNC provocate de hipoxie perinatală sau/și asociate cu cea cronică, factorii nocivi, inclusiv hipoxia 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 dereglarea echilibrului fosfocalcic care perturbază mineralizarea smalțului dentar și reduce rezistența lui la acțiunea factorilor cariogeni. Rezultatele studiilor noastre sunt în concordanță cu cele ale altor cercetători care afirmă că la copiii cu dizabilități, provocate de patologia ereditară și congenitală a SNC, se constată frecvent sindromul de hipoxie cu dereglarea proceselor de oxido-reducere în mitocondrii, principalii „furnizori” de energie în celule. Reducerea funcției mitocondriale duce la intensificarea procesului de glicoliză care, în cazul hipoxiei, este însoțit de o creștere în țesuturi a nivelului acizilor lactic și piruvic, compușilor peroxizici și dereglarea metabolismului Ca [86, 121].

Prin urmare, programul de măsuri de prevenire a CD la copiii cu dizabilități, pe lângă metodele cariopreventive locale, trebuie să includă neapărat echilibrarea alimentației, administrarea de preparate de Ca ușor digerabile, combinate cu vitamina D₃. Considerăm că doar o abordare integrată, cu utilizarea mijloacelor care influențează metabolismul fosfocalcic, va permite optimizarea tratamentului și prevenirea CD la copii, ceea ce ulterior va contribui la îmbunătățirea calității vieții lor și va reduce cheltuielile pentru tratamentul stomatologic.

4.2. Impactul factorilor imunologici asupra gradului de afectare prin caria dentară a copiilor cu dizabilități

Rolul factorilor imunologici în patogenia CD a fost menționat de mai mulți cercetători [123, 130-136, 147]. În caria dentară răspunsul organismului-gază se realizează prin apărarea nespecifică, specifică și locală secretorie, având rolul de limitare a colonizării microbiene a suprafețelor structurilor cavității orale și de prevenire a pătrunderii noxelor prin aceste suprafețe în țesuturile din profunzime. În capitolele anterioare a fost reflectat nivelul ridicat de afectare prin CD a copiilor cu boli neuropsihice, gradul de activitate carioasă fiind corelat direct cu nivelul de dezvoltare intelectuală, starea defectuoasă a igienei cavității orale, concentrația crescută a *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar și scăderea ratei fluxului salivar, comparativ cu copiii convențional sănătoși. Luând în considerare faptul că până în prezent nu au fost efectuate studii complexe ale relației dintre gradul de

afectare prin CD și starea sistemului imunitar la pacienții cu boli neuropsihice, am considerat necesar de a lăsa această lacună în vederea elucidării aspectelor neexplorate ale patogenizei cariei dentare.

Pentru studierea stării sistemului imunitar la copiii cu maladii severe ale SNC (lotul L₁), comparativ cu semenii lor convențional sănătoși (lotul L₀), s-a determinat nivelul imunoglobulinelor și profilul citokinic în FO și serul sangvin prin metoda de analiză imunoenzimatică. Conform rezultatelor obținute, concentrația sIgA în FO ($137,05 \pm 2,69 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$) este de 1,44 ori mai redusă la copiii cu deficiențe mintale, comparativ cu cei convențional sănătoși ($198,29 \pm 3,73 \mu\text{g/ml}$) de aceeași vârstă (Tabelul A4.8). Cele mai scăzute valori ale sIgA au fost înregistrate la copiii cu sindromul Down ($98,00 \pm 7,73 \mu\text{g/ml}$) și epilepsie, sindrom convulsiv ($134,57 \pm 3,603 \mu\text{g/ml}$), asociate cu RM. La copiii supuși tratamentului TACV (Tabelul A4.9), concentrația sIgA în FO era la limitele normei ($99,65 \pm 3,15 \mu\text{g/ml}$), fiind de 1,36 ori mai mică comparativ cu copiii nesupuși TACV ($136,19 \pm 4,18 \mu\text{g/ml}$) și de 1,63 ori mai redusă comparativ cu copiii tratați cu preparate tranchilizante și sedative ($162,40 \pm 2,69 \mu\text{g/ml}$). Considerăm că scăderea concentrației sIgA a fost influențată de durata tratamentului anticonvulsivant complex care are ca efect secundar reducerea fluxului salivar [271].

Concentrația sIgA în salivă la copiii de vârstă ante-preșcolară era substanțial mai redusă decât la cei de vârstă școlară, ceea ce constituie una dintre cauzele receptivității lor mai mari la boli infecțioase, dar și la CD. La copiii cu deficiențe mintale până la vârsta de 4 ani, concentrația sIgA în fluidul oral era de $64,05 \pm 3,34 \mu\text{g/ml}$, fiind sub limitele normei (70-250 $\mu\text{g/ml}$) la 77,78% dintre subiecți. Majorarea concentrației sIgA în fluidul oral a fost observată odată cu creșterea copiilor. Variații ale concentrației sIgA în FO în funcție de apartenența de gen a copiilor examinați nu au fost înregistrate.

Nivelul sIgA în FO a fost semnificativ mai mare la copiii carioimuni sau cu activitate carioasă redusă, comparativ cu subiecții cu activitate carioasă intensă (Figura 4.6, Tabelul A4.10). A fost identificată o corelație inversă medie între conținutul sIgA în FO și indicele COA ($r = -0,606$, $p < 0,01$), ceea ce indică un deficit relativ al sIgA la copiii cu activitate carioasă intensă. La copiii convențional sănătoși s-a constatat creșterea concentrației sIgA ca răspuns la majorarea numărului de *Streptococcus mutans* în FO (Figura 4.6). La copiii cu deficiențe mintale nu s-a observat o asemenea tendință, dar s-a stabilit o relație inversă puternică ($r = -0,911$, $p < 0,001$, $n = 264$) dintre concentrația sIgA și numărul de *Streptococcus mutans* în FO, dovadă a reducerii protecției antimicrobiene a țesuturilor și organelor cavității bucale.

Linia de trend polinomial semnalează o tendință de reducere în timp, sub limitele normei, a concentrației sIgA în FO la copiii cu maladii severe ale SNC cu gradul II sau III de activitate carioasă (Figura 4.6) și la o concentrație a *Streptococcus mutans* în FO $\geq 10^5$ UFC/ml (Figura 4.7).

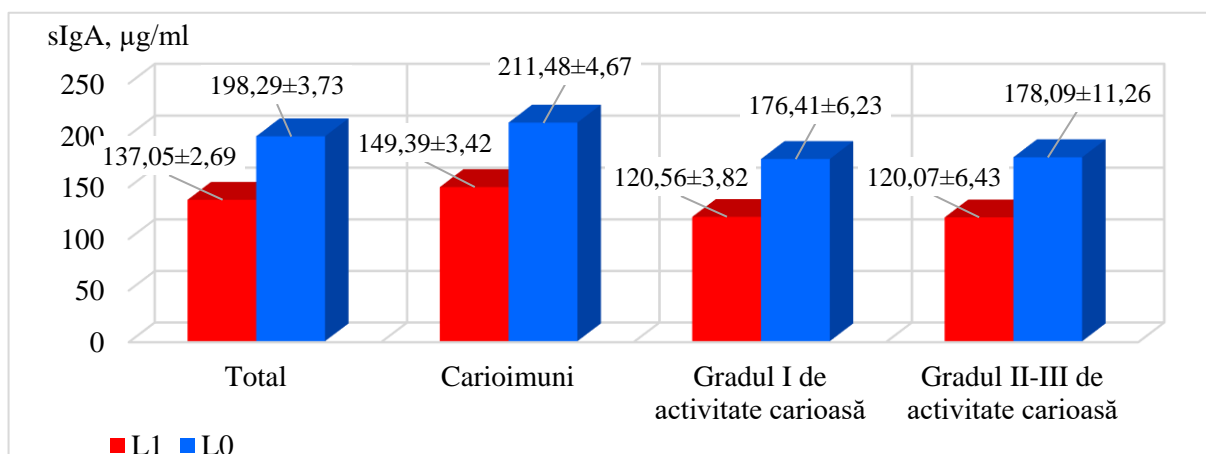
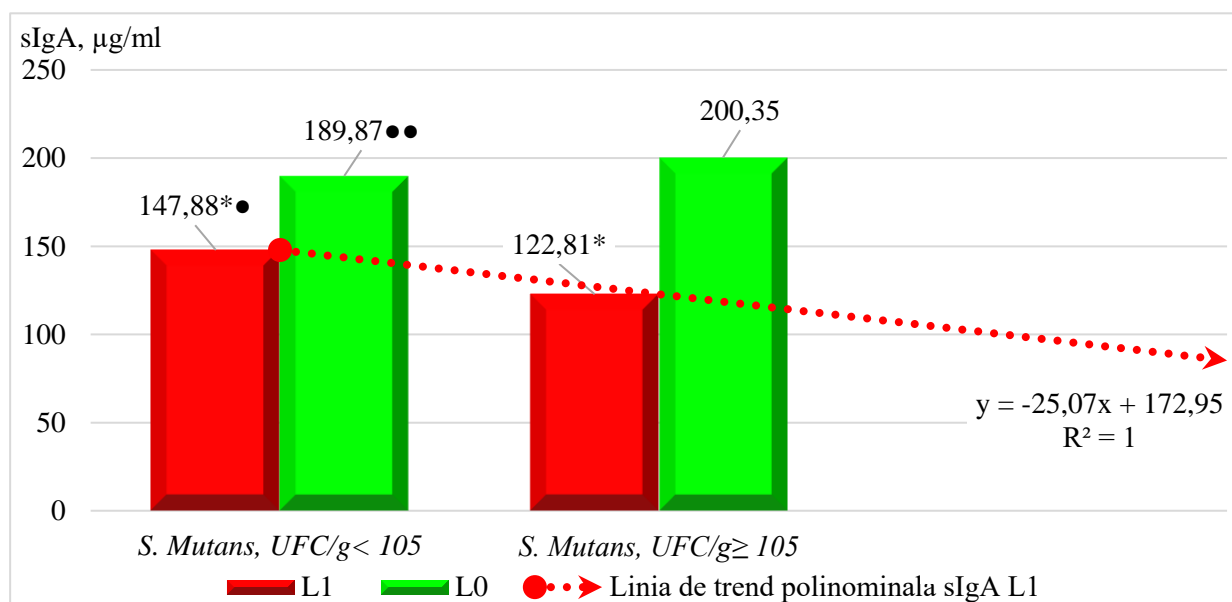


Fig. 4.6. Concentrația sIgA în fluidul oral la copii în funcție de gradul de activitate carioasă

Valoarea $R^2=1$ indică o corespundere perfectă a liniei la datele și fiabilitatea prognozei de insuficiență a producerii de sIgA de către plasmocitele din glandele salivare. Acest fapt este confirmat prin corelația directă puternică dintre conținutul sIgA în FO și șansele de evitare a cavitațiilor carioase noi ($r=0,911$, $p<0,001$, $n=264$) la copiii cu maladii severe ale SNC, spre deosebire de corelația slabă stabilită la copiii sănătoși ($r=0,239$, $p<0,001$, $n=264$). Datele obținute indică la insuficiența sIgA în FO la copiii cu dizabilități la momentul evaluării, dar și o eventuală deficiență a imunității locale a cavității orale, de care trebuie să se țină cont la planificarea măsurilor cariopreventive personalizate.



Notă:

*diferențe statistic semnificative între loturile L_1 și L_0 : * $p<0,001$;

● diferențe statistic semnificative între subloturi după numărul de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar $<10^5$ UFC/ml și $\geq 10^5$ UFC/ml: ● $p<0,001$; ●● $p<0,01$

Fig. 4.7. Conținutul sIgA în fluidul oral la copii în funcție de numărul de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar

La copiii convențional sănătoși concentrația imunoglobulinelor A, G și M în FO era în limitele normei (IgA=173,55±1,100 mg/dl; IgG=12,26±0,196 mg/dl și IgM=1,04±0,013 mg/dl) și nu au fost depistate modificări semnificative în funcție de activitatea CD. Dereglarea imunității umorale, caracterizată prin creșterea nivelului IgM (1,21±0,025 mg/dl) și reducerea nivelului IgA (99,45±2,495 mg/dl) și IgG (10,07±0,082 mg/dl), a fost depistată la copiii cu dizabilități. Modificările observate au fost în funcție de severitatea maladiilor psihosomatice și gradul de activitate carioasă. La copiii cu maladii severe ale SNC s-au depistat și relații statistic semnificative dintre conținutul IgA, IgG și IgM în FO și indicii de experiență carioasă: relația inversă puternică dintre conținutul IgA și indicele co ($r=-0,854$) și COA ($r=-0,705$), relația directă medie între concentrația IgG și indicele co ($r=0,661$), între nivelul IgM și indicii co ($r=0,403$) și COA ($r=0,461$).

Conform datelor prezentate în tabelul A4.8, la copiii sănătoși nivelul imunoglobulinelor A, M și G în serul sangvin corespundea normei. Modificarea imunității umorale s-a depistat doar la subiecții cu activitate carioasă intensă, caracterizată de creșterea nesemnificativă a concentrației IgA și IgM, reducerea semnificativă a conținutului IgG, comparativ cu copiii liberi de carie (Tabelul A4.11).

Nivelul imunoglobulinelor în serul sangvin al copiilor cu maladii severe ale SNC a fost redus semnificativ: concentrația IgA era de 1,76 ori mai mică comparativ cu copiii sănătoși, a IgG – de 1,63, iar a IgM de 1,43 ori. Concentrația imunoglobulinelor serice s-a redus semnificativ, proporțional cu creșterea frecvenței crizelor epileptice și durata tratamentului anticonvulsivant. Ca rezultat, riscul apariției cavitațiilor carioase noi (evaluat cu *Software Cariogram*) s-a majorat de 1,79 ori în comparație cu copiii convențional sănătoși [271]. La copiii cu dizabilități și leziuni carioase era redusă semnificativ concentrația IgA (de 2,2 ori), IgG (de 1,15 ori) și IgM (de 1,21 ori) în serul sangvin, ceea ce conform opiniei expruse de Милехина С., 2012, Heigetyan A. și coaut., 2015, indică la dereglarea sau epuizarea sistemului imunitar – indicator nefavorabil, de evoluție ulterioară rampantă a CD și activitate carioasă sporită [123, 131]. Această presupunere este confirmată de relația inversă dintre nivelul sIgA, IgA, IgG în FO și indicii de experiență carioasă.

Conform datelor obținute, la copiii cu maladii severe ale SNC sunt tulburate mecanismele de reglare a sistemului imunitar, care se manifestă prin reducerea concentrației imunoglobulinelor IgA, IgG, IgM în serul sangvin și IgA, IgG în FO, precum și o creștere compensatorie a nivelului IgM în FO, modificările fiind influențate de durata tratamentului anticonvulsivant, numărul *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar și gradul de activitate al CD. Rezultatele prezentului studiu sunt comparabile cu cele raportate de Balaji K. și coaut., 2016, care au stabilit în saliva pacienților cu sindromul Down o concentrație redusă a sIgA, de doar 92,5 mg/dl [129]. Spre deosebire de datele obținute de noi, Каркашадзе М., 2004, nu a constatat dereglarea statusului imun la copiii cu epilepsie

în urma tratamentului anticonvulsivant, cu excepția celor care au fost tratați cu preparate din grupul acidului valproic, la care s-a observat creșterea tranzitorie a concentrației IgE, indiferent de doza preparatelor administrate [268].

În urma analizei imunoenzimatică s-au depistat diferențe statistic semnificative ale conținutului citokinelor în FO și serul sangvin la copiii cu dizabilități și la cei convențional sănătoși (Figura 4.8, Tabelele A4.12, A4.13). 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. 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.

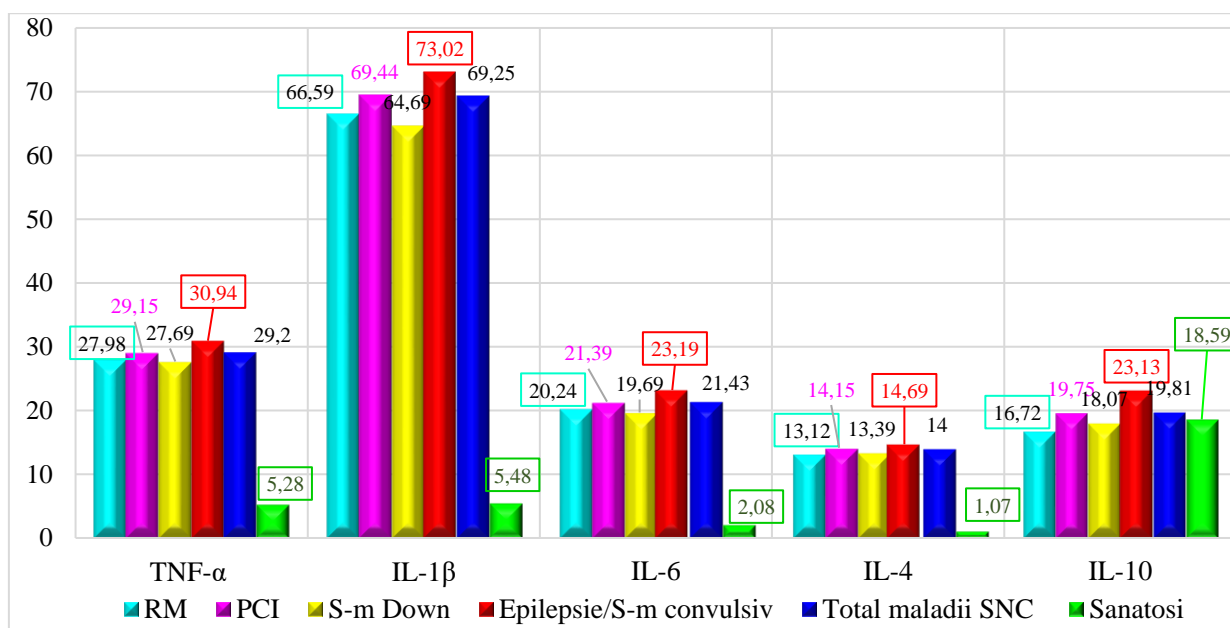


Fig. 4.8. Concentrația citokinelor în fluidul oral la copii

Analizând profilul citokinic în FO la copiii cu maladii severe ale SNC s-a stabilit o corelație directă puternică dintre valoarea indicelui COA și concentrația mărită a citokinelor proinflamatorii IL-1 β ($r=0,99$, $p < 0,001$, $n=212$), TNF- α ($r=0,92$, $p < 0,001$, $n=212$), IL-6 ($r=0,91$, $p < 0,001$, $n=212$), concentrația diminuată a IL-4 ($\rho=0,98$, $p < 0,001$, $n=212$) și neproporțională a IL-10 ($r=0,84$, $p < 0,001$, $n=212$) în raport cu creșterea conținutului citokinelor proinflamatorii (Figura A4.1). A fost depistată și o corelație directă medie dintre numărul de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar și concentrația TNF- α ($r=0,61$, $p < 0,001$) și o corelație directă puternică cu nivelul IL-1 β ($r=0,89$, $p < 0,001$), IL-6

($r=0,86$, $p<0,001$) și IL-4 ($r=0,87$, $p<0,001$) (Figura A4.2). La copiii conventional sănătoși s-a depistat o corelație slabă sau moderată dintre profilul citokinic în FO și indicele COA precum și numărul de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar [270].

La copiii cu maladii severe ale SNC, comparativ cu cei sănătoși, în serul sangvin s-a stabilit o creștere statistic semnificativă a concentrației citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , TNF α și IL-6), în special la cei cu dizabilități multiple severe. Producția citokinelor antiinflamatorii IL-4 și IL-10 ($p<0,001$) a fost crescută semnificativ, dar spre deosebire de copiii convențional sănătoși, această creștere nu era proporțională cu concentrația citokinelor proinflamatorii (Figura 4.9, Tabelul A4.13).

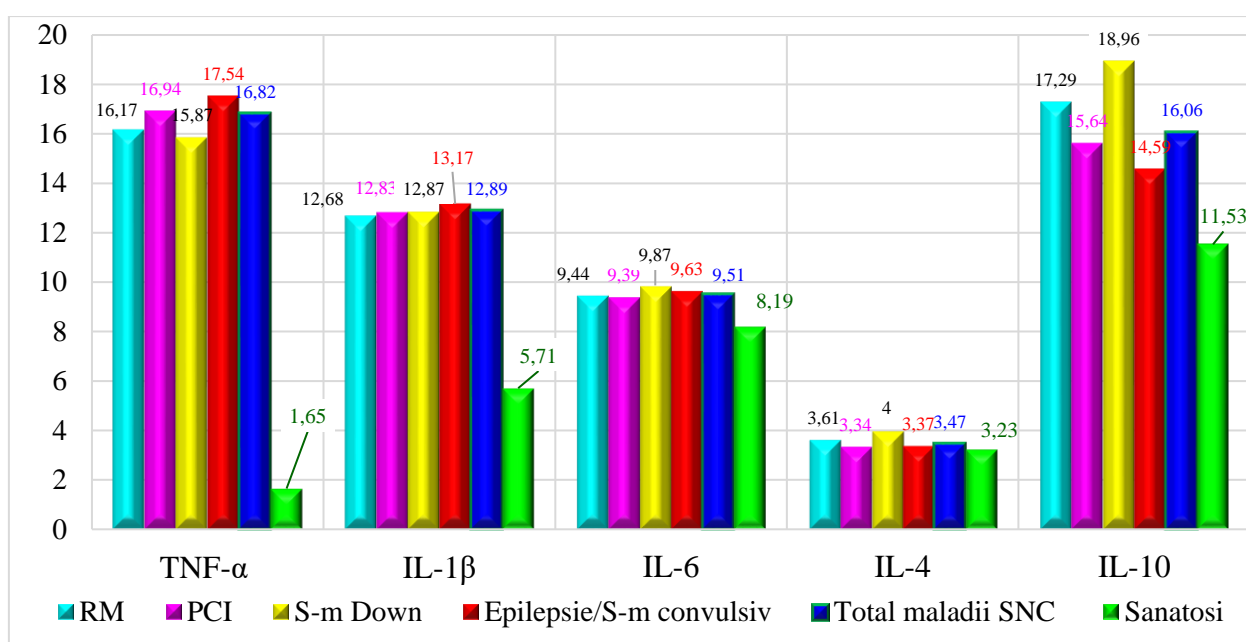


Fig. 4.9. Concentrația citokinelor în serul sangvin la copii

În lotul de copii convențional sănătoși cu cavitatea orală sanată, profilul citokinic în serul sangvin era comparabil cu cel al subiecților liberi de carie, iar la cei cu leziuni carioase netratate și cu complicațiile acestora a fost identificată o creștere moderată a TNF- α . În cazul copiilor cu dizabilități, pe măsură creșterii indicelui COA (co), se intensifica semnificativ nivelul citokinelor proinflamatorii (TNF α și IL-6) și se reducea concentrația citokinelor antiinflamatorii. O dereglare semnificativă a profilului citokinic a fost înregistrată la copiii cu dizabilități și cu cavitatea orală neasanată, manifestată prin supraproducția de IL-1 β , TNF- α și IL-6 în FO și serul sangvin care ar putea fi explicată prin răspunsul imun la prezența focarelor de infecție, cazurile de carie complicată fiind mai frecvente la copiii cu dizabilități, comparativ cu cei sănătoși [270]. Rezultatele studiilor noastre sunt în concordanță cu cele obținute de Gornowicz A. et al., 2012, Prso I.B. et al., 2007, Silva T. et al., 2005, care au stabilit un răspuns imun similar la persoanele cu leziuni periapicale în faza acută [136-138]. Leziunile periapicale rezultă, de obicei, dintr-un răspuns inflamator persistent, indus de expunerea prelungită a

țesuturilor periapicale la diferiți agenți microbieni, care generează o reacție imunologică. În acest mecanism de apărare locală diverși mediatori ai inflamației, în special citokinele proinflamatorii IL-1 β , IL-6 și TNF- α , joacă un rol central și complex în reglarea răspunsului imun [138, 142].

La copiii cu dizabilități s-a depistat o dependență directă puternică și medie semnificativă dintre intensitatea CD și nivelul citokinelor proinflamatorii în serul sangvin (TNF- α ($r=0,95$, $p<0,001$, $n=212$), IL-1 β ($r=0,65$, $p<0,01$, $n=212$)), și o relație inversă semnificativă dintre gradul de activitate carioasă și concentrația citokinelor antiinflamatorii: IL-4 ($r=-0,53$, $p<0,001$, $n=212$); IL-10 ($r=-0,93$, $p<0,001$, $n=212$). Spre deosebire de copiii cu dizabilități, la copiii sănătoși legătura dintre concentrația citokinelor proinflamatorii din serul sangvin și intensitatea CD a fost slabă (Figura A4.3). Aceeași tendință a fost observată și la analiză corelației dintre concentrația citokinelor din serul sangvin și numărul de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar (Figura A4.4). Considerăm că relația directă dintre numărul de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar, gradul de activitate carioasă și concentrația citokinelor proinflamatorii IL-1 β , TNF- α și IL-6 în FO și serul sangvin este o dovadă a faptului că aceste citokine pot avea un rol semnificativ în evoluția rampantă a CD sau în instalarea unei activități carioase intense.

O concentrație crescută a citokinelor proinflamatorii (IL-1 β , TNF- α IL-6) s-a depistat în fluidul oral și serul sangvin al copiilor cu maladii severe ale SNC, provocate de hipoxie perinatală, și liberi de CD. Acest fapt poate fi provocat de starea defectuoasă a igienei orale și acumularea biofilmului dentar cariogen. În FO al copiilor cu numărul tulpinilor de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar de $\geq 10^5$ UFC/g era crescut semnificativ conținutul citokinelor proinflamatorii, dar și al celor antiinflamatorii. Rezultatele obținute de noi confirmă supozițiile expuse de Cogulu D. și coaut., 2015, referitor la influența *Streptococcus mutans* din biofilmul dentar și salivă asupra producerii crescute de citokine proinflamatorii [147]. O altă cauză a creșterii concentrației citokinelor proinflamatorii în FO ar putea fi transsudarea acestora din serul sangvin. Producerea neproportională de citokine pro- și antiinflamatorii ar putea fi una dintre cauzele rezistenței reduse la factorii de risc carios. Datele obținute demonstrează caracterul sistemic al tulburărilor imunoreglatorii la copiii cu maladii severe ale SNC, determinate de creșterea în serul sangvin a nivelului citokinelor proinflamatorii [270].

La copiii cu maladii severe ale SNC concentrația factorului de necroză tumorală alfa (TNF- α) în FO și serul sangvin era crescută statistic semnificativ comparativ cu subiecții sănătoși. Deoarece în literatura de specialitate au fost raportate mai multe date contradictorii referitor la legătura dintre concentrația TNF- α în serul sangvin și procesul de mineralizare a smalțului dentar, am considerat oportun studiul relației dintre concentrația TNF- α în FO, serul sangvin și indicii de experiență carioasă. Astfel, a fost depistată o relație directă medie dintre concentrația TNF- α ($r=0,61$, $p<0,001$) în FO și

indicele COA, și o relație directă puternică dintre intensitatea CD și nivelul TNF- α în serul sangvin ($r=0,95$, $p<0,001$, $n=212$). La copiii cu dizabilități intelectuale severe s-a evidențiat o relație inversă dintre concentrația TNF- α în serul sangvin și FO, gradul de mineralizare a FO [170, 231, 236] și șansele de evitare a cariilor noi (evaluate cu aplicarea Software *Cariogram*) (Figura 4.10) [170, 270]. Acest fenomen poate fi explicat prin faptul că TNF- α joacă un rol cheie în eliberarea mediatorilor care stimulează resorbția osoasă, prin inducerea expresiei locale a factorului RANKL (Ligandului Receptorului Activator al NF κ B) și diferențierii precursorilor de osteoclaste [145, 146] și inhibarea activității fosfatazei alcaline și expresiei genei acesteia [145]. Admitem faptul că TNF- α influențează nu doar mineralizarea țesuturilor dentare în perioada preeruptivă, dar și reduce proprietățile de mineralizare ale fluidului oral, constituind una dintre proprietățile pleiotrope, necunoscute suficient, ale TNF- α .

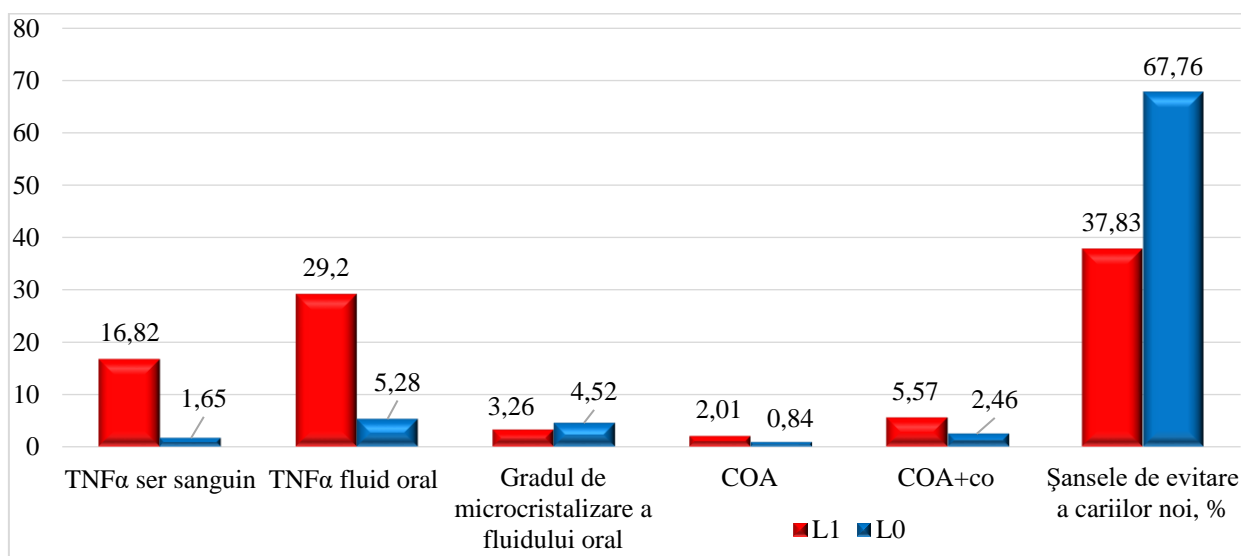


Fig. 4.10. Relația dintre concentrația TNF- α în fluidul oral și serul sangvin, indicatorii de experiență carioasă și rezultatele predicției riscului carios la copii

Datele obținute de noi sunt în concordanță cu rezultatele cercetării imunocitokinelor proinflamatorii în serul sangvin la copiii cu diferite afecțiuni ale SNC, inclusiv lezarea posthipoxică a SNC [140, 141, 144]. În studiul efectuat de noi, la copiii cu deficiențe mintale s-a depistat dereglarea sistemului imunitar, manifestată prin reducerea semnificativă a concentrației sIgA, IgA, IgG și creșterea compensatorie a concentrației IgM în FO, precum și dezechilibrarea profilului citokinic în FO și serul sangvin, manifestată prin majorarea statistic semnificativă a nivelului de citokine proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6).

Așadar, în cadrul prezentului studiu și lucrările noastre anterioare, la copiii cu deficiențe mintale s-a stabilit perturbarea mecanismelor de reglare a sistemului imunitar [170, 270-272]. Indicele citokinic integral (ICI) estimat la copiii practic sănătoși indică un echilibru optimal al citokinelor în serul sangvin și FO. La copiii cu maladii severe ale SNC s-au depistat valori crescute ale ICI în serul

sanguin (1,53) și FO (2,36). Datele obținute de noi demonstrează caracterul sistemic al tulburărilor imunoreglatorii la copiii cu maladii severe ale SNC, determinate de creșterea în serul sangvin a nivelului citokinelor proinflamatorii [170, 270]. ICI are importanță diagnostică și prognostică în evaluarea disfuncției protecției imune, inclusiv la stadiile timpurii de dezvoltare a patologiei. Юдина Т. și coaut., 2012, consideră că creșterea ICI în FO mai mult de 1,6 ori poate servi drept criteriu imunologic al evoluției rampante a cariei dentare. Prin urmare, rezultatele obținute atestă rolul important al producerii crescute de citokine antiinflamatorii în prevenirea evoluției rampante a cariei dentare și a gradului intens de activitate carioasă [135].

Considerăm că dereglarea sistemului imunitar constituie unul dintre factorii importanți de risc carios și un indicator nefavorabil, de evoluție rampantă a CD și activitate carioasă intensă, fapt necesar de luat în considerare la planificarea măsurilor cariopreventive personalizate. Studiul profilului citokinic a relevat că una dintre cauzele rezistenței reduse la CD a copiilor cu maladii severe ale SNC, provocate de hipoxie perinatală, ar putea fi dezechilibrul citokinelor, atât la nivel local, cât și sistemic. Rezultatele cercetărilor noastre argumentează necesitatea corecției măsurilor cariopreventive și de tratament ale CD la copiii cu un dezechilibru citokinic, în special la cei cu dizabilități provocate de hipoxie perinatală a SNC [270, 271].

4.3. Starea igienei orale și proprietățile biofilmului dentar la copiii cu dizabilități

Cercetările în domeniu relatează starea nesatisfăcătoare sau defectuoasă a igienei orale și compoziția specifică a biofilmului dentar la majoritatea copiilor cu dizabilități, fiind asociate de mai mulți autori cu riscul carios sporit. Informații despre starea igienei orale la copiii cu dizabilități din țara noastră nu au fost publicate până la realizarea prezentei cercetări.

Studiul comparativ al particularităților de îngrijire igienică a cavității orale la 2315 de copii cu dizabilități (lotul L₁) și la 2358 de copii convențional sănătoși (lotul L₀) a stabilit o stare nesatisfăcătoare a igienei orale la majoritatea copiilor cu dizabilități (67,52±0,97%), și o igienă orală defectuoasă la 16,76±0,78%. Starea satisfăcătoare de igienă orală a fost apreciată la 15,25±0,75% dintre copii cu dizabilități examinați, iar bună doar la 0,47±0,14%. În cazul copiilor sănătoși starea igienei orale a fost bună la 17,26±0,78% (p<0,001), satisfăcătoare la 48,01±1,03% (p<0,001), nesatisfăcătoare la 34,35% (p<0,001) și defectuoasă la 0,38% (p<0,001) (Tabelul 4.1).

Conform datelor din tabelele A4.14 și A4.15, cele mai ridicate valori ale indicelui OHI au fost înregistrate la copiii cu dizabilități intelectuale accentuate și severe: retardare mintală (RM) severă (2,27±0,31, p<0,05) și RM profundă (2,92±0,35, p<0,05), starea igienei orale fiind defectuoasă. Copiii cu RM asociate cu dizabilități motorii sau multiple nu erau capabili să realizeze de sine stătător periajul dentar corect și necesitau igienizarea cavității orale de către părinți sau alte persoane care-i îngrijeau.

Copiii cu dizabilități de vedere, motorii cu afectarea membrelor superioare și cei cu dizabilități multiple și intelectuale ușoare și accentuate necesitau încurajare, susținere sau ghidare în realizarea igienizării cavității orale.

Tabelul 4.1. Starea igienei orale la copii

Starea igienei orale	Frecvența, P±ES (%)		t, p	OHI±ES		t, p
	L ₁ , n=2315	L ₀ , n=2358		L ₁ , n=2315	L ₀ , n=2358	
Bună	0,47±0,14	17,26±0,78	21,2235, <0,001	0,51±0,02	0,54±0,03	0,8321, >0,05
Satisfăcătoare	15,25±0,75	48,01±1,03	25,7639, <0,001	1,36±0,15	0,99±0,08	2,1765, <0,05
Nesatisfăcătoare	67,52±0,97	34,35±0,98	24,0408, <0,001	1,96±0,09	1,81±0,15	0,8575, >0,05
Defectuoasă	16,76±0,78	0,38±0,13	20,8246, <0,001	2,88±0,14	2,74±0,17	0,6823, >0,05
Total	100,0	100,0	<0,001	2,02±0,29	1,2±0,22	2,2254, <0,05

În urma interviewării copiilor cu dizabilități (cu dezvoltare mentală normală) și a celor sănătoși de vârstă școlară, precum și a părinților copiilor de vârstă ante- și preșcolară sau a personalului medical din instituțiile rezidențiale care îngrijesc de copiii cu deficiențe intelectuale am evidențiat următoarele:

- de două ori pe zi igienizau cavitatea orală doar 1,23±0,23% dintre copiii sănătoși și nici unul dintre cei cu dizabilități;
- o dată în zi, de regulă dimineața până la dejun, efectuau periajul dentar majoritatea copiilor sănătoși (62,0±0,1%) și doar 8,12±1,62% dintre cei cu dizabilități sau cavitatea orală a acestora din urmă era igienizată de persoanele care-i îngrijeau (p<0,001);
- neregulat (de câteva ori pe săptămână) periau dinții 26,8±0,91% dintre copiii sănătoși și 32,74±1,72% dintre cei cu dizabilități;
- foarte rar, de la caz la caz, igienizau cavitatea orală 2,42±0,32% dintre copiii sănătoși și majoritatea copiilor cu dizabilități – 51,45±2,29% (p<0,001);
- nu igienizau cavitatea orală 7,55±0,54% dintre copiii sănătoși și 7,69±1,89% dintre cei cu dizabilități (p>0,05), majoritatea având vârsta de până la 3 ani.

Relația directă puternică între frecvența periajului dentar și valorile medii ale indicelui de igienă orală este prezentată în figura A4.9. Astfel, valori maxime ale indicelui OHI au fost estimate la copiii cu dizabilități care își periau dinții neregulat sau de la caz la caz. Valorile medii ale acestui indicator au fost de 1,72±0,26 și 2,29±0,27 în grupul de copii cu dizabilități. Valorile relativ reduse ale indicelui OHI la copiii cu dizabilități (1,89±0,28) și sănătoși (1,3±0,23) cu vârste fragede, la care nu s-a efectuat igienizarea cavității orale, ar putea fi legate de fluxul salivar mai abundent la această vârstă, autocurățarea cavității orale și caracterul alimentației.

Printre cauzele igienizării neregulate a cavității orale se prezenta lipsa obiectelor și remediilor de igienă orală la $14,64 \pm 0,73\%$ dintre copiii cu dizabilități și la $12,34 \pm 0,68\%$ dintre cei sănătoși ($p > 0,05$), proveniți din familii social vulnerabile și cu o stare materială nefavorabilă. Depășirea considerabilă a termenilor de utilizare a periștelor de dinți au fost stabilite la $25,06 \pm 0,9\%$ dintre copiii cu dizabilități și la $25,91 \pm 0,9\%$ dintre cei sănătoși ($p > 0,05$). Copiii instituționalizați, cu dizabilități și sănătoși, au fost asigurați doar de 2 ori pe an cu obiecte și remedii principale de igienă orală, prin urmare, termenul de utilizare a periștelor de dinți constituia 6 luni, iar remediile și obiectele de igienă orală nu corespundeau vârstei copiilor.

Un alt dezavantaj a fost asociat de cunoștințele igienice insuficiente ale personalului medical și auxiliar, lipsa de motivare pentru igienizarea cavității orale a copiilor sau pentru ghidarea acestora în realizarea periajului dentar. Nu cunoșteau importanța igienizării pentru sănătatea cavității orale $67,52 \pm 0,97\%$ dintre copiii cu dizabilități și $2,42 \pm 0,32\%$ dintre cei sănătoși ($p < 0,01$). Demonstrarea tehnicii de periaj pe mulaje de către copii a elucidat faptul că $92,01 \pm 0,56\%$ dintre cei cu dizabilități și $76,93 \pm 0,87\%$ dintre cei sănătoși ($p < 0,01$) aplică o tehnică incorectă, efectuând mișcări orizontale. O tehnică relativ corectă de periaj dentar, efectuând mișcări preponderent verticale, a fost practică doar de $7,99 \pm 0,56\%$ dintre copiii cu dizabilități și de $23,07 \pm 0,87\%$ dintre cei sănătoși ($p < 0,01$). La majoritatea copiilor cu dizabilități ($84,28 \pm 0,76\%$), și la $26,8 \pm 0,91\%$ dintre subiecții sănătoși a fost depistată placa bacteriană matură (la diferențierea colorimetrică a plăcii microbiene mature de cea recent formată s-a înregistrat colorația mov a plăcii în urma penetrării albastrului de brilliant în profunzimea biofilmului), dovadă a igienizării neregulate a cavității orale (Figura A4.10). La copiii sănătoși a prevalat acumularea plăcii bacteriene recent formate, relevată în roșu în urma penetrării eritrozinei în profunzimea biofilmului (Figura A4.11), spre deosebire de copiii cu dizabilități la care, pe lângă acumularea plăcii bacteriene mature, s-au observat zone de placă colorată în bleu (Figurile A4.10, A4.12), fapt care indică la producerea intensă de acizi organici în zona respectivă. Atât copiii cu dizabilități, cât și cei sănătoși nu igienizau suficient suprafețele proximale și vestibulare ale molarilor maxilari și suprafețele linguale ale molarilor mandibulari, eficiența periajului fiind mai mare în zona frontală.

Viteza de acumulare a plăcii bacteriene, estimată după indicele PFRI (engl. *Plaque Formation Rate Index*) propus de Axelsson, 1991, la majoritatea copiilor convențional sănătoși ($76,26 \pm 1,68\%$) a fost foarte redusă (FFRI=1-10%) și redusă (FFRI=11-20%), spre deosebire de copiii cu dizabilități intelectuale și severe, la $29,09 \pm 1,8\%$ dintre subiecți aceasta a fost mărită (FFRI=31-40%) și foarte mărită (Figura A4.13). Astfel, viteza mărită și foarte mărită de acumulare a biofilmului dentar la copiii cu dizabilități a fost de 8,82 ori mai frecventă decât la copiii sănătoși ($t=15,6$, $p < 0,001$). Rezultatele

obținute indică la o corelație directă puternică semnificativă dintre scorul PFRI și COA la copiii cu dizabilități ($r=0,84$, $p<0,001$) și indicele co la copiii sănătoși ($r=0,74$, $p<0,01$) și o corelație directă moderată semnificativă dintre indicele PFRI și COA la copiii sănătoși ($r=0,61$, $p<0,01$) și indicele co la copiii cu dizabilități ($r=0,67$, $p<0,01$) (Figura A4.14).

Astfel, igienizarea cavității orale a copiilor cu dizabilități severe și accentuate a fost efectuată neregulat, de la caz la caz, de părinți sau de persoanele care-i îngrijeau, iar cei cu dizabilități ușoare și accentuate efectuau periajul dentar cu ajutorul părinților. Trebuie remarcat faptul că abilitățile insuficiente de igienizare a cavității orale, atât a copiilor cât și a părinților, a determinat calitatea nesatisfăcătoare a îngrijirii igienice la copii. Referitor la copiii de vârstă fragedă atât părinții, cât și personalul medical din instituțiile rezidențiale nu au efectuat igienizarea cavității orale, astfel depozitele abundente de placă bacteriană și menținerea acesteia pe perioade îndelungate de timp pe suprafețele dinților a constituit un factor suplimentar de risc carios, constatat atât la subiecții cu dizabilități, cât și la cei sănătoși. Un alt factor important de risc carios la copiii cu dizabilități multiple accentuate și severe, cu dereglări ale funcțiilor de masticatie și deglutiție, cu tipul lent de masticatie și anomalii dento-alveolare, a fost consumarea alimentelor lichide sau moi, cu grad înalt de aderență și conținut sporit de glucide ușor fermentabile, care nu stimula creșterea fluxului salivar și autocurățarea dentară, dar din contra, creau condiții favorabile pentru acumularea rapidă și maturizarea biofilmului dentar cu capacitate cariogenă majorată.

Aas J. și coaut., 2008, au depistat că compoziția biofilmului dentar este diferită la persoanele cu CD și la cele libere de carie, care se modifică odată cu avansarea cariei dentare și este diferită în perioada dentiției temporare și permanente. Aceste constatări susțin ipoteza rolului plăcii bacteriene ecologice în etiologia CD, conform căreia schimbarea factorilor ecologici provoacă modificarea compoziției comunității microbiene [100]. Autorii au sugerat necesitatea realizării unor studii care ar identifica condițiile ecologice ce influențează constituirea comunităților bacteriene specifice care contribuie la inițierea procesului carios.

Luând în considerare gradul înalt de activitate carioasă și riscul extrem, precum și starea defectuoasă a igienei orale la copiii cu dizabilități am considerat necesară efectuarea unor studii care ar stabili dacă există particularități specifice ale compoziției biofilmului dentar al acestor copii și ale condițiilor ecologice care ar influența constituirea comunităților bacteriene cu capacitate cariogenă sporită. Cu acest scop au fost efectuate investigațiile bacteriologice ale biofilmului dentar. S-a apreciat numărul total de germeni și au fost identificate bacteriile cariogene din grupul *Streptococcus viridans*: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus gordonii* ș.a. cu utilizarea cartelei GPI (pentru coci Gram pozitivi) a sistemului automat Vitek2.

În urma studiului efectuat, la copiii cu dizabilități s-a depistat o creștere semnificativă a numărului total de germeni în 1 g de biofilm dentar, cu $2,102 \pm 0,31 \log_{10}$ UFC/g (NTG/g = $8,23 \pm 0,52 \log_{10}$ UFC/g, $t=16,315$, $p < 0,001$) mai mare comparativ cu copiii convențional sănătoși (Tabelul A4.16).

La cercetarea bacteriologică a biofilmului dentar a fost depistată modificarea compoziției acestuia la copiii cu dizabilități manifestată prin majorarea considerabilă a ponderii cazurilor de identificare a *Streptococcus mutans* (de 2,64 ori) și *Streptococcus sobrinus* (de 17,34 ori) simultan cu reducerea frecvenței *Streptococcus salivarius* (de 2,29 ori) și *Streptococcus sanguis* (de 4,26 ori), spre deosebire de copiii convențional sănătoși, la care au prevalat *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis*, care favorizează sănătatea orală, aceste bacterii producând peroxidul de hidrogen în prezența căruia bacteriile anaerobe nu se dezvoltă (Figura 4.11, Tabelul A4.16).

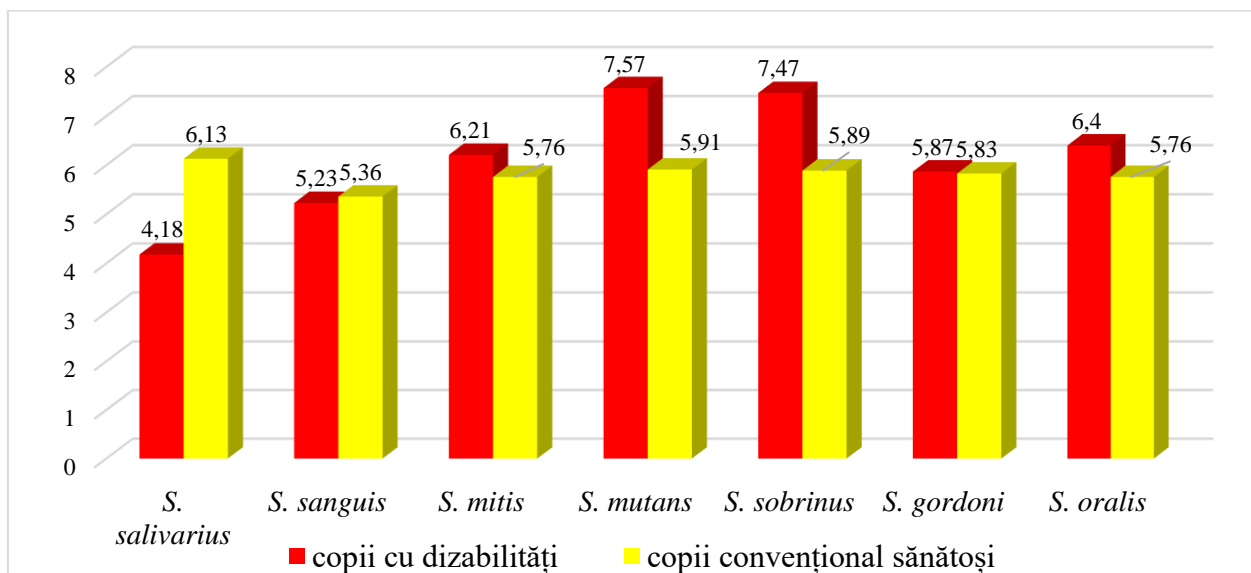


Fig. 4.11. Numărul de streptococi identificați în biofilmul dentar la copii, \log_{10} UFC/g

Datele cu privire la biocenoză a cavității orale au o importanță deosebită, deoarece perturbarea peisajului microbial reflectă gravitatea tulburărilor din comunitatea microbială. Rezultate similare cu ale noastre au fost obținute de Кузьмина Д. și coaut., 2010, în urma studiului compoziției biofilmului dentar la copiii cu activitate carioasă intensă. Autorii au mai stabilit că disbioza cavității orale la copiii cu leziuni carioase se manifestă nu numai prin perturbarea peisajului microbial, dar și prin infectarea pulpei cu virusuri: *EBV*, *Herpes simplex* și *Cytomegalovirus* [87].

La $71,698 \pm 3,094\%$ dintre copiii cu dizabilități în compoziția biofilmului dentar s-au depistat asocieri ale streptococilor, frecvența acestora fiind prezentată în tabelul A4.17. Producerea cea mai mare de acizi organici s-a înregistrat la copiii cu dizabilități, la care în biofilmul dentar s-au identificat asocierile *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* +

Streptococcus oralis activitatea cărora a contribuit la scăderea pH-ului sub nivelul critic ($4,861 \pm 0,149$, $5,609 \pm 0,066$ și $5,10 \pm 0,063$). Scăderea semnificativă a pH-ului biofilmului dentar s-a soldat cu reducerea șanselor de evitare a apariției noilor cavități carioase până la $7,588 \pm 1,734\%$, $19,09 \pm 0,972\%$ și $29,131 \pm 2,639\%$, ceea ce a avut ca urmare apariția leziunilor carioase multiple extinse pe 2-4 suprafețe, cu o evoluție rampantă a CD. Acest fapt este confirmat de cei mai ridicați indici de experiență carioasă estimați la copiii la care s-a depistat în compoziția biofilmului dentar asocierea *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus*: $co=4,588 \pm 0,333$, $COA=3,059 \pm 0,388$, $COA+co=7,647 \pm 0,669$ și la subiecții la care s-a înregistrat asocierea *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis*: $co=2,833 \pm 0,327$, $COA=1,638 \pm 0,265$, $COA+co=3,98 \pm 0,461$ (Figura 4.12).

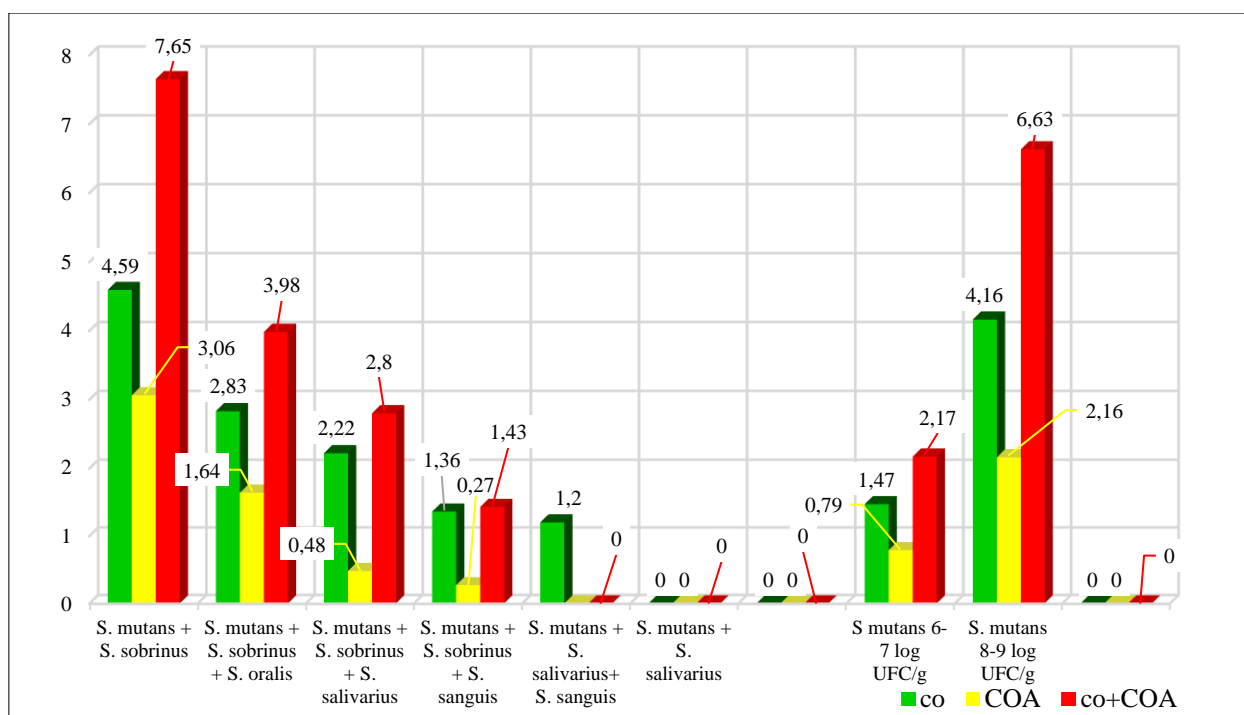


Fig. 4.12. Relația dintre compoziția biofilmului dentar și indicii de experiență carioasă (co, COA, COA+co) la copiii cu dizabilități

În peisajul microbial al biofilmului dentar la copiii convențional sănătoși predomină speciile solitare de *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gordonii*, iar la $34,906 \pm 3,274\%$ dintre ei în compoziția biofilmul dentar s-au depistat asocieri ale streptococilor: *Streptococcus salivarius* + *Streptococcus mitis* + *Streptococcus gordonii* și *Streptococcus oralis* + *Streptococcus mitis* + *Streptococcus sanguis*. La 86,14% dintre copiii cu activitate carioasă redusă, deși prezentau un nivel insuficient sau chiar precar de igienă orală, prezența plăcii bacteriene mature și a tartrului dentar supragingival, un grad înalt de contaminare microbială – $7,48 \pm 0,12 \log_{10}$ UFC/g de placă bacteriană, valorile pH-ului plăcii bacteriene au rămas în limite neagresive – $6,187 \pm 0,031$ (Figura A4.15). Prin urmare, în cazul dat placa bacteriană nu posedă

proprietăți cariogene, probabil datorită predominării tulpinilor *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus sanguis* în peisajul biofilmului dentar sau a asocierilor *Streptococcus salivarius* + *Streptococcus mitis* + *Streptococcus gordonii* și *Streptococcus oralis* + *Streptococcus mitis* + *Streptococcus sanguis*.

Rezultatele cercetărilor noastre sunt în concordanță cu numeroasele relatări ale cercetătorilor în domeniu, care au constatat o stare defectuoasă a igienei orale la copiii cu dizabilități [34-38, 41, 42, 44, 49, 50, 59, 86, 98-103]. Studiul nostru a demonstrat că copiii cu dizabilități, părinții acestora sau persoanele care îi îngrijesc, inclusiv personalul din instituțiile rezidențiale, nu posedă cunoștințe suficiente pentru a efectua corect un program de igienizare individuală a cavității orale. Întrucât copiii cu grad sever și profund de retardare mintală și dizabilități multiple nu sunt capabili să realizeze periajul dentar, acesta trebuie efectuat de persoanele care îi îngrijesc. Prin urmare, este necesar de a instrui igienic nu doar copiii cu diferite categorii de dizabilități, dar și persoanele care îngrijesc de ei.

La copiii cu dizabilități, comparativ cu cei convențional sănătoși, în compoziția biofilmului dentar predomină *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* precum și asocierile *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis*, ponderea *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis* fiind redusă. Acest peisaj microbial conferă biofilmului dentar proprietăți cariogene sporite, agresive, condiționate de un complex de factori: igienă orală defectuoasă și viteza ridicată de acumulare a plăcii bacteriene, flux salivar redus și o vâscozitate mărită a salivei, dereglarea răspunsului imunitar local și la nivel de macroorganism, consumul alimentelor moi, cu o aderență sporită și cu o pondere mare de hidrocarbonați ușor fermentabili. Așadar, instituirea comunităților bacteriene specifice la copiii cu dizabilități, influențate de condițiile ecologice determinate atât de factorii locali, cât și generali, contribuie la creșterea riscului carios, generând ulterior un grad sporit de afectare prin CD.

Analiza rezultatelor obținute indică necesitatea realizării programelor de educație pentru sănătate simultan cu aplicarea metodelor de prevenție moderne, care ar reduce agresivitatea biofilmului dentar cariogen, contribuind astfel la scăderea prevalenței și incidenței cariei dentare.

4.4. Particularitățile microstructurii și compoziției chimice ale smalțului dentar la copiii cu diferite categorii de dizabilități

Luând în considerare întârzierea în dezvoltare și creștere, dereglarea metabolismului osos și fosfocalcic, am putea supoziționa că la copiii cu dizabilități este modificată structura smalțului dentar. Prin urmare, pentru aplicarea rațională și eficientă a măsurilor cariopreventive, axate pe factorii individuali de risc, este necesar de a depista particularitățile structurii și compoziției chimice ale smalțului dentar la copiii cu dizabilități, mai puțin studiate până în prezent. În acest scop au fost studiate structura și compoziția chimică a diverselor regiuni ale smalțului la 52 de copii cu vârste cuprinse între

12 și 15 ani. Lotul de cercetare (L_1) a inclus 24 de copii cu dizabilități, iar lotul martor 28 de subiecți convențional sănătoși. Subiectul cercetării au fost piesele de smalț preparate din dinții extrași conform indicațiilor medicului ortodont (Tabelul 2.11, capitolul 2). S-a efectuat microscopia electronică cu baleiaj-SEM, microanaliza radiospectrală (MRS) prin metoda spectroscopiei radiografice energodispersante cu ajutorul detectorului de materiale de tipul EDX, spectroscopia în domeniul infraroșu (IR) și microscopia de forță atomică (AFM).

Conform rezultatelor cercetărilor mai multor autori, smalțul intact prezintă proprietăți texturale variate la persoane cu nivel diferit de rezistență la CD. Analiza calitativă a compoziției smalțului a demonstrat că la copiii cu grad înalt de rezistență la atacul carios este majorată concentrația elementelor Ca, P, Cu, F, Mg, Mn, Ir, Na, Co, S și redusă concentrația Fe, Zn, B, K, C, Si, Sr, Pt [273-275].

În urma studiului electronoptic efectuat de noi, pe suprafața smalțului dentar s-au depistat microfisuri, protuberanțe și alte microstructuri sub formă de orificii care descind în microcanalicule cu un diametru de până la 2 μm , formând un relief de tipul „fagurelui de miere” (Figura A4.16). Pe suprafețele de fractură a smalțului se observă microcanalicule în formă de tuneluri care pătrund în straturile mai profunde ale smalțului, modificând direcția prismelor de smalț.

La copiii cu dizabilități, spre deosebire de cei convențional sănătoși, suprafața smalțului dentar a fost caracterizată de prezența zonelor cu o abundență de pori și dezorganizarea elementelor structurale, iar microcanaliculele observate pe suprafețele de fractură ale smalțului nu erau bine conturate, unele fiind deformate, având forma sinusoidală (Figura A4.17).

Analiza imaginilor tridimensionale obținute prin tehnica MFA a evidențiat suprafața rugoasă a smalțului dinților extrași de la copiii cu dizabilități, cu o abundență de pori, diametrul acestora variind între 4,3 și 7,0 μm (Figura A4.18), ceea ce indică mineralizarea insuficientă sau demineralizarea smalțului și reprezintă un factor important de risc carios, creând condiții prielnice pentru aderarea și maturizarea biofilmului dentar. Spre deosebire de copiii cu maladii severe ale SNC, smalțul dentar al copiilor convențional sănătoși avea un grad mai redus de rugozitate, profunzimea porilor variind între 0,1 și 2,1 μm (Figura A4.19).

La analiza radiospectrală, în orificiile microcanaliculelor smalțului dinților intacti s-a depistat majorarea concentrației de carbon (C) și prezența azotului (N), ca elemente principale ale componentei organice a microcanaliculelor de smalț. Spre deosebire de orificiile microcanaliculelor, la suprafața cristalelor de hidroxiapatită nu s-a depistat N, totodată fiind crescută concentrația de Ca, P, O, Cl și Na. Straturile superficiale ale suprafeței smalțului erau saturate cu substanțe minerale, spre deosebire de straturile profunde. Astfel, în straturile superficiale ale smalțului intact concentrația Ca a fost mai mare de 1,339 ori, a P – de 1,13 ori, iar a C de 1,815 ori mai mică decât în cele profunde.

În cristalele de hidroxiapatită din straturile superficiale ale smalțului dinților extrași de la copiii cu forme severe de dizabilități s-a depistat concentrația de 1,15 ori mai redusă ($p < 0,001$) a Ca și de 1,33 ori mai mică ($p < 0,001$) a P, simultan cu creșterea de 2,64 ori ($p < 0,001$) a concentrației de C și de 1,29 ori a S ($p < 0,001$), comparativ cu dinții extrași de la copiii sănătoși (Figura 4.13, Tabelul A4.20).

În orificiile microcanaliculelor pieselor de smalț din lotul L₁ s-a depistat concentrația de 39,83 ori mai crescută ($p < 0,001$) a N, de 2,1 ori ($p < 0,001$) a C și de 1,06 ori ($p < 0,001$) a S. Concentrația Ca a fost mai scăzută de 1,49 ori ($p < 0,001$), a P de 1,29 ori ($p < 0,001$) și a Cl de 1,26 ori ($p < 0,001$) în comparație cu lotul L₀. Astfel, în piesele de smalț preparate din dinții extrași de la copiii cu dizabilități severe a fost mai scăzută concentrația substanțelor minerale, iar a elementelor principale ale componentei organice (C și N) – mai crescută comparativ cu compoziția chimică a dinților extrași de la copiii convențional sănătoși. Particularitățile depistate ale structurii și compoziției chimice a smalțului dentar indică la mineralizarea insuficientă și mărirea permeabilității stratului superficial al smalțului la copiii cu dizabilități.

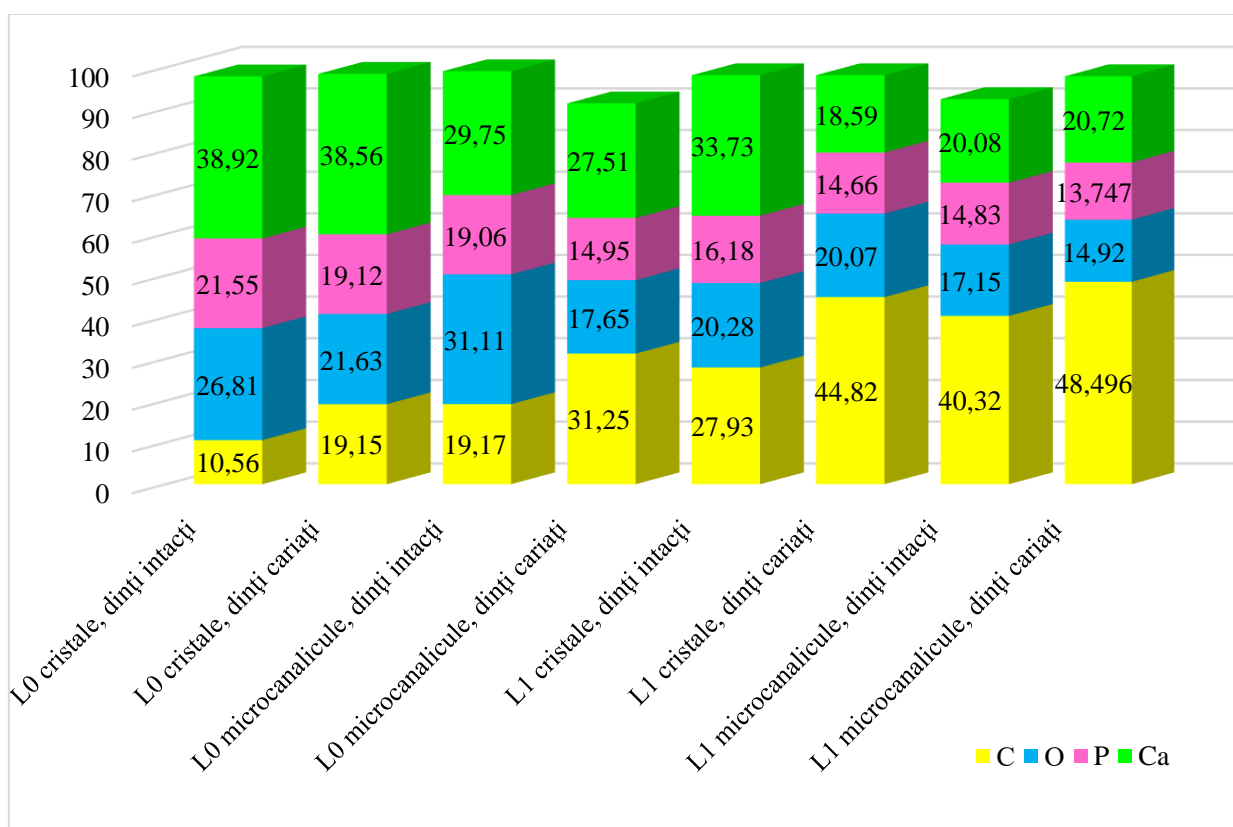


Fig. 4.13. Compoziția procentuală din masa moleculară a Ca, C, O și P în straturile superficiale ale smalțului dentar la copii

La scanarea suprafeței smalțului afectat de carie incipientă (Figura A4.20), în zona orificiilor microcanaliculelor și cristalelor de hidroxiapatită s-a dovedit a fi crescută concentrația C, S, N și redusă a P, Ca, O și Zn. Spre deosebire de smalțul dinților intacti, în zonele afectate de carie a fost constatată

apariția potasiului (K) în vecinătatea orificiilor microcanaliculelor (Tabelul A4.18). La suprafața cristalelor de hidroxiapatită s-a dovedit a fi crescută concentrația procentuală de masă a C și S, iar cea de Ca, Na, P, O, Cl, Zn – redusă, comparativ cu dinții intacti (p<0,05). Compoziția procentuală din masa moleculară a elementelor chimice depistate în straturile superficiale și profunde ale smalțului dentar la copiii cu dizabilități și convențional sănătoși sunt prezentate în figura 4.14 și tabelul A4.19.

La scanarea suprafețelor longitudinale de fractură ale smalțului afectat de carie s-a depistat o zonă de demineralizare, plasată sub stratul superficial de smalț neafectat. În zona de demineralizare, care prezenta o formă triunghiulară cu baza orientată spre suprafața smalțului, concentrația P, Ca, Cl, Na, Mg, F, Zn, Si era redusă considerabil (p<0,01), iar cea a C, S și K (p<0,001) – crescută. Acest fapt se explică prin distrugerea și disoluția componentelor minerale ale cristalelor de hidroxiapatită din interiorul zonei de demineralizare și creșterea permeabilității stratului superficial al smalțului. În regiunea, care delimita zona de demineralizare de smalțul neafectat, a fost redusă concentrația C și N (p<0,01), fiind cauzată de pierderea componentei organice din spațiile interprismatice. De asemenea, a fost scăzută concentrația Ca, P, F și Zn (p<0,05), ca urmare a inițierii proceselor de demineralizare și dezorganizare a smalțului dentar.

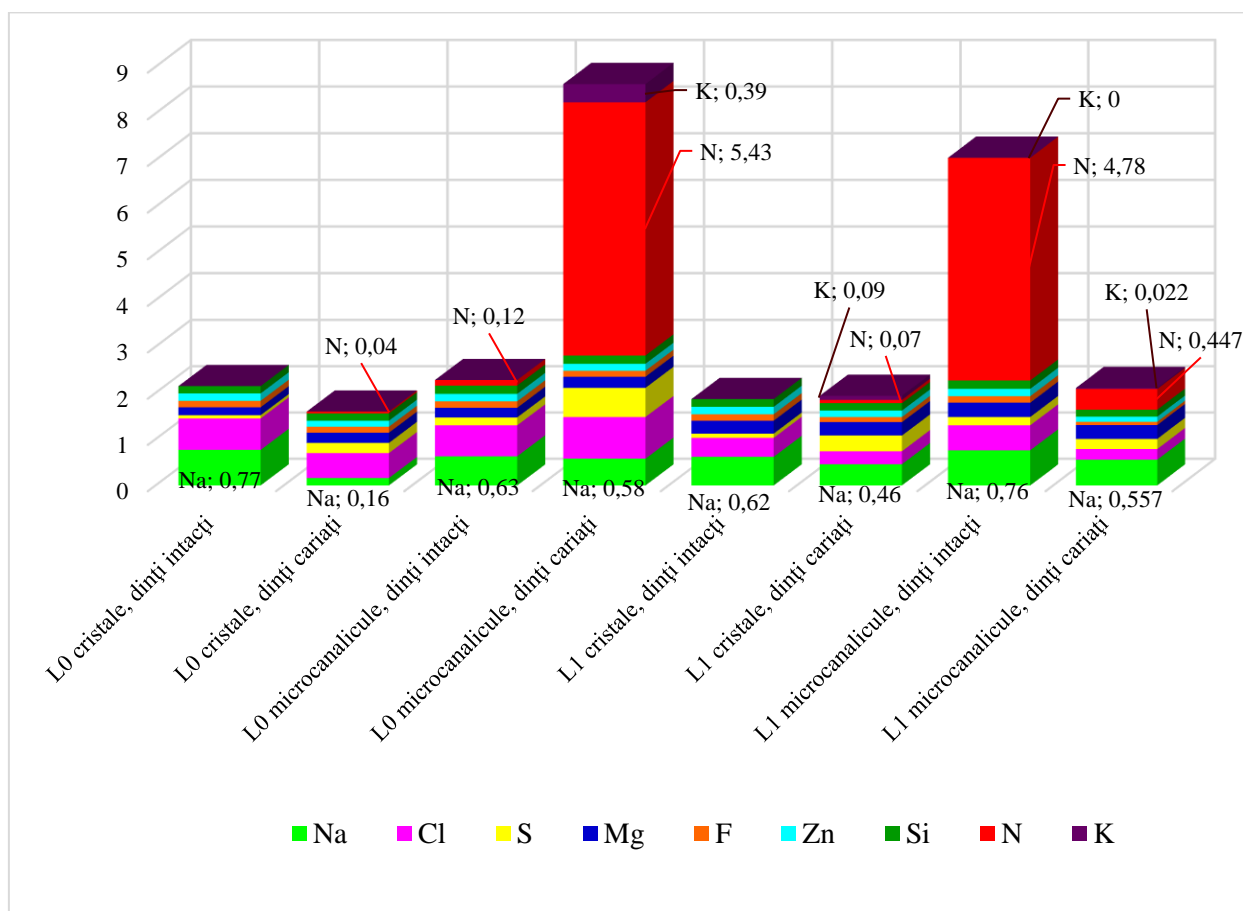


Fig. 4.14. Compoziția procentuală din masa moleculară a microelementelor (Na, Cl, S, Mg, F, Zn, Si, N, K) în straturile superficiale ale smalțului dentar la copii

Studiul compoziției procentuale din masa moleculară a elementelor chimice conținute în smalțul dinților intacti și cei afectați de carie a elucidat faptul că în zona procesului carios este schimbată considerabil concentrația elementelor C, P, Ca, Cl, S, N, K, mai puțin a O și Na. Rezultatele studiilor noastre [170, 235, 236, 276] sunt comparabile cu datele relatate de mai mulți autori vizând reducerea semnificativă în zonele de smalț demineralizat a masei procentuale a componentelor minerale P, Ca, Cl, Na, Mg, F, Zn și Si simultan cu creșterea masei procentuale a C, O, S și majorarea considerabilă a masei procentuale a K la etapa de inițiere a procesului carios [234, 273-275].

În zona de delimitare a focarului de demineralizare cu smalțul intact, pe lângă scăderea conținutului componentelor minerale și creșterea masei procentuale a O, Kunin A. și coaut., 2015, a fost semnalată și reducerea cantității substanțelor organice: proteinei totale – de 1,5 ori, biopolimerilor (proteinelor cationice și glicoproteinelor neutre) – de 1,9 ori și acidului hialuronic de 2,4 ori ca urmare a dizolvării (dezorganizării) componentelor „barierei tisulare“ de către produsele metabolismului microorganismelor antrenate în procesul inițial de demineralizare a smalțului [275].

Cercetarea compoziției procentuale din masa moleculară a elementelor chimice conținute în smalțul dinților intacti a elucidat scăderea semnificativă a concentrației ionilor Ca, P, Na și creșterea conținutului ionilor C, S și Si ($p < 0,01$) la copiii cu maladii severe ale SNC comparativ cu cei convențional sănătoși. Presupunem că aceste deosebiri în compoziția fracțiunii minerale a smalțului dentar depistate la copiii cu dizabilități sunt cauzate de dereglările de formare și de mineralizare a țesuturilor dure dentare, iar după erupere – de abraziunea patologică a dinților, specifică pacienților cu hipertonus muscular, iar majorarea ponderii componentei organice a smalțului dentar în raport cu cea minerală determină reducerea considerabilă a rezistenței la CD. Deși numărul lucrărilor consacrate studiului particularităților de structură și compoziție chimică a smalțului dentar la copiii cu tulburări severe de dezvoltare de etiologie variată comparativ cu cei sănătoși este foarte mic, rezultatele noastre sunt comparabile cu cele obținute de Яцкевич Е., 2011, care a depistat și scăderea concentrației Ca în smalțul dentar al copiilor cu PCI [86].

Metodele de bază în studiul structurii și defectelor de formare a compușilor organici și minerali, inclusiv și a țesuturilor dentare care furnizează informații despre caracteristicile structurii lor moleculare, sunt cele spectroscopice, în special spectroscopia în domeniul infraroșu (IR). Aceasta s-a dovedit a fi cea mai potrivită metodă de identificare a prezenței grupărilor funcționale polare în structura moleculelor compușilor organici [234].

În studiul întreprins de noi, prin metoda spectroscopiei infraroșii (IR), au fost studiate 68 piese de smalț dentar preparate din dinții extrași după indicații ortodontice. Cercetările de spectroscopie laser

în domeniul infraroșu au fost efectuate cu aplicarea analizatorului M-80 («Karl Zeiss», Jena) în limitele 400 - 4000 cm^{-1} .

Pentru descrierea spectrelor FTIR ale pulberii de smalț ne-am ghidat de recomandările autorilor cu renume în domeniu: Ипполитов Ю. și coaut., 2012, Kunin A. și coaut., 2015 [234, 275]. Astfel, conform opiniei lui Kunin A. și coaut., 2015, interpretarea unui spectru IR presupune corelarea benzilor de absorbție ale spectrului compusului necunoscut cu absorbțiile cunoscute pentru fiecare tip de legătură chimică. Deosebit de importantă în interpretarea spectrelor este și intensitatea peak-ului (slab, mediu sau intens), forma peak-ului (larg sau îngust) și poziția peak-ului (cm^{-1}) în spectru [275]. Interpretarea benzilor spectrale a fost efectuată în conformitate cu metodologia descrisă de Ипполитов Ю., și coaut., 2012, [234], menționată în lucrările noastre publicate anterior [170, 236] și prezentată în tabelul A4.20.

Hidroxiapatita, componenta minerală a țesuturilor dure din organisme vii, a reprezentat subiectul a numeroase cercetări în decursul ultimilor 40 de ani [278]. Ioni de carbonat, din componența apatitei smalțului dentar, sunt situați în două centre (site-uri) anionice. Substituirea ionilor de carbonat (IC) are loc în principal în centrele PO_4^{3-} (IC tip B) și mai puțin în centrele OH^- IC tip A. Conținutul total de carbonat determinată în smalț constituie 3% din masă, circa 11% din această cantitate fiind concentrată în centrele de tip A. În dinții temporari și cei afectați de CD, concentrația IC este majorată considerabil comparativ cu dinții permanenți, cu un grad diferit de maturitate, și în cei intacti [234]. Conform opiniei expruse de Ипполитов Ю., 2012, spectrele IR ale smalțului dentar sunt determinate de spectrele de oscilație situate în zona 1020,6 cm^{-1} care reprezintă cea mai intensă bandă de absorbție asociată cu vibrațiile de întindere ale anionilor fosfat ($\nu_3 \text{PO}_4^{3-}$), precum și vibrațiile de întindere a $\nu_4(\text{PO}_4^{3-})$, situate în zonele 597,6 cm^{-1} și 559,8 cm^{-1} care corespund componentei anorganice [234].

În urma studiului spectrelor FTIR ale probelor de smalț au fost stabilite particularitățile componentelor fazelor minerale și organice ale dinților extrași de la copiii cu maladii severe ale SNC (Figura A4.21) și cei convențional sănătoși (Figura A4.22). Rezultatele studiului comparativ al parametrilor spectrelor FTIR ale smalțului dentar la copiii incluși în studiu sunt prezentate în tabelul 4.2.

În baza estimărilor efectuate de noi, în smalțul dinților intacti extrași de la copiii convențional sănătoși a fost determinată poziția benzilor ν_1 ale PO_4^{3-} în zona 959,014 - 959,2 cm^{-1} , ceea ce ne permite să afirmăm că faza minerală în 52,94% din probele studiate reprezintă hidroxiapatita carbonat-substituită de tip B. Poziția benzilor ν_1 ale PO_4^{3-} în 47,06% din probe au fost situate în intervalul 962-964 cm^{-1} care corespunde hidroxiapatitei înalt cristalizate nesubstituite. Concentrația relativă a PO_4^{3-} este mai redusă în smalțul copiilor cu dizabilități, poziția benzilor ν_1 ale PO_4^{3-} fiind în zona 959,014 - 959,2 cm^{-1} în 64,71% din probele studiate, ceea ce corespunde apatitei carbonat-substituite de tipul B,

și o bandă cu frecvența 945-950 cm⁻¹ în 35,29% din probe, care indică prezența în apatită a rețelei de fosfat dezordonate.

La copiii convențional sănătoși, mediile celor mai intense benzi de absorbție asociate cu vibrațiile de întindere a benzilor ν_3 ale PO₄³⁻ (P-O vibrație asimetrică de valență) au fost depistate în zona 1028,01±0,02 cm⁻¹ care corespundea hidroxiapatitei înalt cristalizate, spre deosebire de copiii cu dizabilități, la care cea mai intensă bandă de absorbție asociată cu vibrațiile de întindere a benzilor ν_3 ale PO₄³⁻ a fost de 021,3±0,05cm⁻¹, fapt care denotă gradul mai redus de mineralizare a componentelor anorganice.

Tabelul 4.2. Parametrii spectrelor FTIR ale smalțului dentar la copii

Fragmentul cercetat	Smalțul intact		Smalțul afectat de carie	
	L ₀	L ₁	L ₀	L ₁
Poziția benzilor PO ₄ ³⁻ ν_1 (cm ⁻¹)	963,0±0,09	958,3±0,76	959,06±0,02	953,38±1,26
	t=-6,175, p<0,001		t=-4,525, p<0,001	
Poziția benzilor PO ₄ ³⁻ ν_3 (cm ⁻¹)	1028,01±0,02	1021,3±0,05	1021,1±0,03	1020,01±0,06
	t=146,896, p<0,001		t=-17,025, p<0,001	
Lățimea benzilor PO ₄ ³⁻ ν_1 la ½ înălțime	17,61±0,01	18,43±0,02	18,65±0,02	18,64±0,02
	t=38,531, p<0,001		t=-0,366, p>0,05	
Vibrația (CH ₃)	1450,0±0,13	1452,9±0,07	1450,71±0,04	1453,0±0,04
	t=18,168, p<0,001		t=41,153, p<0,001	
Intensitatea integrală a benzilor CO ₃ ²⁻ , un.	872,5±0,04	830,72±29,20	873,67±0,05	861,10±13,10
	t=-1,431, p>0,05		t=-0,846, p>0,05	
Intensitatea integrală a peak-ului amidei II, un.	1553,6±0,052	1610,00±34,78	1555,6±0,029	1574,45±15,55
	t=1,621, p>0,05		t=1,069, p>0,05	
Intensitatea integrală a peak-ului amidei I, un.	1661,7±0,03	1425,65±161,39	1663,7±0,05	1591,86±72,34
	t=-1,463, p>0,05		t=-0,876, p>0,05	
Intensitatea integrală a peak-ului amidei III, un.	-	1311,46±48,48	1240,2±0,018	1261,69±21,287
	-		t=0,890, p>0,05	

Lățimea benzilor PO₄³⁻ ν_1 la ½ înălțime indică gradul de cristalinitate a hidroxiapatitei. Astfel, în smalțul intact acest indicator a constituit 17,61±0,01, fapt care confirmă gradul înalt de cristalinitate al hidroxiapatitei (Figura A4.21). În smalțul dinților extrași de la copiii cu dizabilități acest indicator este majorat cu 0,812, constituind 18,43±0,02, p<0,001 (Figura A4.22). În cazul dinților afectați de carie incipientă lățimea benzilor PO₄³⁻ ν_1 a fost de 18,65±0,02, ceea ce denotă reducerea gradului de cristalinitate al hidroxiapatitei (Figura A4.23).

Diferențe esențiale între piesele de smalț preparate din dinții extrași de la persoanele cu nivel diferit de activitate carioasă au fost depistate în zonele caracteristice pentru CO₃²⁻. În spectrele IR ale

smalțului dentar s-au observat benzi caracteristice pentru CO_3^{2-} , în intervalul $865 - 872 \text{ cm}^{-1}$. La copiii convențional sănătoși, intensitatea benzilor ionilor CO_3^{2-} a fost redusă ceea ce denotă scăderea concentrației CO_3^{2-} și majorarea ponderii fazei minerale în piesele de smalț. La copiii cu dizabilități, din contra, intensitatea benzilor ionilor CO_3^{2-} a fost mai mare ($873,7 - 885 \text{ cm}^{-1}$), fapt care indică creșterea concentrației acestor ioni.

Pe spectrele FTIR au fost depistate benzi caracteristice pentru componentele organice. Apariția benzilor $1450-1453 \text{ cm}^{-1}$ se explică prin prezența grupei organice $\delta(\text{CH}_3)$. Acest fapt provoacă majorarea ponderii componentei organice a smalțului în raport cu cea minerală și, respectiv, scăderea conținutului de hidroxiapatită și, în ultimă instanță, reducerea considerabilă a cariorezistenței smalțului dentar. A fost atestată creșterea intensității acestor benzi în piesele de smalț ale dinților extrași de la copiii cu dizabilități și cei sănătoși cu leziuni carioase. Structura electronooptică a acestor piese era caracterizată prin prezența la suprafața smalțului a zonelor cu o cantitate considerabilă de pori și dezorganizarea elementelor structurale.

La copiii cu dizabilități era majorată intensitatea peak-urilor de absorbție a amidelor I ($\nu(\text{C}=\text{O}) 1661,7-1664,2$), II – ($\delta(\text{C-H}) 1555,8$) și III – ($\delta(\text{NH}) 1240,4$), datorită asocierii benzilor primare de vibrații ale legăturilor covalente ale grupei C-N și benzilor secundare ale vibrațiilor de deformare ale grupei N-H. De asemenea a fost majorată intensitatea maximurilor de absorbție care corespund modurilor vibraționale ale substanțelor de natură organică $\nu(\text{CH}_2)$, $\nu(\text{C}=\text{O})$, $\delta(\text{CH}_2)$, $\nu_3(\text{CO}_3^{2-})$ și apă $\delta(\text{OH})$. În smalțul dinților intacti ai copiilor convențional sănătoși peak-urile de absorbție ale amidei III erau neglijabile.

Deoarece benzile de absorbție ale amidei I, amidei II și amidei III sunt interdependente de prezența în componența smalțului dentar a compușilor chimici de natură organică, în particular a aminoacizilor, valorile suprafeței peak-urilor benzilor de absorbție sau intensitatea integrală pot reflecta concentrațiile acestor substanțe.

Datele obținute demonstrează elocvent reducerea benzii intensității integrale a fosfat anionului $\nu_3(\text{PO}_4^{3-})$, care caracterizează componenta anorganică a smalțului dentar și majorarea intensității integrale a amidelor în afectarea smalțului dentar de procesul de demineralizare. Spectrele FTIR de absorbție obținute din zonele de smalț al copiilor cu dizabilități diferă semnificativ de cele din piesele de smalț al dinților extrași de la copiii convențional sănătoși. Astfel, la copiii cu maladii severe ale SNC a fost redusă intensitatea peak-urilor care corespund componentei anorganice, în timp ce peak-urile corespunzătoare componentelor organice ale smalțului dentar aveau o intensitate sporită.

Datele obținute demonstrează clar schimbările calitative în smalțul dentar al copiilor cu tulburări grave de dezvoltare asociate cu dizabilitățile severe comparativ cu cei convențional sănătoși.

Prin intermediul spectrelor IR de absorbție optică a fost determinată creșterea vibrațiilor de deformare și de întindere ale raporturilor corespunzătoare: ν (CH_2), δ (CH_2), grupelor carbonil ν ($\text{C} = \text{O}$), δ (NH) și anionului carbonat ν_3 (CO_3^{2-}) în substanțe de natură proteică și apă δ (OH), cu o creștere cantitativă a componentelor integrale, spre deosebire de substanțele anorganice.

Așadar, cercetarea SEM și spectroscopia FTIR a smalțului dentar a elucidat următoarele particularități structurale și de compoziție chimică a smalțului dentar la copiii cu dizabilități severe:

- Concentrația ionilor CO_3^{2-} de tip B în smalțul dentar la copiii cu dizabilități constituie 20% în raport cu conținutul lor în smalțul dinților copiilor sănătoși.
- La copiii cu tulburări severe de dezvoltare este majorată ponderea componentei organice a smalțului dentar în raport cu cea minerală, este redus conținutul de hidroxiapatită, ceea ce determină reducerea considerabilă a cariorezistenței smalțului dentar. Suprafața smalțului dentar la copiii cu dizabilități este caracterizată de prezența zonelor cu o abundență de pori și dezorganizare a elementelor structurale.
- În smalțul copiilor cu dizabilități severe este redusă masa procentuală a P, Ca, Cl, Mg și Na, spre deosebire de smalțul dinților copiilor convențional sănătoși.

Gradul cel mai înalt de mineralizare a smalțului dentar s-a depistat în piesele preluate de la copiii convențional sănătoși, fără leziuni carioase, confirmat prin nivelul înalt de cristalinizare a hidroxiapatitei și numărul minim de substituții ale ionilor de fosfat prin ionii de carbonat. În probele de smalț afectat de CD, preluate de la copiii cu dizabilități multiple severe, se conținea hidroxiapatită demineralizată, carbonat-substituită, cu intensitate redusă a peak-urilor de fosfat și o creștere semnificativă a componentelor organice [170, 235, 236, 276].

Așadar, au fost stabilite particularitățile structurale ale smalțului la nivel molecular și microscopic la copiii cu dizabilități severe, care ar putea fi cauzate de dereglările de formare și/sau mineralizare survenite în perioada de formare preeruptivă precum și la etapa de mineralizare posteruptivă a dinților ca urmare a întârzierii în dezvoltare, 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 măsurilor eficiente de prevenire a acestei afecțiuni.

4.5. Concluzii la capitolul 4

1. 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. 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* $\geq 10^5$ UFC/g în biofilm, fiind unul dintre factorii determinanți ai scăderii continue a pH-ului biofilmului dentar ($5,61 \pm 0,035$, $p < 0,001$), pH-ului FO ($6,23 \pm 0,049$, $p < 0,001$) și a reducerii șanselor de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi până la $16,76 \pm 1,032$, $p < 0,001$. În serul sangvin și FO al copiilor convențional sănătoși indicii glicolizei anaerobe au fost în limitele normei (LDH ser= $174,08 \pm 2,554$ U/L, concentrația lactatului ser= $1,04 \pm 0,005$ mmol/l).

2. La majoritatea copiilor cu dizabilități s-a depistat tulburarea metabolismului fosfocalcic, caracterizat de scăderea statistic semnificativă, sub limitele normei, a concentrației Ca ($2,12 \pm 0,009$ mmol/l, $t=16,466$, $p < 0,001$), Pi ($1,35 \pm 0,002$ mmol/l, $t=5,934$, $p < 0,001$) și Mg ($0,69 \pm 0,004$ mmol/l, $t=10,589$, $p < 0,001$), comparativ cu subiecții convențional sănătoși la care markerii menționați au fost în limitele fiziologice (Ca= $2,32 \pm 0,008$ mmol/l, Pi= $1,37 \pm 0,003$ mmol/l, Mg= $0,74 \pm 0,003$ mmol/l). Administrarea tratamentului anticonvulsivant complex (TACV) pe o perioadă mai mare de 2 ani s-a soldat cu aprofundarea dereglării metabolismului fosfocalcic.

3. 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 cavitații carioase, în special la etapa de mineralizare posteruptivă a dinților. A fost stabilită reducerea semnificativă a raportului Ca/Pi ($1:1,26 \pm 0,0087$, $p < 0,001$), ceea ce a constituit un factor de prognostic nefavorabil a evoluției CD, cauzat de tulburarea procesului de remineralizare a smalțului.

4. În serul sangvin al copiilor cu dizabilități s-a observat activitatea redusă a FATL ($16,91 \pm 0,087$ U/L, $t=55,416$, $p < 0,001$) și creșterea statistic semnificativă a activității FATR ($1,87 \pm 0,023$ 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 patologie neuropsihică, fiind rezultatul producerii acizilor organici de microorganisme.

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

6. 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 fluidul

oral și scăderea semnificativă a nivelului IgA, IgG și IgM serice. Scăderea concentrației imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sangvin la copiii cu maladii severe ale SNC a fost influențată de frecvența crizelor epileptice și durata tratamentului anticonvulsivant complex.

7. S-a depistat dezechilibrul profilului de citokine în serul sangvin cu prevalența mediatorilor proinflamatori la copiii cu maladii severe ale SNC provocate de hipoxie perinatală, prezentând una dintre cauzele rezistenței reduse la CD și morbidității carioase crescute.

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

9. Cercetarea bacteriologică a biofilmului dentar 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±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±0,15, 5,61±0,07 și 5,10±0,06 respectiv). Scăderea semnificativă a pH-lui biofilmului dentar la copiii din L₁ s-a soldat cu reducerea șanselor de evitare a apariției noilor cavități carioase până la 7,59±1,73%, 19,09±0,97% și 29,13±2,64%, ceea ce a provocat apariția leziunilor carioase multiple extinse pe 2-4 suprafețe, cu o evoluție rampantă a CD.

10. Cercetarea SEM și AFM 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 de 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.

11. În urma analizei radiospectrale și spectroscopiei infraroșii 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.

12. 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

5.1. Efectul terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra tulpinilor de streptococi identificați în biofilmul dentar (studiu *in vitro*)

În decursul ultimilor decenii în medicină se aplică cu succes terapia fotodinamică antimicrobiană (TFDA) care se bazează pe reacții fotochimice declanșate de interacțiunea unei substanțe fotosensibile și lumină cu o anumită lungime de undă, având ca rezultat formarea speciilor reactive ale oxigenului (SRO) care induc distrugerea bacteriilor și virusurilor [174-176].

Fotosensibilizarea celulelor poate fi indusă prin administrarea exogenă de molecule fotoactive cu avantajul că bacteriile, celulele modificate, anormale au capacitate sporită de absorbție a substanței administrate comparativ cu celulele sănătoase (10:1) [174, 176-180]. După expunerea la lumină, substanțele fotosensibilizante decad din starea de stabilitate, eliberând oxigen atomic (cel mai important agent citotoxic în TFDA) și radicali liberi, care determină distrugerea celulară ca o consecință a deteriorării ADN-ului, alterării membranelor mitocondriale și citoplasmice, precum și perturbarea funcțiilor acestora. Zona efectului citotoxic al oxigenului singlet are un caracter localizat și durează o perioadă foarte scurtă de timp [177]. TFD are o selectivitate dublă, prin realizarea de concentrații crescute ale FS pentru legarea de țesuturi și limitarea iradierii la volumul specificat [175, 176, 179].

TFDA este utilizată tot mai frecvent în tratamentul afecțiunilor stomatologice, iar datorită faptului că reprezintă o nouă abordare terapeutică în managementul biofilmelor orale [174], va avea o aplicabilitate și mai largă în tratamentul și prevenirea celor mai frecvente boli ale cavității orale – CD [180, 179], complicațiilor ei [174, 176] și a afecțiunilor parodonțiului [176].

Acțiunea bactericidă și bacteriostatică a TFDA asupra agenților patogeni se produce prin intermediul generării oxigenului singlet și radicalilor peroxizi de substanțele fotosensibile exo- și endogene cu o demarare ulterioară a unui șir de reacții fotochimice [175]. Cercetările efectuate în condiții *in vitro* au constatat reducerea creșterii culturilor bacteriene care a fost provocată nu doar direct de efectul TFDA, dar și de stresul oxidativ, secundar acestei manopere. Capacitatea celulei bacteriene de a supraviețui în condiții *in vitro* după exercitarea efectului stresului oxidativ este în funcție de activitatea superoxid dismutazei bacteriene sau de cantitatea și activitatea proteinelor de șoc termic, care produc în condițiile stresului oxidativ HSP-70 și HSP-90 [179, 180].

În decursul ultimelor decenii în condiții *in vitro* s-a studiat efectul exercitat de TFDA asupra tulpinilor de *Streptococcus mutans* cu aplicarea fenotiazinelor (roz de Bengal, verde de indocianină, albastru de toluidină, albastru de metilen și diverși derivați ai metalelor). Aceste substanțe nu sunt toxice pentru celulele macroorganismului, dar, fiind capabile să genereze în mod activ oxigenul singlet sub acțiunea iradierii optice și sunt simple în aplicare [176-178]. Totodată, fotosensibilizatorii de natură

chimică utilizați în concentrații reduse sunt dezactivați de FO, iar concentrațiile sporite pot fi toxice pentru țesuturile cavității orale. Din această cauză, rămâne actual studiul și elaborarea noilor agenți de fotosensibilizare (AF) care ar asigura derularea reacției fotochimice suficiente pentru a asigura controlul biofilmului oral, fără a avea efecte nocive.

Analizând rezultatele cercetărilor efectuate de mai mulți autori [174, 175, 177-180] s-a propus utilizarea extractului din struguri în calitate de agent de fotosensibilizare [219]. S-au studiat caracteristicile spectrelor de absorbție, în baza cărora s-a concluzionat că extractul din struguri poate fi aplicat în calitate de FS la iradierea cu surse laser și LED 625-635 nm [159, 160].

În cadrul acestui studiu, 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 capacitate cariogenă sporită a plăcii bacteriene. În urma cercetării bacteriologice a biofilmului dentar s-a depistat numărul crescut de germeni vii ($NTG/g=8,97\pm 0,09 \log_{10} UFC/g$) și asocierea a 2-4 specii de streptococi în majoritatea probelor (Figura 5.1), predominarea cantitativă a speciilor din *Grupul mutans*: *Streptococcus mutans* ($93,33\pm 4,56\%$) și *Streptococcus sobrinus* ($87,67\pm 6,21\%$), comparativ cu speciile din *Grupul mitis* (*Streptococcus mitis* – $40\pm 8,94\%$, *Streptococcus sanguis* – $43,33\pm 9,07\%$, *Streptococcus oralis* – $36,67\pm 9,07\%$, *Streptococcus gordonii* – $30\pm 8,37\%$) și *Grupul salivarius* (*Streptococcus salivarius* – $46,67\pm 9,12\%$).

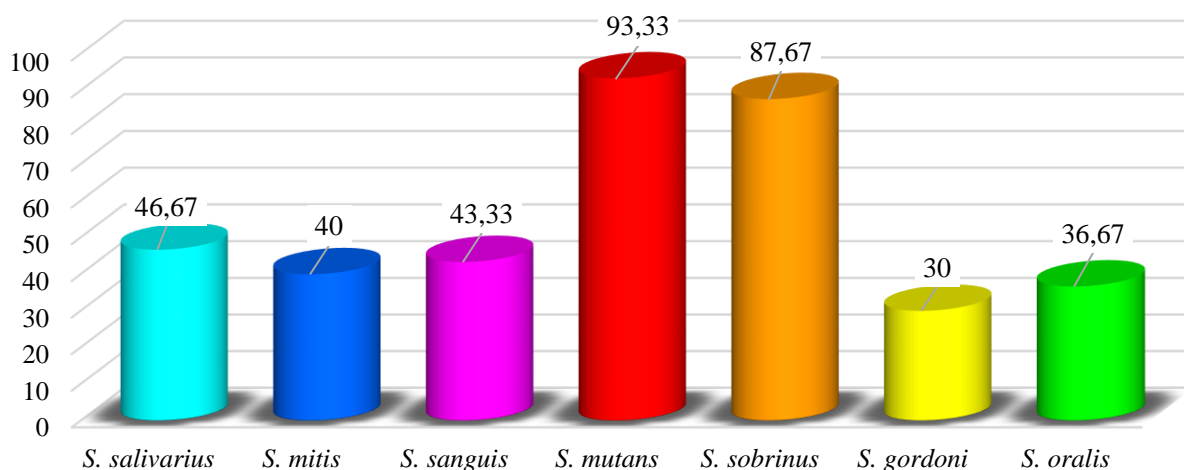


Fig. 5.1. Frecvența identificării streptococilor în biofilmul dentar la copii

În studiile noastre anterioare s-a stabilit că perioada de timp necesară pentru a lega AF (în concentrație de 0,5% și 1,0%) cu celulele microbiene a fost de 10-20 min, fapt care ar putea crea impedimente la aplicarea TFDA în condiții clinice, AF fiind expus acțiunii FO și dizolvat de acesta. Concentrația pigmentilor utilizați a fost de 0,5% și 1,0% [170, 219, 233]. În cadrul acestui studiu ne-am propus să majorăm concentrația AF în loturile experimentale cu scopul de a scurta durata acțiunii AF până la 1 min. Astfel, s-a apreciat gradul de colorare a bacteriilor de pigmentii albastrul de metilen utilizat

în calitate de etalon (soluția de albastru de metilen, 1,0 g/100 ml apă distilată) și extractul din struguri. În calitate de catalizator a fost utilizată suspensia de nanoparticule de dioxid de titan 1%. S-a comparat efectul aplicării separate a pigmentilor menționați și a utilizării simultane a pigmentilor cu catalizatorul (Tabelul 2.3, capitolul 2).

La examinarea microscopică cu obiectivul cu imersiune s-a apreciat gradul de colorare a celulelor bacteriene prin acordarea de puncte de la 0 până la 5. Contabilizările au fost efectuate la microscopul optic cu mărire x 100. În urma analizei rezultatelor obținute s-au relevat diferențe statistic semnificative între gradul de colorare a celulelor bacteriene în cazul aplicării timp de 1 min a soluției de albastru de metilen, 1% (L₁), extractului din struguri (L₂) și a utilizării simultane a AF cu catalizatorul (L₄, L₅), spre deosebire de lotul de control (L₀) și aplicarea catalizatorului (L₃) (Figura 5.2). S-a stabilit afinitatea superioară a extractului din struguri în raport cu albastrul de metilen pentru tulpinile *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus*. Astfel, spre deosebire de studiile noastre anterioare [170, 219, 233], prin majorarea concentrației fotosensibilizatorilor utilizați, s-a obținut reducerea de 10 de ori a perioadei de timp necesare pentru a lega agentul de fotosensibilizare cu celulele microbiene fără a diminua gradul de colorare a celulelor bacteriene.

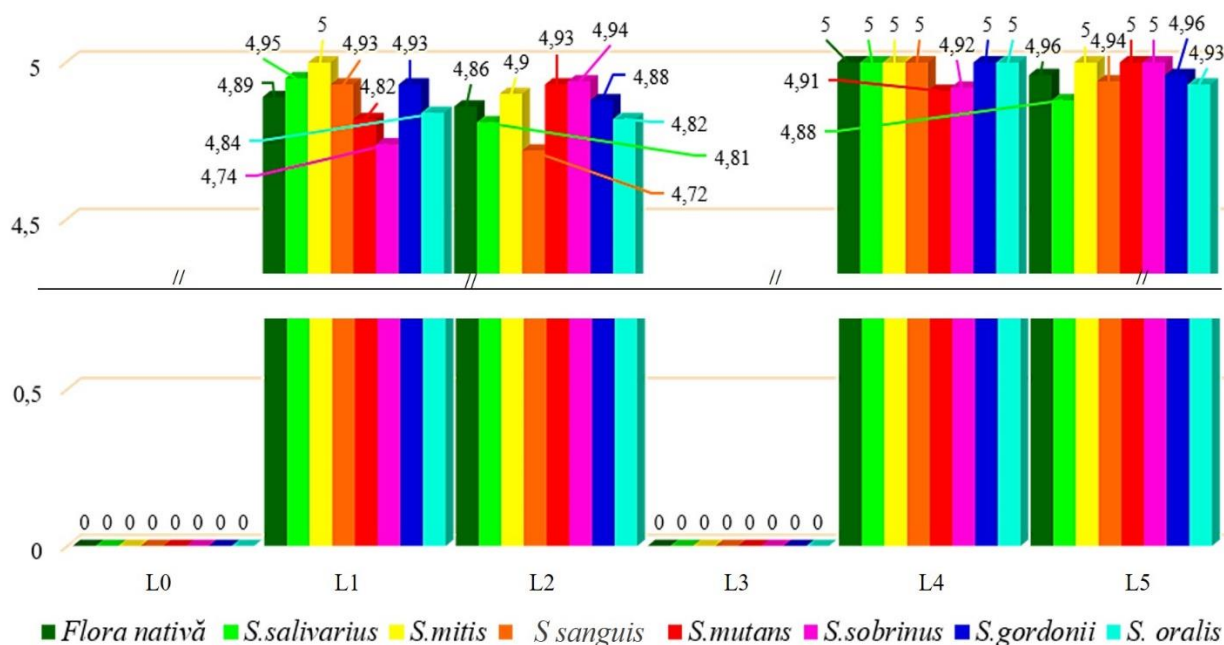


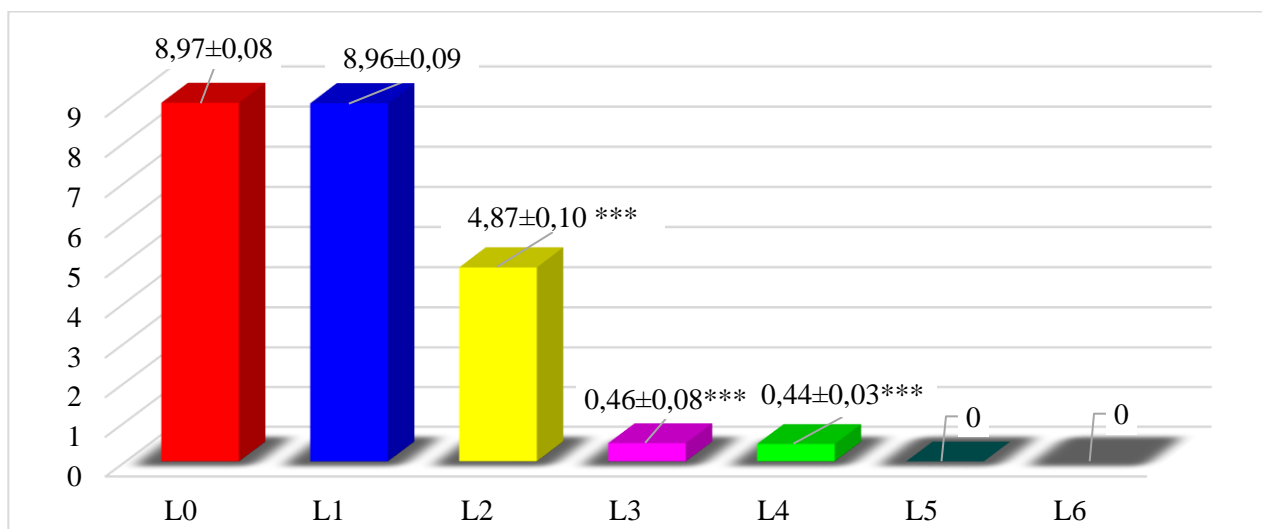
Fig. 5.2. Gradul de colorare a celulelor bacteriene în condiții *in vitro*

După stabilirea timpului necesar pentru a lega agentul de fotosensibilizare cu celulele microbiene și a concentrației AF, s-a studiat efectul terapiei fotodinamice asupra tulpinilor de streptococi din biofilmul dentar în condiții *in vitro* conform modelului experimental prezentat în tabelul 2.4, capitolul 2. A fost studiată sensibilitatea tulpinilor microbiene la iradierea LED fără FS (lotul de control L₀), 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 tabelul A5.1 sunt prezentate rezultatele testelor fluorimetrice utilizate pentru identificarea streptococilor cu cardul de teste ID-GPC VITEK 2 (Tabelul A2.1) care includ substraturile pentru detectarea/indicarea aminopeptidazelor, fermentării zaharidelor (D-rafinoză, amigdalină, arbutină, D-galactoză, glicerină, D-glucoză, L-arabinoză, lactoză, D-maltoză, D-trebitoză, D-melibioză și D-xiloză), decarboxilazei (ornitină și arginină), ureazei, piruvatului, optochinei, novobiocinei și NaCl.

Efectul iradierii tulpinilor microorganismelor studiate fără aplicarea în prealabil a fotocatalizatorului (L_0), precum și utilizarea separată a soluției de albastru de metilen (L_1) a fost nul, ponderea testelor pozitive pentru identificarea bacteriilor cu aplicarea cardului ID-GPC VITEK 2, numărul total de germeni vii identificați și compoziția biofilmului dentar fiind similare cu cel inițial (L_0 NTG= $8,97\pm 0,08$ și L_1 NTG= $8,96\pm 0,09$ log₁₀ UFC/g, CR =0 UFC/g) (Figura 5.3, 5.4).



Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de control, L_0 : *** $p < 0,001$.

Fig. 5.3. Numărul total de germeni (log₁₀ UFC/g) în urma efectuării terapiei fotodinamice în condiții *in vitro*

Aplicarea extractului din struguri fără iradiere ulterioară (L_2) a avut ca rezultat reducerea NTG/g vii până la $4,87\pm 0,10$ log₁₀ 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-galactoză, lactoză, D-maltoză, D-manitol, D-manoză, pululan, D-rafinoză, zaharoza, α - și β -galactosidaza, α -glucosidaza, β -galactopiranosidaza, β -glucuronidaza β -glucuronidaza ș.a.), fapt ce denotă reducerea activității tulpinilor acidogene. S-au redus semnificativ și cazurile de identificare a *Streptococcus mutans* (CR= $4,44\pm 0,16$ log₁₀ UFC/g, $p < 0,001$) și *Streptococcus sobrinus* (CR= $4,37\pm 0,17$ log₁₀ UFC/g, $p < 0,001$) în raport cu nivelul inițial, dar și loturile L_0 și L_1 . A fost stabilit și un efect mai redus asupra tulpinilor

saprofite *Streptococcus salivarius* (CR=1,4±0,09 log₁₀ UFC/g), *Streptococcus sanguis* (CR= 2,9±0,07 log₁₀ UFC/g) și *Streptococcus oralis* (CR =2,6±0,14 log₁₀ UFC/g).

Efectuarea TFDA cu aplicarea AF etalon – soluției de albastru de metilen, 1% (L₃) a provocat reducerea semnificativă a NTG/g vii, până la 0,46±0,08 log₁₀ 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±0,09 log₁₀ UFC/g și CR=6,81±0,06 log₁₀ UFC/g), eficiența TFDA fiind moderată, CR<7,0 (Figura 5.4).

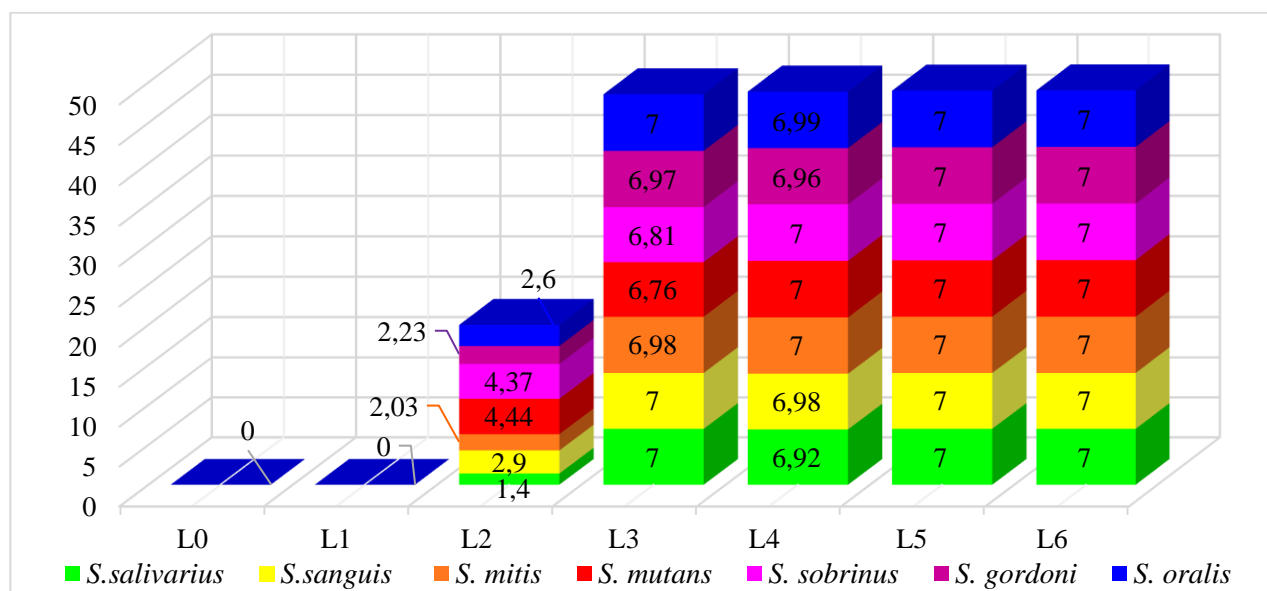


Fig. 5.4. Coeficientul de reducere (CR, log₁₀ UFC/g) a tulpinilor de streptococi în urma efectuării terapiei fotodinamice în condiții *in vitro*

După efectuarea TFDA cu utilizarea extractului din struguri în calitate de substanță de fotosensibilizare (L₄) s-a micșorat semnificativ NTG/g (0,44±0,03 log₁₀ UFC/g, p<0,001) și s-a redus de 4,0-14,99 ori ponderea testelor (pozitive) care indică prezența și fermentarea/hidroliza hidraților de carbon și aminopeptidazelor. Au fost anihilate tulpinile *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* (CR=7,0±0,001 log₁₀ UFC/g, p<0,001), fapt care confirmă efectul bactericid asupra tulpinilor cariogene, eficiența TFDA, depășind de 1,04 ori rezultatele obținute la utilizarea AF etalon (L₃).

Analiza bacteriologică a relevat efectul bactericid maxim în cazul utilizării simultane a AF cu catalizatorul (loturile L₅ și L₆), asigurând anihilarea bacteriilor din biofilmul dentar (NTG=0 UFC/g, CR =7 log₁₀ UFC/g) și rezultatele negative ale testelor care indică prezența și fermentarea/hidroliza hidraților de carbon și aminopeptidazelor (Figurile 5.3, 5.4). Astfel, în cadrul studiului nostru s-a confirmat ipoteza conform căreia SRO, rezultate din reacția fotochimică în urma efectuării TFDA, induc distrugerea bacteriilor, dar și a polizaharidelor din biofilmul dentar [174-176].

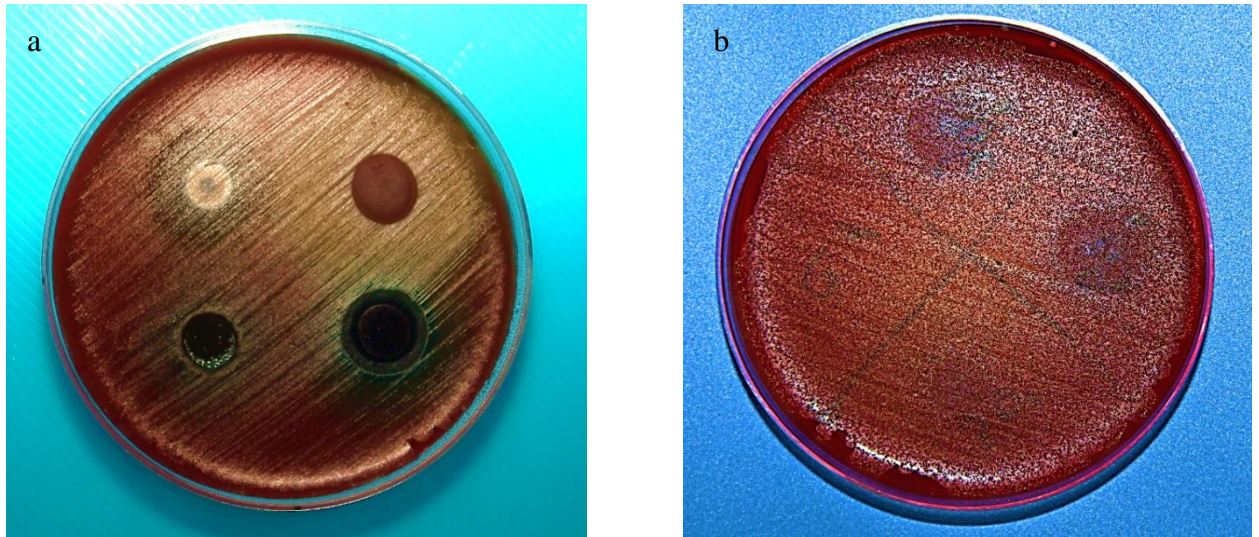


Fig. 5.5. Zonele de anihilare a tulpinilor de streptococi în loturile experimentale (a) și sectoarele de reducere a creșterii bacteriilor în loturile de control (b)

Efectul bactericid al TFDA a fost apreciat prin măsurarea zonelor de reducere totală a creșterii bacteriilor în decurs de 24 ore. Prezența zonelor de anihilare a microorganismelor (Figura 5.5, a) a fost observată în toate loturile experimentale (L₃-L₆) și în urma aplicării extractului din struguri (L₂), comparativ cu cele de control (L₀-L₁) (Figura 5.5, b). Efectuarea TFDA cu aplicarea în calitate de agent de fotosensibilizare a extractului din struguri s-a dovedit a fi de 1,21 ori ($p < 0,001$) mai eficientă în anihilarea tulpinilor *Streptococcus mutans* și de 1,16 ori mai eficientă ($p < 0,01$) a tulpinilor *Streptococcus sobrinus*, comparativ cu utilizarea etalonului – soluției de albastru de metilen (Figura 5.6).

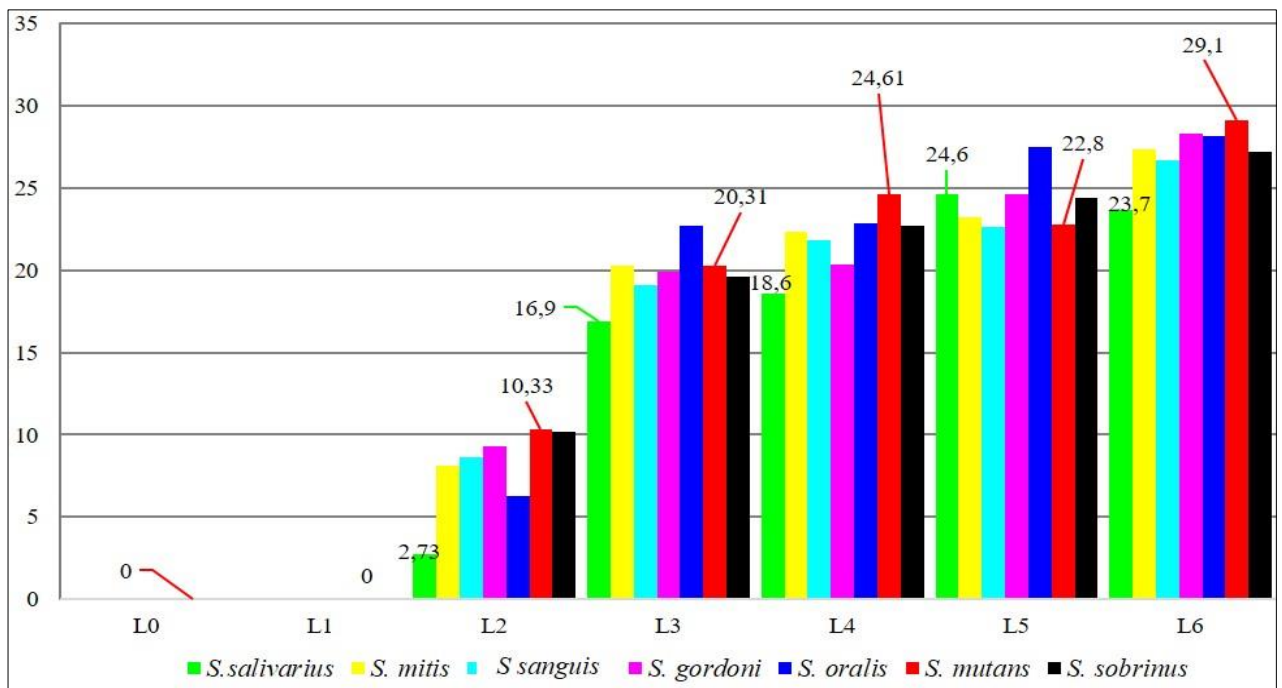


Figura 5.6. Diametrul zonelor de anihilare a bacteriilor în urma efectuării terapiei fotodinamice în condiții *in vitro*

Rezultatele obținute de noi cu referire la eficiența TFDA cu utilizarea albastrului de toluidină în calitate de AF asupra tulpinilor de streptococi din biofilmul dentar în condiții *in vitro* sunt comparabile cu datele raportate de mai mulți autori [177-179]. Deși nu au fost efectuate studii care ar demonstra efectul extractului din struguri în calitate de AF, rezultatele noastre sunt în concordanță cu studiile care au remarcat efectul antimicrobian al antocianilor (polifenolilor) asupra tulpinilor din grupul *Streptococcus viridans* [154-157].

În studiile noastre, pentru prima dată s-a evaluat eficiența utilizării extractului din struguri, care conține o cantitate mare de antociani, în calitate de agent de fotosensibilizare (AF). Antocianii (din greacă *anthos* –floare și *kianos* – albastru) sunt cei mai importanți pigmenți ai plantelor vasculare, nu sunt toxici și sunt ușor încorporabili în medii apoase, ceea ce îi face utili pe post de coloranți naturali hidrosolubili, inclusiv în industria alimentară. Antocianii interacționează cu proteinele membranare microbiene, enzimele și lipidele, modificând astfel permeabilitatea celulară și permițând pierderea de protoni, ioni și macromolecule [279]; inhibă sinteza glucanilor insolubili din zaharoză de către glucoziltransferaza (GTF) produsă de *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* și activitatea F-ATP-azei; perturbază producerea de acizi de către celulele *Streptococcus mutans*. Antocianii determinată, de asemenea, o scădere a proprietăților hidrofobe ale suprafeței celulare, de agregare și de formare a biofilmelor mai multor streptococi: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus gordonii* și *Streptococcus sanguis*.

Analiza datelor literaturii relevă efectul antibacterian al polifenolilor asupra bacteriilor din biofilmul dentar, sugerând: reducerea ratei de creștere, multiplicare și producere de acizi a tulpinilor de *Streptococcus mutans*, mărirea permeabilității peretelui celular, interacțiunea cu proteinele membranare microbiene, inhibarea aderenței celulelor bacteriene la suprafața dintelui, inhibarea GTF și amilazei [156-158, 279, 280].

Eficiența înaltă a TFDA aplicată în condiții *in vitro*, stabilită în studiul nostru, a fost asigurată de condițiile optime de aplicare:

- iradierea optică cu lungimea de undă 620-640 nm corespundea absorbției optice maxime a extractului din struguri cu conținut mare de antociani;
- iradierea optică s-a efectuat cu impulsuri de putere suficientă (2,0-3,0W) pentru activarea fotosensibilizatorilor;
- interacțiunea extractului din struguri cu celulele bacteriene a avut durata suficientă pentru pătrunderea colorantului în interiorul celulelor bacteriene sau atașarea de membrana celulară, astfel asigurând un efect bactericid maxim, survenit după iradierea optică cu o lungime de undă corespunzătoare;

- aplicarea combinată a FS (extractul din struguri) și a catalizatorului (suspensia de nanoparticule de dioxid de titan) asigură majorarea efectului bactericid al TFDA asupra tulpinilor cariogene din biofilmul dentar.

Mai multe studii au relevat creșterea semnificativă a efectului bactericid al efectuării TFDA cu aplicarea concomitentă a AF și a catalizatorilor (citată de Mârțu-Stefanache M., Solomon S., Mârțu S., 2015 și Spinei A., 2015) [176, 181]. În cadrul studiilor noastre a fost utilizată suspensia de nanoparticulelor de dioxid de titan de 1% în calitate de catalizator, fiind stabilită majorarea eficienței TFDA. Actualmente nu este permisă utilizarea în condiții clinice a nanoparticulelor de dioxid de titan de 1%, prin urmare aplicarea acestora în calitate de fotocatalizator în TFDA este o oportunitate de viitor în managementul biofilmelor bacteriene.

În studiul nostru efectuat *in vitro* s-a stabilit eficiența superioară a utilizării extractului din struguri, comparativ cu cea a etalonului, în calitate de AF în TFDA, soldată cu anihilarea microorganismelor cariogene – *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sobrinus* ș.a. Rezultatele obținute în studiile efectuate în condiții *in vitro* sunt dificil de transpus în situația *in vivo*, deoarece mediul cavității orale poate interfera cu proprietățile biologice ale moleculelor AF. Prin urmare, sunt necesare cercetări suplimentare în condiții experimentale și clinice pentru argumentarea utilizării extractului din struguri în calitate de substanță fotosensibilizantă în TFDA, aplicarea TFDA oferind noi oportunități în elaborarea metodelor eficiente de prevenire a CD.

5.2. Eficiența metodelor exogene de prevenire a cariei dentare la animalele de laborator

Studiile preclinice constituie o etapă importantă pentru aprecierea eficienței noilor metode de tratament și control al CD și identificarea procedurilor terapeutice care vor fi utilizate ulterior în studiile clinice. Modelarea experimentală a proceselor patologice, inclusiv a CD, este utilizată frecvent în cercetările actuale biomedicale, având avantajul unor explorări la nivel de țesut și structuri subcelulare [220, 221]. Investigațiile în cariologia experimentală contribuie atât la cunoașterea mecanismelor care contribuie la apariția leziunilor carioase, cât și la elaborarea direcțiilor noi în prevenirea și tratamentul acestora. Conform viziunii mai multor autori, modelarea experimentală a CD prin influența celor mai frecvenți factori de risc (numărul mare al bacteriilor acidogene în biofilmul dentar, nerespectarea igienei orale și alimentația bogată în glucide rafinate) creează în condiții de laborator circumstanțe similare evoluției CD la copii [180, 220-223].

În acest compartiment al cercetării, modelarea experimentală a CD a fost efectuată în scopul studierii oportunităților de aplicare clinică a mai multor metode exogene de prevenire a CD și majorarea eficienței acestora. Efectuarea studiului pe animale de laborator a fost precedată de cercetări efectuate *in vitro*, care ne-au permis să stabilim concentrația agenților de fotosensibilizare și durata iradierii LED

pentru obținerea unui efect cariopreventiv maxim. În conformitate cu obiectivele de cercetare propuse, studiul a fost efectuat pe un eșantion de 360 șobolani-albi (*Rata albicans*), modelul experimental elaborat a inclus 4 serii de experimente (Tabelul 2.5, capitolul 2). În fiecare lot au fost incluși câte 30 șobolani-albi, ceea ce constituie numărul minim necesar pentru a realiza obiectivele trasate și a obține rezultate statistic semnificative [282].

În prima serie de experimente s-a modelat CD prin administrarea zilnică a unui rațion alimentar special, cariogen, care conține 54% glucide rafinate [222]. Pentru a majora efectul cariogen, șobolani au primit sol. zaharoză 10% de *ad libitum* [223]. În decursul primelor trei zile consecutive, animalele au fost infectate pe cale orală cu suspensie care conținea *Streptococcus mutans* $\times 10^7$ UFC după metoda descrisă de Muller, K. P. și coaut., 2007 [222].

Impactul modelării CD (seria I) și eficiența măsurilor cariopreventive (seriile II-IV) au fost evaluate prin estimarea indicelui de frecvență a cariei dentare (IF), numărului cavitațiilor și suprafețelor afectate de carie per animal. Pentru studiul microstructurii și morfologiei smalțului molarilor animalelor de laborator a fost folosită metoda de microscopie electronică cu baleiaj SEM. S-a analizat rugozitatea de suprafață a probelor de smalț, efectuând scanarea tridimensională prin metoda de microscopie cu forțe atomice (MFA), rezultatele fiind exprimate ca valoare a rugozității pătratică.

După 60 de zile de observație, la $96,67 \pm 3,28\%$ dintre șobolani din lotul de control (alimentați conform rației standard a vivariului – L_0) nu s-au depistat cavitații carioase sau zone de demineralizare a smalțului dentar (Figurile A5.1, A5.2). În urma modelării CD prin administrarea dietei cariogene și infectarea cavitații orale cu suspensia care conține cultură de tulpini cariogene, după 60 de zile, la majoritatea animalelor din L_1 s-au depistat cavitații carioase sau zone de demineralizare a smalțului dentar (Figurile A5.4-A5.6). Astfel, frecvența CD la animalele din lotul martor (L_1) a constituit $93,33 \pm 4,55\%$, spre deosebire de depistarea unei singure cavitații ($3,33 \pm 3,28\%$) în lotul de control (L_0).

Cercetarea electronoptică a suprafeței smalțului dentar la animalele de laborator din lotul de control (L_0) a relevat un relief granulos slab evidențiat. Pe unele sectoare s-au depistat microcratere, microprotuberanțe, cristale de formă și dimensiuni diferite și microfisuri (Figura A5.3). În unele cazuri se observau microcratere și protuberanțe izolate sau grupate, care corespund capetelor prismelor de smalț. În probele de smalț preluate de la animalele de laborator din lotul martor s-au depistat multiple zone de demineralizare cu relief neregulat, caracterizat de prezența în abundență a microporilor și dezorganizarea cristalelor de hidroxiapatită (Figura A5.7). Pe unele electronograme s-a observat creșterea numărului de cratere, fapt care ilustrează majorarea porozității smalțului (Figurile A5.7-A5.10). La scanarea tridimensională a probelor de smalț s-a relevat creșterea semnificativă a rugozității de

suprafață de la $1,17 \pm 0,084 \mu\text{m}$ în L_0 (Figura A5.3) până la $6,47 \pm 0,481 \mu\text{m}$ ($p < 0,001$) în L_1 (Figurile A5.9, A5.10).

Modelarea CD în I serie de experimente a avut un impact cariogen semnificativ, numărul de cavități carioase per animal în lotul martor L_1 fiind de $4,10 \pm 0,366$, $p < 0,001$, iar numărul de suprafețe cariate/animal – $5,2 \pm 0,530$, $p < 0,001$, spre deosebire de lotul de control (Tabelul 5.4).

Tabelul 5.4. Gradul de afectare prin caria dentară și rugozitatea smalțului dentar la animalele de laborator în urma modelării cariei dentare

Loturile de animale	Frecvența cariei dentare, $P \pm ES\%$	Nr. de cavități carioase /animal, $X \pm ES$	Nr. de suprafețe cariate/ animal, $X \pm ES$	Rugozitatea (μm), $X \pm ES$
L_0 control	$3,33 \pm 3,28$	$0,03 \pm 0,033$	$0,03 \pm 0,033$	$1,17 \pm 0,084$
L_1 martor	$93,33 \pm 4,55$	$4,10 \pm 0,366$ ■■■	$5,2 \pm 0,530$ ■■■	$6,47 \pm 0,481$ ■■■

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de control, L_0 : ■■■ $p < 0,001$

Conform opiniei mai multor autori, modelarea CD prezintă un impact cariogen suficient în cazul când frecvența CD în lotul de animale depășește 80%-85% [220, 221]. Astfel, gradul înalt de afectare prin CD estimat la animalele din L_1 a fost suficient pentru a compara eficiența metodelor cariopreventive studiate în seriile experimentale ulterioare.

În seria II de experimente a fost modelată CD prin metoda expusă anterior și evaluată eficiența cariopreventivă a utilizării preparatelor aplicate topic. Pentru prevenirea cariei dentare la șobolanii din L_2 s-au aplicat prin tamponament ușor 0,1 ml suspensie de nanoparticule de dioxid de titan 1%, propusă de cercetătorii Centrului Național de Cercetare și Testare a Materialelor a Universității Tehnice a Moldovei [218]. Prin tamponament ușor, la animalele din L_3 s-au aplicat și 0,1 ml extract din struguri elaborat și preparat în cadrul Institutului de Tehnologie a Alimentației al AȘM [159, 160] iar la animalele din L_4 0,1 ml soluție Biomineralizantă SnF_3 1,0% (complexe ale SnF_3 cu baze Schiff noi compușii CMD-8), elaborată de savanții Institutului de Chimie al AȘM [224]. Preparatul pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar [196-199], care conține un complex de fluoruri, a fost aplicat prin tamponament ușor o dată în săptămână la animalele din L_5 .

Rezultatele evaluării eficienței aplicării topice a preparatelor studiate sunt prezentate în tabelul 5.5. După 60 de zile de la începutul experimentelor, cea mai mare frecvență a CD ($86,67 \pm 6,21\%$) a fost estimată în L_2 , la șobolanii cărora li s-a aplicat suspensia de 1% dioxid de titan. În urma măsurilor preventive, numărul cavităților carioase s-a redus semnificativ ($p < 0,001$), de 1,981 ori, în raport cu lotul martor L_1 .

O acțiune cariopreventivă similară a exercitat și extractul din struguri (L_3), IF fiind de $83,33 \pm 6,80\%$, numărul cavităților carioase reducându-se de 1,62 ori ($p < 0,01$) în raport cu L_1 . În urma

aplicării topice a nanoparticulelor de dioxid de titan și extractului din struguri nu s-au depistat modificări specifice ale suprafeței smalțului dentar la cercetarea electronoaptică SEM și prin scanarea tridimensională MFA, aceste substanțe acționând asupra bacteriilor cariogene, inclusiv a *Streptococcus mutans*, din componența biofilmului dentar. Extractul din struguri exercită și efecte benefice polivalente, inclusiv antioxidante, imunomodulatoare, antimicrobiene ș.a. [156-162, 279, 280, 282].

Tabelul 5.5. Gradul de afectare prin caria dentară și rugozitatea smalțului dentar la animalele de laborator în a II serie de experimente

Loturile de studiu	Frecvența cariei dentare, P±ES%	Nr. de cavități carioase /animal, X±ES	Nr. de suprafețe cariate/ animal, X±ES	Rugozitatea (μm), X±ES
L ₀	3,33±3,28	0,03±0,033	0,03±0,033	1,17±,084
L ₁	93,33±4,55	4,10±0,366 ^{***}	5,2±0,530 ^{***}	6,47±,481 ^{***}
L ₂	86,67±6,21	2,07±0,235 ^{***}	2,67±0,363 ^{***}	3,03±,360 ^{***}
L ₃	83,33±6,80	2,53±0,317 ^{***}	3,47±0,469 ^{***}	3,43±,446 ^{***}
L ₄	76,67±7,72	2,3±0,300 ^{***}	2,95±0,382 ^{***}	2,73±,258 ^{***}
L ₅	66,67±8,61	1,83±0,311 ^{***}	2,57±0,428 ^{***}	2,57±,286 ^{***}

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de control, L₀: ^{***} p<0,001.

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor, L₁: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

În urma aplicării topice a soluției Biomineralizante SnF₃, la animalele de laborator din L₄ numărul cavităților carioase s-a redus semnificativ (p<0,001), de 1,783 ori, în raport cu lotul martor L₁. Reducerea semnificativă a gradului de afectare prin CD la animalele de laborator din lotul L₄ (p<0,001), comparativ cu lotul martor (L₁), poate fi explicată prin acțiunea antimicrobiană și antioxidantă [224] exercitată de complexul SnF₃ cu compușii de tip baza Schiff noi CMD-8. La suprafața smalțului s-a depistat depozitarea cristalelor cu dimensiuni de 6-8 μm (Figurile A5.11, A5.12) și reducerea rugozității de suprafață de la o medie a valorilor rugozității de 6,47±,481 μm în L₁ până la 2,73±,258 μm, p<0,001 în L₄.

Aplicarea topică a preparatului pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar, care conține un complex de fluoruri, la șobolanii din L₅ s-a soldat cu cel mai mare efect cariopreventiv din această serie de experimente, reducerea numărului cavităților carioase fiind de 2,224 (p<0,001) în raport cu lotul martor (L₁). La scanarea tridimensională a probelor de smalț s-a constatat reducerea semnificativă a rugozității de suprafață de la 6,47±,481 μm în L₁ până la 2,57±,286 μm (p<0,001) în L₅ datorită depozitării unui strat protector de fluoruri la suprafața și în defectele smalțului (Figurile A5.13, A5.14). Datele noastre confirmă rezultatele cercetărilor efectuate de prof. Adolf Knappvost, 2000, care, în urma fluorizării profunde a smalțului, a depistat formarea microcristalelor de CaF₂, MgF₂, hidrofluorură de cupru (Cu(OH)F) și acid silicic. Dimensiunea microcristalelor de CaF₂ constituia circa 5 nm, fiind redusă

considerabil comparativ cu cristalele formate ca urmare a reacției compușilor fluorați clasici cu hidroxiapatita. Dimensiunea redusă a microcristalelor de CaF_2 este criteriul esențial care definește proprietățile superioare de remineralizare ale fluorurilor utilizate [196-198].

În a III serie de experimente a fost evaluată eficiența cariopreventivă a metodelor fizice de iradiere a smalțului dentar cu lumină laser sau LED. La toate animalele a fost modelată CD prin aceeași metodă ca și în seriile precedente. Pentru prevenirea CD la șobolanii din L_6 , suprafețele dinților s-au iradiat cu un dispozitiv cu emițător semiconductor pe bază de arseniat de galiu cu un regim impulsiv de generare, $\lambda=850-980$ nm – diapazonul de lungimi de undă infraroșii (LIR), frecvența 2000-3000 Hz și puterea impulsului 5 W, durata expunerii fiind de 10 s. Iradierea dura 10 s cu lumină LED, $\lambda= 625-635$ nm și puterea impulsului 2,0-3,0W.

În urma iradierii smalțului cu LIR, la animalele de laborator din L_6 s-a redus semnificativ gradul de afectare prin CD ($p<0,001$) în raport cu lotul martor L_1 (Tabelul 5.6). În lotul L_7 , iradierea smalțului cu lumină LED, $\lambda= 625-635$ a exercitat un efect cariopreventiv similar. În urma aplicării metodelor fizice de prevenire a CD la cercetarea electronoptică SEM nu s-a depistat modificarea structurii suprafeței smalțului dentar. Prin scanarea tridimensională MFA a suprafeței smalțului s-a depistat reducerea semnificativă a rugozității de la $6,47\pm,481$ μm în L_1 până la $2,77\pm,317$ μm ($p<0,001$) în L_6 și respectiv $2,57\pm 0,228$ μm ($p<0,001$) în L_7 .

Tabelul 5.6. Gradul de afectare prin caria dentară și rugozitatea smalțului dentar la animalele de laborator în a III serie de experimente

Loturile de studiu	Frecvența cariei dentare, $P\pm ES\%$	Nr. de cavități carioase /animal, $X\pm ES$	Nr. de suprafețe cariate/ animal, $X\pm ES$	Rugozitatea (μm), $X\pm ES$
L_0	$3,33\pm 3,28$	$0,03\pm 0,033$	$0,03\pm 0,033$	$1,17\pm,084$
L_1	$93,33\pm 4,55$	$4,10\pm 0,366$ ■■■	$5,2\pm 0,530$ ■■■	$6,47\pm,481$ ■■■
L_6	$73,33\pm 8,07$	$2,07\pm 0,346$ ■■■***	$2,23\pm 0,341$ ■■■***	$2,77\pm,317$ ■■■***
L_7	$80,00\pm 7,30$	$2,77\pm 0,373$ ■■■	$3,57\pm 0,469$ ■■■*	$2,57\pm 0,228$ ■■■***

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de control, L_0 : ■■■ $p<0,001$.

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor, L_1 : * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Efectul carioprotector al iradierii cu lumină laser sau LED în diapazonul de lungimi de undă roșii/infraroșii poate fi explicat prin prisma teoriei cuantice a legăturilor chimice, datorat acțiunii fotonilor asupra rețelei cristaline a smalțului dentar. Astfel, fluxul de fotoni generați de sursa de iradiere laser/LED, activează matricea proteică a țesuturilor dure dentare și contribuie la accelerarea proceselor de schimb ionic și de difuziune în smalț [204, 221]. Conform datelor expuse de Бобеликов А., 2009 și Прохончуков А., 2003, laserul cu diapazonul de lungimi de undă roșii are o penetrare intratisulară de 2-3 cm, după care intensitatea și eficiența terapeutică scad [204, 205]. Cercetările efectuate de Anderson A. și coaut., 2002, Esteves-Oliveira M. și coaut., 2009, au arătat că iradierea cu raze roșii/infraroșii

exercită o acțiune de activare a structurilor moleculare proteice, modifică conformația proteinelor matricei smalțului, fapt care intensifică procesele metabolice și de difuziune [206, 207] și astfel se majorează rezistența smalțului la acțiunea factorilor acidogeni. Acțiunea iradierii laser/LED asupra pulpei dintelui se manifestă prin stimularea funcției secretorii a odontoblaștilor și a microcirculației, fapt care în ultimă instanță induce accelerarea proceselor metabolice în țesuturile dentare [204, 207, 221].

Așadar, în urma aplicării remediilor pentru profilaxia exogenă a CD și a metodelor cariopreventive fizice la animalele de laborator în seriile experimentale II și III s-au redus semnificativ afectarea prin CD a suprafeței smalțului dentar în raport cu lotul martor (L_1). Indicatorii de afectare prin CD a suprafeței smalțului dentar au fost măriți statistic semnificativ în raport cu lotul de control (L_0), fapt care indică o eficiență moderată în prevenirea CD a remediilor și metodelor studiate. Prin urmare, este necesară studierea în continuare a oportunităților de majorare a eficienței măsurilor preventive care să asigure un efect carioprotector superior [282].

Seria IV de experimente a fost efectuată pentru evaluarea eficienței aplicării TFDA în prevenirea CD. La toate animalele a fost modelată CD prin metoda descrisă anterior. Pentru prevenirea CD la șobolanii din L_8 a fost efectuată TFDA. În calitate de AF a fost propus extractul din struguri, aplicat prin tamponament ușor timp de 1 min, după care suprafețele dentare au fost iradiate cu lumină (LED) cu emisia $\lambda = 625-635$ nm timp de 10 s. În scopul majorării eficienței prevenirii cariei dentare, în lotul L_9 , simultan cu TFDA, a fost efectuată FPF.

Eficiența efectuării TFDA cu aplicarea AF autohton (extractul din struguri) s-a comparat cu TFDA cu utilizarea soluției de albastru de metilen 1% (AF etalon) în lotul experimental L_{10} . Iradierea smalțului s-a produs cu lumină LED în același regim. Pentru comparare, în lotul L_{11} s-a efectuat TFDA cu aplicarea soluției de albastru de metilen și iradierea cu lumină LED în regimul descris, simultan cu aplicarea preparatului pentru fluorizarea profundă a smalțului dentar.

În urma efectuării TFDA, la animalele de laborator din L_8 s-a redus semnificativ gradul de afectare prin CD ($p < 0,001$) în raport cu lotul martor L_1 (Tabelul 5.7). Rezultate similare s-au obținut și în lotul experimental L_{10} . Reducerea semnificativă, de 1,27 ori, a numărului de cavități carioase la animalele din lotul L_8 în raport cu L_{10} indică un efect cariopreventiv superior celui estimat la animalele din lotul L_{10} . În urma aplicării metodelor TFDA, indiferent de agentul de fotosensibilizare utilizat, nu s-a depistat modificarea structurii suprafeței smalțului dentar la cercetarea electronoptică SEM. Prin scanarea tridimensională MFA a suprafeței smalțului s-a depistat reducerea semnificativă a rugozității acestuia până la $1,73 \pm 0,225$ μm ($p < 0,001$) în L_8 și, respectiv, $1,70 \pm 0,174$ μm ($p < 0,001$) în L_{10} , spre deosebire de lotul martor $6,47 \pm 0,481$ μm .

Tabelul 5.7. Gradul de afectare prin caria dentară și rugozitatea smalțului dentar la animalele de laborator în a IV serie de experimente

Loturile de studiu	Frecvența cariei dentare P±ES%	Nr. de cavități carioase /animal, X±ES	Nr. de suprafețe cariate/animal, X±ES	Rugozitatea (μm), X±ES
L ₀	3,33±3,28	0,03±0,033	0,03±0,033	1,17±,084
L ₁	93,33±4,55	4,10±0,366 ^{■■■}	5,2±0,530 ^{■■■}	6,47±,481 ^{■■■}
L ₈	13,33±6,21	0,63±0,305 ^{***}	0,87±0,414 ^{***}	1,73±0,225 ^{***}
L ₉	6,67±4,55	0,47±0,328 ^{***}	0,53±0,383 ^{***}	1,27±0,185 ^{***}
L ₁₀	16,67±6,80	0,8±0,340 ^{■***}	0,87±0,38 ^{●***}	1,70±0,174 ^{■***}
L ₁₁	6,67±4,55	0,5±0,348 ^{***}	0,53±0,371 ^{***}	1,30±0,21 ^{***}

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de control, L₀: ■ p<0,05; ■■ p<0,01; ■■■ p<0,001.

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor, L₁: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Efectuarea TFDA simultan cu FPF la șobolanii din loturile L₉ și L₁₁ a produs cel mai mare efect cariopreventiv din toate seriile experimentale: reducerea numărului cavităților carioase în L₉ de 8,723 ori (p<0,001), iar în L₁₁ – de 8,2 ori (p<0,001), în raport cu lotul martor (L₁). Reducerea semnificativă a gradului de afectare prin CD în L₉ și L₁₁ în raport cu lotul martor și lipsa diferențelor semnificative (p>0,05) și cu lotul de control (L₀), indică o eficiență cariopreventivă suficientă a TFDA simultan cu aplicarea topică a fluorurilor.

La suprafața smalțului dinților animalelor din L₉ și L₁₁ s-a depistat depozitarea unui strat protector omogen constituit din microcristale de CaF₂, MgF₂, (Cu(OH)F), cu dimensiunile de circa 5 nm (Figurile A5.15, A5.17), și reducerea rugozității de suprafață (Figurile A5.16, A5.18) până la 1,27±0,185 μm în L₉ și până la 1,30±0,21 μm, p<0,001 în L₁₁, datele fiind semnificative (p<0,001) în raport cu lotul martor (L₁=6,47±,481 μm) și nesemnificative (p>0,05) comparativ cu cel de control (L₀=1,17±0,084). Astfel, reducerea semnificativă a rugozității smalțului minimizează condițiile pentru aderarea biofilmului dentar și indică un grad înalt de mineralizare [282].

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 5.6.

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 fluorizarea profundă fotoactivată, IR fiind de 88,61% în L₉ și, respectiv, 87,81% în L₁₁.

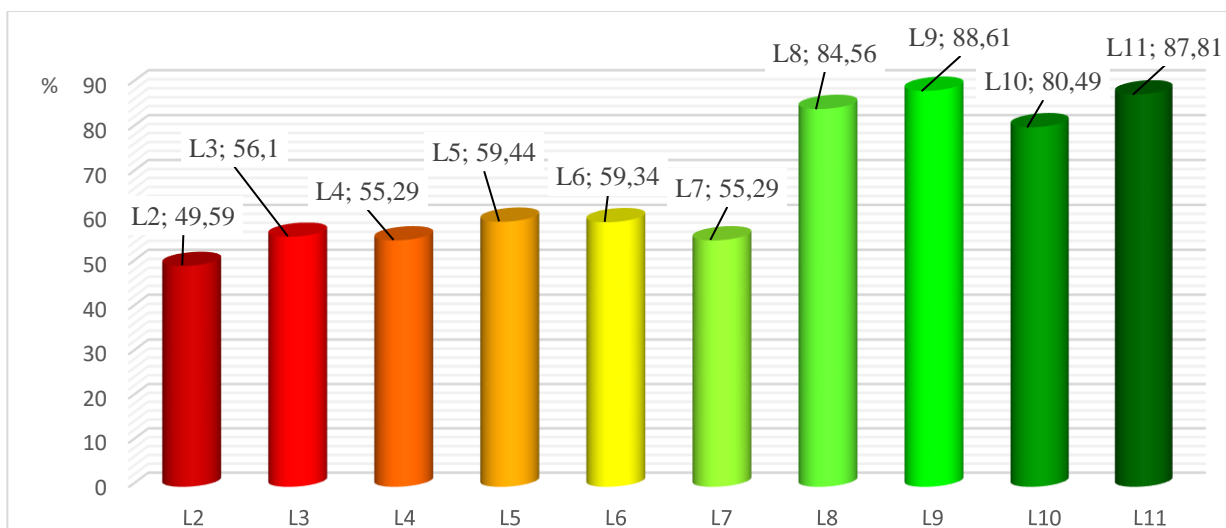


Fig. 5.6. Indicele de reducere a cariei dentare în loturile experimentale (L₂-L₁₁) în raport cu lotul martor (L₁)

Efectul cariopreventiv al TFDA efectuată simultan cu fluorizarea profundă fotoactivată se explică prin acțiunea de anihilare a bacteriilor acidogene, depozitarea microcristalelor de CaF₂ cu dimensiuni reduse la suprafața smalțului care definește proprietățile superioare de remineralizare ale fluorurilor utilizate în studiu [282]. Iradierea 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 încorporarea 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, după opinia lui Алябьев Ю., 2002 și Esteves-Oliveira M. și coaut., 2009, induce intensificarea proceselor metabolice și de difuziune, contribuind inclusiv la o mai bună penetrare a F⁻ în smalțul dentar [207, 221], majorând astfel rezistența acestuia la acțiunea factorilor cariogeni.

La examenul macroscopic al mucoasei orale după efectuarea măsurilor preventive nu s-au observat modificări de volum, culoare sau aspect a suprafeței acesteia. La analiza microscopică a materialului preluat la finele experimentelor de la animalele supuse aplicațiilor topice ale preparatelor pentru prevenirea CD, iradierii smalțului dentar cu lumină laser IR și LED, 625-635 nm, efectelor TFDA nu au fost depistate modificări ale mucoasei gingivale, jugale și linguale. Studiul histologic al materialului colectat prin mucotomie a stabilit în mucoasa tuturor ariilor cercetate un țesut epitelial stratificat care acoperă complet corionul în straturi compacte. În toate cazurile cercetate, straturile superficiale ale epitelului manifestau fenomene de parakeratoză și ortokeratoză, și de acumulare de granule de keratohialină în citoplasma epitelocitelor situate sub cele keratinizate (Figurile A5.19 – A5.23). În majoritatea zonelor de mucoasă studiate, celulele stratului intermediar al epitelului au fost

voluminoase, cu nucleii hipocromi și nucleol, cu citoplasma bogată în incluziuni de glicogen (Figura A5.24).

Straturile profunde ale corionului gingiei prezentau un țesut fibros dens cu fascicule de fibre de colagen groase, orientate neregulat și cu celularitate relativ redusă, mucoasa jugală și a versantului inferior al limbii având corionul mai lax și mai bogat în celule. Stratul superficial subepitelial al corionului prezenta papile din țesut fibros lax cu fascicule fine de colagen, orientate predominant tangențial în raport cu suprafața mucoasei, bogat în celule și în vase sangvine. Doar rareori în piesele histologice au fost întâlnite zone reduse de țesut ușor edemațiat al corionului și manifestări de congestie venoasă moderată (Figura A5.22).

Pentru animalele supuse iradierii smalțului dentar cu lumină laser IR (L₇) și LED, 625-635 nm (L₆), efectelor TFDA cu aplicarea soluției de albastru de metilenă 1% (L₁₀) a fost caracteristică prezența unui număr mare de mastocite atât în țesutul lamei proprii a mucoasei, a tunicii submucoase, cât și în septurile conjunctive ale tunicii musculare (Figurile A5.20, A5.25, A5.26, A5.28 – A5.30). Peste tot bazofilele tisulare au fost localizate predominant perivascular și de-a lungul fibrelor musculare (Figura A5.20). Aceste celule reacționează prompt prin degranulare chiar și la acțiuni de intensitate relativ slabă asupra țesutului. Degranularea mastocitelor cu eliberarea substanțelor biologice active, pe care le conțin, este însoțită de modificări ale circulației în țesut și a gradului de hidratare a matricei amorfe. În preparatele din materialul colectat de la animalele din toate seriile de experimente nu au fost depistate manifestări microscopice de degranulare a bazofilelor tisulare (Figurile A5.25, A5.28, A5.29).

Microscopic nu s-au identificat modificări structurale semnificative ale posibilelor efecte alterante ale preparatelor și metodelor utilizate pentru prevenirea CD (Figurile A5.31, A5.32).

Actualmente TFDA este o alternativă în curs de dezvoltare pentru tratamentul infecțiilor localizate, afecțiunilor cavității orale [174-176], parodontitei [175, 176], abordarea adjuvantă pentru tratamentul CD și complicațiilor acesteia [177-180]. În pofida utilizării tot mai frecvente a TFDA în stomatologie și numărului impunător de studii care atestă rezultate remarcabile de inactivare a celulelor microbiene în condiții *in vitro*, sunt foarte puține studii despre utilizarea TFDA în complexul de măsuri cariopreventive efectuate în condiții clinice.

Astfel, în cadrul studiului experimental realizat pe animale de laborator s-a demonstrat efectul cariopreventiv suficient al TFDA (IR >80%) și superior exercitat de TFDA efectuată simultan cu fluorizarea profundă fotoactivată (IR>85%), precum și lipsa manifestărilor nocive asupra tunicii mucoase a cavității orale ceea ce justifică posibilitatea implementării ulterioare a metodelor studiate în condiții clinice.

5.3. Acțiunea terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra biofilmului dentar la copiii convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem

În studiile noastre anterioare efectuate în condiții *in vitro* și experimentale a fost demonstrat efectul TFDA asupra biofilmului oral, manifestat prin anihilarea sau reducerea semnificativă a numărului și activității tulpinilor bacteriene cariogene [170, 219, 233]. În cadrul acestui studiu ne-am propus să evaluăm în condiții clinice acțiunea comparativă a aplicării TFDA cu utilizarea a două tipuri de substanțe fotosensibile asupra biofilmului dentar la copiii convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a plăcii bacteriene. La copiii din loturile de cercetare, după înlăturarea depozitelor dentare, a fost efectuată TFDA, eficiența căreia a fost comparată cu utilizarea apei de gură cu efect antiplacă (lotul L₃), și lotul martor (L₄ – igienizarea cavității orale) (Tabelul 2.6). În calitate de substanță fotosensibilă (etalon) a fost utilizată soluția de albastru de metilen de 1% – la copiii din lotul L₁, iar la copiii din lotul L₂ – extractul din struguri.

Cuantificarea biofilmului dentar a fost efectuată prin estimarea pH-ului și studiul bacteriologic în cadrul căruia s-a apreciat numărul total de germeni vii în 1 g de substrat (NTG/g) și s-au identificat bacteriile cariogene din grupul *Streptococcus viridans*: *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus gordonii* ș.a. cu utilizarea cartelei GPI (pentru coci gram-pozitivi) a sistemului automat Vitek2. Investigațiile bacteriologice ale biofilmului dentar au fost efectuate la etapa inițială, imediat după aplicarea TFDA (în decurs de 1-2 ore), la 7, 14-15 zile și 1 lună. Pentru predicția riscului cariogen a fost utilizat *Software Cariogram* [217].

La examinarea inițială, toți copiii incluși în cercetare prezentau risc carios mare, șansele de evitare a apariției cavităților carioase noi variind între 27,2±4,08% și 32,53±3,57%. Rezultatele determinării NTG/g de biofilm dentar la etapa inițială și după efectuarea măsurilor preventive sunt prezentate în tabelul 5.8. Astfel, în debutul studiului, între loturile de cercetare și martor nu s-au depistat diferențe semnificative statistice. Imediat după efectuarea TFDA s-a constatat anihilarea tuturor tulpinilor cariogene din biofilmul dentar în L₁ (NTG/g = 0,0 UFC/g), iar în L₂ (NTG/g=0,033±0,033 log₁₀ UFC/g) prezența bacteriilor a fost constatată doar la 1 copil (3,333±3,275%). Mai puțin eficientă a fost utilizarea apei de gură cu efect antiplacă, la 43,33±9,047% dintre copiii din lotul L₃ fiind identificate NTG/g=0,47±0,104 log₁₀ UFC/g bacterii. Igienizarea cavității orale fără utilizarea altor metode de control al biofilmului dentar a avut cea mai redusă acțiune asupra tulpinilor cariogene din biofilmul dentar, NTG/g=1,033±0,176 log₁₀ UFC/g, bacteriile fiind depistate la 56,667±9,047% dintre copiii din lotul L₄ (Tabelul 5.8).

Tabelul 5.8. Numărul total de germeni în biofilmul dentar (\log_{10} UFC/g) 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, p<0,05	2,112, p<0,05	6,998, p<0,001	0,214, p>0,05

La 30 de zile după tratamentul preventiv, la majoritatea copiilor s-a depistat restabilirea numărului total de microorganisme (până la $1,0 \times 10^8$ UFC/g) și peisajului microbial al biofilmului dentar, ponderea mare a *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, precum și asocierea tulpinilor de streptococi (loturile L₁, L₂ și L₄). Doar în lotul de copii, care au beneficiat de igienizarea cavității orale și gargarisme zilnice cu ape de gură cu efect antiplacă, după o lună s-a constatat reducerea statistic semnificativă a NTG/g până la $6,067 \pm 0,095 \log_{10}$ UFC/g t=6,998, p<0,001, comparativ cu etapa inițială a studiului. Simultan cu reducerea numărului de *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* a scăzut semnificativ numărul bacteriilor saprofite *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis* și a rămas nemodificat numărul de copii la care s-au depistat asocierile *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis*. Prin urmare, aplicarea doar a tratamentului antimicrobial nu este eficientă în reducerea agresivității biofilmului dentar la copiii cu risc carios mare sau extrem, cauzat de activitatea sporită a tulpinilor bacteriene cariogene.

Luând în considerare instituirea unei comunități microbiene constante în cavitatea orală la copiii de vârstă fragedă și ante-preșcolară, datorită utilizării probioticelor [164-169], am presupus că am putea efectua un tratament antimicrobial combinat. Acesta a inclus distrugerea totală a biofilmului dentar prin efectuarea TFDA, aplicarea prin tamponament ușor a 2-6 picături de produs probiotic care conține *Bifidobacterium BB-12*[®], *Lactobacillus rhamnosus GG*[®] – 250×10^8 UFC. În decurs de 30 de zile s-au administrat *per os* produse probiotice care conțin *Lactobacillus rhamnosus-LGG*, *Bifidobacterium BB-12* – $4,9 \times 10^9$, 1-2 capsule/zi timp de 30 de zile [239, 240]. Pentru a evalua eficiența utilizării combinate a TFDA și probioticelor (loturile L₁ și L₂) în îngrijirea preventivă a copiilor cu risc carios mare sau extrem, cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar, a fost continuat acest studiu în decurs de 6 luni, după algoritmul descris anterior (etapa B).

Imediat după efectuarea TFDA suplimentată cu probiotice, la copiii din loturile L₁ și L₂ s-a depistat anihilarea totală a tuturor bacteriilor din biofilmul dentar, urmată de creșterea ulterioară a NTG/g, astfel încât timp de 14-30 de zile NTG/g să atingă nivelurile normei și să se mențină în decurs de 6 luni: 6,133±0,079 log₁₀ UFC/g, t=7,883, p<0,001 în lotul L₁ și 6,34±0,088 log₁₀ UFC/g, t=12,794, p<0,001 în lotul L₂ (Tabelul 5.9).

Tabelul 5.9. Numărul total de germeni în biofilmul dentar la copii (log₁₀ UFC/g) 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, p<0,001	12,794, p<0,001	0,494, p>0,05	0,340, p>0,05

S-a depistat modificarea peisajului microbial al biofilmului dentar caracterizată de scăderea statistic semnificativă a numărului *Streptococcus mutans* și *Streptococcus sobrinus* în biofilmul dentar, simultan cu creșterea statistic semnificativă a numărului de *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis* în raport cu nivelul inițial și loturile L₃ și L₄ posttratament (Figura A5.33). În urma tratamentului preventiv efectuat, în L₂ nu s-au depistat asocierile agresive ale streptococilor: *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis* care la debutul studiului au redus pH-ul biofilmului dentar până la nivelul critic (5,74±0,105).

În urma îngrijirilor preventive efectuate a crescut semnificativ pH-ul biofilmului dentar (Figura 5.7) de 1,1 ori (p<0,001) la copiii din lotul L₁, și de 1,16 ori, (p<0,001) în L₂, diminuând capacitatea cariogenă a biofilmului dentar, asigurând 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 (Figura 5.8).

Astfel, presupunem că substituția prin concurență a tulpinilor acidogene și cu grad sporit de capacitate cariogenă cu tulpini saprofite, care nu provoacă degradarea enzimatică a hidrocarbonaților și reducerea critică a pH-ului biofilmului dentar, contribuie la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă de 3-6 luni și reduce sau previne stările de dezechilibru microbial [164-168, 219, 233, 240].

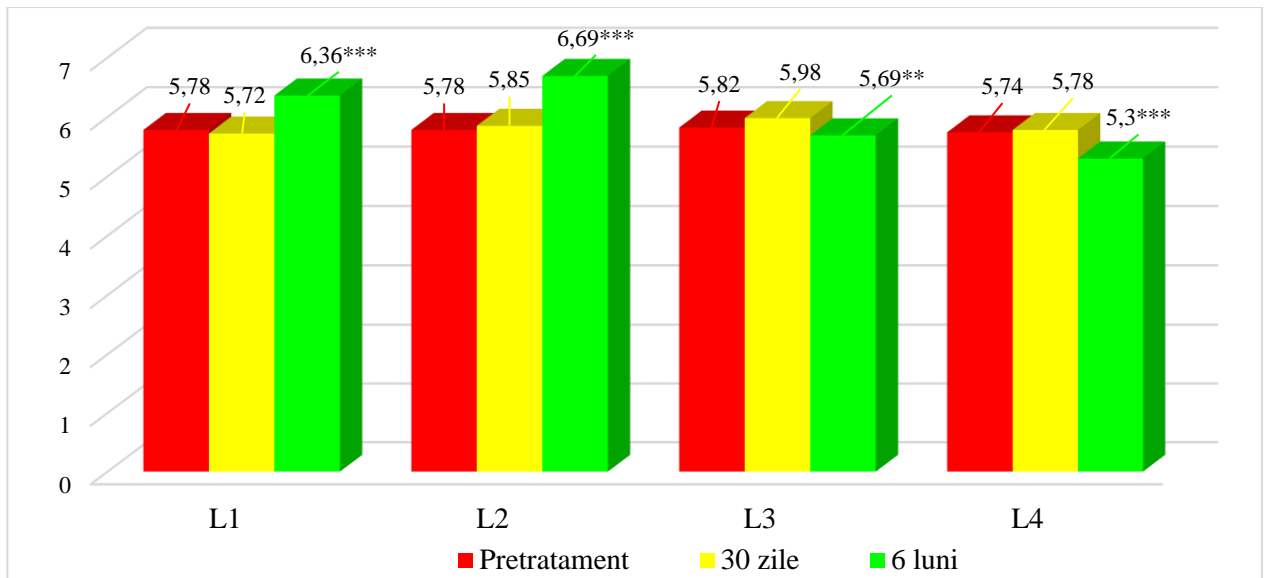


Fig. 5.7. pH-ul biofilmul dentar la copii până și după efectuarea măsurilor cariopreventive
 Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu etapa inițială: ** p<0,01; *** p<0,001.

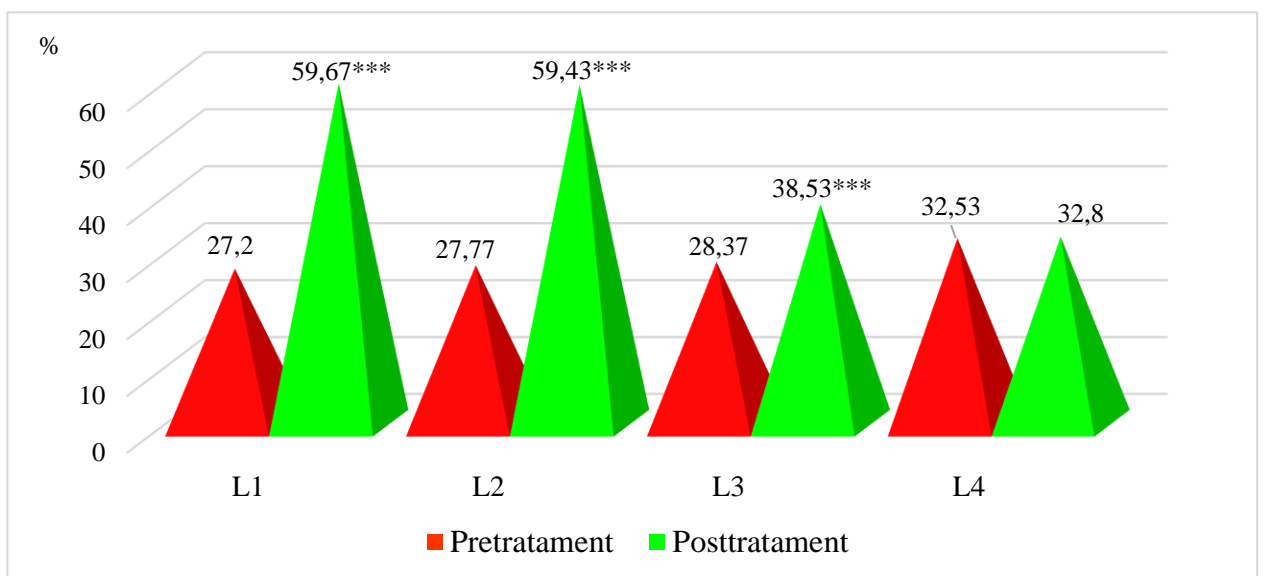


Fig. 5.8. Șansele de evitare a cavitațiilor carioase noi (%) la copii până și după efectuarea măsurilor cariopreventive
 Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu etapa inițială: *** p<0,001.

Gargarismele cu ape de gură cu efect antiplacă s-a soldat cu reducerea semnificativă a NTG/g în decurs de o lună, iar în următoarele 5 luni s-a constatat creșterea semnificativă a NTG/g până la $7,03 \pm 0,169 \log_{10} \text{ UFC/g}$, rezultatele nefiind statistic semnificative în raport cu cele inițiale ($t=0,494$, $p>0,05$), aceste valori depășind semnificativ nivelul NTG/g estimat în loturile L₁ și L₂. A fost constatăată creșterea ponderii copiilor cu numărul de *Streptococcus mutans* $> 6 \log_{10} \text{ UFC/g}$ cu $20 \pm 7,303\%$ și cu

16,667±6,804% a celor cu asocieri agresive ale streptococilor. Acest fapt ar putea fi provocat de selectarea tulpinilor microbiene rezistente în urma utilizării antisepticelor. În primele 30 de zile ale studiului, pH-ul biofilmului dentar a crescut de 1,027 ori ($p < 0,01$), iar ulterior s-a redus de 1,023 ori în decurs de 6 luni, majorând și mai mult riscul carios, de 1,358 ori ($p < 0,001$) [233, 240].

Igienizarea cavității orale fără aplicarea altor metode de control al biofilmul dentar a avut o acțiune redusă asupra tulpinilor cariogene din biofilmul dentar și în etapa a doua a studiului ($\text{NTG/g} = 6,867 \pm 0,063 \log_{10} \text{UFC/g}$, $t = 0,340$, $p > 0,05$, $p < 0,01$), numărul de copii care prezentau asocierile streptococilor fiind neschimbat. S-a estimat scăderea în continuare a pH-ul biofilmului dentar până la valorile critice ($5,3 \pm 0,114$, $p < 0,001$ în raport cu nivelul inițial), riscul carios majorându-se de 1,008 ori [240].

În decursul perioadei de observație nu au fost semnalate cazuri de efecte adverse sau complicații în urma îngrijirilor preventive efectuate.

Așadar, la această etapă a studiului s-au relevat cele mai importante reduceri ale riscului carios în urma efectuării TFDA, suplimentată cu utilizarea produselor probiotice, grație anihilării momentane a bacteriilor din biofilmul oral, substituirii prin concurență a tulpinilor acidogene (cu capacitate cariogenă sporită) cu tulpini saprofite, care nu provoacă degradarea enzimatică a hidrocarbonaților, fapt care a contribuit la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă îndelungată de timp și prevenirea instituirii unui dezechilibru microbial [240].

Analizând datele din literatura de specialitate și rezultatele cercetărilor proprii, putem conchide că TFDA este o metodă de tratament care oferă numeroase avantaje, fiind o tehnică non-invazivă, fără sângerare, care exclude necesitatea aplicării anesteziei locale. Poate fi aplicată în condiții de ambulator, cu efecte adverse minime, poate fi repetată, fiind lipsită de toxicitate cumulativă și timp de vindecare scurt. Spre deosebire de alte metode, care necesită tratamente pentru perioade mai îndelungate de timp și provoacă unele efecte secundare, în TFDA durata tratamentului este mult mai redusă. Prezintă importanță faptul că în timpul TFDA sunt afectate numai celulele sensibilizate (în care s-au acumulat derivații porfirinici) și nu este afectat țesutul adiacent. Eficiența metodei nu este influențată de sensibilitatea microorganismelor la preparatele antibacteriene, sunt distruse inclusiv tulpinile microbiene antibiorezistente și bacteriile persistente în biofilme. Eliminarea bacteriilor are loc foarte rapid, în câteva minute. TFDA are un spectru larg de acțiune asupra tuturor agenților patogeni microbieni, efectul antibacterian nu se reduce în timp în cazul ședințelor repetate. Acțiunea bactericidă are un caracter local, nu exercită efect nociv asupra florei saprofite a întregului organism [174, 176-178].

Conform rezultatelor studiilor efectuate de Hrynash H. și coaut., 2014 și Kim D. și coaut., 2015, flavonoizii, care se conțin și în extractul din struguri, nu irită mucoasa cavității orale, nu provoacă

reacții alergice de tip lent sau imediat, nu exercită acțiune citotoxică, nu are acțiune mutagenă, fapt care exclude probabilitatea selectării tulpinilor microbiene rezistente [156, 157]. În studiul nostru clinic, la copiii convențional sănătoși s-a stabilit eficiența superioară, comparativ cu utilizarea etalonului, a extractului din struguri în calitate de AF în TFDA, soldată cu anihilarea microorganismelor cariogene – *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sobrinus* ș.a. și asocierilor agresive ale streptococilor ceea ce reprezintă un pas important în elaborarea metodelor eficiente de micșorare a agresivității biofilmului dentar și controlul CD.

5.4. Evaluarea impactului metodelor exogene de prevenire a cariei dentare asupra sistemului pro-antioxidant

Stresul oxidativ (SO), în mod clasic definit ca dezechilibrul dintre oxidanți și antioxidanți, are un impact extrem de negativ asupra organismelor vii generat de către radicalii liberi [283-285] care, la rândul lor, se formează în timpul metabolismului și producției de energie în organism. Radicalii liberi (RL) sunt implicați în numeroase procese, cum ar fi transducția și expresia genelor, activarea receptorilor și factorilor de transcripție nucleară, deteriorările oxidative ale componentelor celulare [283, 284] ș.a. Drept reacție de răspuns la SO, celula își activează mecanismele antioxidante pentru a contracara efectul stresului oxidativ, restabilind astfel echilibrul dintre speciile reactive de oxigen (SRO) și acțiunea barierei antioxidante pentru o funcționare adecvată a organismului uman și animal, determinând sinteza mai multor enzime antioxidante care protejează celulele și țesuturile împotriva SO prin conversia SRO în specii nonreactive [115, 283].

S-a stabilit că SO are un rol important în dezvoltarea bolilor cavității orale. În literatura de specialitate este menționată creșterea indicatorilor sistemului antioxidant la subiecții afectați de CD, inclusiv la copii [286, 287]. În studiile noastre anterioare, la copiii cu CD în FO a fost relevată creșterea semnificativă a activității glucozil transferazei și concentrației glutatoniului redus, considerat biomarkerul activității cariogene a bacteriilor din biofilmul dentar și a riscului carios mare sau extrem [288-291]. Cunoașterea în detalii a formării SRO și mecanismelor de acțiune deschide noi perspective în tratamentul și prevenirea diverselor afecțiuni din medicina generală și cea dentară [286], inclusiv a cariei dentare. Prin urmare, este esențială evaluarea barierei antioxidante – un sistem complex de enzime, elemente și substanțe care se formează în organismele aerobe pentru a le proteja de concentrațiile înalte de oxigen. Din prima categorie de molecule cu efect antioxidant fac parte enzimele: superoxid dismutaza, catalaza, glutatoni peroxidaza, glutatoni reductaza și glutatoni S-transferaza [283].

În studiul efectuat pe animalele de laborator (în conformitate cu modelul experimental reprezentat în tabelul 2.5, capitolul 2), în scopul evaluării impactului modelării cariei dentare și a metodelor exogene de prevenire a cariei dentare asupra sistemului pro-antioxidant, în serul sangvin al

șobolanilor au fost determinați indicatorii stresului oxidativ: dialdehida malonică (DAM), producții proteice de oxidare avansată (PPOA). Modificările indicilor protecției antioxidante au fost apreciate prin evaluarea activității superoxid dismutazei (SOD) și catalazei (CAT) [125, 284, 285].

În tabelul A5.1 sunt prezentate rezultatele determinării indicatorilor sistemelor antioxidant-prooxidante în serul sangvin al animalelor de laborator. Studiul efectuat relevă că modelarea cariei dentare la șobolani prin alimentarea cu o dietă bogată în glucide și infectarea cu bacterii cariogene a provocat creșterea semnificativă a concentrației DAM și PPOA ($p < 0,001$), comparativ cu lotul de control (L_0), care indica acumularea elocventă de peroxizi lipidici. Conform opiniei expuse de Andronache L. și coaut., 2013, acest fapt poate fi atribuit generării în exces sau neutralizării insuficiente a radicalilor liberi ai oxigenului (RLO) și radicalilor liberi ai azotului (RLN). Radicalii menționați sunt produși în mod normal în organism în cantitate mică, având rolul de molecule mesager la nivel celular sau fiind implicați în apărarea celulară (în macrofage și neutrofile) [284]. Dalai C., 2012, menționează că oxidarea lipidelor are loc în întreg organismul deoarece membrana celulelor este alcătuită din două straturi de lipide care mai conțin și proteine cu rol de receptor sau canale. DAM fiind stabil este considerat un indicator fidel al nivelului de oxidare din organism [286]. PPOA ar putea fi formați în timpul SO în urma interacțiunii proteinelor plasmatică cu diferiți prooxidanți și pot fi considerați markeri noi ai alterării proteinelor induse de RLO. Pe de altă parte, PPOA pot contribui la procesul inflamator [284].

Sistemul antioxidant (SAO) este responsabil de menținerea în limitele fiziologice atât a intensității ORL, cât și producerea RLO. Un interes aparte prezintă SOD – enzima antioxidantă marker, plasată pe prim plan în sistemul de protecție antiperoxidică [283, 284, 292] și cu o importanță cardinală în asigurarea unui status adecvat sistemului antioxidant (SAO), fiind unul dintre componentele de bază ale statusului de protecție celulară în cazul instalării stresului oxidativ [283]. SOD neutralizează superoxid anion radicalul, cu formarea apei oxigenate, scindată ulterior de CAT în compuși neactivi - apă și oxigen molecular, determinând transformarea radicalilor liberi de superoxid (O_2) în peroxid de hidrogen și oxigen molecular [284].

Modelarea CD la animalele din lotul L_1 a provocat creșterea semnificativă a activității SOD în serul sangvin ($p < 0,001$) în raport cu lotul de control, ceea ce indică reacția adaptativă a organismului ca răspuns la intensificarea SO și peroxidării lipidice, cauzate de activitatea acidogenă a bacteriilor din biofilmul dentar și prezența leziunilor carioase multiple. Activitatea CAT, enzimei antioxidante primare de importanță majoră, nu a suferit modificări compensatorii, sugerând o epuizarea protecției antioxidante.

Aplicarea măsurilor preventive a contribuit la modificarea indicilor stresului oxidativ (DAM, PPOA) și protecției antioxidante (SOD, CAT) în serul sangvin al animalelor din L_2 - L_{11} . În funcție de

metodele cariopreventive s-a depistat intensitatea diferită a dezechilibrului dintre oxidanți și antioxidanți provocat prin modelarea cariei dentare. Datorită protecției antimicrobiene și antioxidante exercitate de extractul din struguri (L₃) și complexul SnF₃ cu compușii de tip baza Schiff noi CMD-8 (L₄), s-a redus agresiunea oxidativă, apreciată prin dozarea DAM, și s-a intensificat activitatea sistemului antioxidant, estimată prin dozarea CAT, comparativ cu lotul martor (L₁). Reducerea lipoperoxidării, confirmată prin valorile mai joase ale DAM, a fost obținută și în cazul aplicării suspensiei de nanoparticule de dioxid de titan 1% (L₂), totodată activitatea sistemului antioxidant nu s-a modificat semnificativ ($p > 0,05$) în raport cu L₁. În urma aplicării fluorurilor, iradierii smalțului cu LIR și lumină LED, $\lambda = 625-635$ nm în serul sangvin al animalelor din loturile L₅, L₆ și respectiv L₇ s-au modificat nesemnificativ ($p > 0,05$) indicii stresului oxidativ (DAM, PPOA) și protecției antioxidante (SOD, CAT) comparativ cu L₁.

În urma efectuării TFDA cu utilizarea AF etalon (soluția de albastru de metilen, 1%) la animalele de laborator din L₁₀, prin dozarea DAM și PPOA s-a confirmat persistența agresiunii oxidative cauzată de formarea SRO, urmată de intensificarea activității sistemului antioxidant, estimată prin dozarea SOD și CAT, comparativ cu lotul martor (L₁). Efectuarea TFDA, cu aplicarea extractului din struguri în calitate de AF (L₈), a contribuit la majorarea considerabilă a activității CAT ($p < 0,01$), reducerea semnificativă a DAM ($p < 0,001$), fapt care a confirmat efectul suplimentar antioxidant exercitat de extractul din struguri după epuizarea reacției fotodinamice. Efectuarea TFDA simultan cu FPF la șobolanii din loturile L₉ și L₁₁ a avut un efect similar asupra sistemului pro-antioxidant cu cel exercitat de TFDA la animalele din loturile L₈ și L₁₀.

Efectul bactericid asupra microorganismelor exercitat de TFDA (în cazul predominării reacțiilor fotochimice de tip I) este asigurat de formarea SRO în imediata apropiere de membrana exterioară, care difuzează în celulă și distrug diverse structuri celulare [174-178]. Prin urmare, pentru evaluarea unui dezechilibru eventual dintre oxidanți și antioxidanți survenit în urma efectuării TFDA este necesară determinarea RL în cavitatea orală. Determinarea RL este dificilă întrucât se găsesc în concentrații scăzute și au o durată scurtă de viață, deseori fiind folosite metode indirecte de dozare care urmăresc determinarea capacității antiradicalice [293].

În acest compartiment al studiului, în prima serie de experimente, în condiții *in vitro* s-a determinat capacitatea antiradicalică sau activitatea antioxidantă (AA) a substanțelor (compușilor) utilizate la efectuarea TFDA și FP a smalțului dentar prin metoda spectrofotometrică folosind radicalul 2,2 difenil-1-picril hidrazina (DPPH[•]) [294]. Această metodă se bazează pe diminuarea absorbției radicalului liber stabil în prezența antioxidanților. Radicalul DPPH[•] poate fi redus prin adăugare de atomi de hidrogen cu obținerea de 1,1 difenil-2-picril hidrazină [295].

Rezultatele determinării activității antioxidante (AA,%) a substanțelor testate comparativ cu FO (lotul de control) sunt reprezentate în tabelul 5.10. FO nestimulat colectat de la copiii convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem (L₀) posedă activitate antioxidantă/antiradicalică moderată. Cea mai mare activitate antioxidantă/antiradicalică a fost stabilită pentru extractul din struguri (AA=96,18±0,16 %), iar minimă pentru soluția de albastru de metilen (AA=0,04±0,02%), ambele substanțe utilizate în calitate de AF la efectuarea TFDA. Datele obținute de noi confirmă rezultatele mai multor studii care au relatat capacitatea mare de donare a hidrogenului de către antociani, capabili într-o perioadă scurtă de timp să neutralizeze RL cu hidrogen sau prin mecanisme de donare a electronilor [160, 293, 296-298].

Tabelul 5.10. Rezultatele determinării activității antioxidante (AA,%) a substanțelor testate

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

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

Luând în considerare faptul că FO oferă o protecție naturală împotriva SRO datorită conținutului de antioxidanți, în cadrul studiului clinic, la etapa de pretestare, s-a apreciat AA a FO la 30 de min după efectuarea îngrijirilor de prevenire a cariei dentare conform modelului experimental prezentat în tabelul 5.11 la copiii convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem cauzat de activitatea cariogenă sporită a biofilmului dentar.

Rezultatele determinării AA a FO imediat după igienizarea cavității orale (L₄, AA=6,01±1,47%) și efectuarea TFDA cu utilizarea soluției de albastru de metilen de 1% în calitate de AF (L₁, AA=6,11±0,33%) a relevat activitatea antioxidantă/antiradicalică redusă. După efectuarea TFDA cu utilizarea extractului din struguri în calitate de AF (L₂, AA=79,37±1,23%), AA a FO a crescut de 12,99 ori în raport cu utilizarea albastrului de metilen. Administrarea probioticelor după efectuarea TFDA nu a influențat semnificativ proprietățile antioxidante ale FO. Astfel, în studiul clinic, la etapa de pretestare, s-a depistat că utilizarea extractului din struguri în calitate de AF a majorat de 12,99 ori proprietatea de captare a SRO în FO în primele 2 ore după efectuarea TFDA, spre deosebire de efectuarea TFDA cu utilizarea etalonului. Datele obținute în studiul nostru sunt în concordanță cu rezultatele cercetătorilor

care au studiat activitatea antioxidantă a compușilor polifenolici, în particular a antocianilor extrași din struguri sau produse vinicole din R. Moldova și România [293, 296-298].

Tabelul 5.11. Rezultatele determinării activității antioxidante (AA, %) a fluidului oral după efectuarea măsurilor de prevenire a cariei dentare

Etapa de studiu	Lotul de studiu	Metodele preventive aplicate	Activitatea antioxidantă AA±ES (%)
A	L ₁ =30	Igienizarea cavității orale. TFDA: AF – 0,1 ml soluție de albastru de metilen, 1%	6,11±0,33*
	L ₂ =30	Igienizarea cavității orale TFDA: AF – 0,1 ml extract din struguri	79,37±1,23***
	L ₃ =30	Igienizarea cavității orale și utilizarea apei de gură cu efect antiplacă	18,38±2,11***
	L ₄ =30	Igienizarea cavității orale	6,01±1,47
B	L ₁ =30	Igienizarea cavității orale. TFDA: AF – 0,1 ml soluție de albastru de metilen, 1% . Administrarea probioticelor	6,24±1,25*
	L ₂ =30	Igienizarea cavității orale. TFDA: AF – 0,1 ml extract din struguri. Administrarea probioticelor	80,09±1,57***
	L ₃ =30	Igienizarea cavității orale și utilizarea apei de gură cu efect antiplacă	18,42±1,68***
	L ₄ =30	Igienizarea cavității orale	6,08±1,41
Control: L ₀ =30	Fluidul oral		6,99±1,36

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

Abilitatea compușilor polifenolici de a capta radicalii liberi este parțial determinată de potențialul de reducere a unui electron, care este o măsură a reactivității antioxidantilor ca donori de hidrogen sau electroni. Acest fapt poate fi demonstrat prin cantitatea de molecule oxidate neutralizate de o singură moleculă de antioxidant. Aceste proprietăți sunt determinate de structura antioxidantului și mecanismul reacției. Numărul de grupări OH disponibile, precum și produsele de reacție (dimere sau chinone), pot intra în reacție cu radicalii liberi și, prin urmare, influențează direct activitatea antioxidantă a polifenolilor, măbind-o semnificativ. Molecula polifenolului este formată din două sau mai multe inele benzoice aditionate la atomi de grupurile hidroxil, care determină efectul antioxidant al polifenolului [296].

Studiile efectuate *in vitro* au definit potențialul antioxidant al polifenolilor, explicat de mai mulți autori prin capacitatea de captare a radicalilor liberi, cum ar fi radicalii super-oxizi (O₂^{•-}), oxigenul singlet (O[•]), radicalul hidroxil (OH[•]), radicalul peroxil (HO₂[•]), monooxidul de azot (NO[•]) și peroxinitritul (ONOO⁻), care, la rândul lor, stau la baza apariției diferitor patologii. Structurile chimice, ce contribuie la activitatea antioxidantă a polifenolilor (dihidroxi- sau trihidroxi-), posedă proprietatea de chelare a ionilor de metal prin formarea complexilor și de a preveni generarea radicalilor liberi.

Această structură de asemenea permite defocalizarea electronilor, conferind reactivitate înaltă de distrugere a radicalilor liberi [293]. Ca urmare, acești compuși pot inhiba procesele de oxidare, protejând biomoleculele (membrane de lipide, proteine, ADN) de oxidare [296].

Antocianii aparțin clasei de metaboliți secundari vegetali, cunoscută sub denumirea de flavonoide, din marea clasă a polifenolilor, au o structură chimică complexă, posedă un schelet de tip fenil-2-benzopirilium, în structura căruia intră un nucleu cromanice și un nucleu benzenic [297]. Antocianii identificați din struguri au fost monoglucozidele și derivații monoglucozidici a cinci antocianidine: cianidina, petunidina, delfinidina, peonidina și malvidina, iar derivații au fost 6-O-acetil și 6-O-cumaril. Acești compuși sunt agenți antioxidanți cu o capacitate antioxidantă de 50 ori mai mare decât cea a vitaminei E și de 20 de ori mai mare decât a vitaminei C. Așadar, activitatea antioxidantă pronunțată a antocianilor poate fi explicată prin structura lor chimică – numărul mare de grupări – OH [298] și donarea unui electron liber sau unui atom de H pentru a reacționa cu radicalii liberi.

Studiile clinice efectuate de noi cu antrenarea copiilor convențional sănătoși au demonstrat că aplicarea TFDA cu utilizarea extractului din struguri în calitate de AF nu are impact negativ asupra sistemului glutatation/glutatation transferaza (cu efecte antioxidante) și asupra sistemului lactoperoxidaza/tiocianat (cu efecte antitoxice) din FO [291]. Extractul din struguri majorează capacitatea antioxidantă a FO și exercită un efect antiradicalar față de RL, produși în exces, în condiții de SO. Acțiunea bacteriostatică a TFDA este un fapt bine documentat, confirmat și de rezultatele reducerii conținutului de proteine în FO. Fiind o metodă neinvazivă și eficientă de control a biofilmului dentar cariogen, care nu provoacă efecte secundare ce pot surveni în urma utilizării antisepticelor, este rațional de a fi aplicată la copiii care nu sunt capabili să igienizeze cavitatea orală (copiii cu dizabilități psihosomatice accentuate și severe) și cu activitate cariogenă sporită a bacteriilor din biofilmul dentar.

Metoda de TFDA cu aplicarea agenților de fotosensibilizare autohtoni, suplimentată cu administrarea probioticelor, a contribuit la 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.

5.5. Concluzii la capitolul 5

1. În studiul *in vitro*, pentru prima dată a fost efectuată TFDA cu utilizarea extractului din struguri în calitate de substanță de fotosensibilizare. Rezultatele obținute, 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, NTG=0 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 agentului de

fotosensibilizare 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.

2. Modelarea CD la animalele de laborator a avut un efect cariogen major, soldată cu afectarea a $93,33 \pm 4,55\%$ dintre șobolani 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 $< 80\%$.

4. În studiul experimental, efectuat pe animale de laborator, s-a demonstrat efectul cariopreventiv suficient al efectuării TFDA (IR $> 80\%$) și superior al efectuării TFDA simultan cu FPF (IR $> 85\%$), fapt care justifică oportunitatea implementării metodelor studiate în condiții clinice la persoanele cu risc carios mare sau extrem.

5. 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.

6. 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.

7. În urma studiului clinic s-a stabilit că 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: $6,133 \pm 0,079$ UFC/g, ($p < 0,001$) în lotul L₁ și $6,2 \pm 0,088 \log_{10}$ UFC/g, ($p < 0,001$) în lotul L₂, 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.

8. Rezultatele determinării activității antioxidante (AA, %) au pus în evidență activitatea antioxidantă/antiradicalică superioară a extractului din struguri (AA = $96,18 \pm 0,16\%$), în raport cu

albastrul de metilen ($AA=0,04\pm 0,02\%$), ambele substanțe utilizate în calitate de AF la efectuarea TFDA. 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.

7. 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

6.1. Argumentarea metodei complexe, personalizate de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități

Cercetările clinice efectuate de mai mulți autori demonstrează cu certitudine interdependența dintre starea sănătății întregului organism și sănătatea orală. Caria dentară face parte din afecțiunile complexe, provocate de manifestarea combinată a mai multor gene, factori infecțioși, de mediu și comportamente cu risc [11, 14, 16-21, 88, 89, 91, 123, 148, 210, 286]. Frecvența și intensitatea sporită a CD și complicațiilor acesteia, constatate la copiii cu dizabilități severe și leziuni degenerative ale SNC, necesită alocări de fonduri considerabile și eforturi sporite din partea specialiștilor pentru acordarea asistenței stomatologice. Prin urmare, prevenirea acestor afecțiuni ar trebui să fie o prioritate pentru stomatologia modernă atât din rațiuni medicale și individuale, cât și financiare.

Actualmente se modifică paradigma terapeutică în specialitate, esența căreia constă în „schimbarea focalizării de la tratamentul operativ/restaurativ spre controlul factorilor etiologici ai cariei“ dentare [19]. Adrian S., 2015, Munteanu A. și coaut., 2015, menționează că conform principiului, care guvernează sistemul de management al CD, strategiile aplicate trebuie să includă considerații legate de: riscul pacientului, statusul fiecărei leziuni, diagnosticul CD, alegerea opțiunilor terapeutice și monitorizarea. Opțiunile terapeutice includ mijloacele preventiv/terapeutice non-invazive care au ca obiectiv resetarea strategică a mediului ecologic oral: schimbarea climatului comunitar al biofilmului bacterian prin acțiuni mecanice, chimice și biologice, modificarea tiparului nutrițional, susținerea fenomenelor de remineralizare, aplicarea mijloacelor operativ/terapeutice micro-invazive, care urmăresc scăderea permeabilității smalțului cariat, sigilanții și infiltrarea leziunii carioase cu rășini și mijloace operativ/restaurative minim invazive [19, 21].

Analiza datelor din literatura de specialitate a arătat că în prezent se implementează diferite metode de prevenire a CD, aplicate local sau sistemic. Experiența clinică îndelungată a mai multor autori denotă că doar aplicarea locală sau sistemică a măsurilor profilactice nu este eficientă în prevenirea acestei afecțiuni la pacienții cu risc carios mare sau extrem [86, 98, 99, 123, 209, 213, 303].

Considerăm că pentru realizarea cu succes a măsurilor cariopreventive trebuie luat în considerare întregul complex de factori care ar putea influența eficiența lor la copiii cu dizabilități:

- activizarea procesului de glicoliză anaerobă pe fundalul sindromului hipoxic, majorarea concentrației de lactat în FO au o importanță deosebită în instituirea situației cariogene;
- tulburarea metabolismului Ca și Pi perturbază mineralizarea smalțului dentar și reduce rezistența lui la acțiunea factorilor cariogeni;

- particularitățile structurale ale smalțului dentar la nivel molecular și microscopic cauzate de dereglările de mineralizare a dinților: prezența zonelor cu un număr considerabil de pori și microfisuri, concentrația sporită a ionilor CO_3^{2-} în zona de tip B, majorarea ponderii componentei organice a smalțului în raport cu cea minerală și, respectiv, reducerea masei procentuale a P, Ca, Cl, Mg, Na și a conținutului de hidroxiapatită; majorarea concentrației carbonat-apatitei și creșterea semnificativă a componentelor organice [170, 235, 236, 276];

- dereglarea funcțiilor de masticație și deglutiție, tipul lent al căreia creează condiții favorabile pentru acumularea rapidă a biofilmului dentar cu capacitate cariogenă sporită;

- obiceiurile alimentare defectuoase: consumul alimentelor moi, aderente, bogate în hidrocarbonați ușor fermentabili, sau alimentația lichidă, pasată, care nu stimulează creșterea fluxului salivar;

- respirația orală care provoacă uscarea mucoaselor, suprafețelor dinților și reducerea filmului protector salivar;

- igiena orală defectuoasă și viteza ridicată de acumulare a plăcii bacteriene, abilitatea limitată sau incapacitatea de a efectua corect periajul dentar din lipsa de îndemânare, colaborare și percepere redusă;

- compoziția specifică a biofilmului dentar cu proprietăți cariogene sporite, manifestată prin majorarea considerabilă a ponderii *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, *Lactobacteriilor* și *Actinomicetelor*, precum și asocierile *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis*, concomitent cu reducerea ponderii *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis* [170];

- anomaliile dento-maxilare frecvente care favorizează acumularea depozitelor dentare;
- fluxul salivar redus, vâscozitatea mărită a salivei și autocurățarea deficitară a cavității orale;
- reducerea concentrației macroelementelor în salivă și diminuarea capacității de remineralizare a acesteia;

- reducerea protecției neimune și imune, antibacteriene și antiinflamatorii în serul sanguin (citokine, interleukine, imunoglobuline) și salivă (citokine, interleukine, imunoglobuline, amilaza, sIgA) [170, 270-272];

- impactul evoluției și manifestărilor clinice ale maladiilor psihosomatice și a medicației acestora;

- amânarea controlului stomatologic de către pacient și/sau îngrijitorii acestuia până la apariția cazurilor de urgență;

- abordarea clinică deosebit de dificilă din cauza dificultăților de cooperare, percepere, înțelegere și frica copilului cu deficiențe mintale față de tratamentul stomatologic [170].

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, țintite pe factorii determinanți și implicit pe fiecare grupă de risc cariogen, adaptate particularităților de comportament al copiilor cu maladii psihosomatice.

În acest context se consideră a fi oportună includerea în programul individual de măsuri preventive administrarea pe cale orală și aplicarea topică a preparatelor care exercită acțiuni polivalente, inclusiv antioxidantă și imunomodulatorie. Activarea factorilor de protecție duce la majorarea nivelului de imunoglobuline, creșterea activității funcționale a macrofagelor și a anticorpilor la agenții infecțioși. Prin urmare, prevenirea CD trebuie să includă un complex de măsuri care vor fi selectate individual, în baza factorilor de risc.

În ultimii ani un interes deosebit pentru cercetătorii din țara noastră prezintă substanțele care se conțin în struguri și din care se pot obține mai multe produse naturale bioactive non-toxice, non-poluante, cu efecte benefice polivalente. De exemplu, preparatele produse în țara noastră din extracte de semințe și pielea de struguri conțin cantități importante de polifenoli, inclusiv resveratrol (stilben), catechine, flavonoide, flavonoli și antociani [154-160]. Rezultatele unor studii emergente sugerează o varietate de potențiale mecanisme de acțiune prin care polifenolii pot preveni diferite manifestări patogenetice, cum ar fi inhibarea enzimelor bacteriene replicabile și stimularea monocitelor/macrofagelor pentru a produce citokine [162, 163, 293-299]. Extractele din struguri sunt surse bogate de antioxidanți naturali-polifenoli, care interacționează cu radicali liberi și îi neutralizează. Polifenolii sunt caracterizați prin două proprietăți de bază: formarea complexelor stabile cu proteinele, fiind antioxidanți cu durată mare de acțiune, și captarea radicalilor liberi timp de câteva zile [293, 297-299].

În studiul realizat de noi a fost efectuată prevenirea personalizată a CD în decurs de $5,3 \pm 0,12$ 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. Lotul de cercetare L_1 a fost constituit din 159 de copii care au beneficiat de echilibrarea alimentației, iar în cadrul măsurilor cariopreventive complexe de optimizarea tratamentului anticonvulsivant, administrarea alternativă a tratamentului antioxidant și preparatelor de Ca ușor digerabil combinat cu vitamina D_3 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 adăugător: terapia fotodinamică antimicrobiană (TFDA) suplimentată cu aportul local și general al tulpinilor de bacterii probiotice și fluorizarea profundă fotoactivată (FPF) a

smațului. Lotul martor (L_0) 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 fluorizarea profundă (FP) a smațului dentar.

6.2. Efectul metodei complexe, personalizate de prevenire a cariei dentare asupra metabolismului fosfocalcic la copiii cu maladii ale sistemului nervos central provocate sau asociate cu hipoxia cronică tisulară

În studiul nostru efectuat anterior am înregistrat creșterea concentrației produselor glicolizei anaerobe în serul sangvin și fluidul oral, și dereglarea echilibrului fosfocalcic care perturbază mineralizarea smațului dentar și reduce rezistența lui la acțiunea factorilor cariogeni la copiii cu maladii ale SNC provocate sau asociate cu hipoxia cronică tisulară. În cadrul prezentei cercetări s-a evaluat eficiența metodelor complexe de prevenire a CD.

Inițial, în serul sangvin al copiilor cu maladii severe ale SNC din cele 2 loturi s-a constatat creșterea semnificativă a nivelului de lactat ($2,06 \pm 0,032$ - $2,07 \pm 0,035$ mmol/l), ceea ce denotă tulburarea cronică a proceselor redox în organism (Tabelul A6.1). Modificări similare ale proceselor redox au fost depistate și în FO, fapt care atestă caracterul sistemic al tulburării proceselor bioenergetice și necesitatea unei corectări permanente a acestora pentru prevenirea CD. În urma administrării tratamentului preventiv complex, în serul sangvin al copiilor din lotul de cercetare L_1 s-a redus semnificativ concentrația produselor glicolizei anaerobe în raport cu nivelul inițial și cu cel estimat la copiii din lotul martor, L_0 (Figura 6.1).

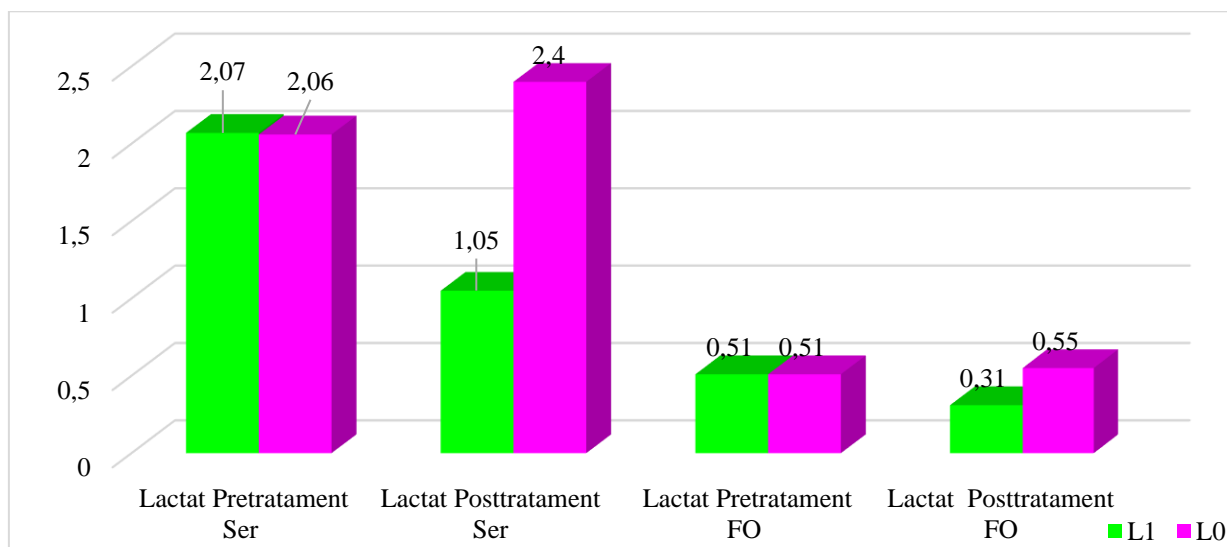


Fig. 6.1. Concentrația lactatului în serul sangvin și fluidul oral (FO) la copiii în funcție de metodele cariopreventive aplicate

Astfel, concentrația lactatului s-a redus de 1,97 ori în L_1 ($t=31,190$, $p<0,001$), spre deosebire de copiii din L_0 , care nu au beneficiat de tratamentul antioxidant, concentrația lactatului în serul

sangvin a crescut de 1,16 ori ($t=6,910$, $p<0,001$), constituind unul dintre factorii importanți de risc carios. Reducerea în FO a concentrației lactatului de 1,64 ori ($t=46,856$, $p<0,001$) s-a estimat la copiii care au beneficiat de administrarea tratamentului antioxidant și efectuarea TFDA (L_1). Acest rezultat este explicat atât prin efectul antioxidant al tratamentului preventiv efectuat, cât și prin reducerea considerabilă a numărului de microorganisme acidogene în urma efectuării TFDA.

La copiii din lotul martor, spre deosebire de cei din L_1 , indicatorii glicolizei anaerobe nu au avut nici o tendință de ameliorare, din contra, concentrația lactatului în FO a crescut de 1,05 ori ($t=6,358$, $p<0,001$), constituind în continuare unul dintre factorii importanți de risc carios (Tabelul A6.2).

Inițial, în serul sangvin al copiilor cu dizabilități s-a depistat activitatea crescută a lactat dehidrogenazei (LDH), fiind de $453,54 \pm 11,243$ U/L în L_1 și $445,31 \pm 13,081$ U/L în L_0 și depășind semnificativ norma ($120-300$ U/L la 2-14 ani și $135-225$ U/L la vârsta de 15 ani). Ca rezultat al administrării tratamentului antioxidant în cadrul măsurilor cariopreventive complexe și optimizării tratamentului anticonvulsivant, în serul sangvin al copiilor din lotul de cercetare s-a diminuat statistic semnificativ activitatea LDH în raport cu nivelul inițial ($273,10 \pm 12,063$ U/L, $t=12,763$, $p<0,001$), atingând valorile normale (Figura 6.2). La subiecții din L_0 , care nu au beneficiat de tratamentul antioxidant, activitatea LDH în serul sangvin a continuat să crească până la $613,22 \pm 20,449$ U/L ($t=9,121$, $p<0,001$).

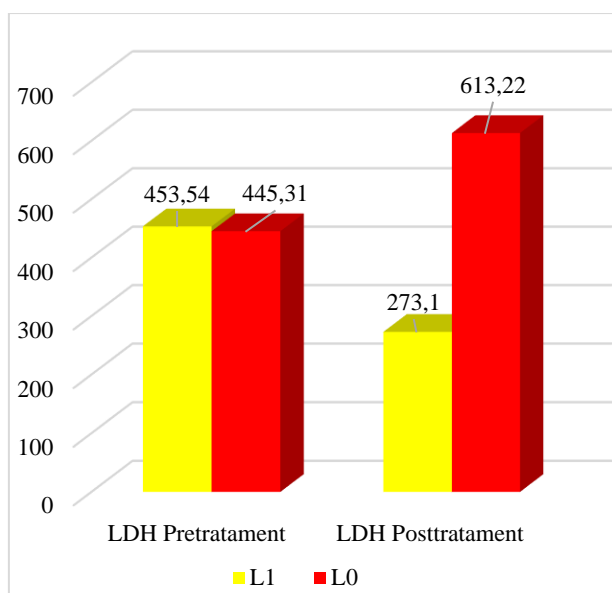


Fig. 6.2. Activitatea lactat dehidrogenazei (LDH) în serul sangvin la copii în funcție de metodele cariopreventive aplicate (U/L)

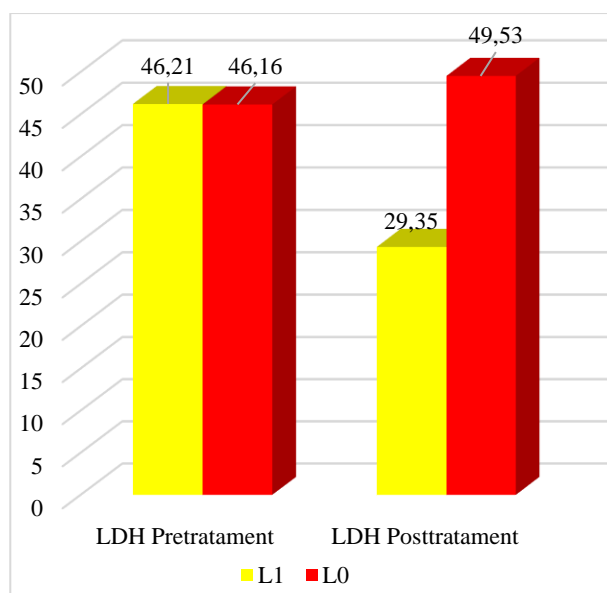


Fig. 6.3. Activitatea lactat dehidrogenazei (LDH) în fluidul oral la copii în funcție de metodele cariopreventive aplicate (U/L)

În urma efectuării măsurilor cariopreventive complexe, în FO al copiilor din L_1 s-a depistat reducerea statistic semnificativă, de 1,57 ori ($t=8,085$, $p<0,001$), a activității LDH în raport cu nivelul

inițial crescut al acesteia. Considerăm că reducerea semnificativă a activității LDH în FO la copiii din loturile de cercetare se datorează reducerii considerabile a numărului microorganismelor acidogene în urma efectuării TFDA. La copiii din lotul martor, spre deosebire de cei din lotul de cercetare, activitatea LDH în FO s-a modificat nesemnificativ ($t=1,995$, $p<0,05$), constituind în continuare unul dintre factorii importanți de risc carios (Figura 6.3).

În debutul studiului, la copiii cu dizabilități s-a stabilit tulburarea metabolismului fosfocalcic, confirmat de scăderea statistic semnificativă a concentrației Ca, vitaminei D₃ și creșterea nivelului hormonului paratiroidian (HPT) în serul sangvin comparativ cu semenii lor convențional sănătoși. În urma administrării tratamentului cariopreventiv complex în decurs de $5,3\pm 0,12$ ani, la copiii din lotul L₁ a crescut statistic semnificativ conținutul vitaminei D₃, cu $8,79$ ng/ml ($t=5,765$, $p<0,001$), simultan cu reducerea nivelului HPT cu $8,03$ pg/mL ($t=46,898$, $p<0,001$) (Tabelul A6.3, Figura 6.4).

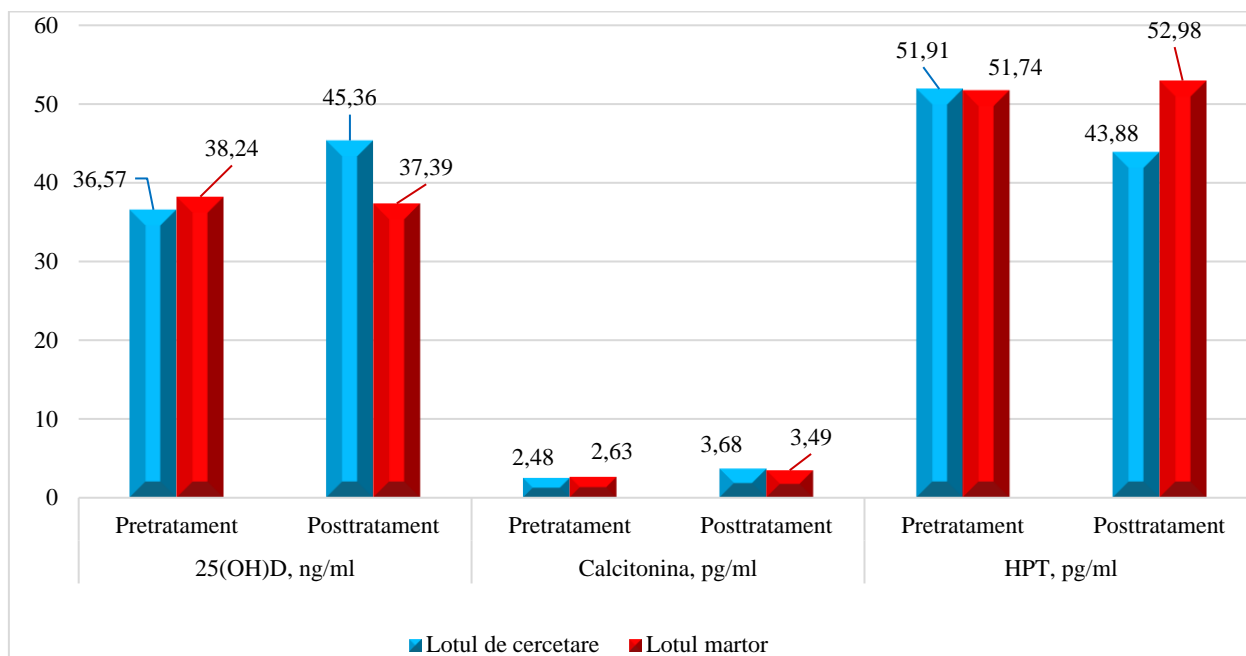


Fig. 6.4. Conținutul vitaminei D₃, calcitoninei și hormonului paratiroidian (HPT) în serul sangvin la copii în funcție de metodele cariopreventive aplicate

Spre deosebire de optimizarea concentrației serice a vitaminei D₃ și HPT estimate la copiii cu dizabilități care au beneficiat de tratamentul cariopreventiv complex, la copiii din lotul martor (L₀) conținutul vitaminei D₃ a scăzut cu $0,85$ pg/mL ($t=0,370$, $p>0,05$), iar a HPT a crescut cu $1,24$ pg/mL ($t=-2,138$, $p<0,05$). În urma administrării preparatelor de Ca ușor digerabil combinat cu vitamina D₃ în cadrul tratamentului cariopreventiv complex, în serul sangvin al copiilor cu dizabilități din lotul L₁ s-a normalizat nivelul calcitoninei (Tabelul A6.3). Astfel, includerea în tratamentul copiilor a Ca combinat cu vitamina D₃ a determinat creșterea statistic semnificativă a concentrației Ca și a vitaminei

D₃, precum și reducerea conținutului HPT în serul sangvin (până la concentrații fiziologice). Acest fapt a asigurat normalizarea concentrației serice a Ca și Pi.

Astfel, după efectuarea măsurilor cariopreventive, în serul sangvin al copiilor din lotul de cercetare s-a majorat statistic semnificativ nivelul Ca de 1,07 ori ($t=13,528$, $p<0,001$), spre deosebire de scăderea concentrației Ca, de 1,06 ori ($t=4,140$, $p<0,001$), la copiii din lotul martor (L₀), diferențele între loturi fiind semnificative ($t=7,224$, $p<0,001$). La copiii din lotul L₁ concentrația Pi nu s-a modificat semnificativ ($t=0,170$, $p>0,05$), spre deosebire de creșterea neproportională, de 1,25 ori ($t=-4,140$, $p<0,001$) la copiii din lotul martor (L₀) (Figura 6.5).

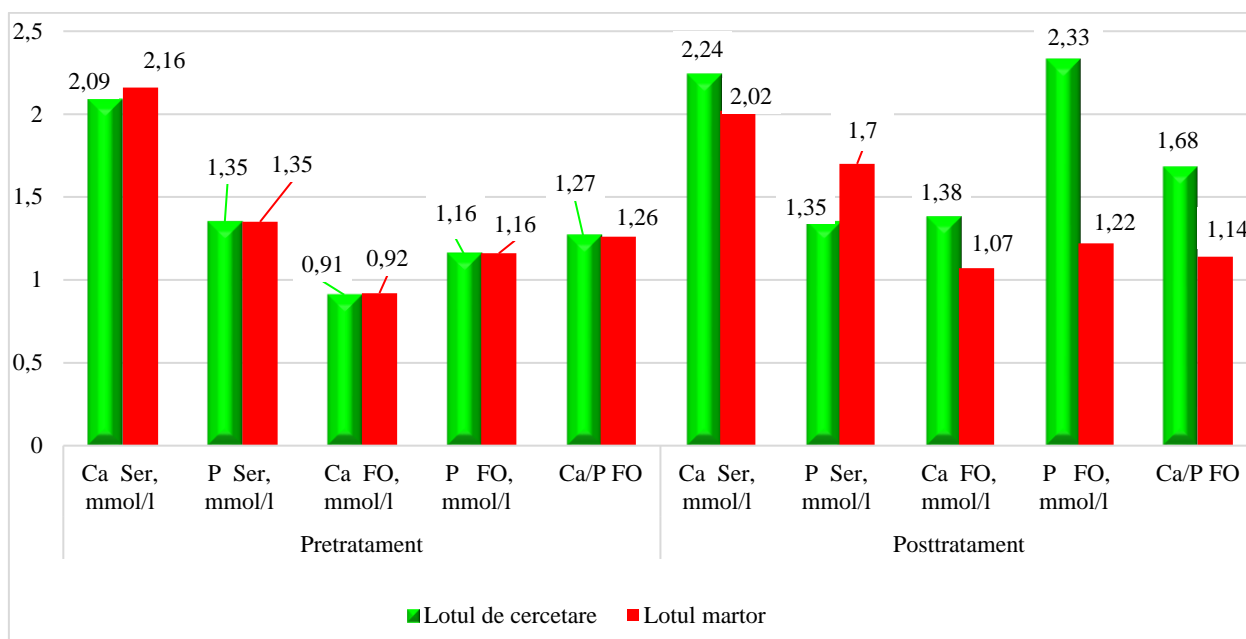


Fig. 6.5. Concentrația calciului total (Ca) și a fosfaților (Pi) în serul sangvin și fluidul oral la copii în funcție de metodele cariopreventive aplicate

În FO al copiilor cu dizabilități multiple, în debutul studiului s-a depistat scăderea semnificativă a concentrației Ca legat proteic și a Pi anorganici (Tabelul A6.4), factori importanți de risc carios, și reducerea semnificativă a raportului Ca/Pi în FO mai mică de 1:1,52 (1:1,27 în L₁ și 1:1,26 în L₀) care, conform opiniei expuse de Леонтьев В.К., 2010, este un factor de prognostic nefavorabil al evoluției CD, întrucât procesele de remineralizare se produc la un nivel insuficient [258].

După implementarea măsurilor cariopreventive complexe, în FO s-a estimat creșterea nivelului Ca, de 1,51 ori ($t=56,779$, $p<0,001$), simultan cu majorarea, de 2,0 ori, a concentrației Pi anorganici, spre deosebire de creșterea doar de 1,16 ori ($t=-6,574$, $p<0,001$) a nivelului Ca și de 1,05 ori ($p<0,05$) a Pi la copiii din lotul martor (L₀). În urma efectuării măsurilor cariopreventive complexe, la copiii din lotul de cercetare relația Ca/Pi s-a majorat statistic semnificativ, fiind de 1:1,68, spre deosebire de scăderea acesteia, 1:1,14 ($p>0,05$), la copiii din lotul martor. Astfel, creșterea semnificativă a raportului

Ca/Pi la copiii care au beneficiat de tratamentul cariopreventiv complex denotă intensificarea proceselor de remineralizare la nivelul smalțului dentar, fiind redus riscul carios (estimat cu aplicarea cariogramei) până la $59,71 \pm 1,90\%$, $p < 0,001$.

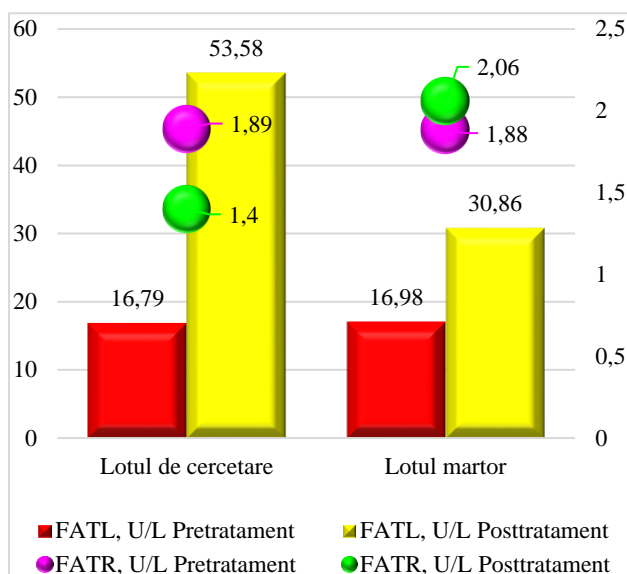


Fig. 6.6. Activitatea fosfatazei alcaline (FATL) și fosfatazei acide (FATR) în serul sanguin la copii în funcție de măsurile preventive aplicate

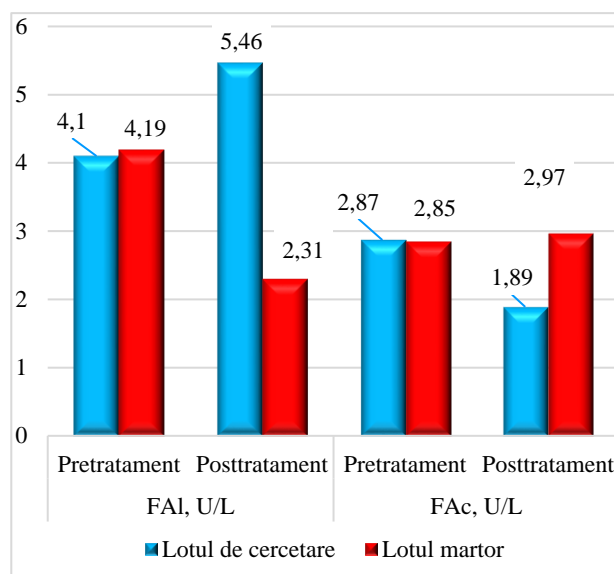


Fig. 6.7. Activitatea fosfatazei alcaline (FATL) și fosfatazei acide (FATR) în fluidul oral la copii în funcție de măsurile preventive aplicate

În debutul studiului, în serul sanguin și FO al copiilor cu patologie neuropsihică s-a depistat creșterea semnificativă a activității fosfatazei acide termorezistente (FATR) simultan cu reducerea considerabilă a activității fosfatazei alcaline termolabile (FATL) comparativ cu subiecții convențional sănătoși (Tabelul A 6.5, A6.6). După implementarea măsurilor cariopreventive complexe în serul sanguin s-au estimat creșterea semnificativă, de 3,19 ori a activității FATL care s-a produs simultan cu reducerea, de 1,35 ori a activității FATR. (Figura 6.6). Modificări similare s-au produs în FO (Figura 6.7). Astfel, activitatea FATL a crescut de 1,33 ori ($t=10,606$, $p < 0,001$, $p < 0,001$) simultan cu scăderea activității FATR de 1,51 ori ($t=31,411$, $p < 0,001$) în raport cu nivelul initial. Spre deosebire de lotul de cercetare, la copiii din lotul martor, după o perioadă de 5 ani, în serul sanguin s-a estimat activitatea insuficientă a FATL concomitent cu creșterea activității FATR. În FO continuă creșterea activității FATR atingând $2,97 \pm 0,032$ U/L, $t=4,013$, $p < 0,001$ și fiind corelată cu scăderea pH-ului biofilmului microbial până la nivelul critic ($5,5 \pm 0,062$, $t=10,864$, $p < 0,00112,00$, $p < 0,001$), fapt care indică la sporirea riscului de demineralizare a smalțului dentar și apariție a cariei dentare. Situația cariogenă este agravată de scăderea activității FATL până la $2,31 \pm 0,028$ U/L, $t=13,125$, $p < 0,001$, ceea ce denotă epuizarea mecanismelor de compensare-adaptare pentru menținerea metabolismul calciului și fosfatului

în cavitatea orală, la copiii cu patologie neuropsihică efortul organismului de refacere a țesutului distrus fiind redus față de cel distructiv al osteoclastelor.

Rezultatele studiului efectuat atestă că la copiii, care au beneficiat de aplicarea metodelor cariopreventive personalizate, complexe care au inclus administrarea tratamentului antioxidant, optimizarea TACV și măsuri de control al biofilmului dentar cariogen ș.a., s-au redus semnificativ indicatorii glicolizei anaerobe în serul sangvin și FO până la valori normale. Incluziunea Ca combinat cu vitamina D₃ în tratamentul complex al copiilor cu dizabilități a determinat echilibrarea markerilor metabolismului fosfocalcic în serul sangvin și FO, fapt care confirmă efectul benefic al tratamentului administrat.

Așadar, doar o abordare integrată, complexă, cu utilizarea mijloacelor care influențează metabolismul fosfocalcic, va permite optimizarea măsurilor de prevenire a CD la copii, ceea ce va contribui la îmbunătățirea calității vieții acestora și va asigura reducerea cheltuielilor pentru tratamentul stomatologic. Faptul că la copiii din lotul martor, indicatorii glicolizei anaerobe și ai metabolismului fosfocalcic în serul sangvin și FO pe durata perioadei de observație nu au prezentat o tendință de ameliorare, ci din contra, s-au înrăutățit, indică la necesitatea aplicării măsurilor complexe de tratament și de prevenire a CD la copiii cu patologie congenitală și/sau cronică severă a SNC.

6.3. Aprecierea efectului îngrijirilor cariopreventive personalizate și complexe asupra factorilor imunologici

Conform opiniei mai multor autori, în apariția și evoluția CD sunt implicate mecanismele care induc dezechilibrul factorilor imunității locale a cavității orale, pe fundalul reducerii rezistenței imunobiologice a organismului ca urmare a bolilor suportate și asociate, influenței factorilor nefavorabili ai mediului ambiant, stării psiho-emoționale a individului ș.a. În studiile noastre, la copiii cu maladii severe ale SNC s-a depistat tulburarea sistemului imunitar, manifestată prin reducerea semnificativă a concentrației imunoglobulinelor sIgA, IgA, IgG în FO și a IgA, IgG, IgM serice, agravată de majorarea statistic semnificativă a nivelului de citokine proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6). Considerăm că tulburarea sistemului imunitar constituie unul dintre factorii importanți de risc carios și un indicator nefavorabil, de evoluție rampantă a CD, cu risc de a reduce eficiența măsurilor preventive la copiii cu dizabilități, de care trebuie să se țină cont la planificarea măsurilor cariopreventive complexe și personalizate. În acest context, am considerat oportună includerea în programul individual de măsuri cariopreventive complexe administrarea preparatelor cu efect imunomodulator.

Un interes deosebit pentru cercetători prezintă substanțele care se conțin în struguri, din care se pot obține mai multe produse naturale bioactive, non-toxice, non-poluante, cu efecte benefice

polivalente, produse din extracte din semințe și pielită de struguri, care conțin cantități importante de polifenoli, inclusiv resveratrol (stilben), flavonoide, flavonoli, catechine și antociani [159-163, 293-299]. În această ordine de idei, scopul prezentei cercetări a fost de a evalua eficiența metodelor complexe de prevenire a CD, care au inclus optimizarea tratamentului TACV, aportul oral al preparatelor care conțin cantități importante de polifenoli, produse din extracte din semințe și pielită de struguri ș.a., asupra factorilor imunologici.

Studiul a inclus 318 de copii cu dizabilități repartizați în 2 loturi identice (Tabelul 2.7). Cercetărilor clinico-imunologice au fost supuși câte 66 de copii selectați aleatoriu din ambele loturi. S-a determinat concentrația imunoglobulinelor în FO (sIgA, IgA, IgG, IgM) și serul sangvin (IgA, IgG, IgM) la 66 de subiecți, iar a citokinelor TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-4 și IL-10 în FO și serul sangvin prin metoda de analiză imunoenzimatică (pe suport solid) – la 53 de subiecți. Cercetările s-au efectuat până și după aplicarea măsurilor cariopreventive în ambele loturi de copii.

Conform datelor analizei imunologice, până la aplicarea măsurilor cariopreventive nu s-au depistat diferențe statistice semnificative ($p > 0,05$) ale nivelului imunoglobulinelor și citokinelor în FO și serul sangvin în ambele loturi de copii (Tabelele A6.7 - A6.10). După efectuarea măsurilor cariopreventive complexe în decurs de $5,3 \pm 0,12$ ani, cele mai esențiale modificări ale nivelului imunoglobulinelor și citokinelor în FO și serul sangvin s-au depistat la copiii din lotul de cercetare din toate grupurile de vârstă.

La etapele inițiale ale studiului (Tabelul A4.7), cele mai scăzute valori ale sIgA în FO au fost estimate la copiii cu sindromul Down, PCI asociate cu RM și la cei supuși tratamentului anticonvulsivant complex (TACV), fiind corelate cu gradul de intensitate al CD, starea de igienă orală și numărul *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar (Tabelul A4.8). La majoritatea copiilor din lotul L₁ posttratament s-a observat o creștere semnificativă, cu $76,45 \mu\text{g/ml}$, $t=16,439$, $p < 0,001$, a nivelului inițial scăzut al sIgA în FO, fiind normalizată concentrația sIgA atât la subiecții cu sindromul Down, PCI, cât și la cei supuși TACV, spre deosebire de creșterea nesemnificativă, doar cu $3,91 \mu\text{g/ml}$, $t=1,095$, $p > 0,05$, a sIgA în lotul martor.

Astfel, creșterea nivelului sIgA în FO la copiii din toate grupurile de vârstă din lotul de cercetare s-a produs în urma aportului oral al preparatului care conține cantități importante de polifenoli cu efecte benefice polivalente, inclusiv imunomodulatoare. Efectuarea TFDA, combinată cu utilizarea probioticelor care anihilează și previne colonizarea smalțului dentar cu *Streptococcus mutans* prin modificarea selectivă a compoziției peliculei dobândite. Creșterea nivelului sIgA în FO, care a redus semnificativ riscul carios la copiii din lotul L₁, se explică prin efectul imunomodulator al extractului antocianic, utilizat în calitate de agent de fotosensibilizare în TFDA. Nivelul optim de sinteză a sIgA

este una dintre condițiile rezistenței suficiente a organismului la infecții, dar și la acțiunea factorilor cariogeni. Prin urmare, creșterea concentrației sIgA în FO, obținută la diferite etape ale aplicării programului complex de prevenire a CD la copiii cu dizabilități, este un argument incontestabil pentru recomandarea implementării acestei metode la copiii cu dizabilități și copiii convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem.

La etapa inițială a studiului, nivelurile imunoglobulinelor IgA, IgG și IgM în FO la copiii cu dizabilități (Tabelul A4.7) au fost similare în cele 2 loturi, fiind corelate cu gradul de intensitate a CD, starea de igienă orală și numărul de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar. Pe fundalul efectuării măsurilor cariopreventive complexe, care au inclus efectuarea TFDA, FPF și administrarea preparatului imunomodulator care conține extract din semințe de struguri, la copiii cu maladii severe ale SNC în FO a fost remarcată modificarea conținutului imunoglobulinelor în raport cu nivelul inițial: concentrația IgA s-a majorat cu 70,37 mg/dl, $t=32,763$, $p<0,001$, IgG – cu 2,95 mg/dl, $t=77,841$, $p<0,001$, iar IgM – cu 0,36 mg/dl, $t=350,664$, $p<0,001$, diferențele fiind semnificative ($p<0,001$) în raport cu lotul martor (L_0). În lotul martor modificările concentrației imunoglobulinelor în FO au fost minime, fiind constatată insuficiența factorilor de protecție a cavității orale.

Datele obținute în studiile noastre anterioare indică la copiii cu deficiențe mintale o insuficiență a concentrației IgA, IgG și IgM serice, în special la subiecții cu crize epileptice frecvente și în urma administrării TACV. Acest fapt a fost considerat un indicator nefavorabil, de evoluție ulterioară agresivă a CD, cauzat de tulburarea răspunsului imunitar și a fost luat în evidență la planificarea măsurilor cariopreventive. În debutul studiului, nivelurile IgA, IgG și IgM serice au fost insuficiente la copiii cu maladii severe ale SNC din ambele loturi (Tabelele A4.7 și A4.8). Drept rezultat al efectuării măsurilor complexe de prevenire a cariei dentare, inclusiv a aportului oral al preparatului cu efecte antioxidante și imunomodulatoare, a fost observată normalizarea concentrației imunoglobulinelor serice la copiii din lotul de cercetare în raport cu nivelul inițial, precum și cu nivelul estimat la subiecții din lotul martor posttratament (Tabelul A6.7).

La finele studiului, în lotul L_1 a fost înregistrată cea mai mare creștere a nivelului IgA, IgG și IgM serice în raport cu cel inițial ($p<0,001$) și cu L_0 posttratament preventiv ($p<0,01$), la majoritatea copiilor, inclusiv și la subiecții cu crize epileptice și cei supuși tratamentului anticonvulsivant. Pe durata cercetării, la copiii din lotul martor nu s-au înregistrat diferențe statistice semnificative în dinamica concentrației imunoglobulinelor IgA, IgG și IgM în serul sangvin comparativ cu nivelul inițial (Tabelul A6.8).

Una dintre cele mai exacte metode de studiu a evoluției afecțiunilor inflamatorii și de predicție a riscului carios este evaluarea profilului citokinic. Majoritatea citokinelor pro- și antiinflamatorii (IL-1,

IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , IFN γ ș.a.) sunt prezente nu doar în sângele periferic, dar și în salivă [136-138]. În debutul acestui studiu, la copiii cu maladii severe ale SNC a fost depistată tulburarea profilului citokinic în FO și serul sangvin, caracterizată de majorarea statistic semnificativă a nivelului de citokine proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6). Tulburarea semnificativă a profilului citokinic a fost înregistrată la copiii cu dizabilități și care necesitau asanarea cavității orale, dar și la cei carioimuni, manifestată prin supraproducția IL-1 β , TNF α și IL-6. Cele mai crescute valori ale citokinelor proinflamatorii în serul sangvin și FO au fost estimate la copiii cu epilepsie și dizabilități multiple asociate cu sindromul convulsiv, inclusiv PCI, copiii născuți prematur și/sau cu hipoxie perinatală.

După efectuarea măsurilor cariopreventive complexe, conținutul citokinelor proinflamatorii s-a redus semnificativ în loturile de cercetare, comparativ cu nivelul inițial ($p < 0,001$) și posttratament estimat în lotul martor (L_0 $p < 0,001$). Astfel, la copiii cu dizabilități intelectuale, până la efectuarea măsurilor de prevenire a CD valorile citokinei proinflamatorii TNF- α au fost de 5,16 - 5,7 ori mai ridicate comparativ cu cele estimate la subiecții convențional sănătoși, fiind stabilită relația directă medie între concentrația TNF- α ($\rho = 0,61$, $p < 0,001$) în fluidul oral și indicele COA, relația inversă între concentrația TNF- α în FO și gradul de mineralizare a fluidului oral, numărul tulpinilor de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar, șansele de evitare a apariției cariilor noi (Figurile A4.4 - A4.9). În lotul L_1 , ca rezultat al tratamentului cariopreventiv aplicat 5,3 \pm 0,12 ani, s-a observat scăderea semnificativă a titrului TNF- α , de 4,56 ori ($t = 57,762$, $p < 0,001$), comparativ cu nivelul inițial, spre deosebire de copiii din lotul martor, la majoritatea nivelul TNF- α în FO rămânând ridicat. Concentrația citokinei proinflamatorii IL-1 β în FO s-a redus semnificativ în lotul L_1 , atingând valori comparabile cu cele depistate la copiii sănătoși (Tabelul A6.9). Aceași evoluție a fost depistată și la estimarea concentrației citokinei IL-6 care, pe lângă acțiunile proinflamatorii, mediază și o serie de efecte antiinflamatorii, iar la nivelul țesutului osos stimulează formarea osteoclastelor.

Scăderea nivelului citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6) în FO s-a produs grație efectuării TFDA și reducerii numărului *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar, tratamentului CD și complicațiilor acesteia, administrării tratamentului imunomodulator și antioxidant. Totodată, conținutul ridicat al TNF- α menținut în lotul L_0 indică eficiența mai redusă a tratamentului cariopreventiv efectuat în decurs de 5,3 \pm 0,12 ani la copiii din lotul martor.

În debutul studiului, la copiii cu maladii severe ale SNC s-a depistat nivelul statistic semnificativ mai mare al citokinelor antiinflamatorii (IL-4 și IL-10) în FO, însă, spre deosebire de subiecții sănătoși, producerea acestora nu a fost proporțională cu creșterea concentrației citokinelor proinflamatorii. Scăderea titrului citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6) în FO în urma

tratamentului cariopreventiv complex a fost urmată de reducerea nivelului concentrației celor antiinflamatorii IL-4 și IL-10 (Tabelul A6.9).

În serul sangvin la copiii cu dizabilități s-a depistat tulburarea profilului citokinic manifestată prin supraproducția celor proinflamatorii IL-1 β , TNF α și IL-6 (Tabelul A6.10) care pot avea un rol important în evoluția rampantă a CD sau instalarea gradului intens de activitate carioasă. După tratamentul cariopreventiv complex și asanarea cavității orale a scăzut statistic semnificativ nivelul citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IL-1 β și IL-6) comparativ cu cel inițial, dar și cu lotul martor grație reducerii numărului tulpinilor de *Streptococcus mutans* în biofilmul dentar, tratamentului CD și complicațiilor acesteia, efectului imunomodulator al tratamentului administrat. Astfel, la copiii din L₁ s-a produs scăderea semnificativă a conținutului TNF- α , de 2,33 ori, ($t=122,995$, $p<0,001$), iar în lotul martor L₀ doar de 1,41 ori, $t=163,024$, $p<0,001$ în raport cu nivelul inițial, fiind semnificative diferențele și între titrul TNF- α posttratament în L₁ ($p<0,001$) și L₀. O evoluție asemănătoare a avut loc și în L₁ în raport cu nivelul inițial și lotul martor, depistată la estimarea concentrației citokinelor IL-1 β și IL-6. Drept rezultat al scăderii titrului TNF- α , IL-1 β și IL-6 și medicației imunomodulatorii, la copiii din lotul de cercetare L₁ s-au optimizat valorile citokinelor antiinflamatorii IL-4 și IL-10 în serul sangvin, în raport cu nivelul inițial ($p<0,001$) și comparativ cu lotul martor L₀ ($p<0,001$).

Pe durata tratamentului cariopreventiv complex, cu aplicarea metodelor locale de prevenție și administrarea unui preparat cu efecte benefice polivalente, inclusiv antioxidante și imunomodulatoare, nu au fost înregistrate reacții adverse sau complicații. Pe baza datelor obținute putem concluziona că la copiii din lotul de cercetare s-au majorat capacitățile răspunsului imunitar la nivel local și de sistem. Rezultatele cercetării noastre sunt în acord cu cele obținute de Banc R., 2016, care în urma realizării unui studiu experimental, a concluzionat că polifenolii naturali modulează apărarea imunitară specifică și nespecifică [298].

Astfel, drept rezultat al implementării măsurilor complexe de prevenire a CD la copiii cu dizabilități în FO s-a majorat semnificativ nivelul sIgA și s-a optimizat concentrația imunoglobulinelor (IgA, IgG, IgM), precum și s-a echilibrat nivelul de imunoglobuline 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 celor antiinflamatorii (IL-4 și IL-10). Echilibrarea factorilor sistemului imunitar, una dintre condițiile rezistenței la acțiunea factorilor cariogeni, a fost relevată după aplicarea TFDA suplimentată cu aportul de probiotice și combinată cu FPF, care s-au dovedit a fi eficiente, inclusiv la subiecții cu sindromul Down, PCI, crize epileptice și supuși TACV și cu risc carios extrem, comparativ cu lotul martor și alte măsuri preventive utilizate în studiile noastre

anterioare, argument incontestabil pentru recomandarea implementării acestor metode la copiii cu dizabilități și cei convențional sănătoși cu risc carios mare sau extrem.

Așadar, rezultatele studiilor noastre sugerează potențialele mecanisme de acțiune prin care preparatele imunomodulatoare administrate în cadrul tratamentului cariopreventiv complex reduc semnificativ riscul carios, cum ar fi inhibarea enzimelor bacteriene replicabile și stimularea monocitelor/macrofagelor pentru a produce citokine și sIgA în FO având drept rezultat activarea factorilor de protecție imunologică.

6.4. Particularitățile instruirii igienice a copiilor cu diferite categorii de dizabilități

Numeroase relatări ale cercetătorilor în domeniu au pus în evidență starea defectuoasă a igienei orale la copiii cu dizabilități și necesitatea dezvoltării competențelor durabile de îngrijire igienică a cavității orale [36, 151, 171, 182, 213, 303], care la persoanele cu inteligență redusă este un proces complex și necesită eforturi educaționale și utilizarea metodelor psiho-pedagogice speciale [36, 37, 49, 57, 58, 98, 99, 149, 150].

Pentru a stabili oportunitățile de ameliorare a stării de igienă orală la copiii cu diferite categorii de dizabilități a fost realizat un studiu pe un eșantion de 1272 de copii, dintre care 636 cu maladii severe ale SNC (L_1) și 636 convențional sănătoși (L_0). Subiecții din ambele loturi au beneficiat de educație sanitară, instruirea tehnicii corecte de periaj dentar și ședințe de periaj dentar ghidat și susținut. În procesul de instruire igienică a copiilor s-a luat în considerare nivelul de dezvoltare intelectuală (coeficientul de inteligență, IQ), performanțele motorii, deficiențele vizuale și auditive, precum și particularitățile lor comportamentale după Frankl V.E. și coaut., 2006. Tiparele comportamentale și gradele de cooperare ale copiilor în procesul de însușire și realizare a periajului dentar au fost prezentate în lucrările noastre anterioare [170].

Eficiența programului de igienizare a cavității orale s-a apreciat prin estimarea indicelui de igienă orală (OHI, Green J.C., Vermilion J.K., 1960). În debutul studiului, la majoritatea copiilor cu maladii psihosomatice s-a stabilit starea igienei orale, care s-a dovedit a fi nesatisfăcătoare la $67,45 \pm 1,86\%$ și defectuoasă la $16,66 \pm 1,48\%$, valoarea medie a indicelui OHI variind de la $2,074 \pm 0,046$ până la $2,123 \pm 0,047$, depășind de 2,41 ori ($t=55,4545$, $p<0,001$) valoarea acestui indice estimat la copiii convențional sănătoși (L_0 OHI= $0,87 \pm 0,02$). După implementarea timp de $5,3 \pm 0,12$ ani a programelor personalizate de igienizare a cavității orale pentru copii, realizate de părinți sau persoanele care îi îngrijesc (inclusiv personalul medical din instituțiile rezidențiale), s-a înregistrat ameliorarea stării de igienă orală doar la $20,12 \pm 1,59\%$ dintre copiii cu dizabilități intelectuale și multiple, spre deosebire de $90,57 \pm 1,16\%$ dintre cei cu dezvoltare intelectuală normală, valoarea

indicelui OHI în L₁ (1,588±0,042) fiind de 2,36 ori mai mare în raport cu L₀ (0,68, p<0,001) (Figura 6.8, Tabelul A6.11).

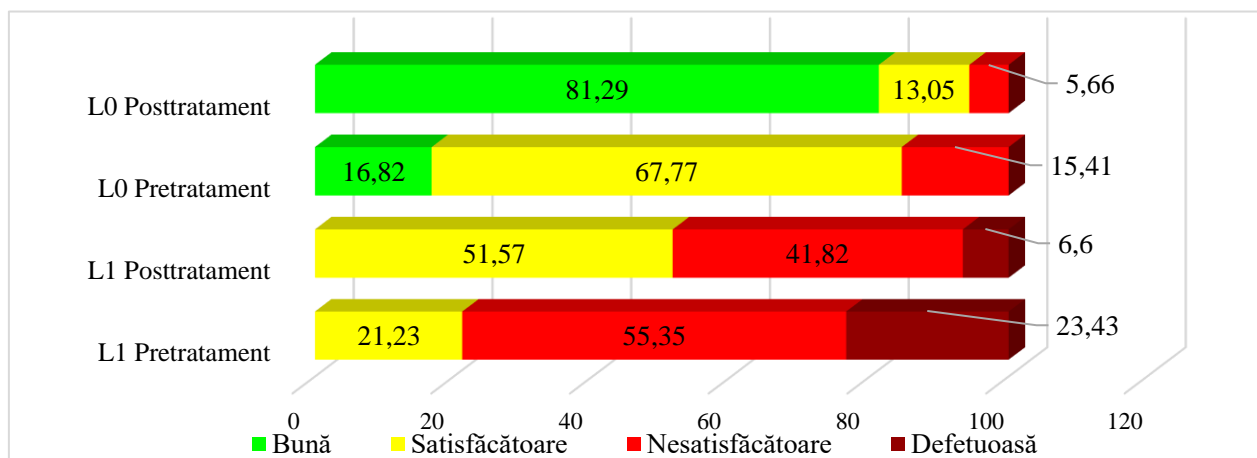


Fig. 6.8. Starea igienei orale până și după implementarea programului de igienizare a cavității orale la copii (%)

În urma implementării programului de igienizare a cavității orale la copiii cu dezvoltare intelectuală normală, ponderea subiecților cu starea bună a igienei orale a crescut cu 64,47±1,9%. Simultan a fost observată scăderea ponderii copiilor cu igiena orală satisfăcătoare cu 54,72±1,97%, iar a celor cu igiena orală nesatisfăcătoare cu 9,75±1,77%. La copiii cu retardare mintală, eficiența programelor de igienizare a cavității orale a fost mai redusă, fiind în relație inversă cu gradul de dezvoltare intelectuală. Totodată, ponderea copiilor cu starea bună a igienei orale a crescut cu 30,34±1,82%, simultan cu scăderea cu 13,53±1,36% a ponderii copiilor cu igiena orală nesatisfăcătoare și cu 16,83±1,48% a celor cu igienă orală defectuoasă.

În debutul programului de igienizare a cavității orale, 52,67±1,98% dintre copiii cu dizabilități nu erau capabili să realizeze periajul dentar (42,61±1,96% dintre subiecți cu deficiențe severe și 10,06±1,92% dintre cei de vârstă antepreșcolară). Din numărul total de copii cu dizabilități capabili să realizeze periajul dentar doar 5,65±0,92% executau o tehnică relativ corectă de periaj dentar, efectuând mișcări rotative și combinate de periere. Majoritatea copiilor (94,35±0,92%) aplicau o tehnică incorectă de periaj dentar, efectuând mișcări orizontale, deseori depunând o presiune excesivă, traumatizând astfel papilele interdentare și gingia marginală. În urma instruirii igienice, 10±1,19% dintre copiii cu dizabilități au însușit corect tehnica de periaj dentar, aceștia din urmă având retard mintal ușor sau moderat; dizabilități motorii, senzoriale sau asociate de severitate ușoară și accentuate. Numărul copiilor, care realizează periajul dentar cu o tehnică relativ corectă, a crescut cu 12,41±1,31%. Deși numărul copiilor, care cooperează în procesul de realizare a igienei orale, s-a majorat cu 12,78±1,32%, ei nu erau capabili să memoreze și să efectueze mișcările de periere (copii cu retardare mintală severă și profundă, dizabilități motorii severe). Spre deosebire de copiii cu dizabilități,

majoritatea celor sănătoși ($76,26 \pm 1,69\%$) au însușit tehnica corectă de periaj dentar. Astfel, numărul copiilor, care efectuau periajul dentar relativ corect, s-a redus cu $15,21 \pm 1,42\%$, iar al celor care realizau periajul dentar incorect – cu $61,05 \pm 1,93\%$ (Figura A6.1).

Copiii cu dezvoltare intelectuală normală erau capabili să repete, să efectueze și să memoreze mișcările de periaj dentar după tehnica Fones (la vârstele de 4-6 ani) și tehnica standard (la vârsta școlară) în urma efectuării ședințelor de periaj dentar cu o frecvență de 2 - 4 ședințe pe an. Numărul ședințelor repetate a fost în funcție de nivelul inițial de cunoștințe igienice, tiparul comportamental și mediul sanogenic în care se dezvoltă copilul. Astfel, copiii proveniți dintr-un mediu sanogenic favorabil (familiar sau în instituții rezidențiale) au însușit rapid și corect tehnicile de periaj dentar. Copiii dintr-un mediu familial nefavorabil, cu carențe educativ-igienice pregnante, cu tipar comportamental total sau parțial necooperant și frică de medicul stomatolog, care nu au fost asigurați de părinți cu obiecte și remedii de periaj dentar și nu au fost încurajați de către aceștia să respecte igiena orală, continuau să efectueze periajul dentar neregulat (de câteva ori pe săptămână) și cu o tehnică incorectă.

Rezultatele studiului au arătat că eficiența programului de instruire igienică a copiilor cu dizabilități era influențată de nivelul de dezvoltare intelectuală, tiparul comportamental și abilitățile motorii. În procesul de instruire igienică a copiilor cu tulburări cognitive s-a stabilit dereglarea proceselor de acumulare, prelucrare și analiză a informației, un contact emoțional rigid și instabil, probleme de comunicare și limbaj, capacitate redusă de orientare în timp și spațiu, activitatea de joc neadekvată vârstei etc. Astfel, copiii cu retard mintal ușor, cu un coeficient de inteligență (IQ) cuprins între 50 și 70, sunt capabili să înțeleagă parțial informația expusă simplu și mișcările de periaj demonstrate pe mulaje, repetă cu ușurință mișcările circulare de periere, dar memorează doar circa 50-40% din informația expusă. Copiii întâmpină frecvent greutăți de coordonare, finețe și eficiență prin scurtarea timpului de periaj și tehnică incorectă – dacă nu sunt ajutați, încurajați și susținuți în realizarea periajului dentar, abilitățile obținute se pierd. Tiparul comportamental în procesul de însușire și realizare a periajului dentar la copiii cu retard mintal ușor este parțial cooperant (F3).

Copiii cu retard mintal moderat, cu un coeficient de inteligență (IQ) cuprins între 35 și 50, percep anevoios și memorează doar 40-20% din informația oferită. Tiparele comportamentale în procesul de însușire și realizare a periajului dentar sunt parțial cooperante (F3) și parțial necooperante (F2). Mișcările de periaj demonstrate sunt realizate incorect. Pentru realizarea periajului dentar acești copii au nevoie de susținerea și ajutorul persoanelor care-i îngrijesc.

Copiii cu retardare mintală severă, cu un coeficient de inteligență (IQ) cuprins între 20 și 35, întâmpină mari dificultăți în înțelegerea și executarea mișcărilor de periaj. Tiparul comportamental în

procesul de însușire și realizare a periajului dentar la astfel de copii este parțial necooperant (F2) și total necooperant (F1). Copiii cu retardare mintală profundă au coeficientul de inteligență (IQ) mai mic de 20 și nu sunt capabili să țină periuța de dinți în mâini, cu atât mai mult să efectueze mișcări de periere. Tiparul comportamental în procesul de însușire și realizare a periajului dentar la acești copii este total necooperant (F1). Astfel, în urma acestui studiu s-a stabilit o relație directă între nivelul de dezvoltare intelectuală a copiilor și gradul de însușire a tehnicii de periaj dentar.

În urma implementării programului de igienizare a cavității orale s-a modificat atitudinea copiilor față de tratamentul stomatologic: numărul copiilor cu atitudine pozitivă s-a majorat cu $30,92 \pm 1,83\%$. Numărul copiilor cu o frică ușoară față de tratamentul dentar a scăzut cu $32,83 \pm 1,86\%$, iar a subiecților care refuzau tratamentul la stomatolog cu $24,95 \pm 1,72\%$.

Copiii cu tipar comportamental F1-F3 după Frankl V.E. și coaut., 2006, necesită aplicarea metodelor educaționale personalizate adecvate vârstei și particularităților psihoemoționale, metode de motivare, încurajare și ghidare în realizarea tehnicii corecte de periaj dentar. Pentru deprinderea tehnicii corecte de periaj dentar, copiii cu retardare mintală au nevoie de 6-10 ședințe de periaj dentar ghidat. Copiii cu grad ușor și moderat de retardare mintală necesită ajutorul persoanelor care-i îngrijesc în igienizarea cavității orale, iar cei cu dizabilități intelectuale accentuate și severe igienizarea cavității orale de către aceștia [170].

Considerăm că la elaborarea programului de instruire igienică personalizată a copiilor cu deficiențe mintale și locomotorii este necesar de a lua în considerare nivelul abilităților cognitive și motorii precum și rezistența abilităților motorii noi dobândite. Astfel, din cauza sensibilității cutano-kinestezice și a tulburărilor de percepție a formei, limitarea mișcărilor, abilitățile noi de periaj dentar nu sunt persistente și în absența metodelor de susținere și corecție sunt predispuse la dispariție.

Instruirea igienică și implementarea programului de igienizare a cavității orale la copii nu a redus însă riscul carios extrem, care la debutul studiului a fost de $29,56 \pm 3,62\%$ la subiecții cu dizabilități și de $1,26 \pm 0,88\%$ la cei sănătoși. În decurs de $5,3 \pm 0,12$ ani, ponderea copiilor cu dizabilități și risc carios extrem a crescut până la $46,54 \pm 3,96\%$ ($p < 0,01$), iar în rândul celor sănătoși a atins $11,32 \pm 2,51\%$ ($p < 0,001$). La copiii cu risc carios extrem igienizarea cavității orale nu a fost o măsură preventivă suficientă pentru a reduce următorii factori de risc: rezistența redusă a smalțului dentar la acțiunea factorilor cariogeni, rata scăzută a secreției salivare și capacitatea insuficientă de tamponare a salivei mixte, concentrația sporită a tulpinii *Streptococcus mutans* în FO și biofilmul dentar precum și viteza sporită de acumulare a plăcii bacteriene. Igienizarea cavității orale nu a modificat compoziția specifică a biofilmului dentar manifestată prin majorarea considerabilă a ponderii *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus*, precum și asocierile *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus*

și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis*, concomitent cu reducerea ponderii *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus sanguis* la majoritatea copiilor cu dizabilități. Astfel, pentru prevenirea eficientă a CD la copiii cu dizabilități și copiii sănătoși cu risc carios mare și extrem, nu este suficientă igienizarea cavității orale, chiar dacă tehnica de periaj dentar și metodele complementare de igienizare a cavității orale sunt realizate cu regularitate și corect.

6.5. Evaluarea efectului terapiei fotodinamice antimicrobiene, aplicate în cadrul măsurilor cariopreventive complexe, asupra proprietăților biofilmului dentar la copiii cu dizabilități

În studiile noastre anterioare a fost testată acțiunea TFDA cu utilizarea diferitor agenți de fotosensibilizare (AF) asupra compoziției biofilmului dentar cariogen în condiții *in vitro*, experimentale și într-un studiu clinic controlat efectuat pe un lot de copii convențional sănătoși. Cercetările efectuate au demonstrat avantajele utilizării în calitate de AF a extractului din struguri în raport cu fenotiazinele (albastrul de toluidină și albastrul de metilen) cele mai frecvent utilizate substanțe de FS [177-179, 242]. În acest studiu ne-am propus să evaluăm în condiții clinice efectul comparativ al măsurilor cariopreventive complexe care, în calitate de măsuri cariopreventive locale, pe lângă educația sanitară, instruirea igienică și igienizarea cavității orale și fluorizarea profundă a smalțului (FP) realizate în lotul martor (L_0), au inclus efectuarea TFDA suplimentată cu aportul de probiotice și FPF la subiecții din lotul de cercetare (L_1).

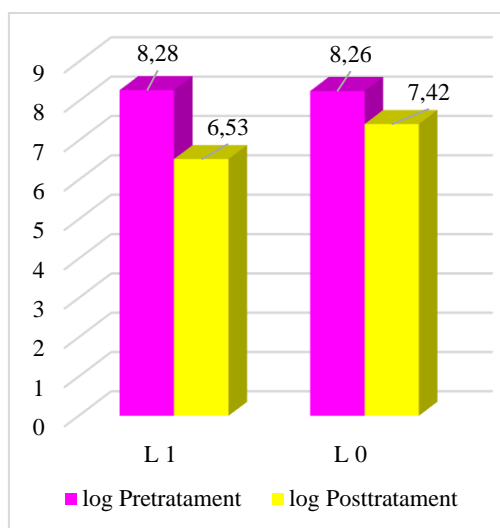


Fig. 6.9. Numărul total de germeni în biofilmul dentar la copii, \log_{10} UFC/g

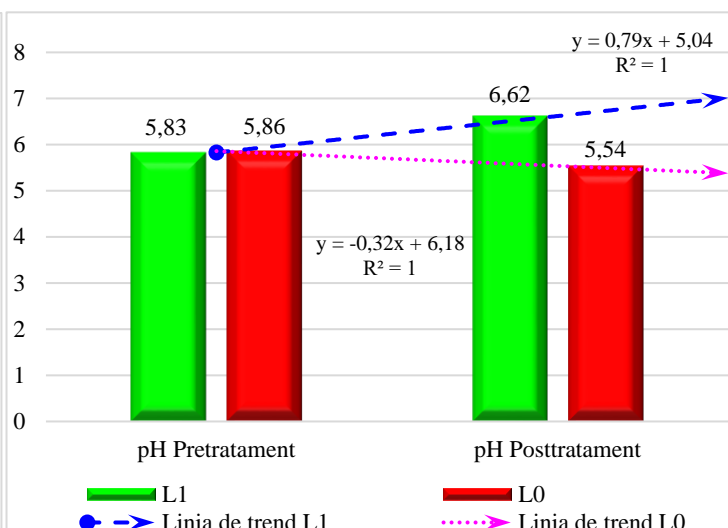


Fig. 6.10. pH-ul biofilmul dentar la copii

În debutul studiului, între cele două loturi de copii (L_1 și L_0) nu s-au depistat diferențe semnificative statistice a numărului total de germeni în 1 g de biofilm dentar (NTG/g) precum și în peisajul microbial al acestuia ($p > 0,05$). Ca rezultat al aplicării tratamentului preventiv complex, la copiii cu dizabilități din lotul de cercetare (L_1) s-a redus semnificativ NTG/g (Figura 6.9), producerea

de acizi organici, confirmată de creșterea pH-ului (Figura 6.10, Tabelul A6.11), și s-a modificat peisajul microbial al biofilmului dentar (Figura 6.11, Tabelul A6.12) în raport cu nivelul inițial și lotul martor (L₀) posttratament.

Efectuarea TFDA la subiecții din lotul L₁ a avut ca rezultat cea mai mare scădere a NTG/g în biofilmul dentar, cu $1,75 \pm 0,12 \log_{10}$ UFC/g. Astfel, TFDA asigură anihilarea momentană a bacteriilor din biofilmul oral, iar aplicarea locală ulterioară și administrarea pe cale orală a celulelor liofilizate uscate de probiotice (*Lactobacillus rhamnosus* și *Bifidobacterium bifidum*) – modificarea peisajului microbial caracterizată de scăderea statistic semnificativă, de 3,09 ori, a numărului *Streptococcus mutans* și de 2,89 ori a *Streptococcus sobrinus* în biofilmul dentar, simultan cu creșterea semnificativă statistic, de 2,49 ori, a numărului *Streptococcus salivarius* și de 5,248 ori a *Streptococcus sanguis* în raport cu nivelul inițial. De asemenea s-a redus semnificativ, de la $12,579 \pm 2,63\%$ până la $3,14 \pm 1,383\%$, ponderea copiilor la care s-au depistat asocieri agresive ale streptococilor: *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis* care au redus pH-ul biofilmului dentar până la nivelul critic ($5,27 \pm 1,28\%$). Simultan cu aceasta a crescut de 2,24 ori ponderea copiilor cu asocieri mai puțin agresive de streptococi: *Streptococcus salivarius* + *Streptococcus mitis* + *Streptococcus gordonii* și *Streptococcus oralis* + *Streptococcus mitis* + *Streptococcus sanguis*. În urma tratamentului preventiv efectuat, la copiii din lotul L₁ a crescut semnificativ, de 1,14 ori, pH-ul biofilmului dentar, diminuând capacitatea lui cariogenă și riscul carios de la mare la moderat (Figura 6.11, Tabelul A6.12).

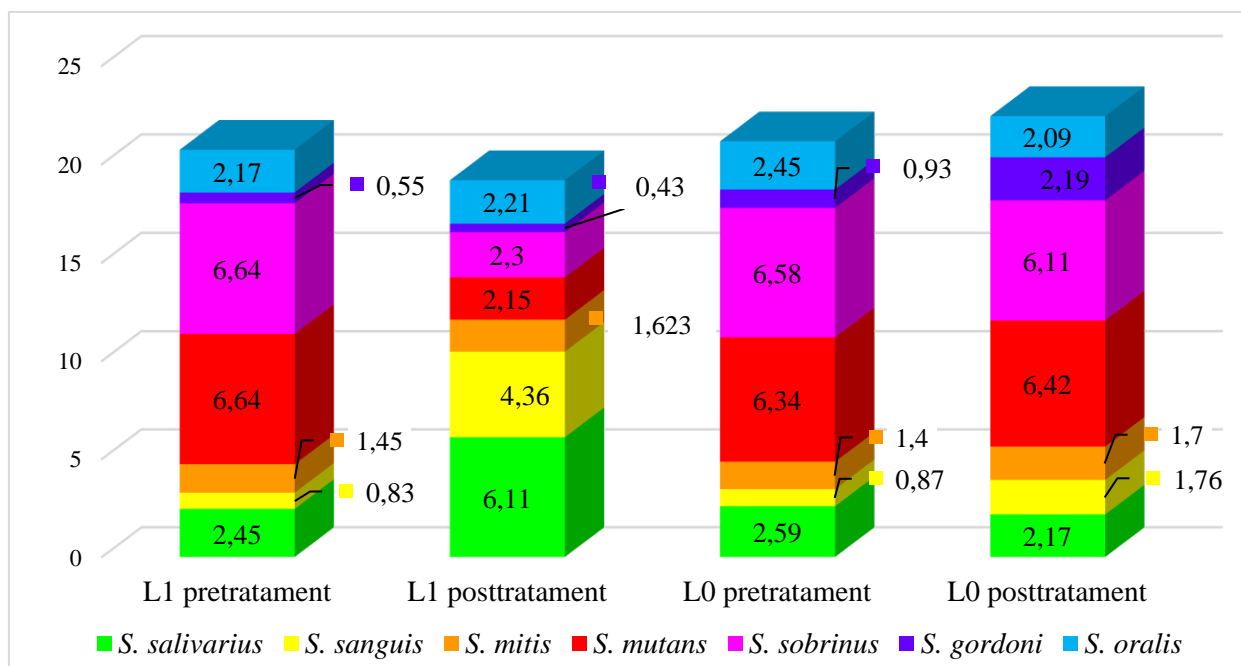


Fig. 6.11. Compoziția biofilmul dentar la copii până și după efectuarea măsurilor cariopreventive, \log_{10} UFC/g

Astfel, substituirea prin concurență a tulpinilor acidogene și cu grad sporit de capacitate cariogenă cu tulpini saprofite, care nu provoacă degradarea enzimatică a hidrocarbonaților și reducerea critică a pH-ului biofilmului dentar, contribuie la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă îndelungată de timp, reduce sau previne stările de dezechilibru microbial, asigurând reducerea considerabilă a riscului carios, majorând semnificativ efectul carioprotector la copiii de diferite vârste, șansele de evitare a apariției cavităților carioase noi fiind cele mai mari în eșantionul de copii cu dizabilități ($59,71 \pm 1,904\%$, $p < 0,001$).

Igienizarea cavității orale, fără utilizarea metodelor suplimentare de control al biofilmului dentar, la copiii cu dizabilități din lotul martor (L_0) a avut o eficiență mai redusă, versus lotul L_1 , fiind observată scăderea de 1,11 ori a NTG/g în biofilmul dentar. La majoritatea copiilor s-a depistat creșterea de 1,065 ori a numărului *Streptococcus mutans* și de 1,127 ori a *Streptococcus salivarius*, precum și asocierile streptococilor *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus salivarius* și *Streptococcus mutans* + *Streptococcus sobrinus* + *Streptococcus oralis*, care au redus pH-ul biofilmului dentar de 1,058 ori, menținând riscul carios mare, șansele de evitare a cavităților carioase noi fiind foarte reduse ($27,495 \pm 1,877\%$).

Astfel, efectuarea măsurilor doar de igienizare a cavității orale la copiii cu dizabilități nu a asigurat efectul cariopreventiv scontat, riscul carios rămânând mare, înregistrându-se creșterea NTG/g în biofilmul dentar, numărului bacteriilor acidogene, urmată de reducerea semnificativă a pH-lui biofilmului dentar, șansele de evitare a cavităților carioase noi fiind cele mai reduse.

Combinarea TFDA, care asigură anihilarea momentană a bacteriilor din biofilmul dentar, cu aplicarea locală și administrarea pe cale orală a celulelor liofilizate uscate de probiotice (*Lactobacillus rhamnosus* și *Bifidobacterium bifidum*) substituie prin concurență tulpinile acidogene și cu grad sporit de capacitate cariogenă cu tulpini saprofite, care nu provoacă degradarea enzimatică a carbohidraților, contribuie la constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă îndelungată de timp, reduce sau previne stările de dezechilibru microbial, exercită acțiune imunomodulatoare, asigurând astfel reducerea considerabilă a riscului carios și majorând semnificativ efectul carioprotector la copiii de diferite vârste.

6.6. Efectul metodei complexe de prevenire a cariei dentare asupra compoziției chimice a smalțului dentar la copiii cu dizabilități

Conform opiniei mai multor autori, afectarea perinatală a SNC, tulburările severe ale metabolismului osos și fosfocalcic ar putea avea impact asupra procesului de mineralizare a țesuturilor dure dentare și asupra gradului de afectare prin CD. Astfel, la copiii cu dizabilități neuromotorii și intelectuale severe a fost constatat un grad sporit de afectare prin CD, în comparație cu copiii cu

dezvoltare normală. Frecvența CD și a complicațiilor acesteia, după datele diferitor autori, variază de la 83,8% până la 94,7% la copiii cu patologie congenitală severă a SNC și a aparatului locomotor [27, 30, 86]. Cea mai mare intensitate a CD a fost caracteristică pentru pacienții cu forme severe ale patologiei SNC, cauzată de un complex de factori patologici care acționează la diferite etape de dezvoltare a organismului. A fost elucidată creșterea intensității CD în funcție de gravitatea tulburărilor neurologice asociate, gradul de retardare mintală, numărul și severitatea infecțiilor suportate [27, 30, 33, 36, 37, 45, 47, 49].

În studiul nostru anterior, prin aplicarea microscopiei electronice cu baleiaj-SEM și a spectroscopiei IR, s-au stabilit următoarele particularități structurale și a compoziției chimice a smalțului dentar la copiii cu dizabilități severe: structura electronooptică a suprafeței smalțului este caracterizată de prezența zonelor cu o cantitate considerabilă de pori și microfisuri; concentrația sporită a ionilor CO_3^{2-} localizați în zona de tip B; majorarea ponderii componentei organice a smalțului în raport cu cea minerală și, respectiv, reducerea masei procentuale a P, Ca, Cl, Mg, Na și a conținutului de hidroxiapatită; majorarea concentrației carbonat-apatitei, cu intensitate redusă a peak-urilor de fosfat și o creștere semnificativă a componentelor organice. S-a supoziționat că modificările de structură depistate la nivel molecular și microscopic ar putea fi cauzate de dereglările de mineralizare survenite în perioada de formare și mineralizare pre- și posteruptivă a dinților la copiii cu dizabilități severe. Această presupunere a fost confirmată prin studii clinice care au depistat reducerea considerabilă a rezistenței smalțului la atacul carios precum și riscul sporit de apariție a noilor leziuni carioase. Prin urmare, pentru prevenirea CD la copiii cu dizabilități severe este necesară aplicarea rațională și eficientă a măsurilor cariopreventive, ținute pe factorii individuali de risc, cu luarea în considerare a întârzierii în dezvoltare a organismului, a tulburării procesului de mineralizare a țesuturilor dure dentare ca urmare a dereglării metabolismului fosfocalcic [235, 236].

Prezenta cercetare a fost precedată de un studiu clinic, în cadrul căruia s-a evaluat efectul carioprotector al diferitor metode exogene de prevenire a CD. Metodele, care s-au dovedit a fi cele mai eficiente, au fost aplicate în cadrul prezentei cercetări. Astfel, în scopul reducerii gradului de afectare prin CD la copiii cu dizabilități severe și risc carios mare sau extrem, a fost elaborată metoda de TFDA efectuată simultan cu fluorizarea profundă fotoactivată (FPF) a smalțului dentar. În acest compartiment al lucrării s-au studiat modificările structurii și compoziției chimice a smalțului dentar survenite în urma aplicării metodei propuse (L_1) în comparație cu copiii din lotul martor (L_0), la care s-a realizat igienizarea cavității orale și fluorizarea profundă (FP). Măsurile cariopreventive complexe, personalizate, au fost efectuate în decurs de $5,3 \pm 0,12$ ani. Evaluarea eficienței metodelor preventive a

inclus: studiul modificărilor de structură și compoziție chimică a smalțului dentar a fost realizat cu aplicarea microscopiei electronice cu baleiaj-SEM și spectroscopiei IR.

Microscopia electronică prin baleiaj (*scanning electron microscope* – SEM) efectuată de noi a arătat că suprafața smalțului dinților copiilor cu dizabilități este caracterizată de prezența microfisurilor, protuberanțelor și reliefului de tipul „fagurelui de miere”. Pe suprafețele de fractură ale smalțului se observă microcanalicule în formă de tunel care pătrund în straturile mai profunde și modifică direcția prismelor de smalț. Ca urmare a efectuării TFDA, realizată simultan cu FPF (L_1), și a fluorizării profunde (L_0), în piesele de smalț preparate din dinții extrași imediat 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 de CaF_2 , MgF_2 și CuF_2 în componența sedimentului depozitat (Figura 6.12).

Concentrația microelementelor depistate în componența sedimentului depozitat la suprafața și în straturile profunde ale smalțului dinților intacti extrași după efectuarea ultimelor ședințe cariopreventive este prezentată în tabelul A6.13.

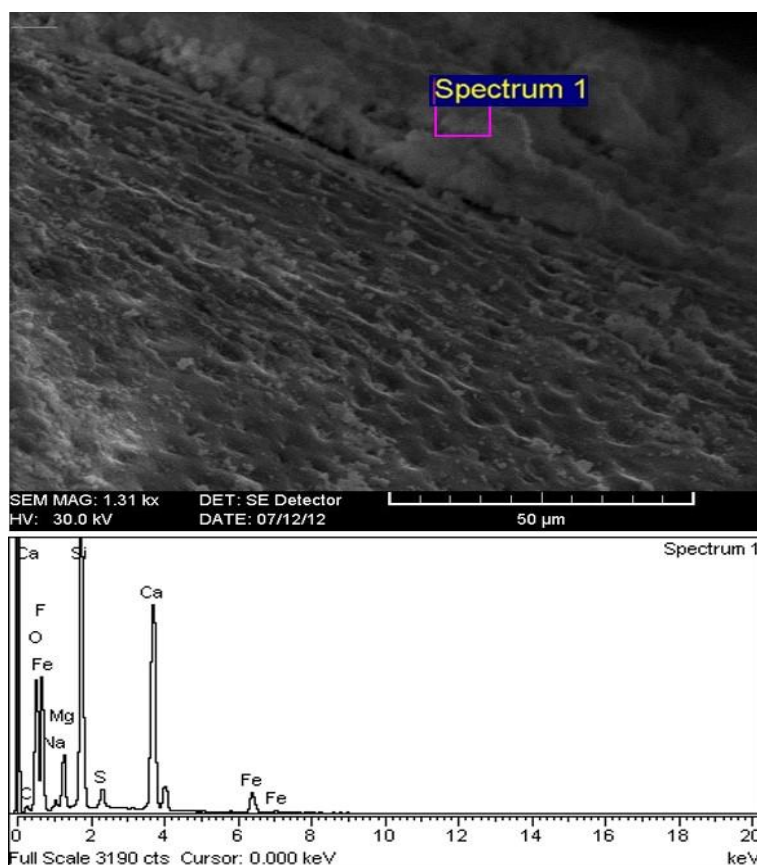


Fig. 6.12. Imagine electronoptică prin baleiaj cu SEM a suprafeței externe a smalțului unui dinte intact extras după efectuarea ultimei ședințe de TFDA și FPF simultană. Depozitarea sedimentului granulat înalt dispersat; Spectrul 1 – rezultatul analizei spectrale în zona sedimentului granulat înalt dispersat

Cercetarea SEM a permis depistarea la suprafața pieselor de smalț, preparate din dinții extrași la o lună după ultima ședință cariopreventivă de la copiii din lotul L₁, unui număr mai mare de microglobule de CaF₂, MgF₂ și CuF₂, de dimensiuni care nu depășesc 5 nm (Figura 6.13) versus lotul L₀.

Microanaliza radiospectrală a relevat concentrația maximă a C, care reflectă conținutul substanțelor organice, în straturile superficiale și cele profunde ale smalțului dinților copiilor cu dizabilități din L₀, fapt care indică la gradul redus de mineralizare. În urma aplicării metodei cariopreventive complexe, concentrația C s-a redus semnificativ, de 2,479 ori, în L₁ în raport cu L₀. În straturile profunde ale smalțului concentrația C s-a redus cu 2,92 în raport cu L₀ (p<0,001).

La copiii cu dizabilități, relația Ca/Pi în smalț constituia 1,39±0,002%, fapt care denotă o rezistență redusă a acestuia la acțiunea factorilor cariogeni. În urma aplicării măsurilor preventive complexe, valoarea raportului Ca/Pi s-a majorat semnificativ, de 1,29 ori, în L₁ (p<0,001) în raport cu lotul martor (L₀), atingând astfel valorile normale: 1,80±0,004% în L₁.

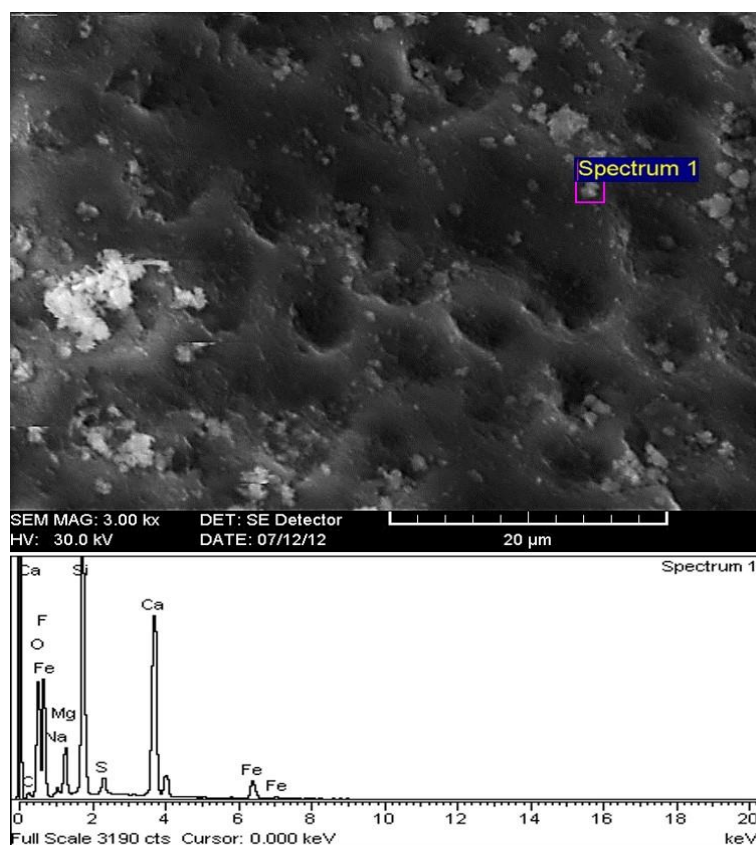


Fig. 6.13. Imagine electronoptică prin baleiaj cu SEM a suprafeței externe a smalțului unui dinte intact extras la 1 lună după efectuarea ultimei ședințe de TFDA și FP simultană. Depozitarea microglobulelor. Spectrul 1 – rezultatul analizei spectrale în zona microglobulelor

Metoda cariopreventivă propusă a contribuit la majorarea semnificativă a concentrației ionilor de F atât în straturile superficiale, cât și cele profunde ale smalțului dinților copiilor cu dizabilități din L₁. Astfel, efectuarea TFDA simultan cu FPF s-a soldat cu creșterea semnificativă, de 12,78 ori

($p < 0,001$), a concentrației F în straturile superficiale ale smalțului și de 18,93 ori ($p < 0,001$) în cele profunde, comparativ cu efectul măsurilor de igienizare a cavității orale și FP a smalțului dentar (L_0). O importanță deosebită trebuie acordată majorării concentrației F, Mg și Cu în profunzimea smalțului, fapt care confirmă depozitarea cristalelor de CaF_2 , MgF_2 și CuF_2 în straturile profunde ale acestuia [237].

Analiza comparativă a efectului carioprotector al metodei preventive complexe propuse și aplicate în lotul L_1 a elucidat scăderea semnificativă statistic a concentrației substanțelor organice (ionilor de C) în straturile superficiale ($p < 0,001$) și profunde ($p < 0,01$) ale smalțului. Simultan a crescut semnificativ concentrația F și Si ($p < 0,05$) la suprafața smalțului și a Mg ($p < 0,001$), F ($p < 0,01$), Si ($p < 0,01$) și Cu în straturile profunde. Diferențe statistic semnificative între concentrația de Ca, Pi și, respectiv, a raportului Ca/Pi, nu s-au depistat.

Efectuarea TFDA simultan cu FPF s-a soldat cu normalizarea raportului Ca/Pi ($1,80 \pm 0,004\%$), care a crescut de 1,29 ori ($p < 0,001$) în raport cu lotul martor, reducerea considerabilă a concentrației de C, de 2,479 ori ($p < 0,001$) în straturile superficiale ale smalțului și de 2,92 ori ($p < 0,001$) în cele profunde, în raport cu lotul martor, și creșterea semnificativă, de 12,78 ori ($p < 0,001$), a concentrației F în straturile superficiale și de 18,93 ori ($p < 0,001$) în cele profunde ale smalțului dinților copiilor cu dizabilități, comparativ cu efectul igienizării cavității orale.

La elaborarea metodelor cariopreventive complexe ne-am bazat pe faptul că smalțul dentar poate fi penetrat de un șir de ioni și molecule, acest proces fiind limitat de distanța dintre cristale. Rata de penetrare a ionilor în cristale este determinată și de durata interacțiunii lor cu suprafața smalțului și de dimensiunea acestora [192-195, 202, 221]. Astfel, pentru asigurarea eficienței înalte a măsurilor cariopreventive ar fi necesară aplicarea substanțelor care, eventual, ar fi capabile să pătrundă profund în țesuturile dure dentare prin formațiunile structurale ale smalțului, exercitând astfel efectele lor terapeutice. Întrucât proprietățile fizico-chimice ale preparatelor existente permit interacționarea doar cu stratul superficial al smalțului, efectuarea FPF ar putea fi o soluție optimă pentru accelerarea proceselor metabolice din țesuturile dure ale dintelui, fapt deosebit de important pentru persoanele cu risc cariogen sporit.

Pentru majorarea acidorezistenței smalțului la copiii cu dizabilități am propus iradierea suprafeței acestuia cu LED (625-635 nm) și aplicarea simultană a preparatelor pentru FP a acestuia. La elaborarea acestor metode ne-am condus de mecanismul cunoscut de acțiune a iradierii LED în diapazonul de lungimi de undă roșii asupra smalțului dentar, care se explică prin prisma teoriei cuantice a legăturilor chimice, fiind datorat acțiunii fotonilor asupra rețelei cristaline a smalțului. Astfel, fluxul de fotoni, generați de sursa de iradiere laser/LED, activează matricea proteică a țesuturilor dure dentare și contribuie la accelerarea proceselor de schimb ionic și de difuziune în smalț [221]. Conform datelor

expuse de Прохончуков А., 2003, și Бебеликов А., 2009, laserul în spectrul roșu are o pătrundere intratisulară de 2-3 cm, după care intensitatea și eficiența terapeutică scad [204-205]. Cercetările efectuate de Anderson A. și coaut., 2002, Esteves-Oliveira M. și coaut., 2009, au arătat că iradierea cu raze roșii/infraroșii exercită o acțiune de activare a structurilor moleculare proteice, modifică conformația proteinelor matricei smalțului, intensificând procesele metabolice și de difuziune, contribuind și la o mai bună penetrare a F⁻ în smalțul dentar [206, 207] și, ca urmare, rezistența acestuia la acțiunea factorilor acidogeni crește. Acțiunea iradierii laser/LED asupra pulpei dintelui se manifestă prin stimularea funcției secretorii a odontoblaștilor și microcirculației, ceea ce în ultimă instanță induce intensificarea proceselor metabolice în țesuturile dentare [221].

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 încorporarea lor în rețeaua cristalină a acestuia. Conform cercetărilor efectuate de prof. Adolf Knappvost, în urma FP a smalțului cu aplicarea nanofluorurilor se formează microcristale de fluorură de calciu (CaF₂), fluorură de magneziu (MgF₂), hidrofluorură de cupru (Cu(OH)F) și acid silicic. Dimensiunea microcristalelor de CaF₂ constituie circa 5 nm, fiind redusă considerabil comparativ cu cristalele de fluorură de calciu, care se formează ca urmare a reacției fluorurilor simple cu hidroxiapatita. Dimensiunea redusă a microcristalelor de CaF₂ este criteriul esențial care definește proprietățile superioare de remineralizare ale nanofluorurilor. Solubilitatea nanocristalelor formate în urma fluorizării profunde a smalțului, în special MgF₂, depășește aproximativ de 10 ori solubilitatea globulelor de CaF₂ convenționale. Datorită acestui fapt, concentrația F⁻ la suprafața smalțului se majorează de 10 ori, constituind în medie 100 mg/l. În consecință, remineralizarea smalțului este de 100 de ori mai accelerată. Astfel, nanofluorurile persistă în interiorul microfisurilor și porilor smalțului timp de 0,5 - 2 ani, eliberând treptat F⁻ [196-199].

Cristalele de CaF₂, MgF₂ și CuF₂, depozitate la suprafața smalțului timp îndelungat, eliberează ioni de F în concentrație înaltă, fapt care contribuie la majorarea rezistenței țesuturilor dure dentare la acțiunea factorilor patogeni. Ca urmare a aplicării metodelor cariopreventive complexe propuse de noi 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 F, care duce la restabilirea deplină a zonei demineralizate. FPF asigură protecția fibrelor de keratină de proteoliză, manifestată prin reducerea considerabilă a solubilității și permeabilității smalțului, majorarea microdunității acestuia.

Metodele elaborate de noi facilitează penetrarea F⁻ nu doar la suprafața, dar și în profunzimea smalțului dentar, asigurând majorarea efectului de mineralizare sau remineralizare a fluorurilor aplicate topic. Astfel, efectuarea FPF creează condiții optime pentru penetrarea F⁻ în smalț, fapt care sporește

efectul carioprotector. Metodele cariopreventive complexe propuse sunt simple în realizare, nu provoacă disconfort pacienților. Eficacitatea înaltă a metodelor propuse și obținerea efectului carioprotector într-o perioadă scurtă de timp permite utilizarea lor la pacienții cu maladii neuropsihice severe.

6.7. Sinteza eficienței metodei complexe, personalizate de îngrijire cariopreventivă a copiilor cu dizabilități

Măsurile cariopreventive complexe personalizate au fost efectuate în decurs de $5,3 \pm 0,12$ ani. Evaluarea eficienței metodelor preventive utilizate la etapa inițială și post-tratament a inclus: determinarea riscului carios, estimarea ratei de creștere a CD și indicelui de reducere a cariei dentare. Evaluarea riscului carios și aprecierea șanselor de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi (cu aplicarea *Software Cariogram*) s-a efectuat în baza analizei următoarelor date: experiența carioasă, antecedentele personale generale, cantitatea plăcii bacteriene și concentrația de *Streptococcus mutans* în FO, pH-ul salivar, capacitatea de tampon a lichidului oral și rata fluxului salivar, particularitățile alimentării și programul cariopreventiv aplicat anterior [170, 217, 249, 250].

Deși la debutul studiului, la majoritatea copiilor cu dizabilități s-a stabilit un risc carios mare (21-40%), șansele de evitare a cavitațiilor carioase noi au fost aproximativ identice, variind între $33,24 \pm 1,877\%$ și $35,32 \pm 1,665\%$. În urma aplicării metodelor cariopreventive la copiii din lotul de cercetare șansele de evitare a cavitațiilor carioase noi s-au mărit semnificativ. Ca rezultat al efectuării TFDA simultan cu FPF a smalțului dentar, la copiii din lotul L₁ riscul carios s-a redus de la mare până la moderat, iar șansele de evitare a cavitațiilor carioase noi au crescut de 1,8 ori, de la $33,24 \pm 1,877\%$ până la $59,71 \pm 1,904\%$, $p < 0,001$.

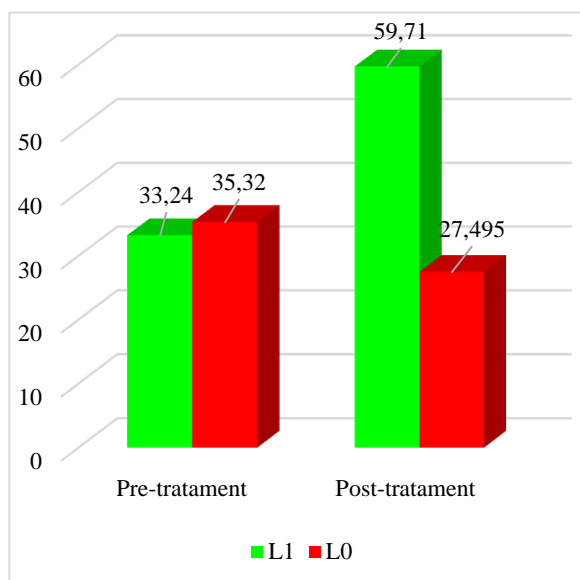


Fig. 6.14. Ponderea riscului carios (șansele de evitare a apariției cavitațiilor carioase noi (%)) la copii în urma implementării măsurilor preventive

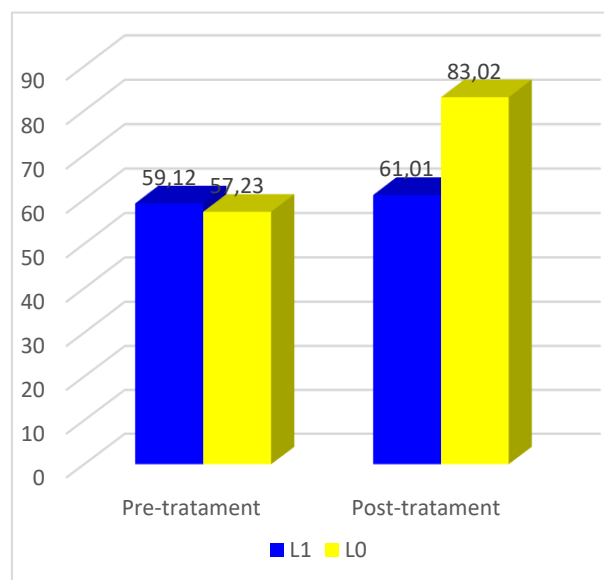


Fig. 6.15. Indicele de frecvență a cariei dentare la copii în funcție de metodele cariopreventive aplicate

La copiii cu dizabilități din lotul martor (L_0), igienizarea cavității orale și efectuarea fluorizării profunde a smalțului dentar, fără utilizarea metodelor de control a biofilmului dentar cariogen, nu a avut efect cariopreventiv suficient, astfel încât riscul carios a rămas mare, iar șansele de evitare a cavităților carioase noi s-au redus în continuare, de la $35,32 \pm 1,665\%$ până la $27,495 \pm 1,877\%$, $p < 0,01$ (Figura 6.14).

Pe durata perioadei de observație am înregistrat creșterea indicelui de frecvență (IF) a CD concomitent cu vârsta copiilor (Figura 6.15). Valorile IF diferă considerabil în funcție de metodele preventive aplicate, la copiii cu dizabilități din lotul martor L_0 a crescut cu $25,79\%$, $p < 0,001$. Un progres neînsemnat al IF al CD, de la $59,12 \pm 3,899\%$ până la $61,006 \pm 3,868\%$, $p < 0,01$, s-a înregistrat la copiii din lotul L_1 , care au beneficiat de aplicarea metodei complexe personalizate de prevenire a CD.

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 (L_1) și cel martor (L_0). Pe durata perioadei de observație, indicii 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 (L_0) $COA = 4,42 \pm 0,352$, $t = 17,808$, $p < 0,001$ și $co = 3,96 \pm 0,255$, $t = 12,650$, $p < 0,001$, respectiv, iar minime la subiecții din lotul L_1 , $COA = 1,03 \pm 0,367$, $t = 6,146$, $p < 0,001$ și $co = 2,55 \pm 0,257$, $t = 12,650$, $p < 0,001$ (Tabelul 6.1).

Tabelul 6.1. Indicii de experiență carioasă la copii până și după efectuarea măsurilor cariopreventive

Loturi de copii	COA ($X \pm ES$)			co ($X \pm ES$)		
	Pre-tratament	Post-tratament	Diferențe pre/post tratament, t, p	Pre-tratament	Post-tratament	Diferențe pre/post tratament
L_1	0	$1,03 \pm 0,367$	$t = 6,146$, $p < 0,001$	$1,88 \pm 0,199$	$2,55 \pm 0,257$	$t = 7,516$, $p < 0,001$
L_0	0	$4,42 \pm 0,352$	$t = 17,808$, $p < 0,001$	$1,82 \pm 0,199$	$3,96 \pm 0,255$	$t = 12,650$, $p < 0,001$
	COAS ($X \pm ES$)			cos ($X \pm ES$)		
L_1	0	$1,61 \pm 0,462$	$t = 4,64$, $p < 0,001$	$3,5 \pm 0,379$	$4,46 \pm 0,453$	$t = 5,700$, $p < 0,001$
L_0	0	$6,57 \pm 0,479$	$t = 17,871$, $p < 0,001$	$3,03 \pm 0,32$	$6,49 \pm 0,422$	$t = 12,497$, $p < 0,001$

Valorile indicilor COAS și cos au evidențiat un progres mult mai amplu al suprafețelor dentare compativ cu numărul dinților afectați de carie (indicele COA), deosebit de accentuat la copiii cu dizabilități din lotul martor, L_0 .

Rata de creștere a CD (estimată după indicele COA), reprezentată de numărul mediu de cavități carioase noi estimată după 5,3±0,12 ani de îngrijiri cariopreventive, a atins valori maxime în lotul martor de copii 4,42±0,352 ($p<0,05$), spre deosebire de valoarea redusă a acestui indice la copiii din lotul de cercetare. Aceeași tendință a fost depistată la estimarea ratei CD și după indicele co (Figura 6.16).

În urma aplicării metodei cariopreventive complexe și personalizate, indicele de reducere a cariei dentare (IR) la copiii cu dizabilități a evoluat semnificativ în funcție de metodele cariopreventive efectuate. Cea mai mare creștere a indicelui de intensitate a CD timp de 5,3±0,12 ani a fost înregistrată la copiii din lotul martor (L_0) în urma igienizării cavității orale. Anume aceste date au și fost considerate punct de referință pentru evaluarea eficienței altor metode cariopreventive utilizate (Figura 6.17).

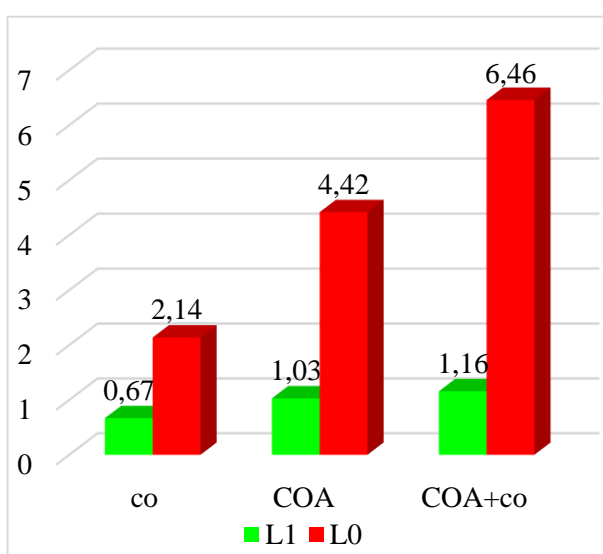


Fig.6.16. Rata de creștere a CD (după indicii co, COA, COA+co) la copii în urma implementării măsurilor preventive

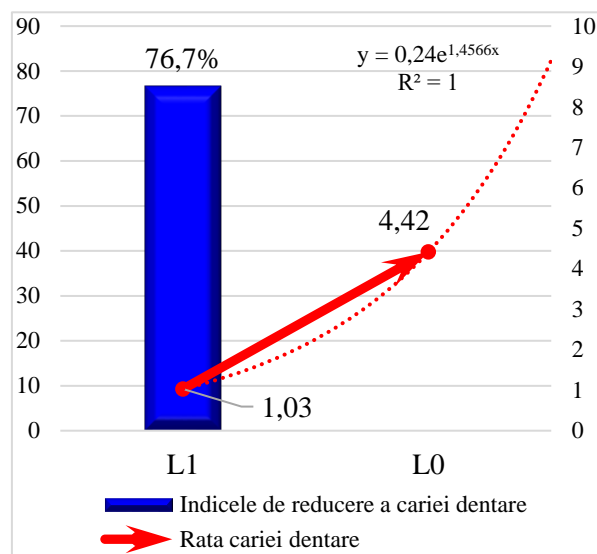


Fig. 6.17. Rata de creștere a CD și indicele de reducere a CD (după indicele COA) la copii în urma implementării măsurilor preventive

Administrarea pe cale orală a tratamentului preventiv individual complex, inclusiv a probioticelor, și igienizarea cavității orale, urmată de efectuarea TFDA și FPF a smalțului, a dus la reducerea statistic semnificativă a gradului de afectare prin CD, cu 76,70±3,36% ($p<0,001$) la copiii din lotul L_1 . 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±1,904 %, $p<0,001$. La copiii din L_1 s-a micșorat semnificativ ponderea complicațiilor CD, cu 22,17±2,31%, $p<0,001$, spre deosebire de subiecții din L_0 . Ameliorarea stării de sănătate orală s-a reflectat în îmbunătățirea calității vieții copiilor din L_1 prin scăderea semnificativă a ponderii durerilor dentare cu 26,89±2,74%, $p<0,001$ și lipsei dinților cu 8,34±3,15%, $p<0,01$ în raport cu lotul martor.

Includerea în tratamentul cariopreventiv complex a preparatului care conține extract din semințe de struguri, bogat în polifenoli (antioxidanți naturali cu durată mare de acțiune și de captare a radicalilor liberi), a avut ca rezultat reducerea activității proceselor de glicoliză anaerobă și activarea imunității umorale cu optimizarea concentrației citokinelor, imunoglobulinelor în serul sangvin și FO, precum și creșterea producerii de sIgA în FO, fapt care confirmă efectul imunomodulator și anioxidant al tratamentului administrat. Ca rezultat al administrării preparatului care contribuie la absorbția Ca, după gradul de asimilare a Ca depășind de 10 ori gluconatul de calciu [212], a crescut semnificativ concentrația calciului și a vitaminei D₃, s-a echilibrat conținutul mediatorilor metabolismului fosfocalcic, atingând astfel limitele normei fiziologice. Acest fapt a asigurat normalizarea concentrației Ca (total și ionizat) și a raportului Ca/Pi în FO, ceea ce indică remiterea proceselor de remineralizare a țesuturilor dure dentare.

6.8. Concluzii la capitolul 6

1. 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. 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. 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.

2. Doar o abordare integrată, complexă, cu utilizarea mijloacelor care influențează metabolismul fosfocalcic, va permite optimizarea tratamentului CD și prevenirea acestei afecțiuni la copii, ceea ce va îmbunătăți calitatea vieții lor și va reduce cheltuielile pentru tratamentul stomatologic.

3. 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 titrului citokinelor antiinflamatorii (IL-4 și IL-10). 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.

4. Efectuarea măsurilor de igienizare a cavității orale și FP a smalțului dentar la copiii cu dizabilități nu a 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-ului plăcii bacteriene, șansele de evitare a cavităților carioase noi fiind cele mai reduse ($27,495 \pm 1,877\%$).

5. Aplicarea TFDA, urmată de administrarea probioticelor timp de $5,3 \pm 0,12$ ani, a influențat proprietățile cariogenice ale biofilmului dentar la copii prin: reducerea cu $1,75 \pm 0,12 \log_{10}$ UFC/g a NTG/g, modificarea peisajului microbial, caracterizat de scăderea statistic semnificativă, de 3,09 ori, a numărului *Streptococcus mutans* și de 2,89 ori a *Streptococcus sobrinus* în biofilmul dentar, simultan cu creșterea semnificativă statistic, de 2,49 ori, a numărului *Streptococcus salivarius* și de 5,248 ori a *Streptococcus sanguis* în raport cu nivelul inițial și creșterea semnificativă, de 1,14 ori, a pH-ului biofilmului dentar. Astfel, au fost create condiții favorabile pentru constituirea unei comunități microbiene fiziologice în cavitatea orală pe o perioadă îndelungată de timp, asigurând reducerea considerabilă a riscului carios (șansele de evitare a apariției cavităților carioase noi au crescut până la $59,71 \pm 1,904\%$) și majorând semnificativ efectul carioprotector. Astfel, aplicarea TFDA oferă noi oportunități în elaborarea metodelor eficiente de prevenire a CD la copiii cu risc carios mare cauzat de activitatea cariogenică sporită a biofilmului dentar.

6. Analiza comparativă a efectului carioprotector al metodei preventive complexe și personalizate a elucidat scăderea semnificativă a concentrației de C, de 2,479 ori ($p < 0,001$) în straturile superficiale ale smalțului dentar și de 2,92 ori ($p < 0,001$) în cele profunde; creșterea semnificativă, de 12,78 ori ($p < 0,001$), a concentrației F în straturile superficiale și de 18,93 ori ($p < 0,001$) în cele profunde ale smalțului, normalizarea raportului Ca/Pi ($1,80 \pm 0,004\%$), care a crescut de 1,29 ori ($p < 0,001$) la copiii din lotul L₁ versus lotul martor, ceea ce confirmă depozitarea cristalelor de CaF₂, MgF₂ și CuF₂ la suprafața smalțului timp îndelungat, penetrarea și încorporarea F⁻ în rețeaua cristalină a acestuia, contribuind la majorarea rezistenței țesuturilor dure dentare la acțiunea factorilor patogeni.

7. Rezultatele studiilor noastre sugerează potențialele mecanisme de acțiune prin care preparatele imunomodulatoare administrate în cadrul tratamentului cariopreventiv complex reduc semnificativ riscul carios, cum ar fi inhibarea enzimelor bacteriene replicabile și stimularea monocitelor /macrofagelor pentru a produce citokine și sIgA în FO, având drept rezultat activarea factorilor de

protecție imunologică. Includerea în tratamentul cariopreventiv complex a preparatului care conține extract din semințe de struguri, bogat în polifenoli (antioxidanți naturali cu durată mare de acțiune și de captare a radicalilor liberi), a avut ca rezultat reducerea activității proceselor de glicoliză anaerobă și activarea imunității umorale, cu optimizarea concentrației citokinelor, imunoglobulinelor în serul sangvin și FO, precum și creșterea producerii de sIgA în FO, fapt care confirmă efectul imunomodulator și antioxidant al tratamentului administrat. Ca rezultat al administrării preparatului, care contribuie la absorbția Ca, a crescut semnificativ concentrația lui și a vitaminei D₃, s-a echilibrat conținutul mediatorilor metabolismului fosfocalcic, atingând astfel limitele indicilor fiziologici. Astfel s-a asigurat normalizarea concentrației Ca și a raportului Ca/Pi în FO, ceea ce indică remiterea proceselor de remineralizare a țesuturilor dure dentare.

8. 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, fiind 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 cavitațiilor carioase noi crescând până la 59,71±1,904%, p<0,001. La copiii din L₁ s-a micșorat semnificativ ponderea complicațiilor CD, cu 22,17±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±2,74%, p<0,001 și lipsei dinților cu 8,34±3,15%, p<0,01 în raport cu lotul martor.

CONCLUZII GENERALE

1. Aprecierea gradului de morbiditate prin CD a copiilor cu dizabilități a evidențiat valori crescute ale indicilor de frecvență (IF=79,40±0,84%, t=17,317, p<0,001) și experiență carioasă în dentiția temporară, permanentă și mixtă (co=2,14±0,073, t=6,896, p<0,001; COA=4,03±0,088, t=24,953, p<0,001; COA+co=4,92±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±0,96% din cazuri) și grav (în 22,03±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 cavități carioase (34,19±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±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±0,087 U/L, t=55,416, p<0,001) și în FO (4,16±0,075 U/L, t=12,869, p<0,001), precum și creșterea statistic semnificativă a activității FATR în serul sangvin (1,87±0,023 U/L, t=23,502, p<0,001) și în FO (2,86±0,018 U/L, t=32,245, p<0,001);
 - c) scăderea statistic semnificativă, sub limitele normei, a nivelului 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), Mg (0,69±0,004 mmol/l t=10,59, p<0,001) și vitaminei D₃ (37,07±0,831 ng/ml, t=15,29, p<0,001) în serul sangvin precum și reducerea semnificativă a raportului Ca/Pi (1:1,26±0,009, p<0,001) în FO;

- d) scăderea semnificativă a nivelului IgA, IgG și IgM serice și a sIgA ($137,05 \pm 2,69 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$), 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= $8,23 \pm 0,52 \log_{10}$ 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:
- prezența zonelor cu o abundență de pori cu diametrul de $4,3 - 7,0 \mu\text{m}$, dezorganizarea elementelor structurale la suprafața smalțului;
 - microcanaliculele de pe suprafețele de fractură ale smalțului dentar nu sunt bine conturate sau sunt deformate, unele având forma sinusoidală;
 - majorarea ponderii componente 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 $8,96 \pm 0,09 \log_{10}$ UFC/g la $0,44 \pm 0,03 \log_{10}$ 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, $\lambda = 850 - 980 \text{ nm}$

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 $1,27 \pm 0,185 \mu\text{m}$ - $1,30 \pm 0,21 \mu\text{m}$, $p < 0,001$, 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 cavităților 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 cavităților 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 cavității 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:
- optimizarea TACV la pacienții cu crize epileptice și sindrom convulsiv;
 - echilibrarea factorilor sistemului imunitar la nivel de macroorganism și local prin aportul oral sau/și aplicații topice a preparatelor din extracte din semințe și pieliță 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 țintite 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. Raport Mondial Privind Dizabilitatea. Organizația Mondială a Sănătății. Ediție tipărită. București, 2012, 327 p. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44575/20/9789730135978_rum.pdf.
2. 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).
3. Stanciu M. UNICEF: 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&idc=168&id=4253> (accesat 14.12.2016).
5. Gavriliță L. Reforma privind sistemul de protecție socială a persoanelor cu dizabilități pornind de la o nouă abordare și evaluare a dizabilității. În: Monitor social. 2011, nr. 12, 63 p.
6. Clasificarea internațională a funcționării, dizabilității și sănătății (CIF). Organizația Mondială a Sănătății, Geneva, 2004, 177 p.
7. Înțelegerea dizabilității. Ghid de Bune Practici. Modele de dizabilitate. <http://ro.ettad.eu/understanding-disability/models-of-disability>.
8. Dimitrescu N. Handicapul – între normalitate și anormalitate. Asociația Pro-vita, București, 2011, 7 p. <http://provitabucuresti.ro/docs/bioetica/Handicapul.pdf>.
9. Curpaș M. Starea de bine la persoanele cu dizabilități. Rezumatul tezei de doctorat. Cluj-Napoca, 2011, 49 p.
10. Sochircă L., Luchian M., Moscovciuc A. Prin evaluarea complexă bazată pe CIF – spre incluziune socială. În: Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu“. 2012, nr.2 (13), p. 382-386.
11. 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.
12. Bratthall D. Estimation of global DMFT for 12-year-olds in 2004. In: Int Dent J. 2005, nr. 55, p.370-372.
13. Bourgeois D., Llodra J.C. (Editors). European Global Oral Health Indicators Development Project: 2003 Report Proceedings. Quintessence International. Paris. 2004, 168 p.
14. Edelstein B. L. The dental caries pandemic and disparities problem. In: BMC Oral Health. 2006, vol. 6, supplement 1, article S2.
15. Oral health surveys: basic methods - 5th edition World Health Organization. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. 2013, 125 p.
16. Luca R. Pedodontie (vol. 2). București. Romania: Ed. Cerma, 2003. 180 p.
17. Munteanu A., Luca R. Caria severă precoce la dinții temporari. Timișoara. 2014, 98 p.
18. Fejerskov O., Kidd E.A.M. Dental Caries: The Disease and its Clinical Management. 2nd ed. Oxford, England: Blackwell Publishing. 2008. 140 p.

19. Adrian S. Sistemul internațional de clasificare și management al bolii carioase: recomandari clinice și terapeutice. În: Colegiul Medicilor Dentisti Cluj, 2015. <http://www.centruereabilitareorala-umfiasi.ro/Files/e3ff126f-33d2-4e17-a4d3-38b740e59f69.pdf>.
20. Badea M., Avram R. Actualități în profilaxia cariei dentare. Cluj-Napoca: I. Hațieganu, 2002. 157 p.
21. Muntean A. et al. Modern management of dental decay in children and adolescents - a review. In: Clujul Med. 2015, nr.88(2), p.137-139.
22. Sănătate 2020: un cadru european de politici pentru susținerea acțiunilor vizând sănătatea și bunăstarea populației la nivelul guvernului și a societății. Organizația Mondială a Sănătății. Danemarca, 2013, 15p. <http://www.ms.gov.md/?q=politica-europeana-sanatate-2020>.
23. FDI Global Caries Initiative phase 2: preparing the profession for change. In: International Dental Journal. 2012, nr. 62, p. 167-168.
24. Global Caries Initiative. <http://www.global-caries-initiative.org/website/Support-the-future/Why-the-Global-Caries-Initiative.html> (accesat 12.02.2017).
25. Alianța pentru un Viitor Fără Cari. <http://www.info-sanatate.ro/articol,5,3799,Un-viitor-fara-carii.html>
26. Avinash J. et al. Assessment of dental caries and periodontal status in institutionalized hearing impaired children in Khordha District of Odisha. In: Journal of Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. 2017, nr.3/35, p. 203-208.
27. 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.
28. 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. doi:10.4103/jispcd.JISPCD_65_17.
29. Altun C. et al. Oral health status of disabled individuals attending special schools. In: Eur J Dent. 2010, nr. 4, p. 361-366.
30. 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.
31. Shah A. et al. Dental Caries Status of Institutionalized Orphan Children from Jammu and Kashmir, India. In: International Journal of Clinical Pediatric Dentistry. 2016, nr. 9(4), p. 364-371. doi:10.5005/jp-journals-10005-1392.
32. 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.
33. Oliveira J. et al. Intellectual disability and impact on oral health: A paired study. In: Spec Care Dentist. 2013, nr.33, p. 262-268.
34. 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.

35. Singh A. et al. Assessment of oral health-related quality of life in 9-15 year old children with visual impairment in Uttarakhand, India. In: *Dental Research Journal*. 2017, nr.14(1), p. 43-49.
36. Vinereanu A. și alții. Sănătatea orală la un lot de sportivi Special Olympics din România. În: *Revista Română de Stomatologie*. 2014, nr.1 (10), p. 30-33.
37. Платонова Н. Стоматологический статус и особенности гигиенического воспитания детей с ограниченными возможностями: автореф. дис. канд. мед. наук. Тверь, 2007, 19 p.
38. Sinha N. et al. Comparison of oral health status between children with cerebral palsy and normal children in India: A case-control study. In: *J Indian Soc Periodontol*. 2015, nr.19, p. 78-82.
39. 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.
40. 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. doi: 10.5037/jomr.2017.8104.
41. Zifeng Liu et al. Impact of Oral Health Behaviors on Dental Caries in Children with Intellectual Disabilities in Guangzhou, China. In: *Int. J. Environ. Res. Public. Health*. 2014, nr. 11(10), p. 11015-11027.
42. Dourado M.R. et al. Association between executive/attentional functions and caries in children with cerebral palsy. In: *Res. Dev. Disabil*. 2013, nr.34, p.2493–2499.
43. De Jong-Lenters M. et al. The relationship between parenting, family interaction and childhood dental caries: A case-control study. In: *Soc. Sci. Med*. 2014, nr. 116, p. 49–55. [PubMed].
44. Macho V. et al. Comparative study between dental caries prevalence of Down syndrome children and their siblings. In: *Spec Care Dentist*. 2013, nr.33, p. 2–7. [PubMed]
45. 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.[PubMed].
46. Al-Maweri S. A., Al-Soneidar W. A., Halboub E. S. Oral lesions and dental status among institutionalized orphans in Yemen: A matched case-control study. In: *Contemporary Clinical Dentistry*. 2014, nr.5(1), p. 81–84. <http://doi.org/10.4103/0976-237X.128673>
47. Santos M.T. et al. Assessing salivary osmolality as a caries risk indicator in cerebral palsy children. In: *Int. J. Paediatr. Dent*. 2014, nr. 24, p. 84–89. doi: 10.1111/ipd.12030.
48. Aggarwal V.P. et al. Impact of sociodemographic attributes and dental caries on quality of life of intellectual disabled children using ECOHIS. In: *International Journal of Health Sciences*. 2016, nr. 10(4), p. 480-490.
49. Огонян В.Р., Маслак Е.Е. Факторы риска развития стоматологических заболеваний у детей с церебральным параличом. В: Сб. III общерос. науч.-практ. конф. детских стоматологов. 2001, p. 92-94.
50. John J.R. et al. Prevalence of Dental Caries, Oral Hygiene Knowledge, Status, and Practices among Visually Impaired Individuals in Chennai, Tamil Nadu. In: *International Journal of Dentistry*. 2017, 9419648. doi:10.1155/2017/9419648.

51. Savanheimo N., Vehkalahti M.M. Five-year follow-up of children receiving comprehensive dental care under general anesthesia. In: BMC Oral Health. 2014, nr.14, p. 154. doi:10.1186/1472-6831-14-154.
52. Волобуев В. Оптимизация стоматологической помощи детям с психоневрологическими расстройствами. Дис. канд. мед. наук. Краснодар, 2017, 181 с.
53. 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.
54. 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.
55. Ibricevic H., și alții. 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. See comment in PubMed
56. 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. [PubMed]
57. 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.
58. Wyne A., Hammad N., Splieth C. Oral health knowledge of health care workers in special children's center. In: Pakistan Journal of Medical Sciences. 2015, nr.31(1), p.164-168.
59. Liu Z. et al. Impact of Oral Health Behaviors on Dental Caries in Children with Intellectual Disabilities in Guangzhou, China. In: International Journal of Environmental Research and Public Health. 2014, nr.11(10), p.11015-11027.
60. Maulik P.K., Darmstadt G.L. Childhood disability in low- and middle-income countries: overview of screening, prevention, services, legislation, and epidemiology. In: Pediatrics. 2007, nr. 120 (Suppl. 1), p. 1-55.
61. Hartley S., Newton C.R.J.C. Children with developmental disabilities in the majority of the world. In: Shevell M, ed. Neurodevelopmental disabilities: clinical and scientific foundations. London, Mac Keith Press, 2009, p.70-84.
62. Ocuparea persoanelor cu dizabilități. Psihologia angajatorilor cu privire la angajarea acestora. http://www.diz-abilitate.ro/images/elemente/ocuparea_persoanelor_cu_dizabilitati_psihologia_angajatorilor_cu_privire_la_angajarea_persoanelor_cu_dizabilit.pdf
63. Clasificarea internațională a funcționării, dizabilității și sănătății pentru copii și tineri (CIF-CA). UNICEF România. 2001, 363 p.
64. McConachie H. și alții. Participation of disabled children: how should it be characterised and measured? In: Disability and Rehabilitation. 2006, nr.28, p. 1157-1164.
65. Cotruș A. Valențele psihodiagnozei, în evaluarea copiilor cu debilitate mintală de vârstă școlară mică, prin metode formative dinamice. Rezumatul tezei de doctorat. București, 2015, 67 p.
66. Verza E., Verza F. Tratat de psihopedagogie specială. Ed. Universității din București, 2011. 131p.
67. Bratu M. Psihopedagogia deficiențelor de intelect. Ed. Universitatea din București, 2014, 156 p.
68. Grantham-McGregor S. et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. In: Lancet. 2007, nr. 369, p. 60-70.

69. Monitoring child disability in developing countries: results from the multiple indicator cluster surveys. United Nations Children's Fund, University of Wisconsin. New York, 2008, 84 p.
70. Robson C., Evans P. Educating children with disabilities in developing countries: the role of data sets. Huddersfield, University of Huddersfield, 2005 , 51 p.
71. Robertson J., Hatton C., Emerson E. The identification of children with or at significant risk of intellectual disabilities in low and middle income countries: a review. In:Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities. 2012, nr.2 (25), p. 99-118.
72. Mitra S., Posarac A., Vick B. Disability and poverty in developing countries: a snapshot from the world health survey. Washington, Human Development Network Social Protection, 2011, 258 p.
73. Mete C. Economic implications of chronic illness and disease in Eastern Europe and the former Soviet Union. Washington, World Bank, 2008, 138 p.
74. Filmer D. Disability, poverty and schooling in developing countries: results from 14 household surveys. In:The World Bank Economic Review. 2008, nr. 22, p. 141-163.
75. Trani J. et al. Disabilities through the Capability Approach lens: Implications for public policies. In:ALTER-European Journal of Disability Research. 2011, nr.3(5), p.143-157. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875067211000320>.
76. Munteanu P. Sistemul de protecție a drepturilor copiilor cu dizabilități. Experiența Moldovei în bunele practici europene. UNICEF: Chișinău, 2015, 20 p.
77. Țibuleac M. Persoanele cu dizabilități – o povară pentru societate? [https://initiativa.wordpress.com/2009/01/05/persoanele-cu-dizabilitati- %E2 %80 %93-o-povara-pentru-societate/](https://initiativa.wordpress.com/2009/01/05/persoanele-cu-dizabilitati-%E2%80%93-o-povara-pentru-societate/). (accesat 16.12.2016).
78. Situația persoanelor cu dizabilități în Republica Moldova. 30.11.2016. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id= 5434> (accesat 16.12.2016).
79. Situația copiilor în Republica Moldova în anul 2016. 31.05.2017. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. <http://www.statistica.md/newsview.php?l=ro&idc=168&id=5638> (accesat 02.06.2017).
80. Numărul copiilor rămași fără îngrijire părintească. <http://odoras.md/articole/top/numarul-copiilor-ramai-fara-ingrijire-parinteasca-este-in-cretere> (accesat 14.09.2016).
81. Raport național privind implementarea convenției ONU privind drepturile copilului. Chișinău, 2015. 161 p.
82. Creștem mari în R. Moldova. Studiul UNICEF. Chișinău, 2008, 48 p.
83. Spinei A. Starea medico-socială a copiilor cu dizabilități: revistă de literatură. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2016, nr.4 (41), p. 30-43.
84. Борисенко А.В. Карлес зубов. Киев. Книга плюс, 2005, 416 p.
85. Iliescu A., Gafar M. Cariologie și odontoterapie restauratoare, Ed. Medicală, București, 2001, 496p.

86. Яцкевич Е. Механизм развития стоматологической патологии, принципы её профилактики и лечения у детей при врожденных и наследственных заболеваниях с гипоксией. Автореф. дис.д-ра мед. наук. Тверь, 2011, 59 р.
87. Кузьмина Д., Новикова В., Мороз Б. Распространенность кариозной болезни и факторы, ее определяющие у детей Санкт-Петербурга. В: Стоматология детского возраста и профилактика. 2010, nr. 3 (34), p. 3-8.
88. Whatling R., Fearn J. Molar incisor hypomineralisation: a study of aetiological factors in a group of UK children. In: *Int J Paed Dent*. 2008, nr. 18, p. 155–234.
89. Borowska-Struginska B. et al. Prenatal and familial factors of caries in first permanent molars in schoolchildren living in urban area of Lodz, Poland. In: *HOMO - Journal of Comparative Human Biology*. 2016, nr. 3(67), p. 226–234.
90. Prokocimer T. et al. Birth-weight, pregnancy term, pre-natal and natal complications related to child's dental anomalies. In: *J Clin Pediatr Dent*. 2015, nr.39(4), p.371–6.10.17796/1053-4628-39.4.371 [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
91. Лысенко Г.Н. Роль неблагоприятных факторов антенатального периода в формировании зубов и развитии стоматологических заболеваний у детей. In: *Гигиена и санитария*. 2004, nr. 4. p. 28-30.
92. Koya S. et al. Prevalence of early childhood caries in children of West Godavari District, Andhra Pradesh, South India: an epidemiological study. In: *J Clin Pediatr Dent*. 2016, nr. 9(3), p.251–5.10.5005/jp-journals-10005-1372 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)][[Cross Ref](#)]
93. Paglia L. et al. Familial and dietary risk factors in early childhood caries. In: *Eur J Paediatr Dent*, 2016, nr. 17(2), p.93–99. [[PubMed](#)]
94. Анистратова С. Значение социально-экономического положения семьи в развитии основных стоматологических заболеваний у детей школьного возраста. Дис.канд.мед.наук. Волгоград, 2015, 165 р.
95. Alazmah A. Early Childhood Caries: A Review. In: *J Contemp Dent Pract*. 2017, nr. 8(18), p. 732-737.
96. Dabawala S. et al. Parenting style and oral health practices in early childhood caries: a case-control study. In: *J Paediatr Dent*. 2017, nr.27(2), p.135–144. 10.1111/ipd.12235[[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
97. So M. et al. Early Childhood Dental Caries, Mouth Pain, and Malnutrition in the Ecuadorian Amazon Region. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2017, nr.14(5), p.550. doi:10.3390/ijerph14050550.
98. Maiya A. et al. Use of different oral hygiene strategies in children with cerebral palsy: A comparative study. In: *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2015, nr.5(5), p.389-393. doi:10.4103/2231-0762.165925.
99. Зобанова И. Стоматологическая помощь в системе комплексной реабилитации и адаптации детей-инвалидов. Дис. канд. мед. наук. Нижний Новгород, 2015, 146 с.

100. Aas J.A. et al. Bacteria of Dental Caries in Primary and Permanent Teeth in Children and Young Adults. In: *Journal of Clinical Microbiology*. 2008, nr.46(4), p.1407-1417. doi:10.1128/JCM.01410-07.
101. Katge F. et al. DMFT index assessment, plaque pH, and microbiological analysis in children with special health care needs, India. In: *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*. 2015, nr. 5(5), p.383-388. doi:10.4103/2231-0762.164790.
102. Scalioni F. et al. Salivary density of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* and dental caries in children and adolescents with Down syndrome. In: *Journal of Applied Oral Science*. 2017, nr.25(3), p.250-257. doi:10.1590/1678-7757-2016-0241.
103. Tanaka M.H. et al. DMFT index assessment and microbiological analysis of *Streptococcus mutans* in institutionalized patients with special needs. In: *Braz J Oral Sci*. 2009, nr.8, p.9–13.
104. Григорьев И., Уланова Е., Артамонов И. Белковый состав смешанной слюны человека: механизмы психофизиологической регуляции. В: *Вестник РАМН*. 2004, nr.7, p. 36-47.
105. Giannobile W. et al. Translational and Clinical Applications of Salivary Diagnostics. In: *Advances in Dental Research*. 2014, nr. 23 (4), p. 375–380.
106. Kerémi B. et al. Stress and Salivary Glands. In: *Curr Pharm Des*. 2017, nr. 23. DOI: [10.2174/1381612823666170215110648](https://doi.org/10.2174/1381612823666170215110648)
107. Lips A. et al. Salivary protein polymorphisms and risk of dental caries: a systematic review. In: *Brazilian Oral Research*, 2017, nr. 31, p.e41.
108. Ștef L. et al. Aspects of oral mucosal pathology caused by adverse drug reactions. In: *Acta Medica Transilvanica*. 2011, vol II, nr. 2, p. 314-315.
109. Bîcleșanu C. și alții. Efecte adverse ale medicamentelor asupra cavității orale. În: *Revista Română de Stomatologie*. 2008, vol LIV, nr. 2-3, p. 109-117.
110. Jacqueline M., Ibtisam Al., Cindy L. Managing xerostomia and salivary gland hypofunction. In: *The Journal of the American Dental Association*. 2014, nr. 145, p.867-873.
111. Vinayak V. et al. Adverse affects of drugs on saliva and salivary glands. 2013, 1 (5), p. 15-20.
112. Radhi N. J. Salivary constituents in relation to caries-experience among a group of cerebral palsied adolescents. In: *Journal of College of Dentistry of University of Baghdad*. 2011, vol. 23, nr.4, p.141.
113. Yazeed A. et al. Relationship between salivary composition and dental caries among a group of Egyptian Down syndrome children. In: *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2009, vol. 3, p. 720-730.
114. Sinha K. et al. Oxidative stress: the mitochondria-dependent and mitochondria-independent pathways of apoptosis. In: *Arch Toxicol*. 2013, nr. 87, p. 1157–1180.
115. Zorov D., Juhaszova M., Sollott S. Mitochondrial reactive oxygen species (ROS) and ROS-induced ROS release. In: *Physiol Rev*. 2014, nr. 94, p. 909–950.
116. Il'yasova D., Scarbrough P., Spasojevic I. Urinary Biomarkers of Oxidative Status. In: *Clin Chim Acta* 2012, nr. 413, p. 1446–1453. doi: 10.1016/j.cca.2012.06.012 [PMC free article]
117. Prabhulkar S., Li C-Z. Assessment of oxidative DNA damage and repair at single cellular level via real-time monitoring of 8-OHdG biomarker. In: *Biosens Bioelectron*. 2010, nr. 26, p. 1743–1749.

118. Ding X. et al. Distinctive sleep problems in children with perinatal moderate or mild hypoxic-ischemia. In: *Neurosci Lett*. 2016, nr. 4 (614), p. 60-64.
119. Alam M. et al. Neonatal complications in infants born to diabetic mothers. In: *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006, nr. 16(3), p. 212–215. [PubMed]
120. Fitzpatrick L., O'Connell A. First permanent molars with molar incisor hypomineralisation. In: *J Ir Dent Assoc*. 2007, nr. 53(1), p.32–37.[PubMed]
121. Hsu H. H. T., Anderson H. C. Evidence of the presence of a specific ATPase responsible for ATP-initiated calcification by matrix vesicles isolated from cartilage and bone. In: *J. Biol. Chem*. 1996, nr. 271, p. 26383–26388. [PubMed]
122. Richard A., McPherson, Matthew R. Pincus. Biochemical markers of bone metabolism. In: *Henry'S Clinical Diagnosis and Management By Laboratory Methods*. Ed. Saunders, 2007, p.175-176.
123. Милехина С. Состояние локального иммунитета и фосфорно-кальциевого обмена у детей с кариесом. Автореф. дис. канд. мед. наук. Владивосток, 2012, 22 с.
124. Voloh A. Modificările clinico-biologice și genetice în statutul vitaminei D în perioadele pre- și postnatală a copilului. Autoref. tezei dr. hab. în șt. med. Chișinău. 2016, 46 p.
125. Gudumac V. și alții. Investigații biochimice. Vol. II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău, 2010, 97 p.
126. Tagadiuc O. și alții. Protocoale standardizate de cercetare ale metabolismului glucidic în țesutul osos. Chișinău: Tipogr. Elan Poligraf, 2014, 50 p.
127. Markeri osoși. 1,25-(OH)₂-Vitamina D₃. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate. Laborator Synevo. 2015. <http://www.synevo.ro/125-oh2-vitamina-d3/>
128. Michael F. Holick. Vitamin D Deficiency. In: *The New England Journal of Medicine*. 2007, vol. 357, p. 266-281.
129. Balaji K. et al. A comparison of salivary IgA in children with Down syndrome and their family members. In: *Archives of Oral Biology*. 2016, nr.67, p. 39-45.
130. Liu Z. et al. Correlation between children's dental decay and the contents of saliva CCL28 and secretory immunoglobulin A. In: *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2015, nr.1(40), p. 102-106. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.01.016.
131. Heigetyan A. et al. The immunologic indicators in patients with caries of contact surfaces of lateral teeth. In: *Klin Lab Diagn*, 2015, nr.8(40), p. 52-54.
132. Gornowicz A. et al. The assessment of sIgA, histatin-5, and lactoperoxidase levels in saliva of adolescents with dental caries. In: *International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2014, nr.20, p. 1095–1100.
133. Kuriakose S., Sundaresan C., Mathai V. A comparative study of salivary buffering capacity, flow rate, resting pH, and salivary immunoglobulin A in children with rampant caries and caries-resistant children. In: *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2013, nr.31, p. 69-73. [PubMed].
134. Агаева Н. А. Роль секреторного IgA в патологии челюстно-лицевой области. В: *Фундаментальные исследования*. 2010, nr.4, p.11-16.

135. Юдина Т.В. и др. Способ диагностики нарушения цитокинового баланса организма человека. Патент на изобретение №2463609, 10.10.2012.
136. Gornowicz A. et al. Pro-inflammatory cytokines in saliva of adolescents with dental caries disease. In: *Ann Agric Environ Med*, 2012, nr.219, p. 711-716.
137. Prso I.B. et al. Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin 6 in Human Periapical Lesions. In: *Mediators of Inflammation*. 2007, nr.2007, Article ID 38210, 4 pages, doi:10.1155/2007/38210
138. Silva T. et al. Differential expression of chemokines and chemokine receptors in inflammatory periapical diseases. In: *Oral Microbiology and Immunology*. 2005, nr. 20(5), p. 310–316.
139. Симбирцев А. Достижения и перспективы использования рекомбинантных цитокинов в клинической практике. В: *Медицинский академический журнал*. 2013, nr.13 (1), p. 7-22.
140. Цыганок С.С., Парахонский А.П. Влияние цитокинов на функции нервных клеток. В: *Современные наукоемкие технологии*. 2007, nr.2, p. 81-82.
141. Lin Y, Wen L. Inflammatory response following diffuse axonal injury. In: *J Med Sci*. 2013, nr.10, p. 515-521. [[PMC free article](#)][[PubMed](#)]
142. Richard A., McPetersen, Matthew R. Pincus. Immunology and immunopathology. In: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods- Saunders Elsevier 21st-Ed*, 2007, 867p. See comment in PubMed Commons below.
143. De Jongh R.F. et al. The role of interleukin-6 in nociception and pain. In: *Anesthesia and Analgesia*. 2003, nr.96(4), p.1096-1103.
144. Александрова Ю.Н. Показатель иммунного статуса в диагностике гипоксии и менингита у новорожденных детей. В: *Медицинский академический журнал. Материалы Всероссийской Научной конференции молодых ученых. Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия*. 2010. Vol. 10, nr.5, p. 93.
145. Teiji Wada T. et al. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. In: *Trends in Molecular Medicine*. 2006, nr.12, p.17-25.
146. Vernal R. et al. RANKL in human periapical granuloma: possible involvement in periapical bone destruction. In: *Oral Diseases*. 2006, nr. 12(3), p.283-289. [[PubMed](#)]
147. Cogulu D. Associations of interleukin (IL)-1 β , IL-1 receptor antagonist, and IL-10 with dental caries. In: *Jurnal of Oral Sc*. 2015, nr.1(57), p.31-36.
148. Okushko V.R., Kozadaev S.I., Potolya A.V. Steps in computerizing the enamel resistance test. In: *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011, nr.7(1), p.266-268.
149. Dogan C., Alacam A., Asici N. Clinical evaluation of the plaque-removing ability of three different toothbrushes in a mentally disabled group. In: *Acta Odontologica Scandinavica*. 2004, nr. 62, p.350-354.

150. Al-Hussyeen A.A., Al-Sadhan S.A. Oral hygiene practices and dietary habits among children with Down's syndrome in Riyadh, Saudi Arabia. In: Saudi Dent J. 2006, nr.18, p.141-148.
151. David C. Therapeutic Mouthrinses: Reaching Beyond Mechanical Plaque Control for Reduction in Dental Plaque and Gingivitis. In: Inside Dental Hygiene. June 2015 RN. https://idh.cdeworld.com/courses/4922Therapeutic_Mouthrinses:Reaching_Beyond_Mechanical_Plaque_Control_for_Reduction_in_Dental_Plaque_and_Gingivitis
152. Pentelescu C. și alții. Biofilm Ring Test® – o nouă metodologie de evaluare in vitro a eficacității apelor de gură. În: Clujul Medical. 2012, Vol. 85, nr. 3, p. 330-334.
153. Stratul Ș.I. și alții. Tehnologia Triclozan/copolimer – o actualizare a cercetărilor recente, bazată pe dovezi. În: Revista română de stomatologie. 2014, vol. LX, nr. 3, p. 118-122.
154. Kalesinskas P. et al. Reducing dental plaque formation and caries development. A review of current methods and implications for novel pharmaceuticals. In: Stomatologija. 2014, nr.16(2), p. 44-52.
155. Araujo P. et al. Non-antibiotic approaches for oral applications. In: The Battle Against Microbial Pathogens: Basic Science, Technological Advances and Educational Programs FORMATEX. 2015, p. 551-558.
156. Kim D. et al. Cranberry Flavonoids Modulate Cariogenic Properties of Mixed-Species Biofilm through Exopolysaccharides-Matrix Disruption. Kreth J, ed. PLoS ONE. 2015; 10(12): e0145844. doi:10.1371/journal.pone.0145844.
157. Hrynash H. et al. Anthocyanin Incorporated Dental Copolymer: Bacterial Growth Inhibition, Mechanical Properties, and Compound Release Rates and Stability by ¹H NMR. In: International Journal of Dentistry. 2014, 289401. doi:10.1155/2014/289401.
158. Spinei A. Efectul polifenolilor de origine vegetală asupra biofilmului dentar: sinteză de literatură. În: Medicina Stomatologică. 2015, nr. 2 (35), p. 7-17.
159. 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.
160. 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.
161. Chanoca A. et al. Anthocyanin Vacuolar Inclusions Form by a Microautophagy Mechanism. In: The Plant Cell. 2015, nr. 27(9), p. 2545–2559.
162. 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.
163. Vita Grapes. <http://www.eurofarmaco.md/RO/Detalii-Produs/Vita-Grapes/7> (accesat la 12.04.2011).
164. Hasslöf P. Probiotic Lactobacilli in the context of dental caries as a biofilm-mediated disease. Printed by Print & Media Umeå, Sweden 2013, 67 p.
165. Lazăr V. Microbiologie medicală. București: Ed. Univ., 2007, 188 p. <http://ru.scribd.com/doc/219419344/Recomandari-Actuale-in-Administrarea-Probioticeleor-2#scribd>

166. Bhushan J., Chachra S. Probiotics – their role in prevention of dental caries. In: *J Oral Health Com Dent.* 2010, nr.4(3), p. 78-82.
167. Bhardwaj S.B. Probiotics and oral health: an update. In: *Int J Contemporary Dent.* 2010, nr.1 (3), p. 116-119.
168. Haukioja A. et al. Oral adhesion and survival of probiotic and other lactobacilli and bifidobacteria in vitro. In: *Oral Microbiol Immunol.* 2006, nr.21(5), p. 326-332.
169. Yli-Knuutila H. et al. Colonization of *Lactobacillus rhamnosus* GG in the oral cavity. In: *Oral Microbiol Immunol.* 2006, nr.21(2), p. 129-131.
170. Spinei A. Caria dentară la copiii cu dizabilități. Print-Caro, Chișinău, 2016, 275 p.
171. Mihai A. și alții. Biofilme microbiene în medicina dentară cu referire la reabilitarea implanto-protetică. În: *Revista de chirurgie oro-maxilo-facială și implantologie.* 2010, nr. 1(1), p. 9–13.
172. Stănescu F. și alții. Biofilmul microbial ca formă de organizare și comunicare superioară a bacteriilor. În: *Revista română de stomatologie.* 2012, nr.4, p. 284-290.
173. Lear G., Lewis G.D. *Microbial Biofilms: Current Research and Applications.* Norfolk: Caister Academic Press, 2012, 220 p.
174. Mang T., Tayal D., Baier R. Photodynamic therapy as an alternative treatment for disinfection of bacteria in oral biofilms. In: *Lasers Surg Med.* 2012, nr. 44(7), p. 588-596.
175. Ichinose-Tsuno A. et al. Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial. In: *BMC Oral Health.* 2014, nr. 14(1), p. 152-162.
176. Mârțu-Stefanache M., Solomon S., Mârțu S. Terapia fotodinamică în controlul biofilmului microbial oral. Date din literatură. *Romanian Journal of Medical and Dental Education* 2015, nr. 2(4), p. 17-26
177. Klepac-Ceraj V. et al. Photodynamic effects of methylene blue-loaded polymeric nanoparticles on dental plaque bacteria. In: *Lasers in Surgery and Medicine.* 2011, 43(7), p. 600–606.
178. Rolim J.P. et al. The antimicrobial activity of photodynamic therapy against *Streptococcus mutans* using different photosensitizers. In: *J Photochem Photobiol B.* 2012, nr.106, p. 40–46.
179. Paschoal M., Duarte S., Santos-Pinto L. Photodynamic antimicrobial chemotherapy for prevention and treatment of dental caries: a critical review. In: *OA Dentistry.* 2013, nr.1, p.1-4.
180. Baptista A. et al. Antimicrobial photodynamic therapy as a strategy to arrest enamel demineralization: a short-term study on incipient caries in a rat model. In: *Photochem Photobiol.* 2012, nr.88(3), p. 584–589.
181. Spinei A. Influența terapiei fotodinamice antimicrobiene asupra biofilmului cavității orale: revistă de literatură. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova.* 2015, nr. 1 (3), p. 61-80.
182. Tomar S., Reeves A. Changes in the oral health of US children and adolescents and dental public health infrastructure since the release of the Healthy People 2010 Objectives. In: *Acad Pediatr.* 2009, nr.9 (6), p. 388-395.
183. Rošin-Grget K. et al. The cariostatic mechanisms of fluoride. In: *Acta medica academica.* 2013, nr.42 (2), p. 179–188.

184. ten Cate J.M. Contemporary perspective on the use of fluoride products in caries prevention. In: *British dental journal*. 2013, nr.214 (4), p. 161-167.
185. Charlotte W. Lewis. Fluoride and Dental Caries Prevention in Children. In: *Pediatrics in Review*. 2014, nr.35, p.3-15.
186. Weyant R.J. et al. Topical Fluoride for Caries Prevention: Executive summary of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. In: *J Am Dent Assoc*. 2013, nr.144, p. 1279-1291.
187. Ahmed I., Coleman S., Carey C. Fluoride Release and Uptake into Hydroxyapatite from Experimental Dental Varnish. In: *J Dent Res*. 2013, nr.92(Spec Iss A), p. 3259.
188. Arruda A. et al. Effect of 5 % Fluoride Varnish Application on Caries among School Children in Rural Brazil: A Randomized Controlled Trial. In: *Community Dent Oral Epidemiol*. 2012, nr.40, p. 267–276.
189. Weyant R.J. Topical fluoride for caries prevention. Full report of the updated clinical recommendations and supporting systematic review. A Report of the Council on Scientific Affairs. In: *ADA Center for Evidence-Based Dentistry*. 2013, 118 p.
190. Marinho V. et al. Combinations of topical fluoride (toothpastes, mouthrinses, gels, varnishes) versus single topical fluoride for preventing dental caries in children and adolescents. In: *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; doi:10.1002/14651858.CD002781.pub2.
191. Okuško V. et al. Predicția și prevenția fenotipică a cariei dentare la copii prin utilizarea corecției rezistenței acide funcționale. In: *Medicină dentară*. 2015, nr.1(18), p. 43-61.
192. Fleet M.E., Liu X. Local structure of channel ions in carbonate apatite. In: *Biomaterials*. 2005, nr.26, p. 7548–7554.
193. Peroos S., Du Z., de Leeuw N.H. A computer modelling study of the uptake, structure and distribution of carbonate defects in hydroxy-apatite. In: *Biomaterials*. 2006, nr. 27, p. 2150–2161.
194. Bader J., Shugars B. Systematic reviews of selected dental caries diagnostic and management methods. In: *J. Dent. Ed*. 2001, nr. 65, p. 960-968.
195. Bansal K. et al. In vivo remineralization of artificial enamel carious lesions using a mineral-enriched mouthrinse and a fluoride dentifrice: a polarized light microscopic comparative evaluation. In: *J. Indian Soc. Pedod. Prev. Dent*. 2010, nr.28, p. 264-270.
196. Кнапшвост А. Постоянная защита пульпы от дентинного кариеса нанофторидами при глубоком фторировании дентин-герметизирующим ликвидом. В: *Маэстро стоматологии*. 2000, p. 44-46.
197. Кнапшвост А. Молочные зубы и их лечение. В: *Институт стоматологии*. 2001, nr.3, p. 22-23.
198. Калиниченко Ю.А. Глубокое фторирование эмали зубов, как метод профилактики очаговой деминерализации во время ортодонтического лечения. В: *Стоматология*. 2005, nr.8(3), p.82–83.
199. Pancu G. și alții. Utilizarea terapiei de remineralizare profundă în hipersensibilitatea dentară. În: *Medicina Stomatologică*. 2008, nr. 4(9), p.19-23.

200. van Loveren C. et al. Effects of different kinds of fluorides on enolase and ATPase activity of a fluoride-sensitive and fluoride-resistant *Streptococcus mutans* strain. In: *Caries Res.* 2008, nr.42, p. 429–434.
201. Liao Y. et al. Identification and Functional Analysis of Genome Mutations in a Fluoride-Resistant *Streptococcus mutans* Strain. In: *PLoS ONE.* 2015, nr.10(4), e0122630.<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0122630>
202. Twetman S. The evidence base for professional and self-care prevention - caries, erosion and sensitivity. In: *BMC Oral Health.* 2015, nr.15(Suppl 1), p. 4. doi:10.1186/1472-6831-15-S1-S4.
203. Zhu L., Zhang Z., Liang J. Fatty-acid profiles and expression of the *fabM* gene in a fluoride-resistant strain of *Streptococcus mutans*. In: *Arch Oral Biol.* 2012, nr.57, p. 10–14.
204. Прохончуков А. Комплекс лазерной техники новых поколений авторских патентованных методик для лечения стоматологических заболеваний. В: *Стоматология для всех.* 2003, nr.1, p.10-12.
205. Бебеликов А.В. Лазерные биомедицинские технологии (часть 2): Учебное пособие. А.В.Беликов, А.В.Скрипник. СПб.: СПбГУ ИТМО. 2009, 100 p.
206. Anderson A. et al. The effects of argon laser irradiation on enamel decalcification: An in vivo study. In: *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2002, nr.122(3), p. 251-259.
207. Esteves-Oliveira M. et al. CO₂ Laser (10.6 microm) parameters for caries prevention in dental enamel. In: *Caries Res.* 2009, nr.43(4), p. 261-268.
208. Гришилова Е.Н. Применение фторсодержащих препаратов и лазерного излучения для повышения резистентности твердых тканей препарированных зубов. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ставрополь, 2010, 21 p.
209. Федоров Ю.А., Соболева Т.Ю. Профилактика кариеса зубов: очередной миф или реальная действительность? В: *Клиническая стоматология.* 2007, nr.3 (43), p. 66-68.
210. Боринский Ю., Давыдов Б., Боринская Е. Этапы превентивной стоматологии, значение для формирования и профилактики заболеваний. Современная стоматология – эффективность профилактики и лечения. В: *Нанотехнологии в стоматологии.* Тверь, 2014, p. 63-71.
211. Manea Ş. Magneziu și calciu - minerale importante în menținerea sănătății omului. În: *Hofigal. Natura si Sanatate,* 2014, nr.2 (42).
212. 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.
213. Kühnisch J. et al. Best clinical practice guidance for management of early caries lesions in children and young adults: an EAPD policy document. In: *Eur Arch Paediatr Dent.* 2016, nr.1, p. 1-10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26732946>
214. Platforma pentru o Sănătate Orală mai Bună în Europa.<http://zambesteromania.ro/platforma-europeana-pentru-o-igiena-mai-buna.html>

215. 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.
216. 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.
217. Bratthall D., Hänsel Petersson G., Stjernswärd J.R. Cariogram, Internet Version 2.01. April 2, 2004. <http://www.db.od.mah.se/car/cariogram/cariograminfo.html> (Accesat 21.09.2011).
218. Covaliova Olga, Enachi Mihail. 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.
219. 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. Iasi, Romania. 2013, p. 841-844.
220. Лолаева А. Клинико-экспериментальное применение зубных эликсиров для лечения и профилактики заболеваний полости рта. Автореф. дис. канд. мед. наук. Ставрополь, 2011, 20p.
221. Алябьев Ю. Экспериментальные исследования способов профилактики и лечения начальных форм кариеса зубов с применением лазерного света. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2002, 19 p.
222. 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.
223. 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.
224. Gulea A. și alții. Inhibitori ai leucemiei mieloide umane în baza compușilor coordinativi ai cuprului(II) cu saliciliden-tiosemicarbazide. Brevet de invenție MD3890, 2009. BOPI, 2009:4;35.
225. 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.
226. Модринская Ю. В. Методы прогнозирования кариеса зубов. Минск, 2006. 33 p.
227. Ciobanu S. Tratatamentul complex în reabilitarea pacienților cu parodontite marginale cronice. Teza dr. hab. în medicină. Chișinău, 2012. 211 p.
228. Laborator Synevo. Referințe specifice tehnologiei de lucru utilizate. 2010. Ref Type: Catalog.
229. Вектор-БЕСТ, Россия, Международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485, www.vector-best.ru (Accesat 11.12.2011).
230. Леус П. Диагностическое значение гомеостаза слюны в клинике терапевтической стоматологии. Минск. БГМУ. 2011. 67 p.
231. Spinei A. et al. The study of oral liquid microcrystallization in children with gastro-esophageal reflux disease. In: *Clujul Medical*. 2014, nr.4(87), p.269-277. DOI: <http://dx.doi.org/10.15386/cjmed-387>
232. Naanpera M. et al. Identification of Alpha-Hemolytic Streptococci by Pyrosequencing the 16S rRNA Gene and by Use of VITEK 2. In: *Journal of clinical microbiology*. 2007, nr.3(45), p.762–770.

233. Spinei A., Spinei I. Efectul in vitro al terapiei fotodinamice asupra biofilmului dentar. În: *Medicina Stomatologică*. 2013, nr. 3 (28), p. 99-106. ISSN 1857-1328.
234. Ипполитов Ю.А., Лукин А.Н., Середин П.В. Исследования методом ИК-спектроскопии с использованием синхротронного излучения интактных и пораженных кариозным процессом эмали и дентина человеческого зуба. В: *Вестник новых медицинских технологий*. 2012, nr. 2(19), p. 343-346.
235. Spinei A. 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, nr. 6 (4), p. 214-221.
236. Spinei A. Particularitățile structurale ale smalțului dentar la copiii cu dizabilități neuro-motorii severe. În: *Medicina Stomatologică*. Chișinău, 2014, nr. 1 (30), p. 35-45. ISSN 1857-1328.
237. Spinei A. 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, nr. 6 (4), p. 191-197.
238. 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.
239. 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.
240. Spinei A. Efectul terapiei fotodinamice antibacteriene asupra biofilmului dentar la copii. În: *Revista Română de Stomatologie*. București. 2017, nr.1 (63), p. 16-21.
241. 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.
242. Fekrazad R. et al. Effect of antimicrobial photodynamic therapy on the counts of salivary *Streptococcus mutans* in children with severe early childhood caries. In: *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2017. nr. 6 (18), p. 319-322.
243. Spinei L. Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate. Chișinău, Tip. centrală, 2012, 512 p.
244. Леус П. и др. Перспективы мониторинга стоматологического здоровья детей школьного возраста с помощью европейских индикаторов. В: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2015, nr. 1(46), p. 429-436.
245. 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. 2015, nr. 3 (18), p. 170-198.
246. 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

247. 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.
248. Spinei A. 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, nr.7 (15) Supplement, p. 45.
249. Spinei A. și alții. Susceptibilitatea la carie dentară a copiilor cu dizabilități. În: Revista Română de Medicină Dentară. București. 2015, 4 (18), p. 284-312.
250. Balteanu O., Spinei A., Gavriluc L. Caries risk assessment in children from urban and rural areas. În: 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.
251. Railean S. și alții. 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.
252. Spinei A., Spinei I., Bălteanu O. Prevalența impactului afecțiunilor cavității orale asupra performanțelor cotidiene ale copiilor cu dizabilități. În: Medicina Stomatologică. 2015, nr.3(36), p.50-56.
253. 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.
254. 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.
255. Spinei A. 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, nr. 8, (15) Supplement, p. 61.
256. Legea Nr.88 din 29.05.2014 pentru modificarea și completarea articolului 20 din Legea ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995. În: Monitorul Oficial nr.160-166, art nr: 355, 20.06.2014
257. Spinei A. Necesitatea implementării programului de sănătate orală la copii în Republica Moldova. În: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2015, nr. 2 (59), p. 65-70.
258. Леонтьев В., Кисельникова Л. Детская терапевтическая стоматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР. 2010, 896 p.
259. Farhat G. et al. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. In: Neurology. 2002, nr. 14, 58(9), p. 1348-1353.
260. Fraser L.A., Burneo J.G., Fraser J.A. Enzyme-inducing antiepileptic drugs and fractures in people with epilepsy: A systematic review. In: Epilepsy Res. 2015, nr. 116, p. 59-66. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2015.07.003.
261. Котова С.М. и др. Состояние минерального обмена и метаболизма костной ткани у больных

- с эпилепсией. В: Матер. IV межд. науч.-практ. конф. «Здоровье и образование в XXI веке». Москва. 2003, p. 241.
- 262.Laborator Synevo. Referințele specifice tehnologiei de lucru utilizate 2015. Ref Type: Catalog Calcitonina. Synevo. <http://www.synevo.ro/calcitonina/>
- 263.Cornacchio A.L, Burneo J.G., Aragon C.E. The effects of antiepileptic drugs on oral health. In: J Can Dent Assoc.2011, nr. 77, p. 140.
- 264.Vera V.et al. Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs. In: Nutrients. 2015, nr. 7(12), p. 9908-9917. doi:10.3390/nu7125517.
- 265.Zhang L.L, Zeng L.N., Li Y.P. Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. In: EpilepticDisord.2011, nr. 3(4), p. 349-365. doi: 10.1684/epd.2011.0444.
- 266.Заседателева И.Ю. Нарушения костного метаболизма у больных эпилепсией и методы их коррекции. В: Материалы научно-практической конференции „Проблемы укрепления здоровья и профилактика заболеваний”. СПб. 2004, p. 102.
- 267.Batista M. et al. Immunogenicity and In Vitro and In Vivo Protective Effects of Antibodies Targeting a Recombinant Form of the Streptococcus mutans P1 Surface Protein. In: Infection and Immunity, 2014,82(12), p. 4978–4988. <http://doi.org/10.1128/IAI.02074-14>
- 268.Каркашадзе М. Терапевтическая эффективность и побочные действия препаратов вальпроевской кислоты при эпилепсии у детей. Автореф. дис. к.м.н., Москва, 2004, 28 p.
- 269.Spinei I. et al. Crystallogenesis of oral fluid in the diagnosis of dental caries andinflammatory periodontal diseases in children. In: 4th IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering EHB 2013. Iasi, Romania, 2013, p. 859-862.
- 270.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. 2016, nr. 3 (19), p. 166-190.
- 271.Spinei A. Nivelul imunoglobulinelor în fluidul oral și serul sanguin la copiii cu maladii severe ale Sistemului Nervos Central. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2016, nr. 3 (40), p. 52-59.
- 272.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, nr. 4(15), p. 70.
- 273.Siddiqui S., Anderson P., Al-Jawad M. Recovery of Crystallographic Texture in Remineralized Dental Enamel. Hofmann A. ed. PLoS ONE. 2014, nr.9(10), p. e108879. doi: 10.1371 /journal.pone.0108879.
- 274.Prajapati S. et al. Matrix metalloproteinase-20 mediates dental enamel biomineralization by preventing protein occlusion inside apatite crystals. In: Biomaterials. 2016, nr.75, p. 260-270. doi:10.1016/j.biomaterials.2015.10.031.
- 275.Kunin A., Evdokimova A.Y., Moiseeva N.S. Age-related differences of tooth enamel morphochemistry in health and dental caries. In: The EPMA Journal. 2015, nr.6(1), p.3. doi:10.1186/s13167-014-0025-8.

- 276.Spinei A. et al. 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.
- 277.Picos A. et al. Dental erosion - literature update. In: Human & Veterinary Medicine International Journal of the Bioflux Society. 2013, nr. 5 (3), p. 135-141.
- 278.Ungureanu D. et al. Investigations regarding chemical synthesis of calcium hydroxyapatite. In: Romanian journal of materials. 2012. nr. 1(42), p. 52-60.
- 279.Owoade A.O., Lowe G.M., Khalid, R. The In Vitro Antioxidant Properties of Hibiscus Anthocyanins Rich Extract (HAE). In: Nature and Science. 2015, nr.13(3), p.22-29. <http://www.sciencepub.net/nature>
- 280.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.
- 281.Ordinul Ministerului Sănătății Nr. 357 din 11.09.2008. Cu privire la înregistrarea produselor medicamentoase de uz uman. http://old.ms.md/_files/2586-357.pdf
- 282.Spinei A.Eficiența metodelor exogene de prevenire a cariei dentare la animalele de laborator. În: Medicina Stomatologică. Chișinău, 2016, nr. 4 (41), p. 7-16.
- 283.Rotaru A. Impactul remedului BioR asupra statusului pro - antioxidant la pui broiler și prepelițe. Teză de doctor în științe medical-veterinare, Chișinău, 2016. 142 p.
- 284.Andronache L. și alții. Modificările proceselor de oxidare cu radicali liberi și protecției antioxidante în intoxicația cu CCl4 și influența polizaharidelor sulfatate din spirulină. În: Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”, vol. I. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău, 2013. p. 112-118.
- 285.Andronache L. Influența unor compuși biologici activi autohtoni asupra ciclului glutatonic în normă și în patologia hepatică experimentală. Autoref. tezei dr. în șt. medicale. Chișinău, 2016, 116 p.
- 286.Dalai E. Corelația anatomo-clinică privind structura dintelui, caria dentară și implicațiile stresului oxidativ în evoluția cariei dentare și a bolii parodontale (parodontopatiilor). Rezumatul tezei de doctorat. Oradea, 2012, 29 p.
- 287.Gulenko O., Hagurova S., Volobuev V. Indicators of antioxidant protection of oral liquid at caries of teeth ay children with psychoneurological frustration. In: International journal of applied and fundamental research. 2014, nr. 2, p.64-68.
- 288.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, nr. 2 (9), с. 63-66. ISSN 34567-1769.
- 289.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, nr. 2 (9), с. 43-46. ISSN 3385-8879.

290. Spinei A., Gavrilic 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. In: Curierul Medical. 2015, nr. 3 (58), p. 3-5.
291. Spinei A., Gavrilic L., Spinei I. Effect of photodynamic therapy on glutathione S-transferase activity in oral liquid of children with high risk of caries. In: Curierul Medical. 2015, nr. 4 (58), p. 28-30.
292. Pîrgari A., Nicolau G. Evaluarea proprietății antimicrobiene a oxigenului activ în forma sa alotropă în tratamentul complex al parodontitelor marginale cronice forma gravă. Medicina Stomatologică. 2016, nr.1-2 (38-39), p. 61-65.
293. Gonța M. Transformarea nitraților, nitriților, formarea N-nitrozaminelor și utilizarea inhibitorilor în procese redox. Teza dr. hab. șt. chimice. Chișinău 2009, 281 p.
294. Boaghi E. et al. Contribution of phenolic compounds to the antioxidant activity. In: Papers of the Sibiu Alma Mater University Conference. 2011, vol. 1, p. 307-311.
295. Mîscu V. și alții. Activitatea antioxidantă și antiradicalică a extractului etanolic de astaxantină. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele vieții. 2010, nr 3, p.127-136.
296. Capcanari T. Tehnologii de obținere a emulsiilor alimentare din amestec de uleiuri de floarea-soarelui și semințe de struguri. Teză dr. șt. tehnice. Chișinău, 2012, 143 p.
297. Sconța M. Extracția, purificarea, caracterizarea și testarea in vitro a fracțiilor bogate în antociani. Rezumatul tezei de doctorat. Cluj-Napoca 2012. 50 p.
298. Banc R. Cercetări privind activitatea antioxidantă a compușilor fenolici din vinurile românești. Rezumatul tezei de doctorat. Cluj-Napoca. 2016. 30 p.
299. Pohaci-Antonesei C. Aspecte ale mecanismelor fiziopatologice de limitare a polineuropatiei diabetic. Rezumatul tezei de doctorat. Iasi, 2010. 48 p.
300. Леус П., Деньга О., Кабаев А., Кисельникова Л., Манрикян М., Нарыкова А., Омельченко А., Смоляр Н., Спинеи А., Хамадеева А. Европейские индикаторы стоматологического здоровья детей школьного возраста. Стоматология детского возраста. Москва, 2013, 4(47), p. 3-9. ISSN1683-3031.
301. Spinei A. Aplicațiile terapiei fotodinamice în prevenirea cariei dentare la copii cu dizabilități severe. În: Analele Științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”. Chișinău, 2013, nr. 4 (14), p. 545-553. ISSN 1857-1719.
302. Lupan I., Spinei A., Spinei I. Experiența carioasă la copii în Republica Moldova. În: Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău, 2012, 2 (34), p. 40-48. ISSN 1857-0011.
303. 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. În: BMC Oral Health. 2016, 1 (16), p.1-21. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0223-y>
304. Göran Koch et al. Pediatric Dentistry: A Clinical Approach. Wiley-Blackwell. Third Edition. 2016, 408 p.

CHESTIONAR PRIVIND STAREA SĂNĂTĂȚII CAVITĂȚII ORALE LA COPII

Data examinării ID No.

Completat cu ajutorul 1. părinților 2. pedagogului 3. psihologului 4. psiho-neurologului 5. m.pediatru/fam.

A: Date personale

A1. Numele copilului.....

A2. Urban rural Orașul / Raionul, satul

A3. Școala N, denumirea

A4. Dl psiho-somatic. B1. Vîrsta (data și anul nașterii)B2. Sexul examinatului 1. Băiat 2. FatăB3. Câți copii sunteți în familie? 1. 2. 3. 4. 5. 6. 6 sau mai mulțiB4. După vîrstă care copil sunteți în familie? 1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V 6. VI

B5. Unde și cu cine locuiți acum?

1. Acasă cu părinții (mama, tata)2. Acasă cu tutela (bunei)3. Cămin4. Acasă cu tata5. Acasă cu mama6. Școală internat7. Alte (concretizați).....

B6. Starea socială a părinților?

1. Intelectuali2. Muncitori3. Agricultori4. Comerț5. Alte (specificați)

B7. Mama lucrează

1. În Republica Moldova2. După hotare3. Nu lucrează4. Nu trăiește cu noi5. Nu știu

B8. Tata lucrează

1. În Republica Moldova2. După hotare3. Nu lucrează4. Nu trăiește cu noi5. Nu știu

B11. Starea materială a familiei (conform datelor expertizei introduse în fișa medicală)

1. Foarte bună 2. Bună 3. Satisfăcătoare 4. Nesatisfăcătoare 5. Social-vulnerabilă

C.1 Vă amintiți de ultimele 3 luni, ați avut următoarele senzații?

Precizați intensitatea senzațiilor: 0 – lipsă, 1 – ușor, 2 – moderat, 3 – grav.

1. Dureri dentare 0 1 2 3 2. Dinte sensibil 0 1 2 3 3. Lipsa dintelui 0 1 2 3 4. Probleme de poziție dentară 0 1 2 3 5. Ulcer în cavitatea bucală 0 1 2 3 6. Hemoragii în cavitatea bucală 0 1 2 3 7. Dureri ale gingiei 0 1 2 3 8. Respirație dificilă 0 1 2 3 9. Probleme de culoarea dinților 0 1 2 3 10. Probleme de spații dentare 0 1 2 3 11. Miros neplăcut 0 1 2 3 12. Fracturi dentare 0 1 2 3

C2. Cît de frecvent în ultimele 3 luni problemele dentare și a cavitații bucale (de exemplu cele menționate mai sus sau altele)

au fost cauza de dificultatea de mastecație și plăcerea de alimente?

0. Niciodată 1. 1-2 ori/ lună 2. 1-2 ori/ săptămîină 3. În fiecare zi/ aproape în fiecare zi

C3. Indicați dacă problemele dentare va afectează următoarele activități zilnice:

1. Alimentarea (consumul unor alimente)2. Efectuarea igienei orale3. Starea emoțională, imi provoacă disconfort4. Zîmbetul5. Fonația6. Relaxarea7. Socializarea8. Activități școlare9. Alte (specificați).....

C4. Câți dinți cariati aveți?.....

Precizați-i

C5. Câți dinți tratați ai ?

Precizați-i.....

C6. Câți dinți extrasi din cauza cariei ai?

Precizați-i

C7. Părinții tăi suferă de dureri dentare?

0. Niciodată 1. 1-2 ori/ lună 2. 1-2 ori/ săptămîină3. În fiecare zi/ aproape în fiecare zi4. Nu știu

7. Alte (specificați)

.....

D4. Indicați direcția mișcărilor de periere pe care le efectuați

1. de la gingie spre dinte2. de la dinte spre gingie3. altele

D5. Ce folosiți pentru periajul dentar?

1. Degetul2. Periuța de dinți3. Guma de mestecat4. Eu nu spăl dinții5. Alte (specificați).....

D6. Utilizați o periuța de dinți în decurs de:

- 1. o lună
- 2. 3 luni
- 3. 6 luni
- 4. un an
- 5. până la uzarea deplină
- 6. nu am periuță
- 7. Alte (specificați)

D7. Cu ce substanțe spălați dinții?

- 1. Pasta de dinți
- 2. Nu folosesc nimic
- 3. Apă de gură
- 4. Altele (specificați)

D8. Cît de frecvent părinții sau alți adulți din familie verifică cum efectuați periajul dentar?

- 1. Cu regularitate
- 2. Frecvent
- 3. Ocazional
- 4. Niciodată

D9. Cît de frecvent periază dinții părinții tăi?

- 1. 2 sau mai multe ori pe zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori în săptămînă
- 4. Rar
- 5. Niciodată

D10. Ați fost cîndva la dentist?

- 1. Da 2. Nu

D11. Amintiți-vă cit de des v-ați adresat la stomatolog ultimii doi ani?

- 1. mai mult de 3 ori
- 2. 3 ori
- 3. 2 ori
- 4. o dată
- 5. Niciodată

D12. Din ce cauză te-ai adresat la stomatolog?

- 1. Scop preventiv
- 2. Examen stomatologic în școală
- 3. Indicația medicului
- 4. Indicația profesorului
- 5. Inițiativa părinților

6. Urgențe (dureri acute, inflamații)

D13. Din ce cauză s-au adresat la stomatolog părinții tăi?

- 1. Scop preventiv
- 2. Indicația medicului
- 3. Inițiativa proprie
- 4. Urgențe (dureri acute, inflamații)
- 5. Nu s-au adresat
- 6. Nu știu

D14. Care este atitudinea ta față de tratamentul la dentist?

- 1. „accept tratamentul, înțeleg că este pentru binele meu”
- 2. simt frică, neliniște
- 3. accept să mă examineze dentistul, dar refuz tratamentul, din cauza fricii
- 4. refuz examinarea și tratamentul la dentist
- 5. refuz să intru în cabinetul dentar
- 6. Altele (specificați)

Amintiți-vă ultimii doi ani- cît de frecvent ați folosit următoarele alimente?

E1. Biscuți

- 1. Mai mult de o dată în zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori în săptămînă
- 4. Rar
- 5. Niciodată

E2. Ciocolată și alte dulciuri

- 1. Mai mult de o dată în zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori în săptămînă
- 4. Rar
- 5. Niciodată

E3. Apă carbogazată (Pepsi, CocaCola, Sprite etc)

- 1. Mai multe ori în zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori în săptămînă
- 4. Rar

5. Niciodată

E4. Suc fabricat

- 1. Mai multe ori pe zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori în săptămînă
- 4. Rar
- 5. Niciodată

E5. Ceai/cafea cu zahăr

- 1. Mai multe ori pe zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori pe săptămînă
- 4. Rar

E6. Lactate și brînzetur

- 1. Mai multe ori pe zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori pe săptămînă
- 4. Rar
- 5. Niciodată

E7. Carne

- 1. Mai multe ori pe zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori pe săptămînă
- 4. Rar
- 5. Niciodată

E8. Pește

- 1. Mai multe ori pe zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori pe săptămînă
- 4. Rar
- 5. Niciodată

E9. Fructe și legume proaspete

- 1. Mai multe ori pe zi
- 2. O dată în zi
- 3. Cîteva ori pe săptămînă
- 4. Rar
- 5. Niciodată

F10. Maladiile congenitale și ereditare în cadrul familiei

1. suferă mama 2. tata 3. sora 4. fratele 5. bunica 6. bunelul 7. nu știu 8. alte.....

55 54 53 52 51 61 62 63 64 65

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28

48 47 46 45 44 43 42 41 31 32 33 34 35 36 37 38

85 84 83 82 81 71 72 73 74 75

G14. Hip loc

G15. Fluoroza

G. Statusul dentar

- G1. co
- G2. COA
- G3. COA+co
- G4. cos
- G5. COAS
- G6. COAS+cos
- G7. ICDAS-2
- G8. OHI-S
- G9. API
- G10. CPITN
- G11. PMA
- G12. MIH
- G13. Hip Sist
- G16. ADM

A2.1. FIȘĂ DE EVALUARE A RISCULUI CARIOS LA COPIIcu utilizarea *Cariogram, Version 2.01. April 2, 2004 SO* Nr. identificare _____

		1	2	3	4
A. Experiența carioasă:	co				
0 = lipsa cariei	cos				
1 = activitate carioasă redusă	COA				
2 = activitate carioasă moderată	COAS				
3 = activitate carioasă intensă	Gradul de activitate carioasă				
B. Maladii somatice care pot influența riscul carios		1		2	
0=lipsă; 1=condiții medii de boală; 2=afecțiuni generale severe care contribuie la creșterea riscului carios					
C. Conținutul carbohidraților în dietă		1		2	
0=fermentabilitatea foarte redusă; 1= fermentabilitatea redusă; 2= fermentabilitatea moderată; 3= dietă inadecvată (predomină hidrocarbonatele ușor fermentabile)					
D. Frecvența consumului hidrocarbonatelor		1		2	
0 =redusă ≤3 ori/24 ore; 1= moderată ≤ 5 ori/24 ore; 2=mare 7 ori/24 ore; 3= foarte mare > 7 ori/24 ore					
E. Starea igienei orale		II-1	II-2	II-3	II-4
0=0 excelentă; 1= 0,1-0,6 bună; 2= 0,7-1,8 satisfăcătoare; 3=1,9-2,5 nesatisfăcătoare; 4=2,6-3 deficitară					
F. Numărul <i>Streptococcus mutans</i>		1		2	
1 =0- 10 ² ≤5% din suprafețe dentare sunt acoperite cu bacterii; 2 =10 ² -103UFC/ml – 5-20% din suprafețe dentare sunt acoperite cu bacterii; 3 =10 ⁴ -10 ⁵ UFC/ml – 20-60% din suprafețe dentare sunt acoperite cu bacterii; 4 =10 ⁶ -10 ⁷ UFC/ml – 60-80% din suprafețe dentare sunt acoperite cu bacterii; 5 >10 ⁷ UFC/ml – 80-100% din suprafețe dentare sunt acoperite cu bacterii					
G. Scorul PFRI Plaque Formation Rate Index (PFRI) (Axelsson, 1991)		1		2	
1 = 1-10% suprafețe – foarte redusă; 2 = 11-20% suprafețe – redusă; 3 = 21-30% suprafețe – moderată; 4 = 31-40% suprafețe – ridicată; 5 = > 40% suprafețe – foarte ridicată					
H. Utilizarea fluorurilor în scopul prevenirii cariei dentare		1		2	
0 = Utilizarea regulată a pastelor cu F + program individual de fluorizare aplicat regulat; 1 = Utilizarea regulată a pastelor cu F + program individual de fluorizare aplicat inconstant; 2 = Utilizarea regulată a pastelor cu F; 3 = nu sunt folosite fluorurile					
I. Rezistența smalțului dentar la acțiunea acizilor		TRSA 1	TRSA 2	TRSA 3	TRSA 4
0 = înaltă 10-30 puncte; 1 = moderată 40-50 puncte; 2 = joasă 60-70 puncte; 3= foarte joasă > 80 puncte					
J. Rata secreției salivare		1		2	
0 = sporită > 1,1 ml/min; 1 = normală- 1,1 ml/min; 2 = redusă – 0,9-1,1; 3 = foarte redusă 0,5-0,9; 4 = redusă extrem (xerostomie) <0,5					
K. Capacitatea de tampon a salivei		1		2	
0 = normală (zona albastră) pH > 6,0; 1 = redusă (zona verde) pH = 4,5-5,5; 2 = foarte redusă (zona galbenă) pH≤4,0					
L. Scorul obținut în rezultatul examenului clinic		1		2	
0 = situație mai favorabilă decât cea evaluată cu utilizarea Cariogramei; 1 = risc similar cu cel evaluat cu utilizarea Cariogramei; 2 = risc sporit comparativ cu cel estimat cu utilizarea Cariogramei; 3 = risc extrem comparativ cu cel estimat cu utilizarea Cariogramei					
M. SCOR FINAL		1		2	
0 = risc foarte scăzut = 81-100% șanse de evitare a apariției cavităților carioase noi; 1 = risc scăzut 61-80%; 2 = risc moderat 41-60%; 3 = risc mare 21-40%; 4 = risc extrem (foarte mare) 0-20%					

2.2. FIȘĂ DE EVIDENȚĂ A INVESTIGAȚIILOR EFECTUATE ȘI MĂSURILOR PREVENTIVE APLICATE LA COPII

Vârsta	Nr. identificare				Mediul	Sex	Maladia neuropsihică	Severitatea	Tipul deficienței				Gradul de dizabilitate		
	lotul								intelectuală	motorie	auditivă	vizuală		vorbiře	multiple
	r	u	f	m											
n/o	Data	Colectare ser	Colectare salivă	Prelevarea pr. biofilm dentar	Dinți extrași	Foto nr.	Preparat nr.	Protocolul de prevenire a cariei dentare nr.	Date suplimentare						
1.															
2.															
3.															
4.															
5.															
6.															
7.															
8.															
9.															
10.															
11.															
12.															
13.															
14.															

Tabelul A2.3. Testele pentru identificarea bacteriilor cu aplicarea cardului de teste ID-GPC VITEK 2

Nr. ID. a testului	Testul / Substanța de identificare		mg
2	AMY	D-Amigdalina	0,1875
4	PIPLC	Fosfatidilinositol fosfolipaza C	0,015
5	dXYL	D-xiloza	0,3
8	ADH1	Arginin dihidrolaza 1	0,111
9	BGAL	β -galactosidaza	0,036
11	AGLU	α -glucosidaza	0,036
13	APPA	Alanin-fenilalanin-prolin arilamidaza	0,0384
14	CDEX	α -ciclodextrina	0,3
15	AspA	L-aspartat arilamidaza	0,024
16	BGAR	β -galactopiranosidaza	0,00204
17	AMAN	α -manosidaza	0,036
19	PHOS	Fosfataza	0,0504
20	LeuA	Leucin arilamidaza	0,0204
23	ProA	L-prolin arilamidaza	0,0204
24	BGURr	β -glucuronidaza	0,0018
25	AGAL	α -galactosidaza	0,034
26	PyrA	L-pyrolidonil-arilamidaza	0,0216
27	BGUR	β -glucuronidaza	0,0378
28	AlaA	Alanin arilamidaza	0,0216
29	TyrA	Tirosin arilamidaza	0,0276
30	dSOR	D-sorbitol	0,1875
31	URE	Ureaza	0,15
32	POLYB	Polimixin B rezistența	0,00093
37	dGAL	D-galactoza	0,3
38	dRIB	D-riboza	0,3
39	ILATk	L-lactat alcalinizare	0,15
42	LAC	Lactoza	0,96
44	NAG	N-acetil-D-glucozamina	0,3
45	dMAL	D-maltoza	0,3
46	BACI	Bacitracin rezistența	0,0006
47	NOVO	Novobiocin rezistența	0,000075
50	NC6.5	6.5% NaCl	1,68
52	dMAN	D-manitol	0,1875
53	dMNE	D-manoza	0,3
54	MBdG	β -metil-D-glucopiranozida	0,3
56	PUL	Pululan	0,3
57	dRAF	D-rafinoza	0,3
58	O129R	O/129 r rezistența	0,0084
59	SAL	Salicina	0,3
60	SAC	Zaharoza	0,3
62	dTRE	D-trehaloza	0,3
63	ADH2s	Arginin dihidrolaza 2	0,27
64	OPTO	Optochin rezistența	0,000388

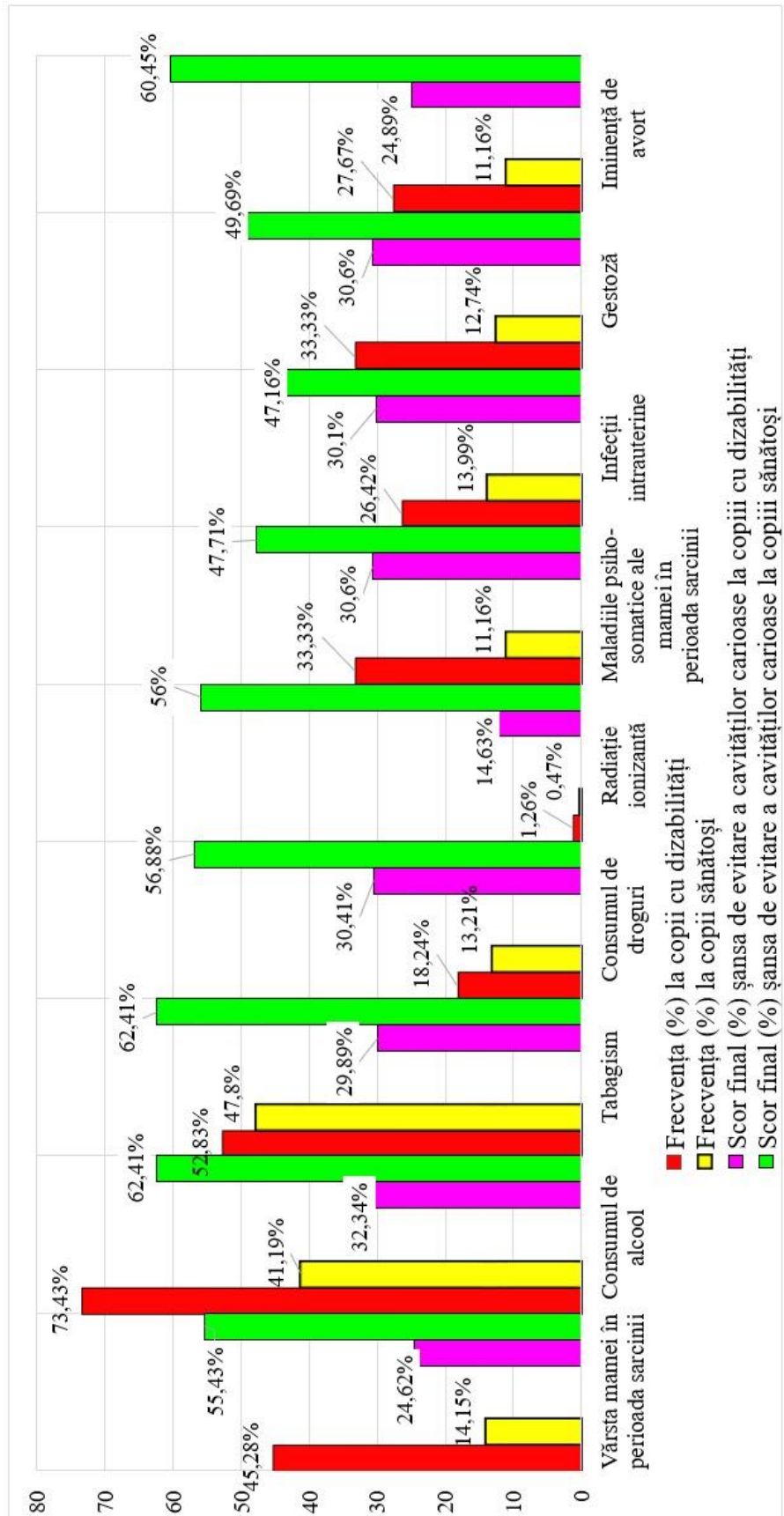


Fig. A3.1. Relația dintre factorii prenatali de risc și rezultatele evaluării complexe a riscului carios la copiii

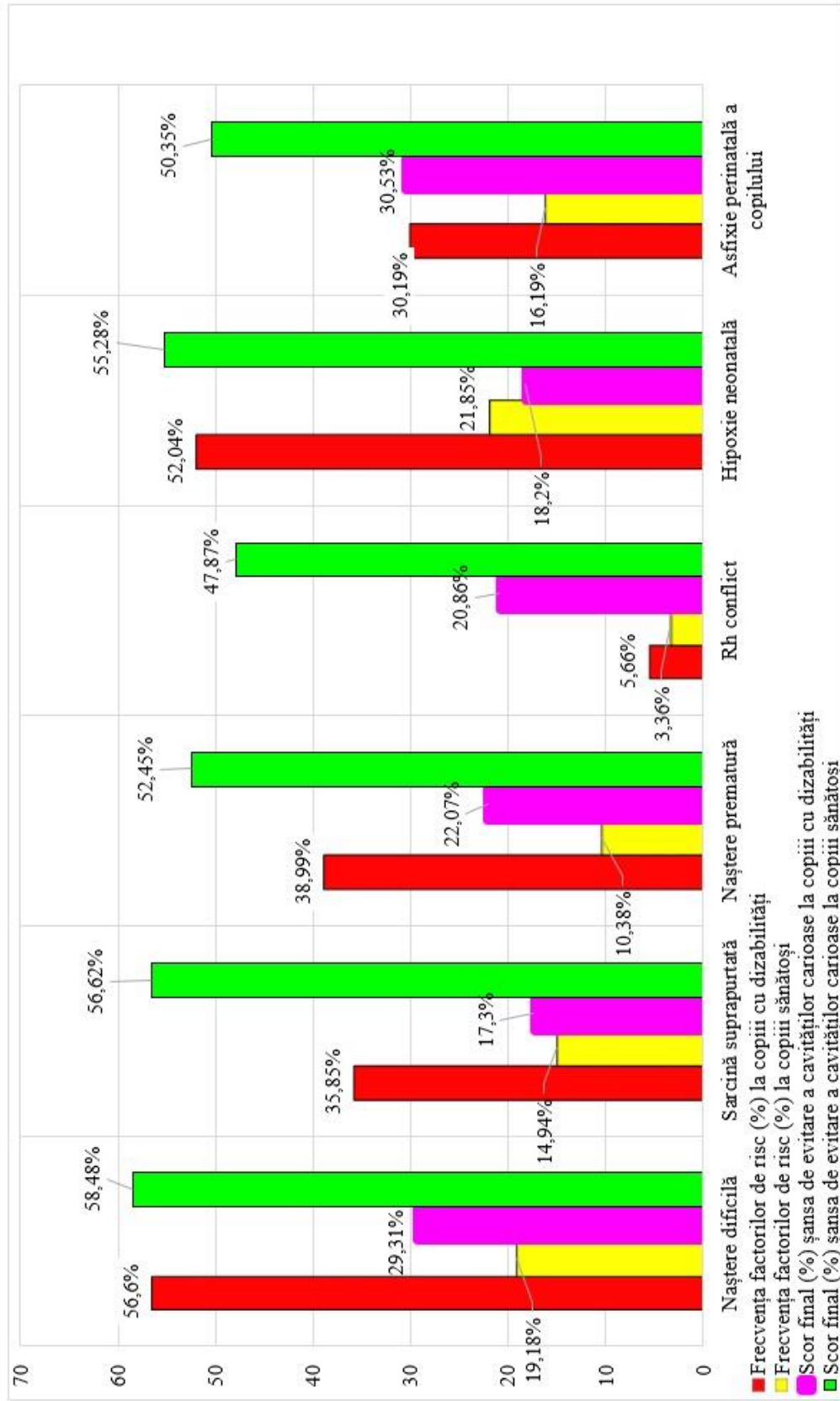


Fig. A3.2. Relația dintre factorii perinatali de risc și rezultatele evaluării complexe a riscului carios la copii

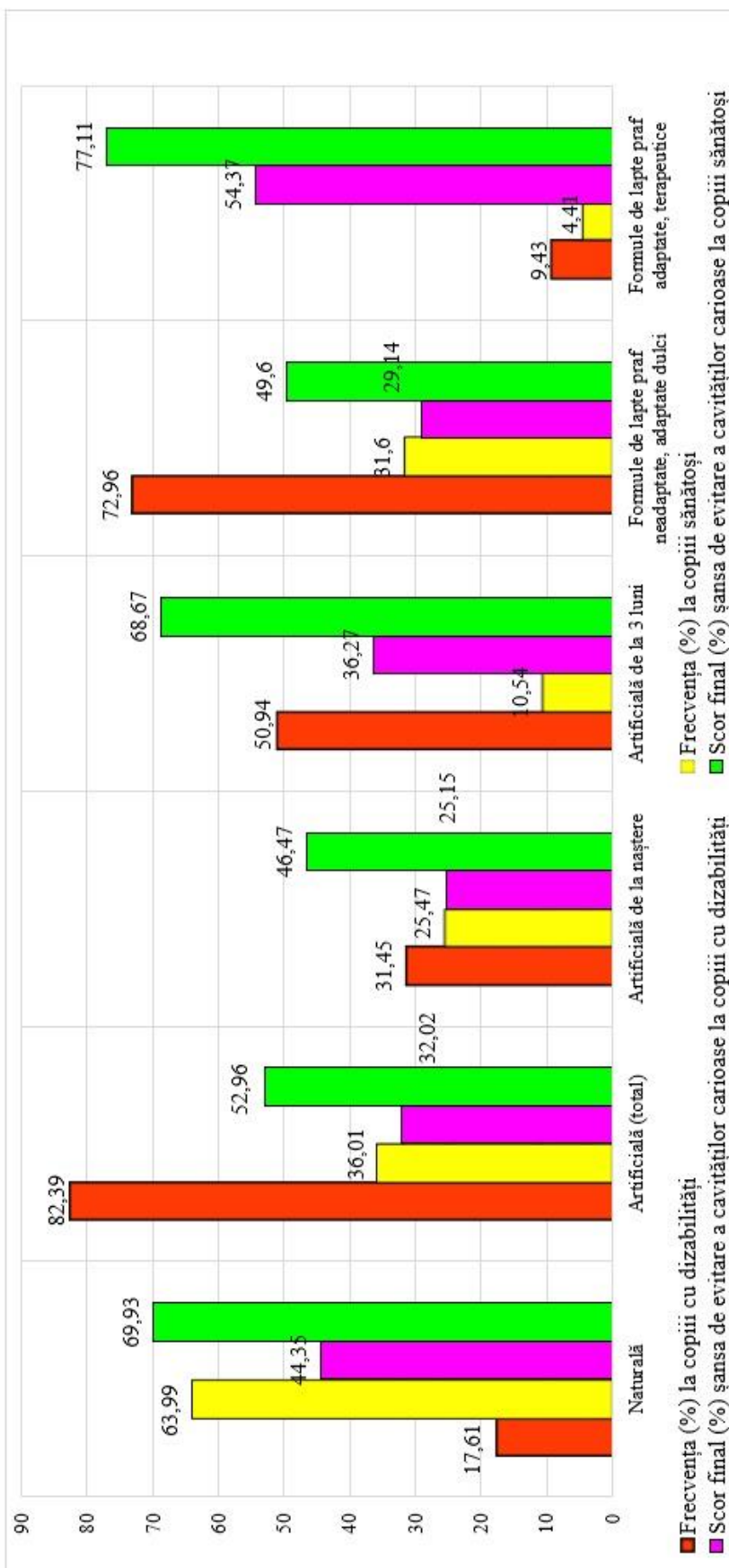


Fig. A3.3. Relația dintre tipul alimentației copiilor în perioada 0-12 luni și rezultatele evaluării complexe a riscului carios la copii

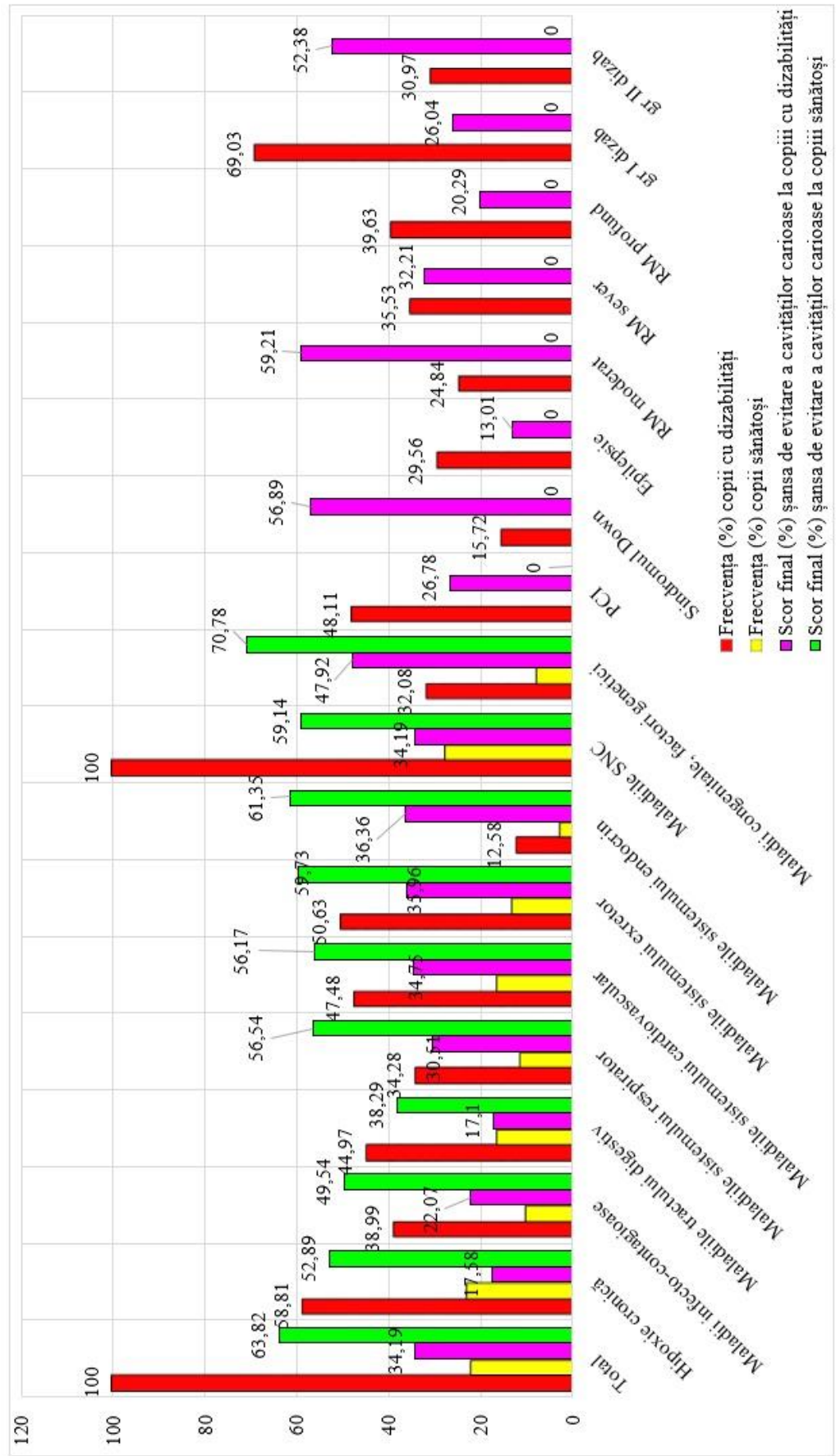


Fig. A3.4. Relația dintre factorii postnatați de risc și rezultatele evaluării complexe a riscului carios la copii

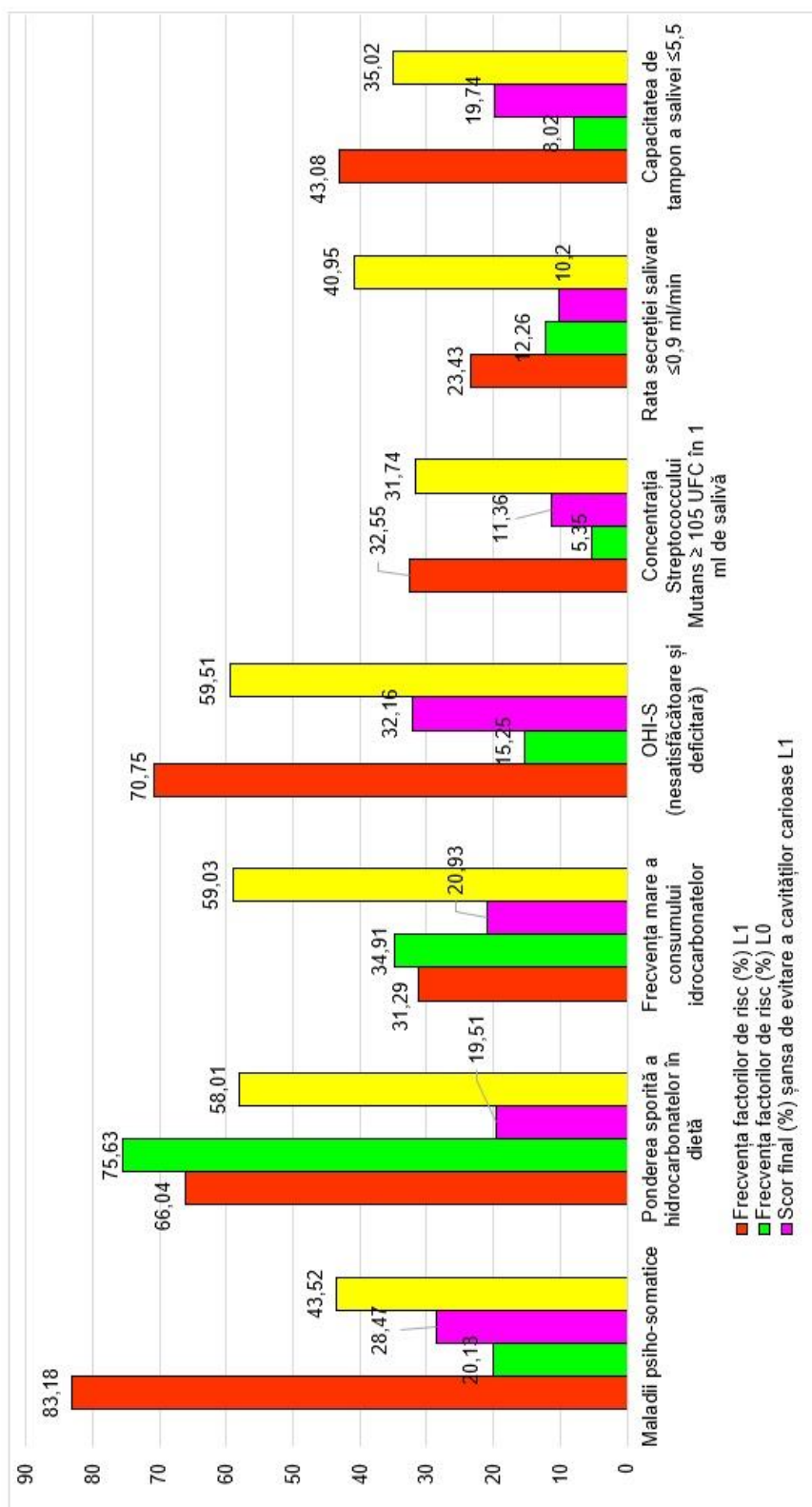


Fig. A3.5. Relația dintre factorii postnatați de risc și rezultatele evaluării complexe a riscului carios la copii

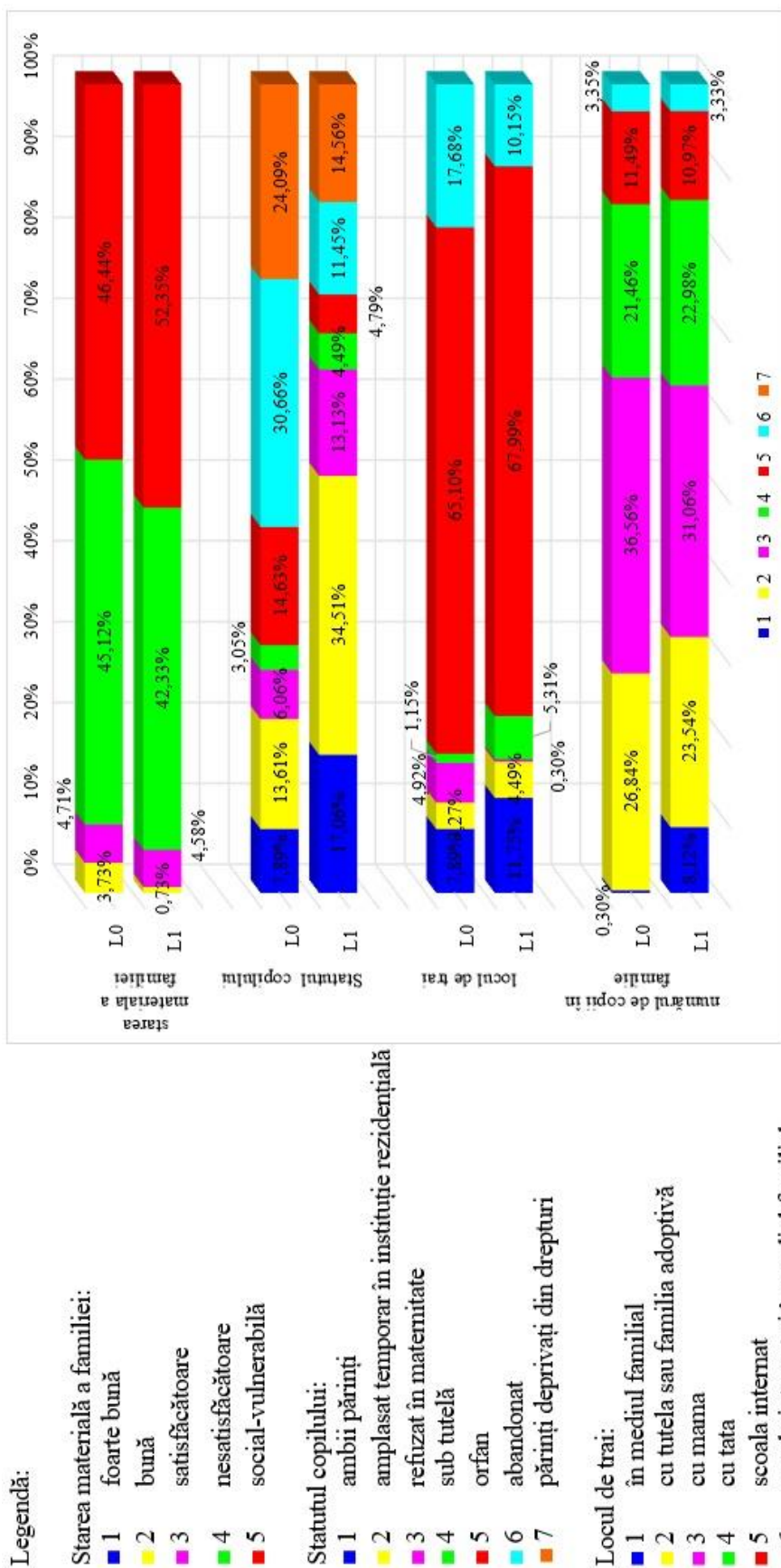


Fig. A3.6. Condițiile de trai și statutul social al copiilor (%)

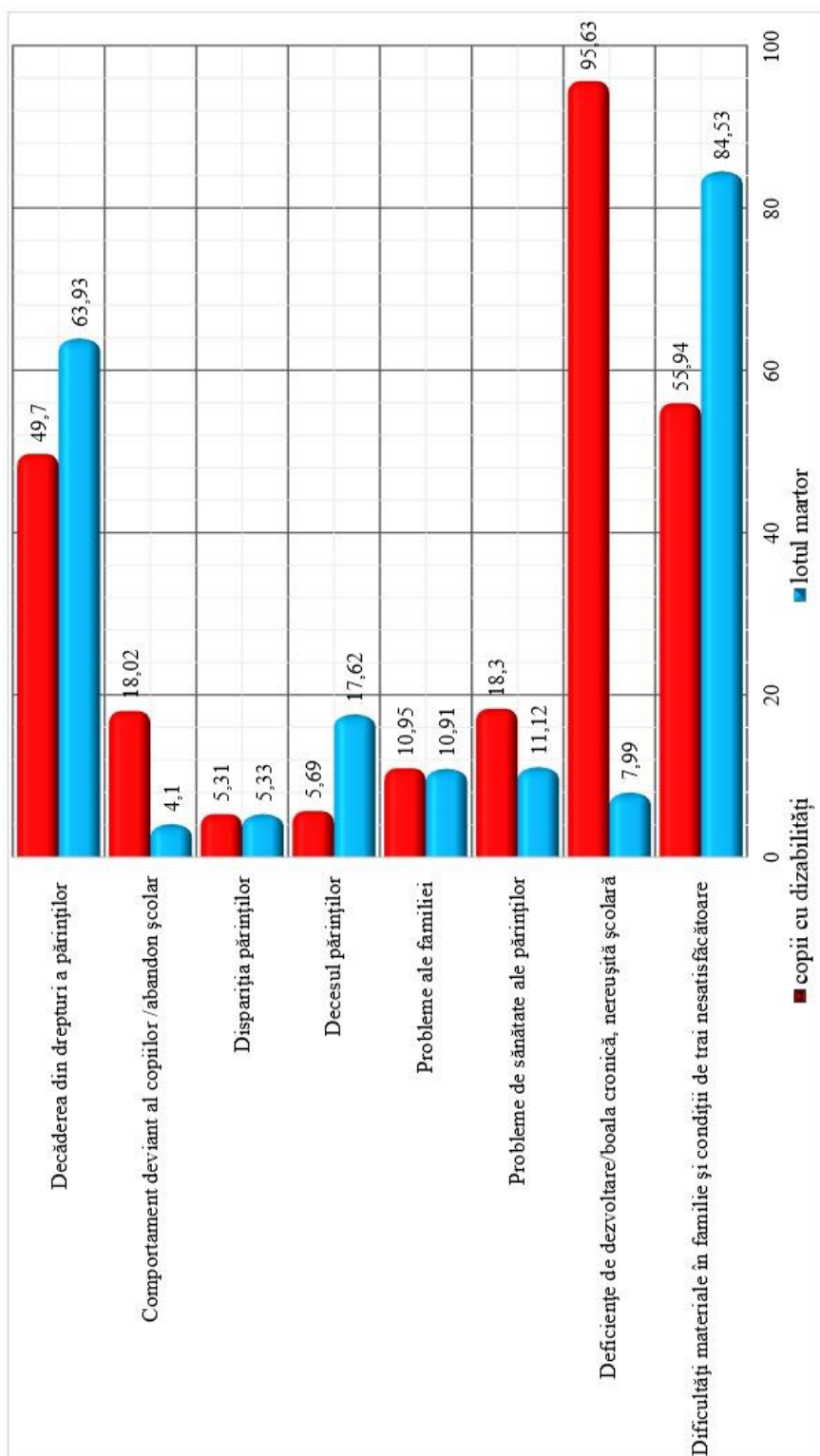


Fig. A3.7. Cauzele instituționalizării copiilor (%)

Tabelul A4.1. Concentrația produselor glicolizei anaerobe, indicatorii metabolismului osos și fosfocalcic în serul sangvin la copiii în funcție de patologia neurologică

Loturi de copii	LDH, U/L	Lactat, mmol/l	FATL ▼, U/L	FATR ▲, U/L	Ca total, mmol/l	Pi, mmol/l	Mg, mmol/l
RM	449,57±5,986	2,08±0,018	16,91±0,087	1,87±0,023	2,12±0,009	1,35±0,002	0,69±0,004
PCI	474,75±5,293	2,139±0,031	16,365±0,105	1,98±0,035	2,08±0,014	1,35±0,003	0,68±0,006
S-m Down	392,21±17,033	1,91±0,005	18,17±0,136	1,58±0,022	2,21±0,008	1,37±0,001	0,72±0,008
S-m epileptic	484,63±3,875	2,16±0,026	16,26±0,086	2,07±0,025	2,03±0,013	1,33±0,003	0,67±0,006
Total L ₁	449,57±5,987***	2,08±0,018***	16,91±0,087***	1,87±0,023***	2,12±0,009***	1,35±0,002***	0,69±0,004***
L ₀	174,08±2,554	1,04±0,005	58,07±0,738	1,25±0,124	2,32±0,008	1,37±0,003	0,74±0,003
t, p	42,328, p<0,001	56,356, p<0,001	55,416, p<0,001	23,502, p<0,001	16,466, p<0,001	5,934, p<0,001	-10,589, p<0,001

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

▼FATL – fosfataza alcalină termolabilă,

▲FATR – fosfataza acidă tartrazistentă.

Tabelul A4.2. Concentrația produselor glicolizei anaerobe, indicatorii metabolismului fosfocalcic în serul sangvin la copiii cu maladiile SNC în funcție de medicația administrată

Medicația administrată	LDH, U/L	Lactat, mmol/l	FATL ▼, U/L	FATR ▲, U/L	Ca total, mmol/l	Pi, mmol/l	Mg, mmol/l
TS	462,91±6,709***	1,99±0,036	17,03±0,118***	1,86±0,017***	2,19±0,004***	1,35±0,003***	0,72±0,001
TACV	478,54±5,901***	2,15±0,044***	16,38±0,107***	2,07±0,037***	2,04±0,015***	1,33±0,003***	0,64±0,013***
TACV Combinat	480,34±10,114***	2,32±0,082***	15,47±0,212***	2,19±0,081***	1,963±0,019***	1,32±0,009***	0,69±0,003**
TACV Complex	510,97±6,728***	2,18±0,039***	15,48±0,102***	2,19±0,048***	1,89±0,023***	1,311±0,007***	0,67±0,003***
Fără TACV	397,89±12,146	1,97±0,017	18,01±0,095	1,56±0,013	2,22±0,005	1,37±0,001	0,72±0,004

Notă: Veridicitatea diferențelor: TACV și fără TACV –*** p<0,001, ** p<0,01. ▼FATL– fosfataza alcalină termolabilă, ▲FATR– fosfataza acidă tartrazistentă. TACV – tratament anticonvulsivant, TS – administrarea preparatelor tranchilizante, sedative.

Tabelul A4.3. Concentrația produselor glicolizei anaerobe, indicatorii metabolismului osos și fosfocalcic în fluidul oral la copii în funcție de patologia neurologică

Loturi de copii	LDH, U/L	Lactat, mmol/l	FATL ▼, U/L	FATR ▲, U/L	Ca total, mmol/l	Fosfați, mmol/l
RM	46,16±1,489	0,51±0,009	4,16±0,075	2,86±0,018	0,92±0,014	1,16±0,006
PCI	48,84±1,966	0,53±0,011	4,09±0,110	2,88±0,022	0,75±0,014	1,11±0,010
S-m Down	27,27±0,862	0,39±0,009	5,33±0,021	2,69±0,010	1,33±0,027	1,27±0,009
S-m epileptic	55,62±1,952	0,58±0,010	3,74±0,098	2,97±0,026	0,69±0,007	1,09±0,008
Total L ₁	46,16±1,489***	0,51±0,006***	4,16±0,075***	2,86±0,018***	0,92±0,014***	1,16±0,0064***
L ₀	31,17±0,327	0,33±0,001	5,23±0,036	1,63±0,034	1,41±0,0049	2,29±0,01004
t, p	9,837, p<0,001	20,028, p<0,001	12,869, p<0,001	32,245, p<0,001	33,068, p<0,001	94,527, p<0,001

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

▼FATL – fosfataza alcalină termolabilă, ▲FATR – fosfataza acidă tartratrezistentă.

Tabelul A4.4. Concentrația produselor glicolizei anaerobe, indicatorii metabolismului fosfocalcic în fluidul oral la copii cu maladiile SNC în funcție de medicația administrată

Medicația administrată	LDH, U/L	Lactat, mmol/l	FATL ▼, U/L	FATR ▲, U/L	Ca total, mmol/l	Fosfați, mmol/l
TS	35,41± 2,963	0,45±0,015	4,42±0,068**	2,72±0,013	0,82±0,005***	1,29±0,001***
TACV	50,83± 2,823***	0,56±0,014***	4,58±0,065	2,86±0,018***	0,81±0,002***	1,23±0,0015***
TACV Combinat	56,90±5,416***	0,59±0,025***	3,22±0,082***	3,07±0,046***	0,63±0,0017***	0,99±0,0001***
TACV Complex	75,22±2,259***	0,69±0,012***	2,10±0,001***	3,32±0,052***	0,48±0,0001***	0,87±0,0013***
Fără TACV	34,32± 1,451	0,43±0,009	4,76±0,083	2,70±0,006	1,36±0,012	1,28±0,002

Notă: Veridicitatea diferențelor: TACV și fără TACV – ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05.

▼FATL – fosfataza alcalină termolabilă, ▲FATR – fosfataza acidă tartratrezistentă.

TACV – tratament anticonvulsivant, TS – administrarea preparatelor tranchilizante, sedative.

Tabelul A4.5. Relația dintre concentrația lactatului și activitatea LDH în fluidul oral la copii și rezultatele evaluării riscului cariei la copii

Lotul de copii	Nr. <i>S. Mutans</i> UFC/g	P±ES(%)	LDH (mmol/l min)	Lactat (mmol/l)	pH-ul biofilmului oral	pH-ul fluidului oral	Șansele de evitare a cariilor noi,%
L ₁	< 10 ⁵	48,58±3,43	28,17±0,528	0,38±0,004*	6,44±0,042*	7,11±0,039*	60,12±0,649*
	≥ 10 ⁵	51,42±3,43	63,17±1,633	0,62±0,008*	5,61±0,035*	6,23±0,049*	16,76±1,032*
	total	100±0,0	46,16±1,489*	0,51±0,009*	6,01±0,039*	6,66±0,044*	37,83±1,614*
L ₀	< 10 ⁵	75,47±2,96	30,21±0,269	0,33±0,001*	7,02±0,013*	7,42±0,013*	68,87±1,131*
	≥ 10 ⁵	24,53±2,96	34,99±1,090	0,35±0,003*	6,53±0,054*	6,96±0,007*	47,65±1,794*
	total	100±0,0	31,17±0,327*	0,33±0,00*	6,93±0,019*	7,33±0,016*	64,69±1,103*

Notă: Veridicitatea diferențelor: L₁ comparativ cu lotul de control L₀ – *p<0,001;

Veridicitatea diferențelor: numărul *S. Mutans* <10⁵ UFC/g și *S. Mutans* ≥10⁵ UFC/g – *p<0,001.

Tabelul A4.6. 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	15,293, p<0,001	51,533, p<0,001	37,638, p<0,001	4,116, p<0,001

Tabelul A4.7. Concentrația hormonilor și mediatorilor metabolismului fosfocalcic în serul sangvin la copiii cu maladiile SNC în funcție de medicația administrată

Medicația administrată	Vitamina D ₃ , ng/ml	Calcitonina, pg/ml	HPT, pg/ml	OC, ng/ml
TS	37,07±0,501***	2,52±0,029	49,19±0,693	112,92±0,962***
TACV	29,31±0,275***	2,52±0,022	52,85±0,711***	115,92±1,103***
TACV Combinat	26,30±0,532***	2,71±0,111*	56,57±1,239***	123,92±2,182***
TACV Complex	24,54±0,645***	2,47±0,039	57,41±0,752***	125,32±1,597***
Fără TACV	48,62±1,156	2,50±0,036	49,02±0,280	98,58±2,302

Notă: Veridicitatea diferențelor: TACV și fără TACV: *** p<0,001; **p<0,01, *p<0,05.

TACV – tratament anticonvulsivant, TS – administrarea preparatelor tranchilizante, sedative.

Tabelul A4.8. Concentrația imunoglobulinelor în serul sanguin și fluidul oral la copiii în funcție de patologia neurologică

Loturi de copii	Ser sanguin				Fluid oral			
	IgA	IgG	IgM	sIgA, µg/ml	IgA, mg/dl	IgG, mg/dl	IgM, mg/dl	IgM, mg/dl
RM	110,03±3,532	584,18± 6,740	70,86±0,699	137,05±2,688	99,45±2,495	10,068±0,082		1,205±0,025
PCI	104,64± 5,013	559,45± 10,152	68,47± 1,085	136,45±3,349	90,86±3,919	10,39±0,092		1,19±0,037
S-m Down	105,19± 7,573	622,11± 9,019	73,52± 0,481	98,00±7,730	129,48±0,827	8,00±0,221		1,12±0,051
S-m epileptic	83,63± 3,853	535,71± 8,482	66,25± 1,157	134,57±3,603	78,17±3,769	10,58±0,085		1,25±0,037
Total L ₁	110,03±3,532	584,18±6,740	70,856±0,699	137,05±2,688	99,45±2,495	10,07±0,082		1,21±0,025
L ₀	193,84±5,558	953,57±6,641	101,65±0,414	198,29±3,733	173,55±1,100	12,26±0,196		1,04±0,013
t, p	12,728, p<0,001	39,031, p<0,001	37,885, p<0,001	25,186, p<0,001	27,173, p<0,001	10,355, p<0,001		5,781, p<0,001

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

Tabelul A4.9. Concentrația imunoglobulinelor în serul sanguin și fluidul oral la copiii cu maladiile SNC în funcție de medicația administrată

Medicația administrată	Ser sanguin				Fluid oral			
	IgA	IgG	IgM	sIgA, µg/ml	IgA, mg/dl	IgG, mg/dl	IgM, mg/dl	IgM, mg/dl
TS	91,80±6,478***	538,66±14,76***	71,00±0,496***	162,40±2,690***	121,83±1,477	10,10±0,048***		1,03±0,025**
TACV	106,23±4,635***	555,03±10,700***	68,80±2,109***	134,59±4,746	88,53±5,200***	10,86±0,131***		1,28±0,063
TACV Combinat	79,60±10,35740***	622,98±16,400***	71,25±3,885***	161,40±15,496	69,00±11,226***	11,00±0,145***		1,45±0,114*
TACV Complex	37,24±0,782***	448,82±13,089***	53,82±0,707***	99,65±3,152***	29,03±2,073***	10,0588±0,207		1,29±0,079
Fără TACV	143,701±5,039	644,12±8,528	76,49±0,385	136,19±4,176	121,85±1,561	9,56±0,142		1,17±0,034

Notă: Veridicitatea diferențelor: TACV și fără TACV – ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05.

TACV –tratament anticonvulsivant, TS – administrarea preparatelor tranchilizante, sedative.

Tabelul A4.10. Concentrația imunoglobulinelor în fluidul oral la copii în funcție de gradul de afectare prin caria dentară

Loturile de copii	Gradul de activitate carioasă	Concentrația imunoglobulinelor (X±ES)			
		sIgA, μg/ml	IgA, mg/dl	IgG, mg/dl	IgM, mg/dl
L ₁	0	149,39±3,421***	126,09±0,541***	9,45±0,095***	1,09±0,023***
	I	120,56±3,816***	82,55±4,368***	11,06±0,197***	1,31±0,064***
	II -III	120,07±6,429***	45,35±4,852***	10,78±0,056***	1,41±0,065***
	total	137,05±2,688***	99,45±2,495***	10,07±0,082***	1,21±0,025***
L ₀	0	211,48±4,669	184,97±0,366	12,28±0,329	1,03±0,014
	I	176,41±6,233	165,23±0,060	12,21±0,076	1,03±0,021
	II -III	178,09±11,26	133,37±0,758	12,17±0,096	1,03±0,029
	total	198,29±3,733	173,19±1,116	12,25±0,204	1,03±0,011

Notă: Veridicitatea diferențelor între loturile de copii L₁ și L₀: ***p<0,001.

Tabelul A4.11. Concentrația imunoglobulinelor în serul sangvin la copii în funcție de afectarea prin caria dentară

Loturile de copii	Gradul de activitate carioasă	Concentrația imunoglobulinelor în serul sangvin (X±ES)		
		IgA, mg/dl	IgG, mg/dl	IgM, mg/dl
L ₁	carioimuni	119,97±4,863***	596,17±6,057***	73,18±0,428***
	carioreceptivi	96,54±4,809***	542,19±8,128***	67,69±1,496***
	total	110,03±3,531***	573,27±5,164***	70,86±0,699***
L ₀	carioimuni	184,56±7,316	955,42±9,045	100,39±0,623
	carioreceptivi	210,62±9,532	936,23±11,169	103,66±0,504
	total	194,53±5,847	948,08±7,042	101,64±0,44

Notă: Veridicitatea diferențelor între loturile de copii L₁ și L₀: ***p<0,001.

Tabelul A4.12. Concentrația citokinelor în fluidul oral la copii în funcție de patologia neurologică

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

Notă: Veridicitatea diferențelor: între loturile de copii L₁ și L₀: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05.

Tabelul A4.13. Concentrația citokinelor în serul sangvin la copii în funcție de patologia neurologică

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

Notă: Veridicitatea diferențelor: între loturile de copii L₁ și L₀: ***p<0,001, **p<0,01, *p<0,05.

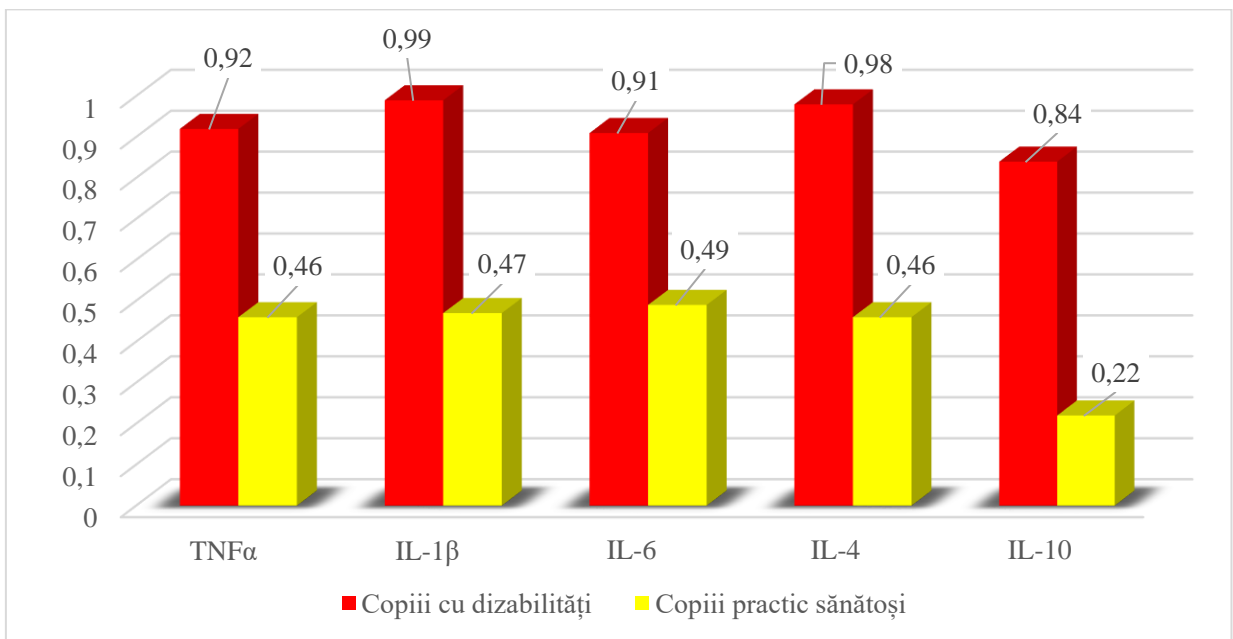


Fig. A4.1. Relația dintre concentrația citokinelor din fluidul oral și valoarea indicelui COA la copii

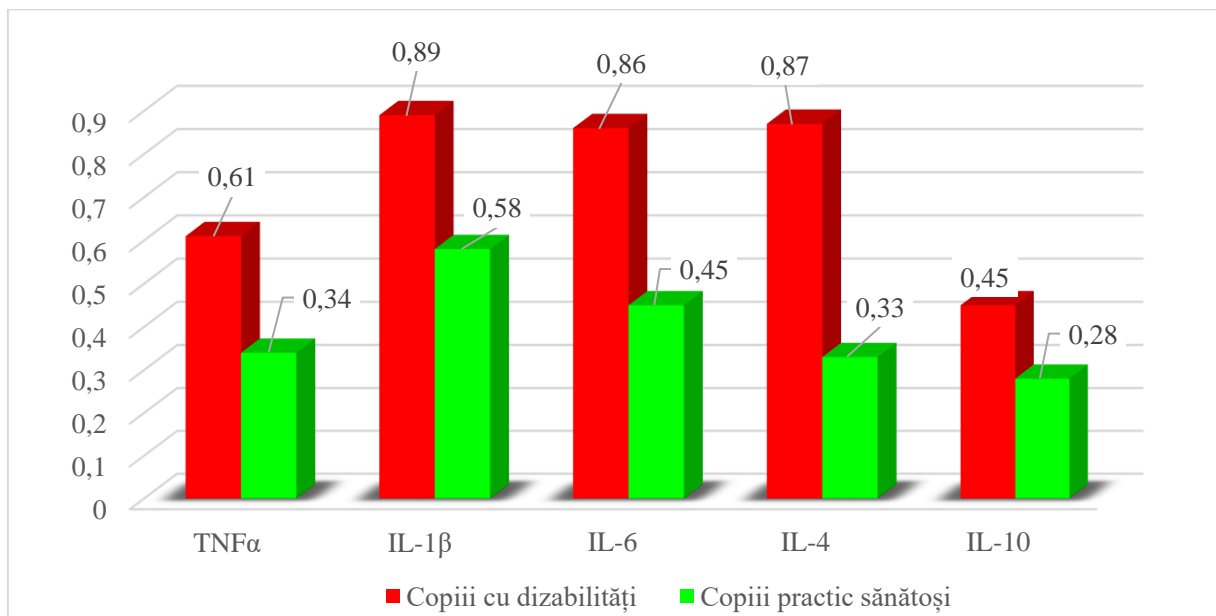


Fig. A4.2. Relația dintre concentrația citokinelor din fluidul oral și numărul de *Streptococcus mutans* ($\geq 10^5$ UFC/g) în biofilmul dentar la copii

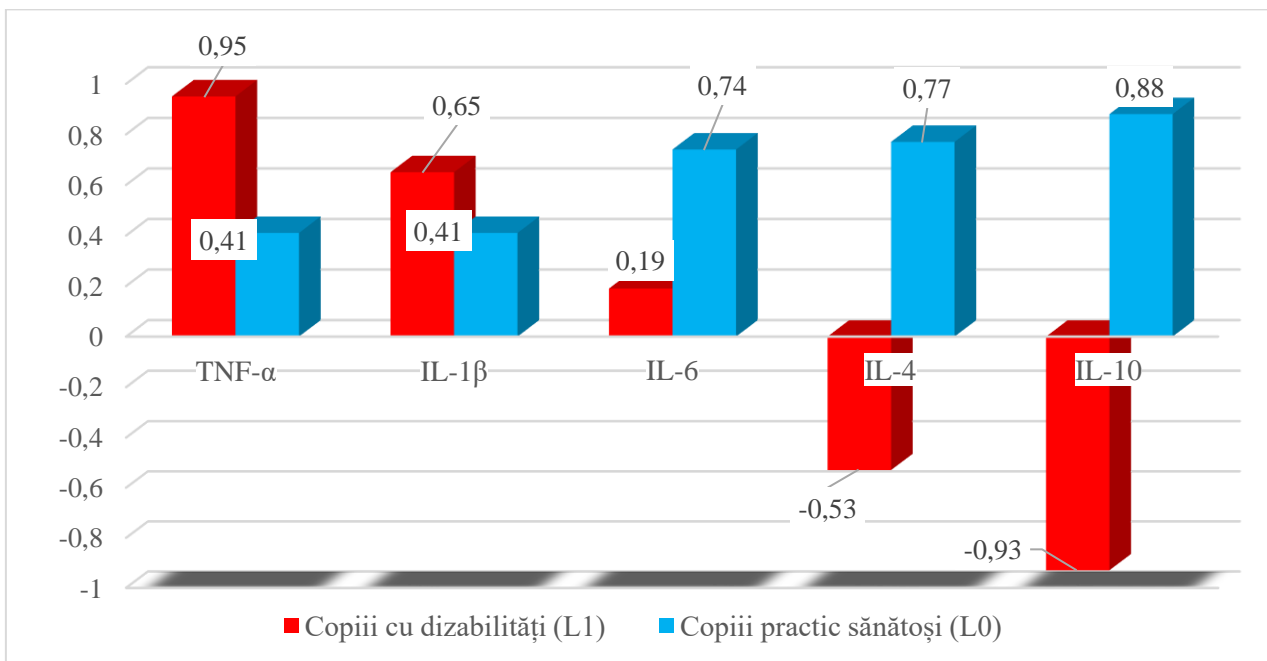


Fig. A4.3. Relația dintre concentrația citokinelor din serul sangvin și indicele COA la copii

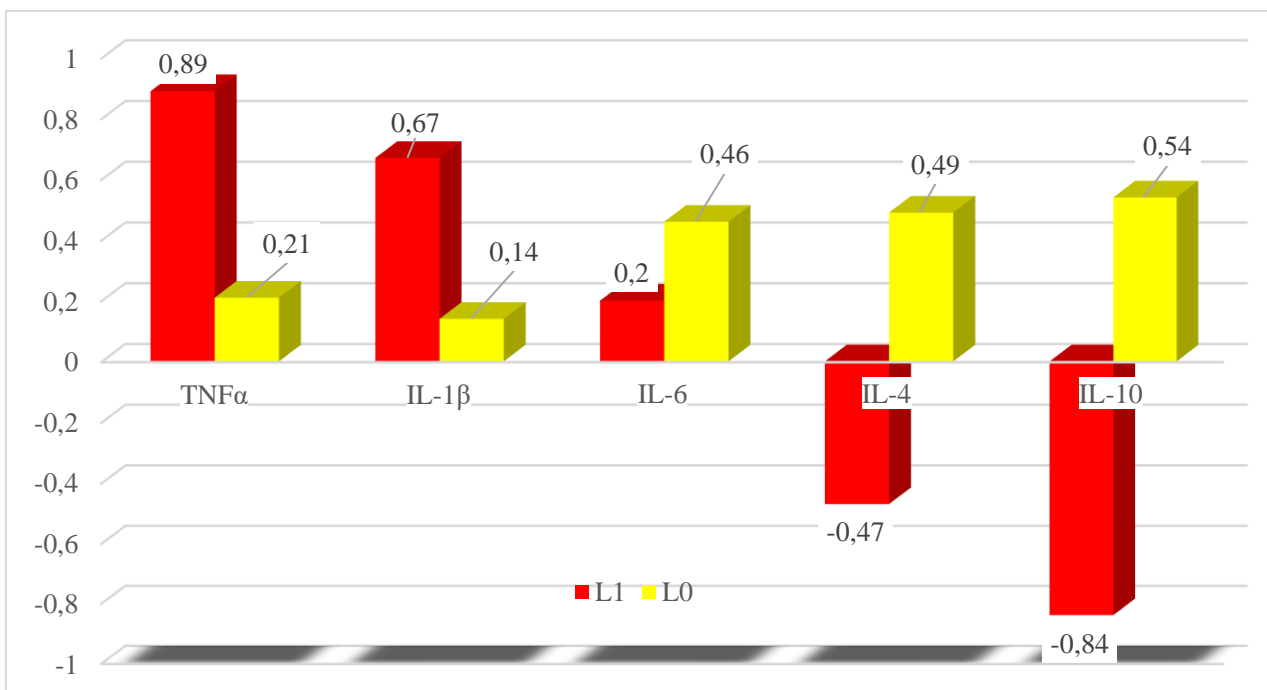


Fig. A4.4. Relația dintre concentrația citokinelor din serul sangvin și numărul de *Streptococcus mutans* $\geq 10^5$ în biofilmul dentar la copii



Fig. A4.5. Depozite moi pe toate suprafețele dentare la un copil de 14 ani cu retardare mintală severă



Fig. A4.6. Depozite moi pe toate suprafețele dentare la un copil de 15 ani cu PCI



Fig. A4.7. Depozite moi pe toate suprafețele dentare la un copil de 16 ani cu retardare mintală profundă. Gingivită cronică generalizată



Fig. A4.8. Depozite moi pe toate suprafețele dentare la un copil de 14 ani cu PCI, activitate carioasă sporită

Tabelul A4.14. Valorile indicelui OHI la copii în funcție de dezvoltarea intelectuală

Dezvoltarea intelectuală	nr. copii	OHI	t, p
Normală (dizabilități motorii și sensoriale)	58	1,17±0,22	t=2,2254, p<0,05
Retardare mintală ușoară	143	1,34±0,24	
Retardare mintală moderată	739	1,64±0,26	
Retardare mintală severă	1265	2,27±0,31	
Retardare mintală profundă	110	2,92±0,35	
Total retardare mintală	2257	2,04±0,29	
L ₁ Total copiii cu dizabilități	2315	2,02±0,29	
L ₀ Normală (copiii convențional sănătoși)	2358	1,20±0,22	

Tabelul A4.15. Valorile medii ale indicelui OHI la copiii cu dizabilități motorii și multiple (M±ES)

Tipul dizabilității		Indicele OHI	p
1.	Afectarea membrelor superioare (1 sau 2) / și a membrelor inferioare	1,57±0,11	
2.	Afectarea membrelor inferioare	1,02±0,08	
3.	Afectarea membrelor superioare (1 sau 2) / și a membrelor inferioare asociată cu retard mintal	2,97±0,11	p ₁₋₃ <0,001 p ₃₋₄ <0,01
4.	Afectarea membrelor inferioare asociată cu retard mintal	2,89±0,08	p ₂₋₄ <0,01

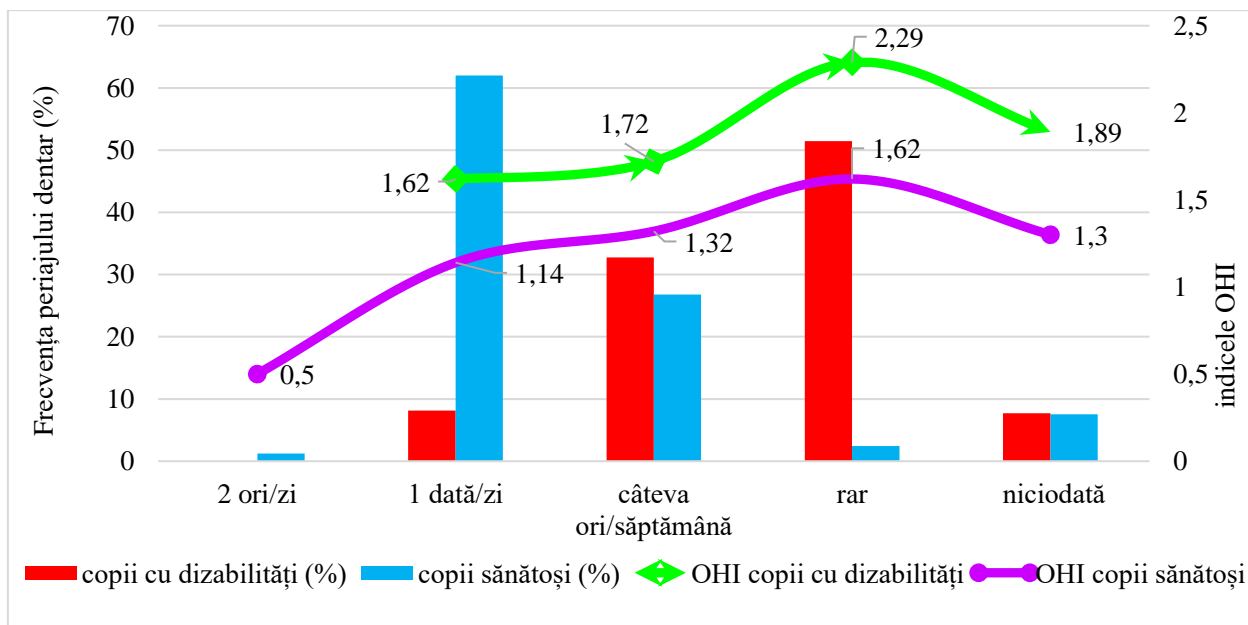


Fig. A4.9. Relația dintre frecvența periajului dentar (%) și starea igienei orale la copii (OHI)



Fig. A4.10. Depozitarea abundentă a plăcii microbiene mature și cu pH-ul scăzut la un copil de 15 ani cu retardare mintală severă



Fig. A4.11. Acumularea moderată a plăcii bacteriene recent formate la un copil de 13 ani sănătos



Fig. A4.12. Pacientul M., 10 ani. PCI. Depistarea zonelor de placă bacteriană cu producere intensă de acizi organici

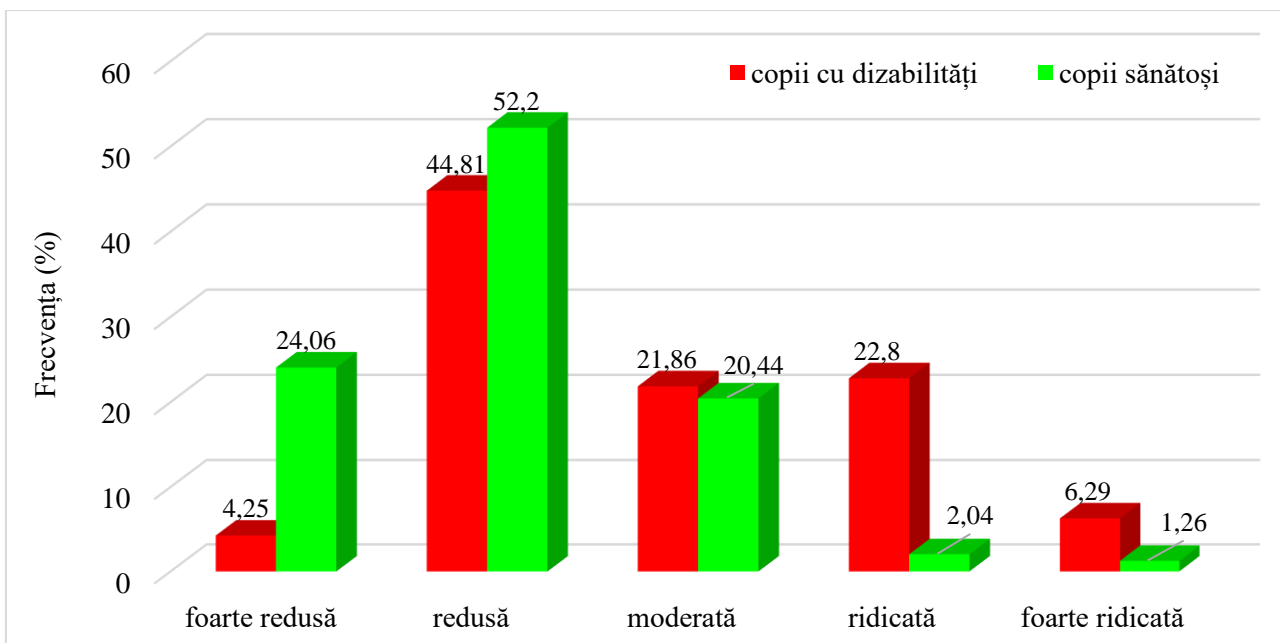


Fig. A4.13. Viteza de acumulare a plăcii bacteriene la copii

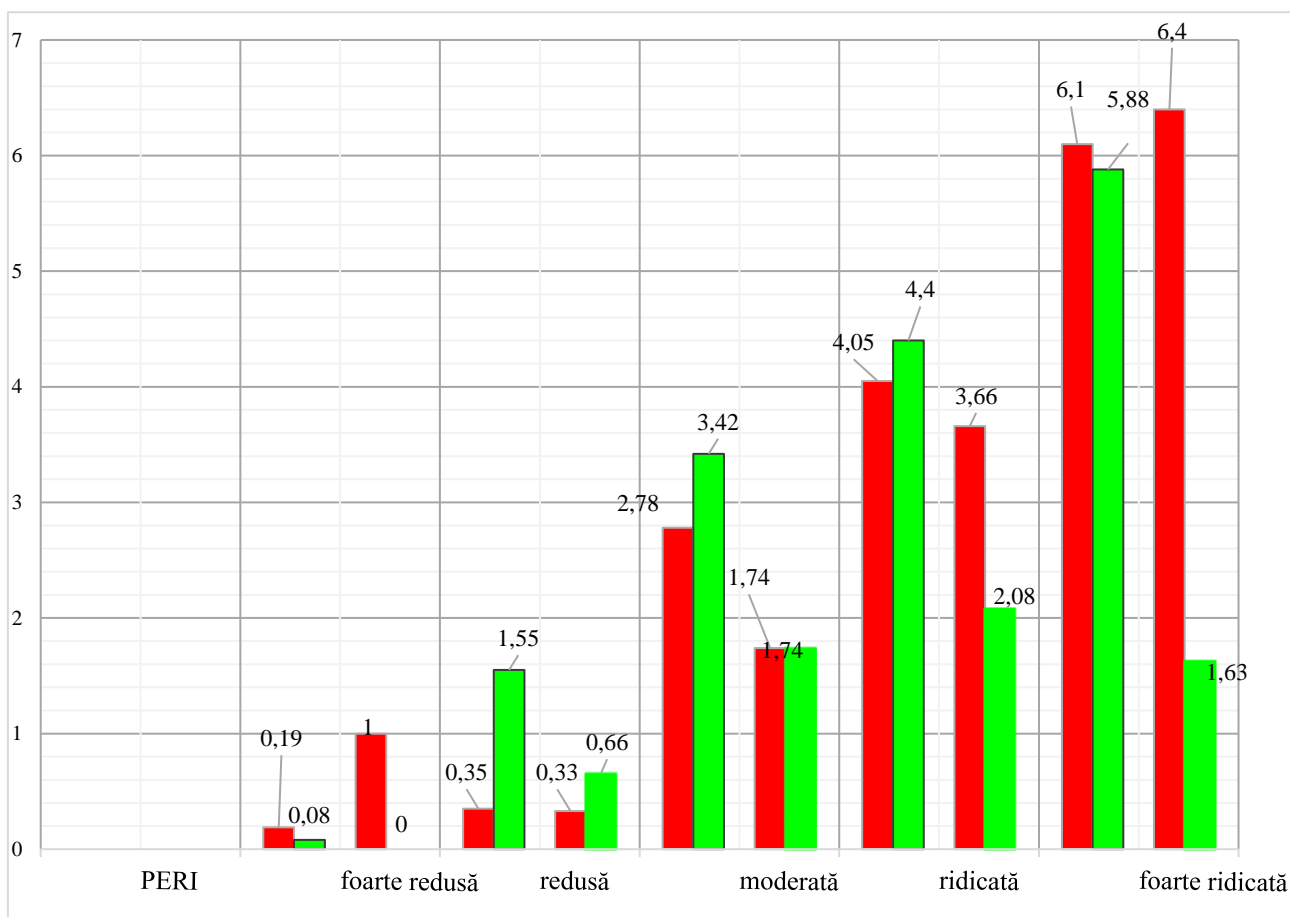


Fig. A4.14. Relația între viteza de acumulare a plăcii bacteriene (indicele PFRI) și indicii de experiență carioasă la copii

Tabelul A4.16. Frecvența identificării și numărul streptococilor în biofilmul dentar la copii,
log UFC/g

Microorganisme	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

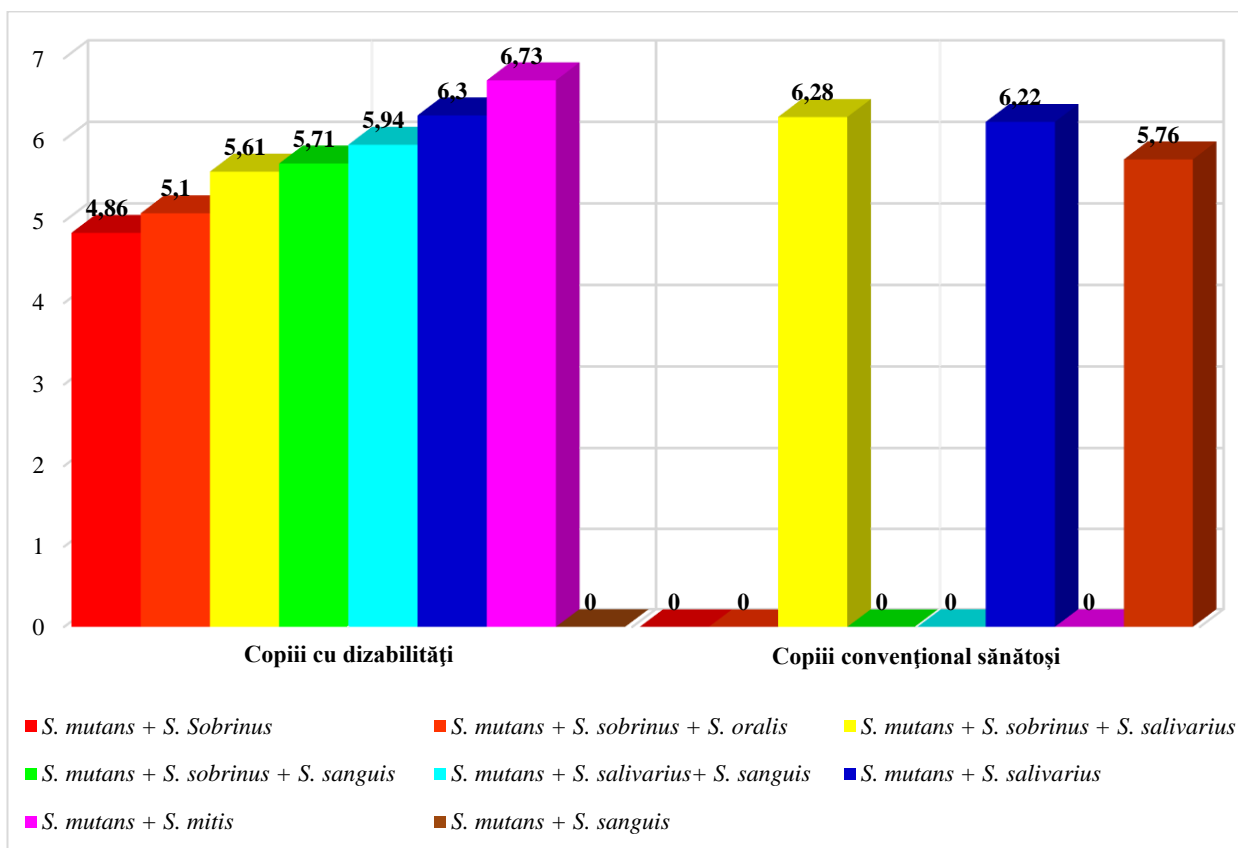


Fig. A4.15. Valorile pH-ului plăcii bacteriene în funcție de compoziția biofilmului dentar

Tabelul A4.17. Relația dintre frecvența identificării asocierilor streptococilor în biofilmul dentar și riscul apariției cariei la copii

Microorganisme	Copii cu dizabilități, nr=212			Copii convențional sănătoși, nr=212			t, p pH-ul biofilmului	t, p Scor final (%) <i>Cariogram</i>
	%, P±ES	pH-ul biofilmului	Scor final (%) <i>Cariogram</i>	%, P±ES	pH placii	Scor final (%) <i>Cariogram</i>		
<i>S. mutans</i> + <i>S. Sobrinus</i>	8,019±1,865	4,861±0,149	7,588±1,734					
<i>S. mutans</i> + <i>S. sobrinus</i> + <i>S. oralis</i>	28,774±3,109	5,10±0,063	29,131±2,639	-	-	-		
<i>S. mutans</i> + <i>S. sobrinus</i> + <i>S. salivarius</i>	15,094±2,459	5,609±0,066	19,09±0,972	2,830±1,139	6,283±0,36	36,667±11,701	1,841, >0,05	1,497, >0,05
<i>S. mutans</i> + <i>S. sobrinus</i> + <i>S. sanguis</i>	5,189±1,523	5,709±0,114	22,455±4,812	-	-	-		
<i>S. mutans</i> + <i>S. salivarius</i>	14,623±2,427	6,22±0,096	57,903±0,942	29,717±3,139	6,21±0,006	60,27±2,524	0,102, >0,05	0,879, >0,05
<i>S. mutans</i> + <i>S. salivarius</i> + <i>S. sanguis</i>	2,358±1,042	5,94±0,371	33,2±12,583					
<i>S. mutans</i> + <i>S. mitis</i>	1,887±0,935	6,725±0,048	59,00±2,517					
<i>S. mutans</i> + <i>S. sanguis</i>	-	-	-	2,358±1,042	5,85±0,15	52,67±9,663		
Total asocieri	75,943±2,936	5,5±0,055	30,814±1,699	34,906±3,274	6,187±0,031	57,77±2,511	10,84, <0,001	8,921, <0,001
Total	100±0	5,719±0,052	37,83±1,614	100±0	6,77±0,032	65,01±1,364	17,209, <0,001	12,867, <0,001

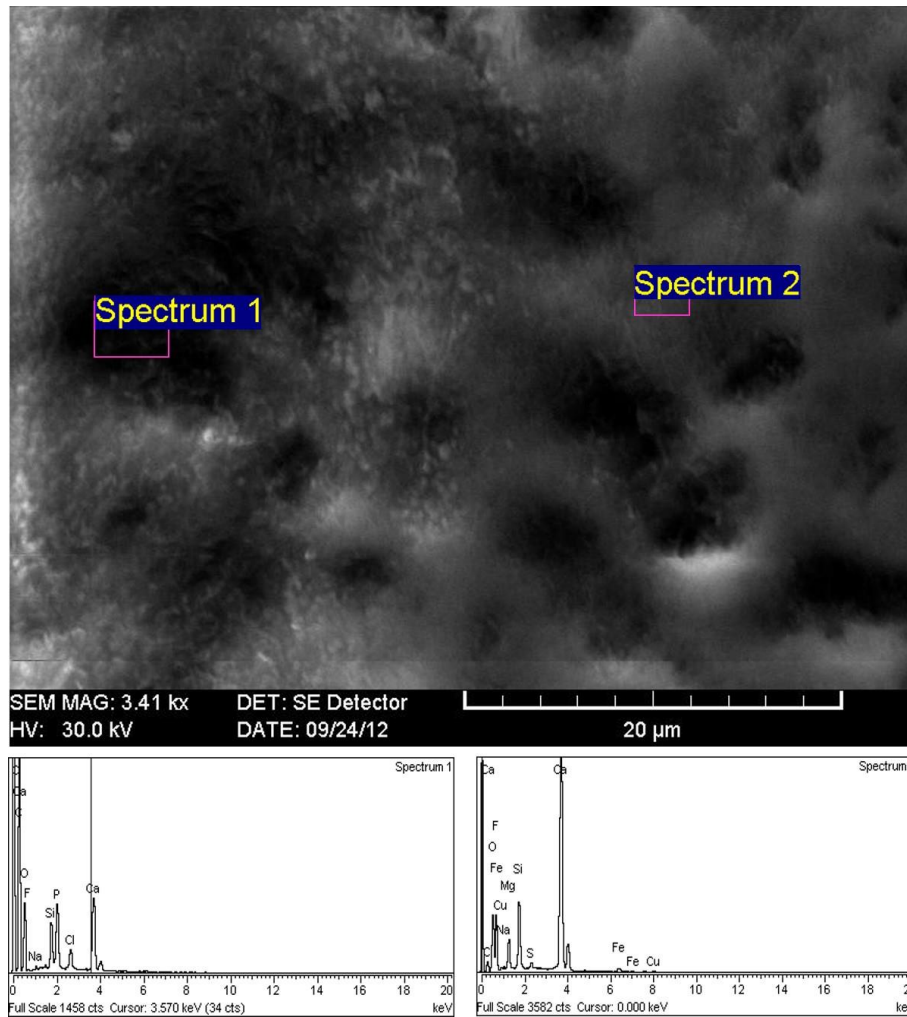


Fig. A4.16. Imagine electronoptică prin baleiaj cu SEM a suprafeței externe a smalțului unui dinte intact de la un copil sănătos. Spectrul 1 – rezultatul analizei spectrale în zona orificiilor microcanaliculelor. Spectrul 2 – rezultatul analizei spectrale în zona intercanaliculară

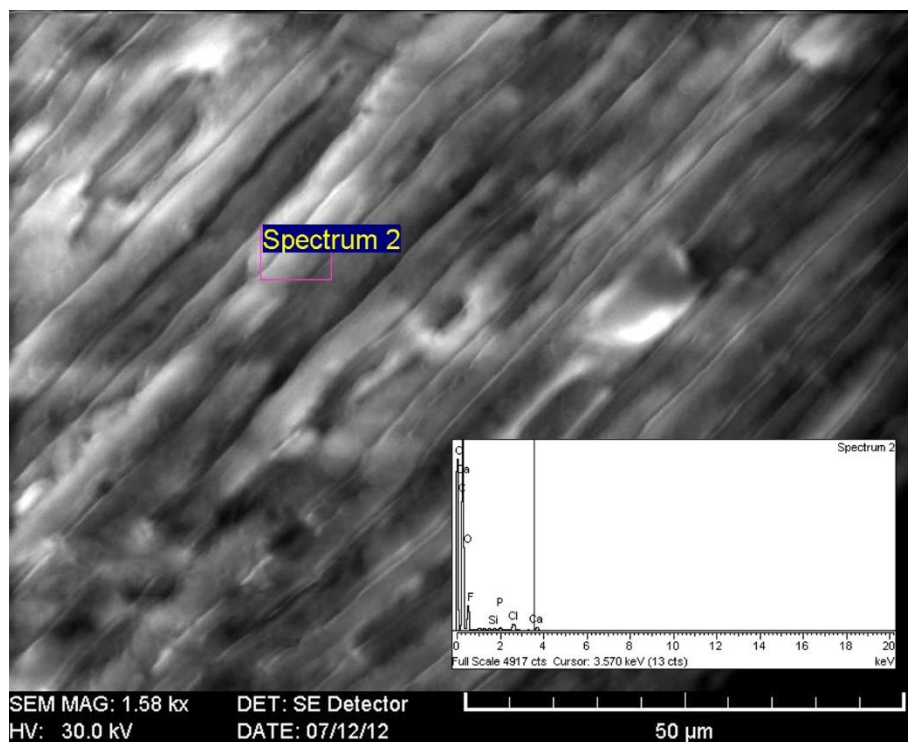


Fig. A4.17. Imagine electronoptică prin baleiaj cu SEM a suprafeței de fractură a smalțului unui dinte intact extras de la un copil cu PCI. Spectrul 2 - rezultatul analizei spectrale în zona prismelor de smalț

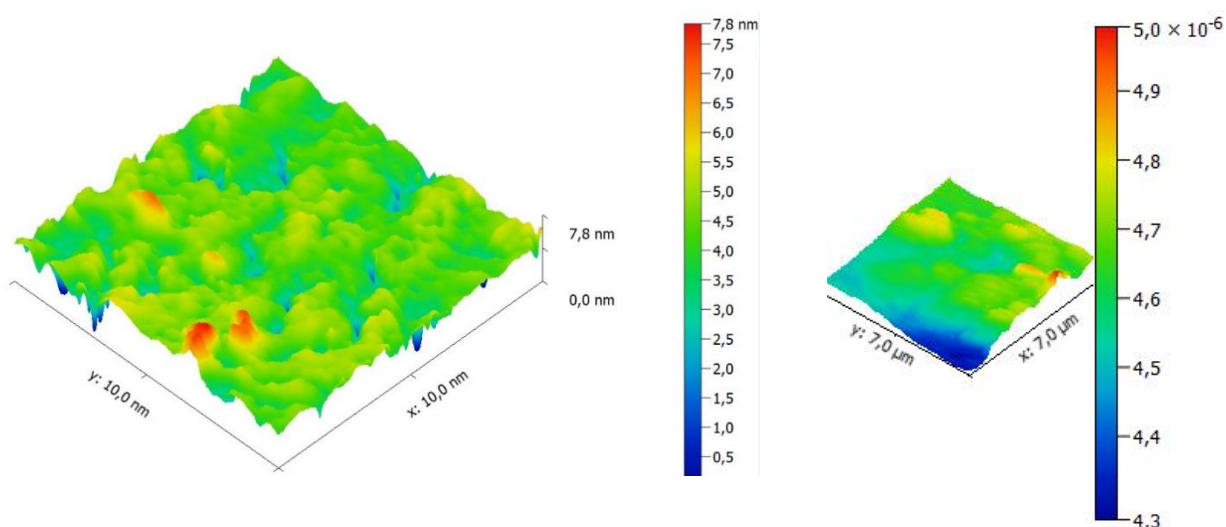


Fig. A4.18. Imaginile 3D și profilul probei de smalț al dintelui 24 extras de la un copil cu PCI

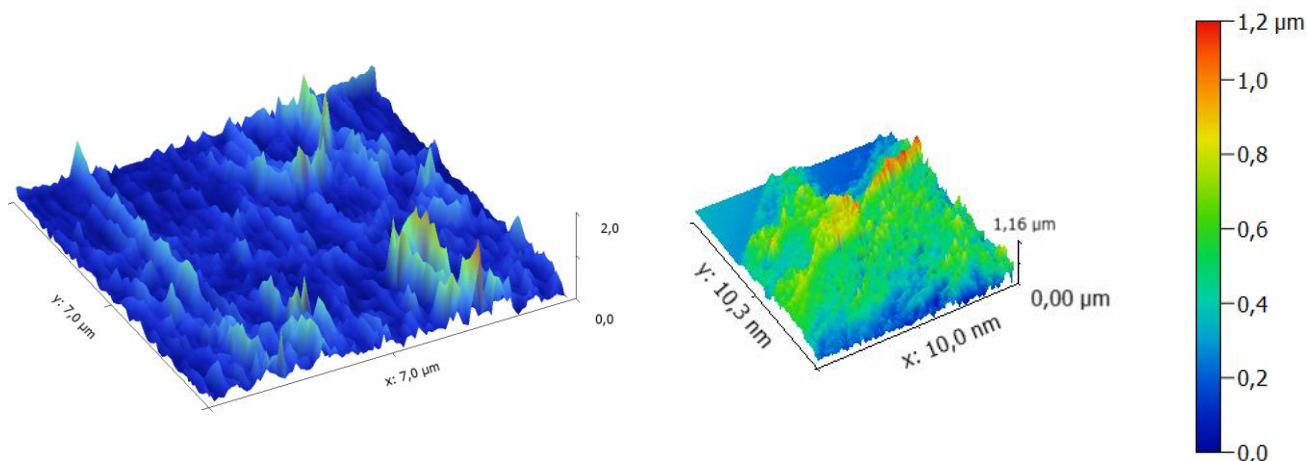


Fig. A4.19. Imaginile 3D și profilul probei de smalț al dintelui 14 extras de la un copil sănătos

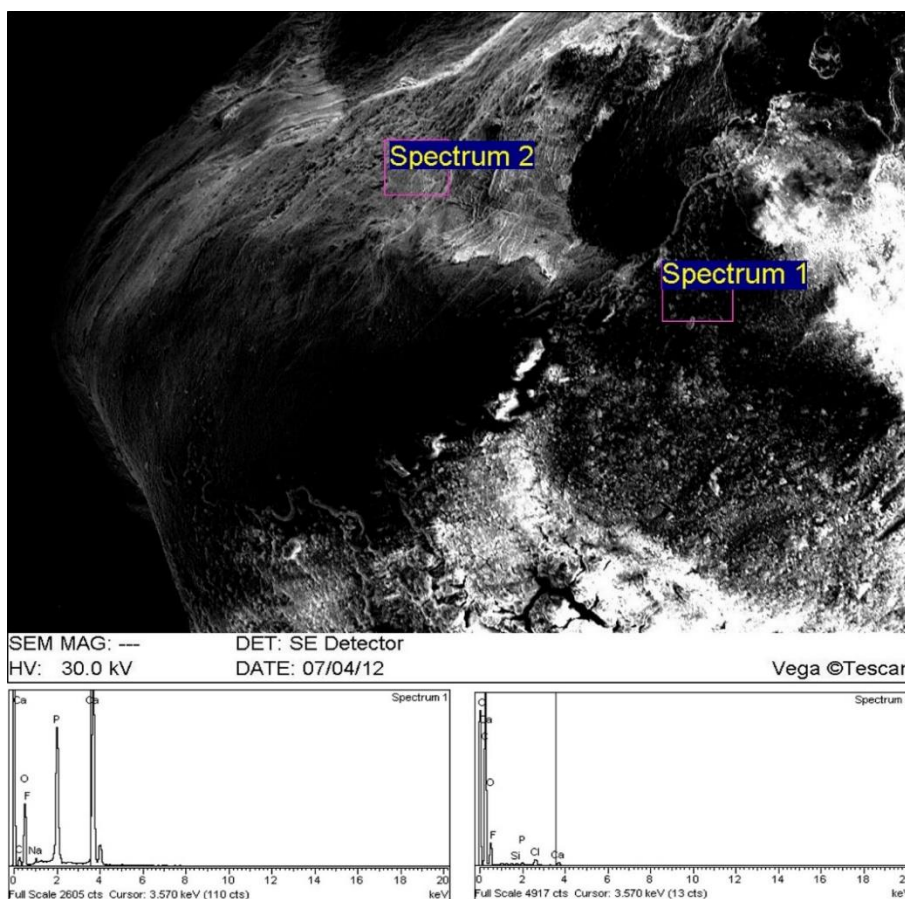


Fig. A4.20. Imagine electronoptică prin baleiaj cu SEM a suprafeței externe a smalțului unui dinte afectat de caria dentară. Spectrul 1 - rezultatul analizei spectrale în zona leziunii carioase; Spectrul 2 - rezultatul analizei spectrale în zona de delimitare a focarului de demineralizare cu smalțul intact

Tabelul A4.18. Compoziția procentuală din masa moleculară a macro- și microelementelor în straturile superficiale ale smalțului dinților intacti la copiii cu dizabilități severe și la cei convențional sănătoși (masă%, $M \pm m$)

Elementele	Cristale de hidroxiapatită			Microcanalicule		
	L ₁	L ₀	t, p	L ₁	L ₀	t, p
Carbon (C)	27,93±0,255	10,56±0,050	66,822, <0,001	40,32±0,40821	19,17±0,09136	50,562, <0,001
Oxigen (O)	20,28±0,100	26,82±0,053	57,758, <0,001	17,72±0,04982	30,92±0,48607	27,014, <0,001
Sodiu (Na)	0,62±0,01469	0,77±0,002	9,860, <0,001	0,76±0,00723	0,63±0,00179	17,571, <0,001
Fosfor (P)	16,18±0,26945	21,55±0,03081	19,790, <0,001	14,83±0,0537	19,07±0,07493	45,999, <0,001
Calciu (Ca)	33,73±0,22539	38,92±0,03081	22,727, <0,001	20,08±0,11165	29,82±0,47926	19,796, <0,001
Clor (Cl)	0,41±0,02232	0,68±0,00218	12,131, <0,001	0,54±0,00109	0,68±0,0018	64,246, <0,001
Sulf (S)	0,09±0,00131	0,07±0,00182	8,964, <0,001	0,18±0,00174	0,17±0,00224	2,823, <0,01
Magneziu (Mg)	0,28±0,00109	0,17±0,00188	49,985, <0,001	0,31±0,00109	0,21±0,0007	78,291, <0,001
Fluor (F)	0,14±0,00192	0,14±0,00094	0,290, >0,05	0,14±0,00406	0,14±0,0007	0,454, >0,05
Zinc (Zn)	0,16±0,00150	0,16±0,00094	0,554, >0,05	0,16±0,0009	0,16±0,00141	0,541, >0,05
Siliciu (Si)	0,17±0,00096	0,16±0,00159	2,496, <0,05	0,18±0,00173	0,18±0,0007	0,045, p>0,05
Kaliu (K)	0	0		0	0	
Azot (N)	0	0		4,78±0,35746	0,12±0,02045	13,035, p<0,001

Tabelul A4.19. Compoziția procentuală din masa moleculară a macro- și microelementelor în straturile superficiale ale smalțului dinților afectați de carie dentară la copiii cu dizabilități severe și la cei convențional sănătoși (masă%, M±m)

Elementele	Cristale de hidroxiapatită			Microcanalicule		
	L ₁	L ₀	t, p	L ₁	L ₀	t, p
Carbon (C)	44,82±0,32939	19,15±0,13581	72,058, <0,001	48,496±0,27895	31,25±0,74920	23,311, <0,001
Oxigen (O)	20,07±0,07441	21,63±0,05203	16,410, <0,001	14,92±0,14583	17,65±0,73346	3,650, p<0,01
Sodiu (Na)	0,46±0,01617	0,16±0,00286	17,951, <0,001	0,557±0,01920	0,58±0,01821	1,014 >0,05
Fosfor (P)	14,66±0,05141	19,12±0,02488	78,145, <0,001	13,747±0,09729	14,95±0,26120	4,665, <0,001
Calciu (Ca)	18,59±0,37011	38,56±0,07446	52,876, <0,001	20,72±0,10868	27,51±0,31594	20,326, <0,001
Clor (Cl)	0,28±0,01382	0,54±0,01205	13,846, <0,001	0,23±0,01032	0,91±0,04269	15,357, <0,001
Sulf (S)	0,34±0,01746	0,22±0,00209	6,812, <0,001	0,22±0,00173	0,63±0,05231	7,649, <0,001
Magneziu (Mg)	0,29±0,00153	0,22±0,00279	20,223, <0,001	0,30±0,00032	0,24±0,00699	8,846, <0,001
Fluor (F)	0,11±0,00382	0,13±0,00296	4,004, <0,001	0,07±0,01004	0,13±0,00226	6,029, <0,001
Zinc (Zn)	0,14±0,00087	0,129±0,00300	2,324, <0,05	0,112±0,00161	0,15±0,00191	16,131, <0,001
Siliciu (Si)	0,16±0,00175	0,16±0,00209	0,554 >0,05	0,15±0,00097	0,18±0,00101	23,861, <0,001
Kaliu (K)	0,09±0,00243	0,039±0,0056	8,393, <0,001	0,022±0,00188	0,39±0,04777	7,624, <0,001
Azot (N)	0,07±0,00403	0	1,797 >0,05	0,447±0,09783	5,43±0,51034	9,592, <0,001

Tabelul A4.20. Identificarea spectrelor FTIR ale smalțului dentar
(adaptat după Tarnowski C. și coaut., 2002; Draper E. și coaut., 2005 [34, 36])

Nr. undă (cm ⁻¹)	Fragmentul, vibrația
430	PO ₄ ³⁻ v ₄ (P-O vibrație de deformare)
559-598	PO ₄ ³⁻ v ₄ (P-O vibrație de deformare)
855	Inelul benzoic de prolină
876	Inelul benzoic de hidroxiprolină
879	Vibrația v ₂ (CO ₃ ²⁻)
920-980	PO ₄ ³⁻ v ₁ (P-O vibrație simetrică de valență)
1001-1003	Modul de deformare a inelului benzoic de fenilalanină
1020 - 1034	PO ₄ ³⁻ v ₃ (P-O vibrație asimetrică de valență)
1045	PO ₄ ³⁻ v ₃ (P-O vibrație asimetrică de valență)
1065-1070	CO ₃ ²⁻ v ₁ substituție de tip B (C-O vibrație în plan de valență)
1245-1270	Amida III, C-N-H vibrație de valență
1398	δ(CH ₃ , CH ₂)
1417	v ₃ CO ₃
1450	Vibrația (CH ₂)
1552	Amida II (N-H)
1610-1620	Y8a (vibrația catenei laterale a tirozinei)
1665	Amida I, C-C-H vibrație de valență
2880-2935, 3070	Vibrația C-H
3317	Amida II, vas(NH ₂), δ(O-H) vibrație de valență
3350	Vibrația C-N

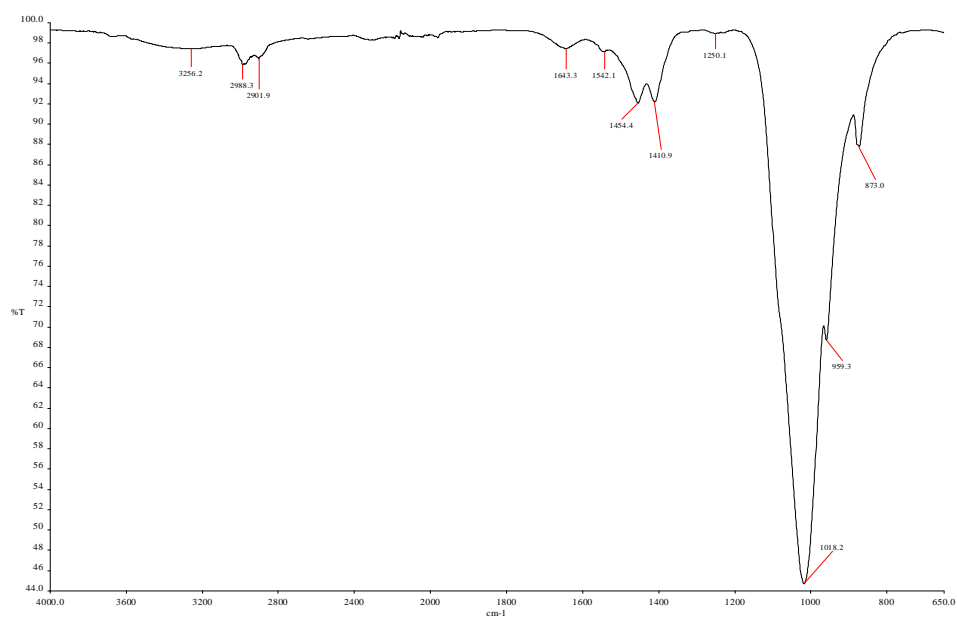


Fig. A4.21. Spectrul FTIR al probei de smalț al unui dinte intact extras de la un copil cu PCI

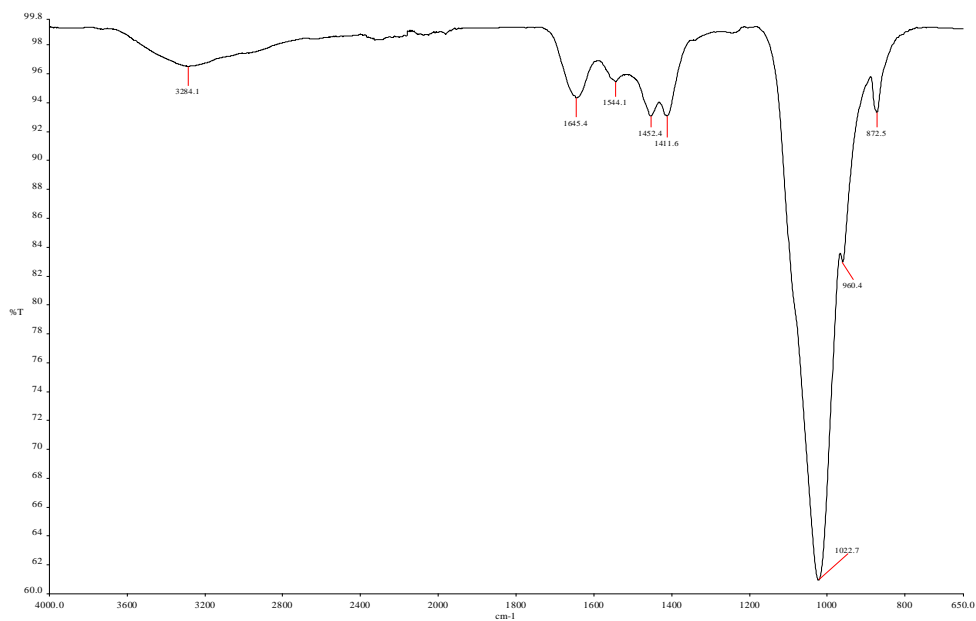


Fig. A4.22. Spectrul FTIR al probei de smalț al unui dinte intact extras de la un copil sănătos

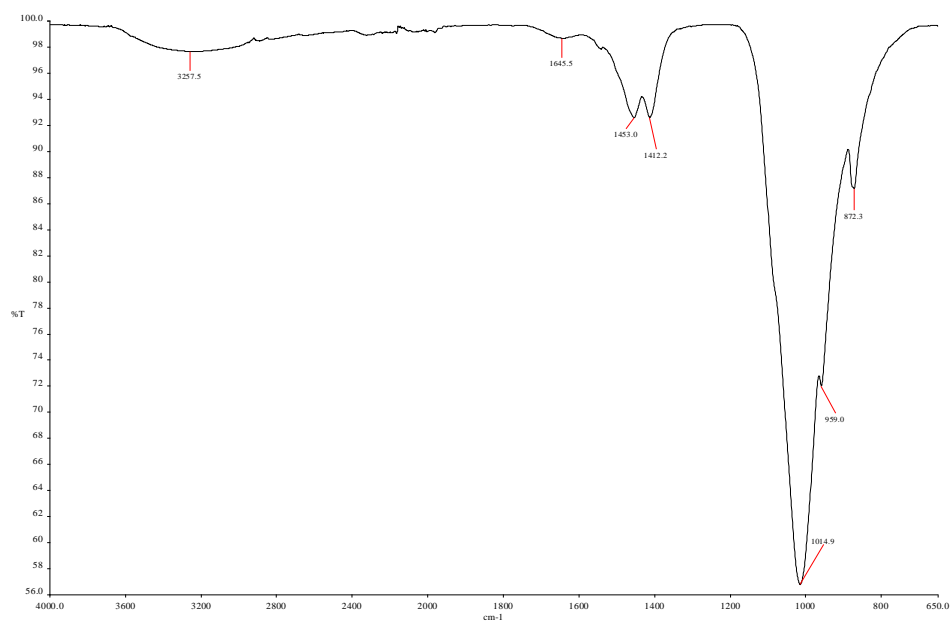


Fig. A4.23. Spectrul FTIR al probei de smalț al unui dinte afectat de carie dentară

Tabelul A5.1. Testele pentru identificarea bacteriilor cu aplicarea cardului de teste ID-GPC VITEK 2

Nr. ID. testului	Testul / Substanța de identificare		mg	Inițial P±ES (%)
2	AMY	D-Amigdalina	0,1875	50±9,13
4	PIPLC	Fosfatidilinositol fosfolipaza C	0,015	0
5	dXYL	D-xiloza	0,3	0
8	ADH1	Arginin dihidrolaza 1	0,111	53,33±9,11
9	BGAL	β-galactosidaza	0,036	66,67±8,61
11	AGLU	α-glucosidaza	0,036	76,67±7,72
13	APPA	Alanin-fenilalanin-prolin arilamidaza	0,0384	66,67±8,61
14	CDEX	α-ciclodextrina	0,3	0
15	AspA	L-aspartat arilamidaza	0,024	86,67±6,21
16	BGAR	β-galactopiranosidaza	0,00204	100
17	AMAN	α-manosidaza	0,036	0
19	PHOS	Fosfataza	0,0504	60±8,94
20	LeuA	Leucin arilamidaza	0,0204	100
23	ProA	L-prolin arilamidaza	0,0204	53,33±9,11
24	BGURr	β-glucuronidaza	0,0018	66,67±8,61
25	AGAL	α-galactosidaza	0,034	100
26	PyrA	L-pyrolidonil-arilamidaza	0,0216	0
27	BGUR	β-glucuronidaza	0,0378	66,67±8,61
28	AlaA	Alanin arilamidaza	0,0216	100
29	TyrA	Tirosin arilamidaza	0,0276	100
30	dSOR	D-sorbitol	0,1875	96,67±3,28
31	URE	Ureaza	0,15	0
32	POLYB	Polimixin B rezistența	0,00093	100
37	dGAL	D-galactoza	0,3	100
38	dRIB	D-riboza	0,3	0
39	ILATk	L-lactat alcalinizare	0,15	0
42	LAC	Lactoza	0,96	100
44	NAG	N-acetil-D-glucozamina	0,3	100
45	dMAL	D-maltoza	0,3	100
46	BACI	Bacitracin rezistența	0,0006	0
47	NOVO	Novobiocin rezistența	0,000075	100
50	NC6.5	6.5% NaCl	1,68	0
52	dMAN	D-manitol	0,1875	66,67±8,61
53	dMNE	D-manoza	0,3	100
54	MBdG	β-metil-D-glucopiranozida	0,3	46,67±9,11
56	PUL	Pululan	0,3	66,67±8,61
57	dRAF	D-rafinoza	0,3	93,33±4,56
58	O129R	O/129 r rezistență	0,0084	0
59	SAL	Salicina	0,3	96,67±3,28
60	SAC	Zaharoza	0,3	100
62	dTRE	D-trehaloza	0,3	100
63	ADH2s	Arginin dihidrolaza 2	0,27	56,67±9,05
64	OPTO	Optochin rezistență	0,000388	100

Tabelul A5.2. Ponderea testelor pozitive pentru identificarea bacteriilor cu aplicarea cardului de teste

ID-GPC VITEK 2

Testul	Inițial P±ES (%)	L ₀ , P±ES (%)	L ₁ , P±ES (%)	L ₂ , P±ES (%)	L ₃ , P±ES (%)	L ₄ , P±ES (%)	L ₅ , P±ES (%)	L ₆ , P±ES (%)
AMY	50±9,13	50±9,13	50±9,13	26,67±8,07	23,33±7,72	3,33±3,28	0	0
PIPLC	0	0	0	0	0	0	0	0
dXYL	0	0	0	0	0	0	0	0
ADH1	53,33±9,11	53,33±9,11	53,33±9,11	0	0	0	0	0
BGAL	66,67±8,61	66,67±8,61	66,67±8,61	26,67±8,07	16,67±6,8	6,67±4,56	0	0
AGLU	76,67±7,72	76,67±7,72	76,67±7,72	33,33±8,61	20±7,3	3,33±3,28	0	0
APPA	66,67±8,61	66,67±8,61	66,67±8,61	36,67±8,8	26,67±8,07	16,67±6,8	0	0
CDEX	0	0	0	0	0	0	0	0
AspA	86,67±6,21	86,67±6,21	86,67±6,21	26,67±8,07	23,33±7,72	3,33±3,28	0	0
BGAR	100	100	100	40±8,94	36,67±8,8	3,33±3,28	0	0
AMAN	0	0	0	0	0	0	0	0
PHOS	60±8,94	60±8,94	60±8,94	46,67±9,11	10±5,48	16,67±6,8	0	0
LeuA	100	100	100	33,33±8,61	26,67±8,07	6,67±4,56	0	0
ProA	53,33±9,11	53,33±9,11	53,33±9,11	23,33±7,72	6,67±4,56	3,33±3,28	0	0
BGURr	66,67±8,61	66,67±8,61	66,67±8,61	40±8,94	23,33±7,72	0	0	0
AGAL	100	100	100	56,67±9,05	36,67±8,8	20±7,3	0	0
PyrA	0	0	0	0	0	0	0	0
BGUR	66,67±8,61	66,67±8,61	66,67±8,61	26,67±8,07	23,33±7,72	0	0	0
AlaA	100	100	100	50±9,13	36,67±8,8	10±5,48	0	0
TyrA	100	100	100	43,33±9,05	23,33±7,72	6,67±4,56	0	0
dSOR	96,67±3,28	96,67±3,28	96,67±3,28	16,67±6,8	16,67±6,8	0	0	0
URE	0	0	0	0	0	0	0	0
POLYB	100	100	100	46,67±9,11	20±7,3	3,33±3,28	0	0
dGAL	100	100	100	36,67±8,8	13,33±6,21	6,67±4,56	0	0
dRIB	0	0	0	0	0	0	0	0
ILATk	0	0	0	0	0	0	0	0
LAC	100	100	100	56,67±9,05	40±8,94	10±5,48	0	0
NAG	100	100	100	23,33±7,72	16,67±6,8	3,33±3,28	0	0
dMAL	100	100	100	56,67±9,05	23,33±7,72	6,67±4,56	0	0
BACI	0	0	0	0	0	0	0	0
NOVO	100	100	100	20±7,3	16,67±6,8	3,33±3,28	0	0
NC6.5	0	0	0	0	0	0	0	0
dMAN	66,67±8,61	66,67±8,61	66,67±8,61	13,33±6,21	20±7,3	0	0	0
dMNE	100	100	100	33,33±8,61	26,67±8,07	6,67±4,56	0	0
MBdG	46,67±9,11	46,67±9,11	46,67±9,11	46,67±9,11	10±5,48	3,33±3,28	0	0
PUL	66,67±8,61	66,67±8,61	66,67±8,61	40±8,94	23,33±7,72	10±5,48	0	0
dRAF	93,33±4,56	93,33±4,56	93,33±4,56	36,67±8,8	23,33±7,72	3,33±3,28	0	0
O129R	0	0	0	0	0	0	0	0
SAL	96,67±3,28	96,67±3,28	96,67±3,28	36,67±8,8	30±8,37	3,33±3,28	0	0
SAC	100	100	100	23,33±7,72	16,67±6,8	3,33±3,28	0	0
dTRE	100	100	100	30±8,37	13,33±6,21	6,67±4,56	0	0
ADH2s	56,67±9,05	56,67±9,05	56,67±9,05	6,67±4,56	0	0	0	0
OPTO	100	100	100	56,67±9,05	23,33±7,72	10±5,48	0	0



Fig. A5.1. Imagine obținută prin metoda SEM a suprafețelor jugale și proximale a molarilor intacti (șobolan)

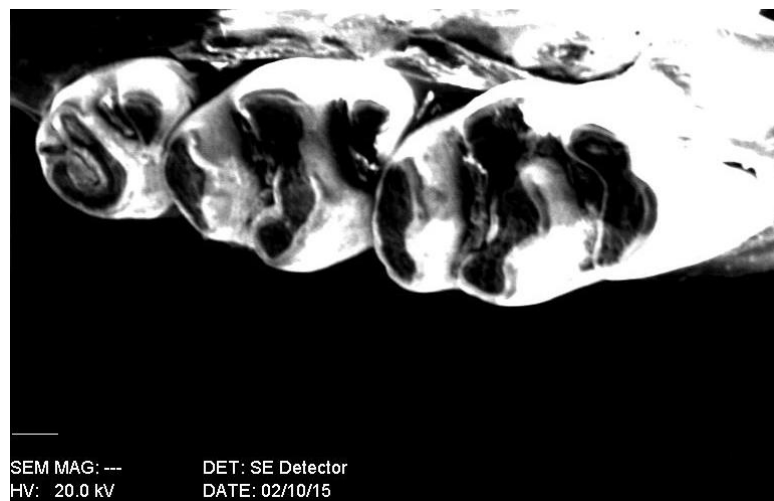


Fig. A5.2. Imagine SEM a suprafețelor masticatorii a molarilor intacti (șobolan)

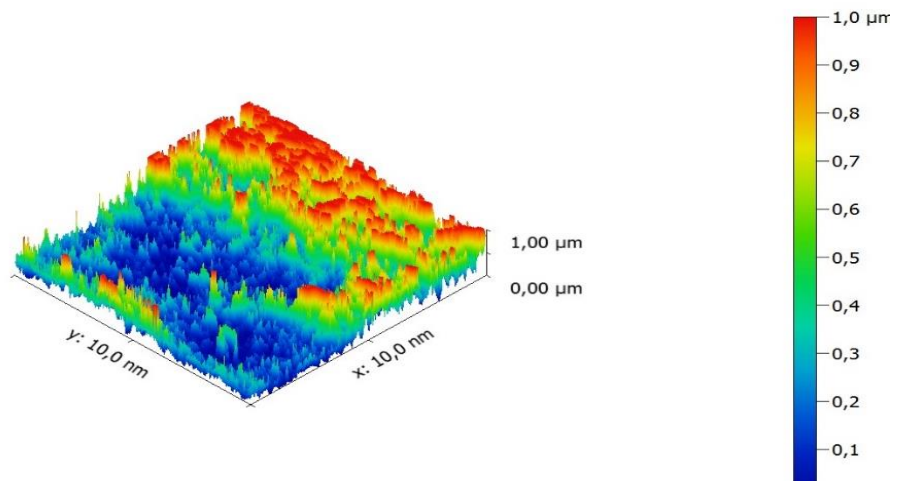


Fig. A5.3. Imagine AFM a suprafeței externe a smalțului unui molar intact (șobolan)

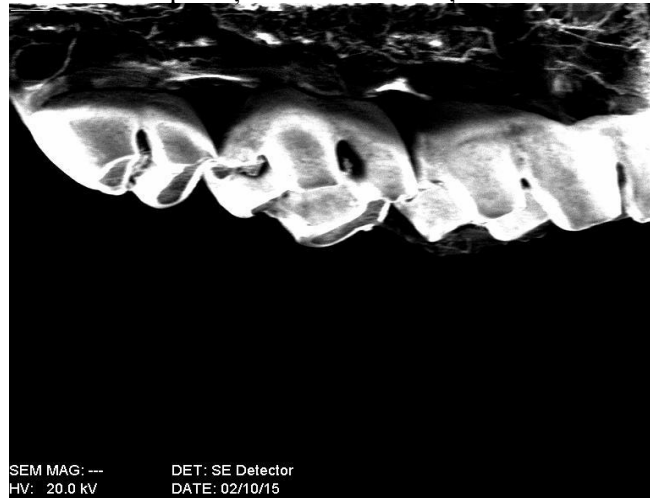


Fig. A5.4. Imagine SEM. Afectarea prin carie a molarilor (șobolan)

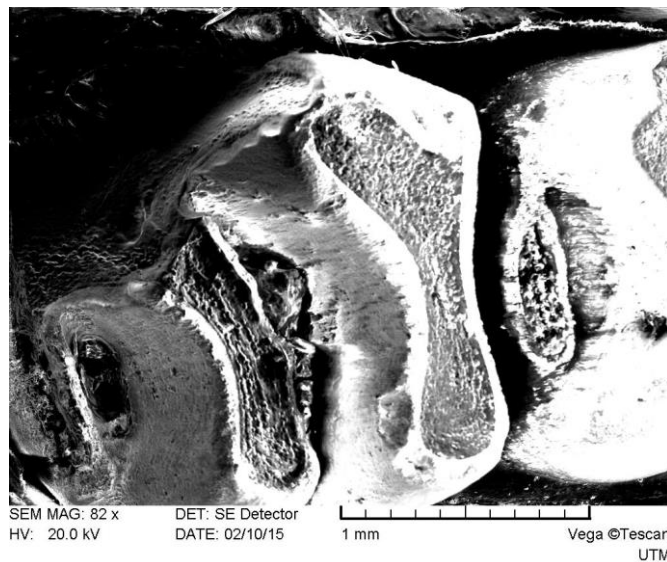


Fig. A5.5. Imagine SEM. Afectarea prin carie a suprafețelor masticatorii și proximale ale molarilor (șobolan)

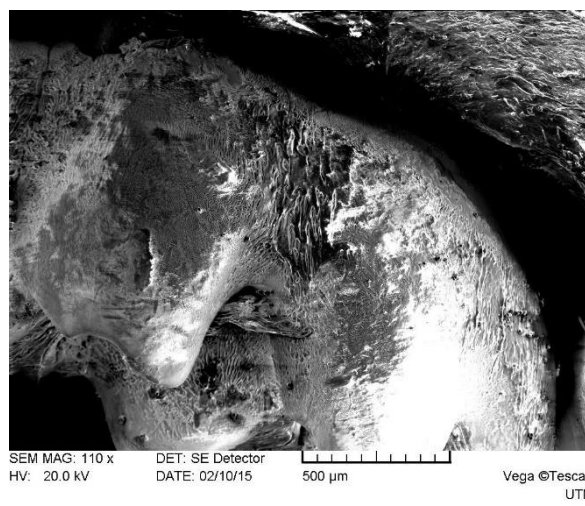


Fig. A5.6. Imagine SEM. Afectarea prin carie a molarului (șobolan)

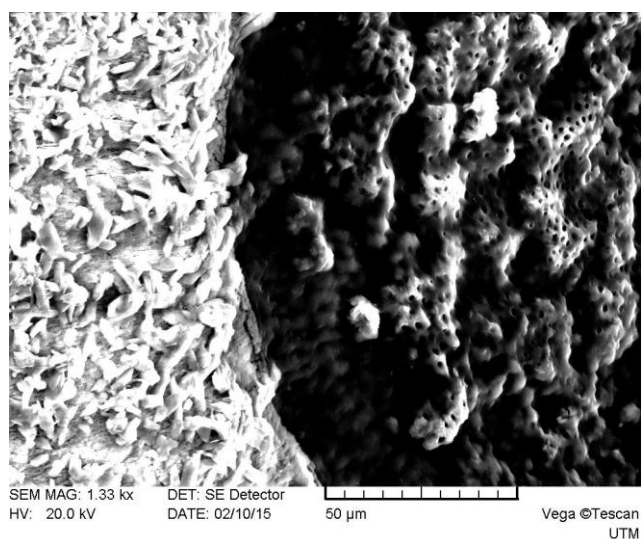


Fig. A5.7. Imagine SEM. Zona de demineralizare a smalțului unui molar (șobolan)

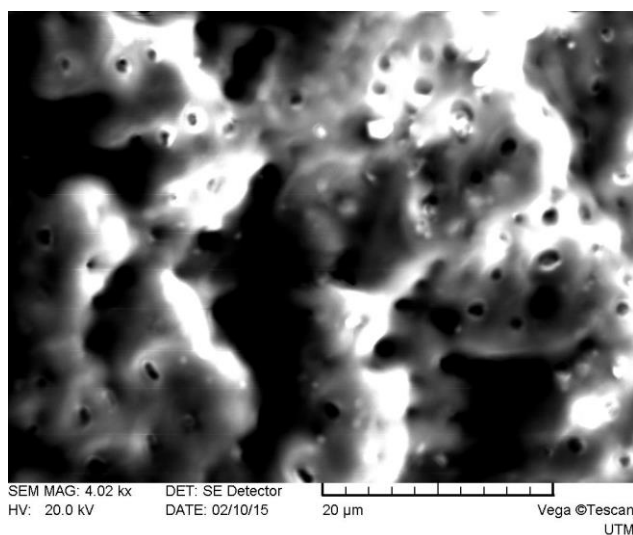


Fig. A5.8. Imagine SEM. Zonă de demineralizare a smalțului unui molar (șobolan)

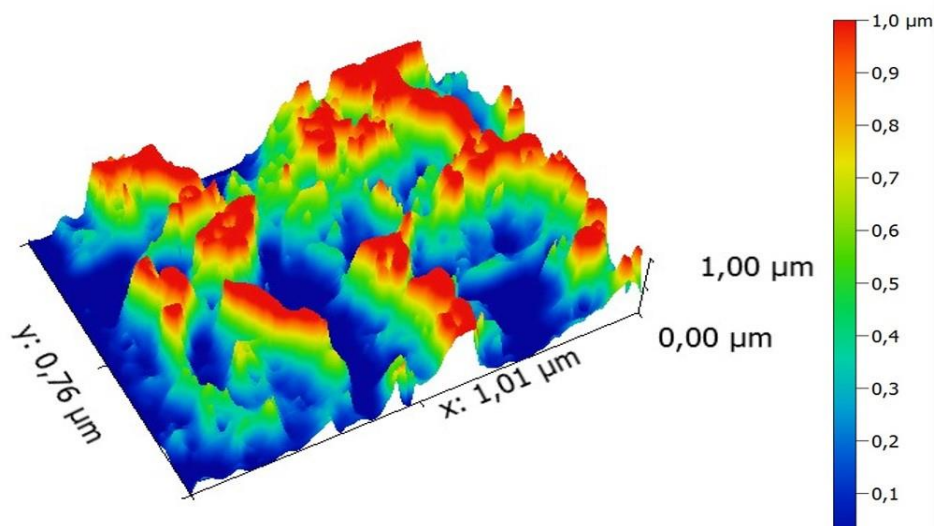


Fig. A5.9. Imagine MFA. Zonă de demineralizare a smalțului unui molar (șobolan)

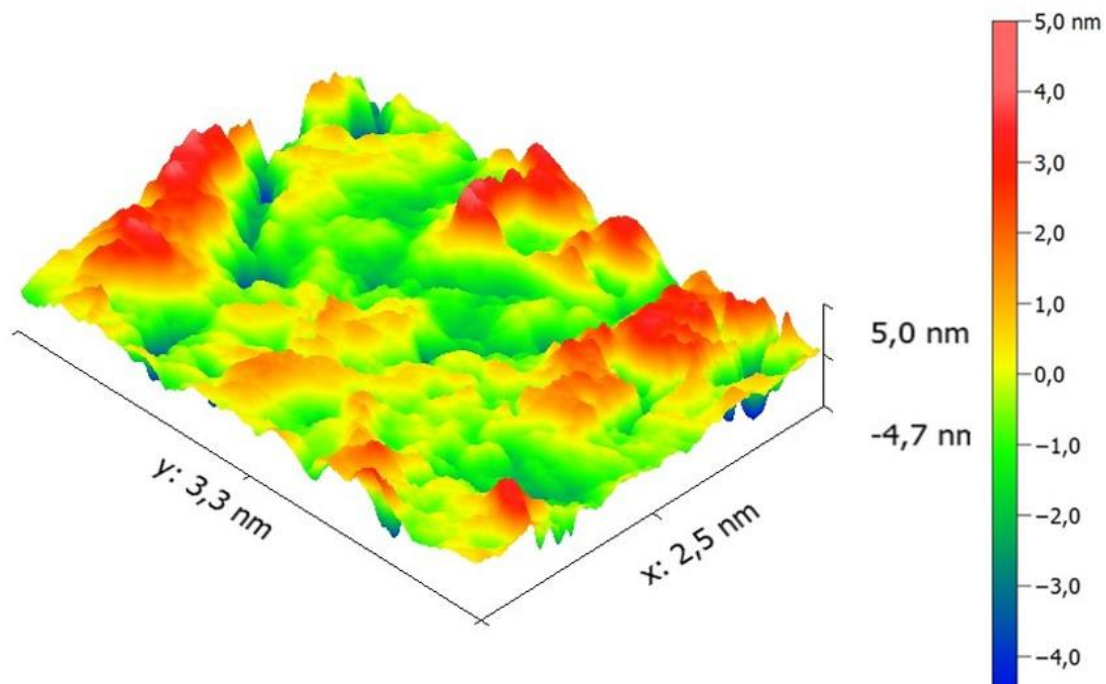


Fig. A5.10. Imagine MFA. Carie incipientă a unui molar (șobolan)

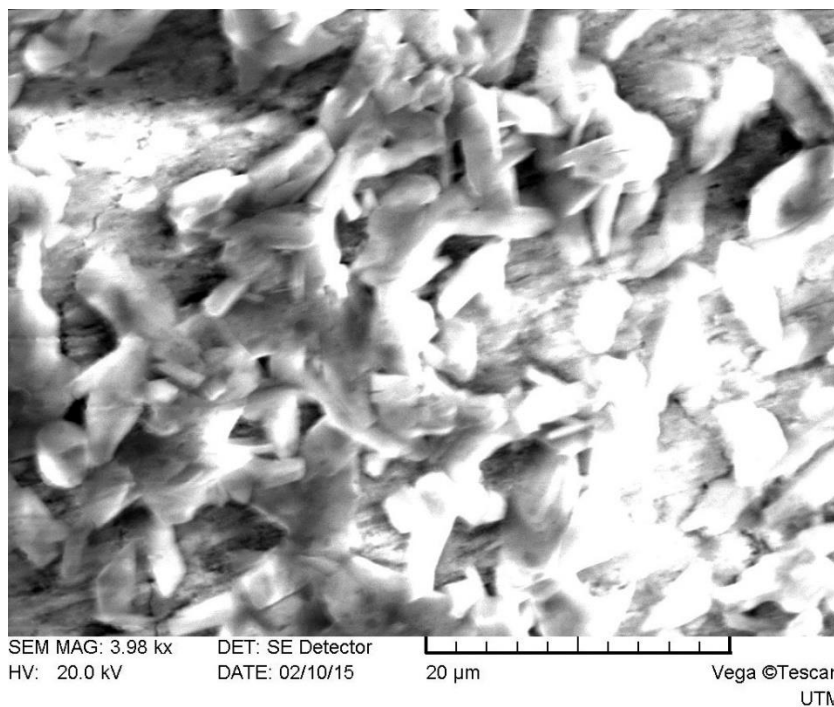


Fig. A5.11. Imagine SEM. Cristale depozitate la suprafața smalțului unui molar intact (șobolan)

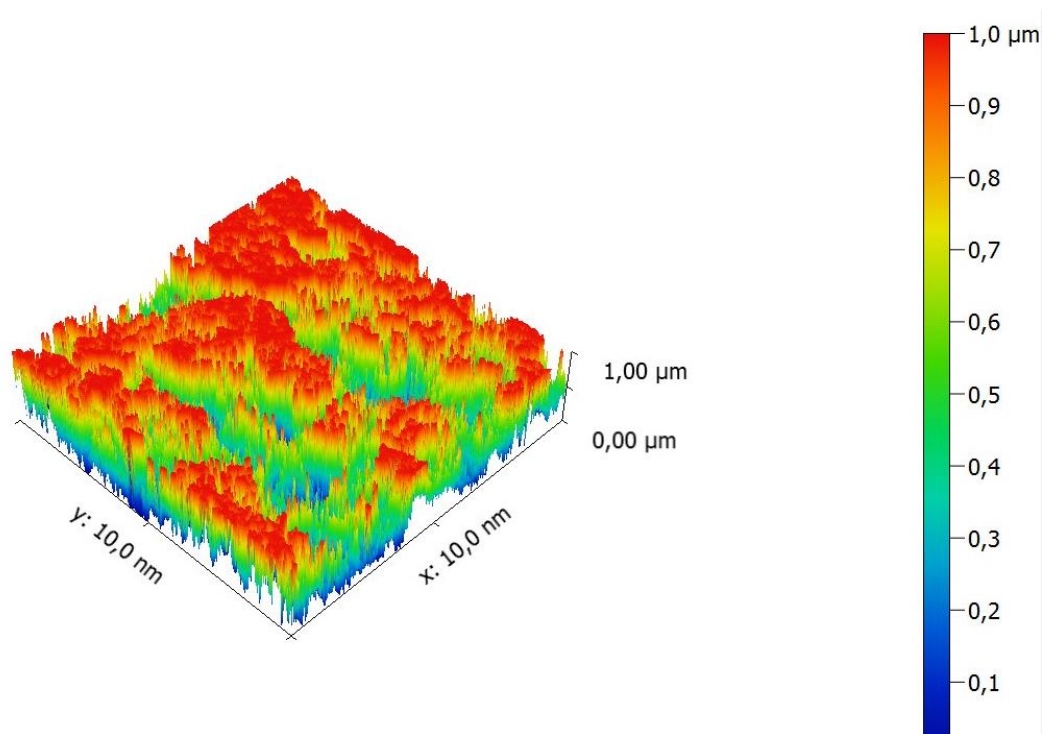


Fig. A5.12. Imagine MFA. Cristale depozitate la suprafața smalțului unui molar (șobolan)

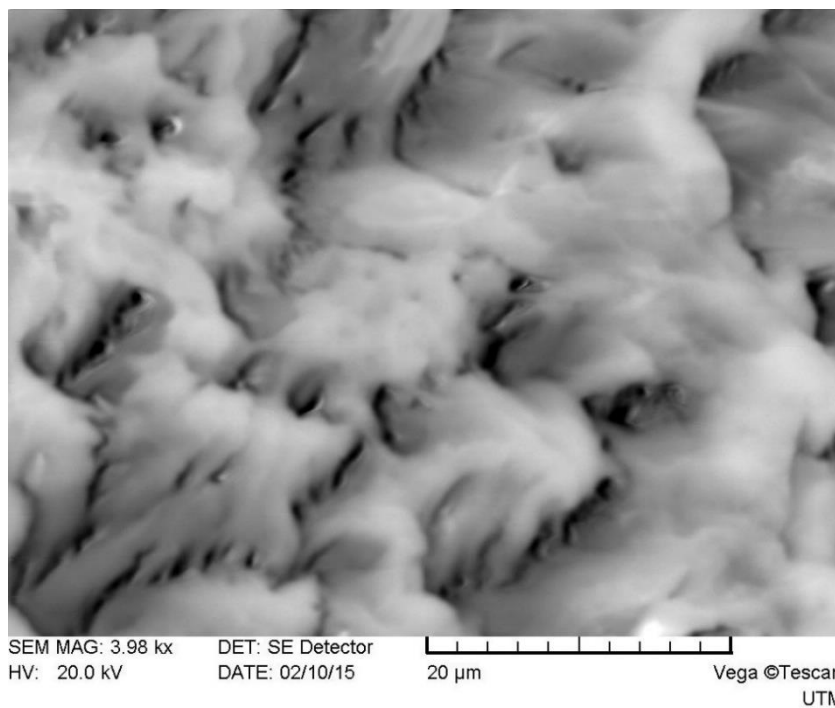


Fig. A5.13. Imagine SEM. Depozitarea unui strat protector de fluoruri la suprafața smalțului unui molar în urma aplicării topice a nanofluorurilor (șobolan)

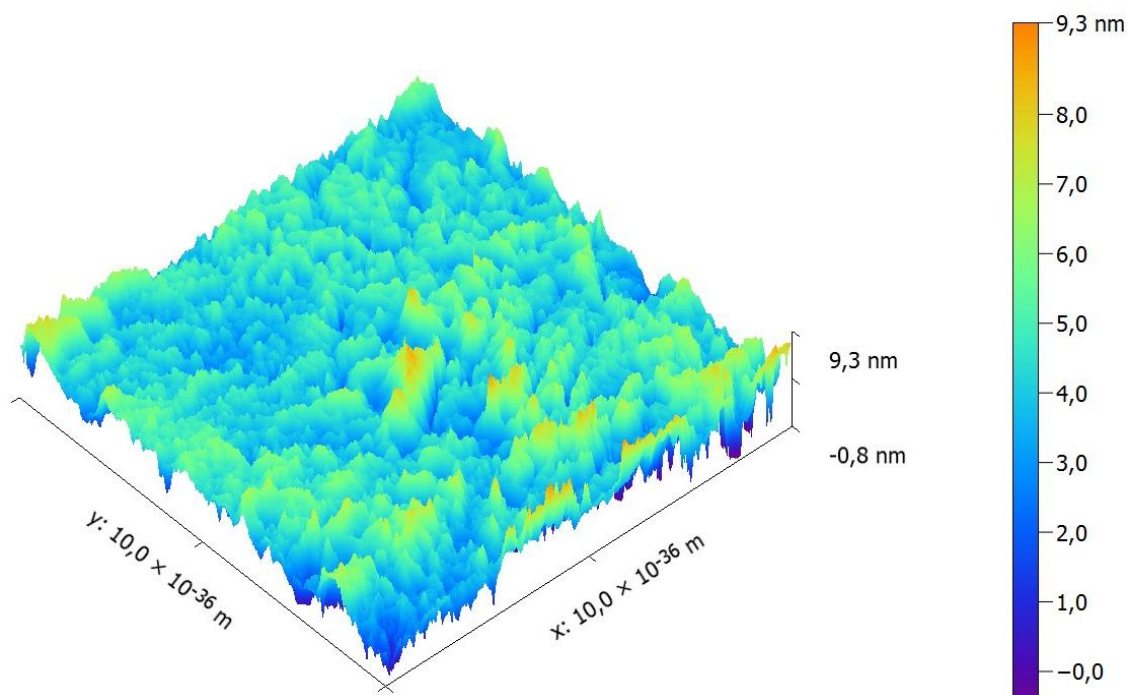


Fig. A5.14. Imagine MFA. Suprafața smalțului unui molar în urma aplicării topice a nanofluorurilor (șobolan)

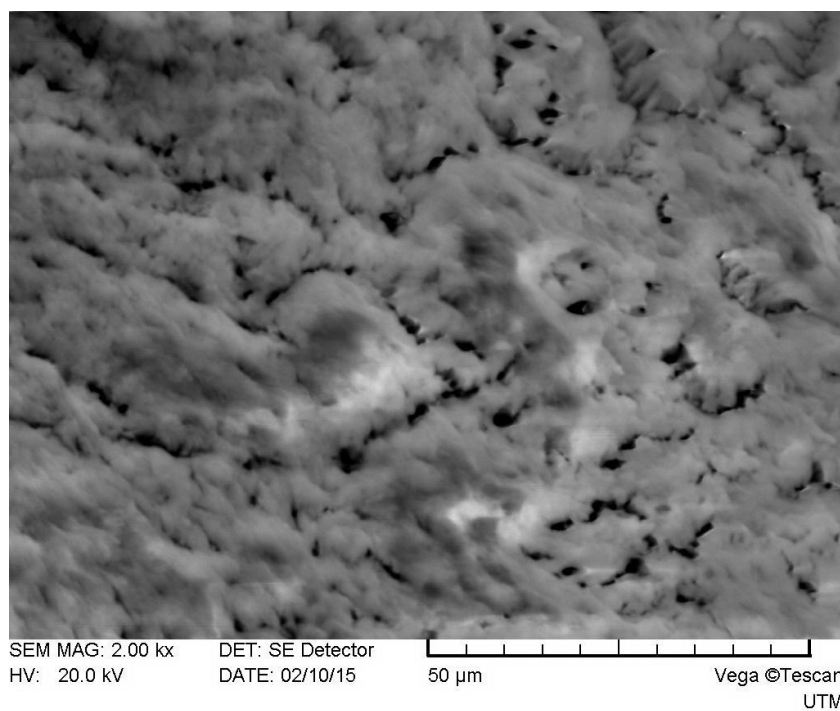


Fig. A5.15. Imagine SEM. Depozitarea unui strat protector de fluoruri la suprafața smalțului unui molar în urma efectuării TFDA și aplicării simultane a nanofluorurilor (șobolan)

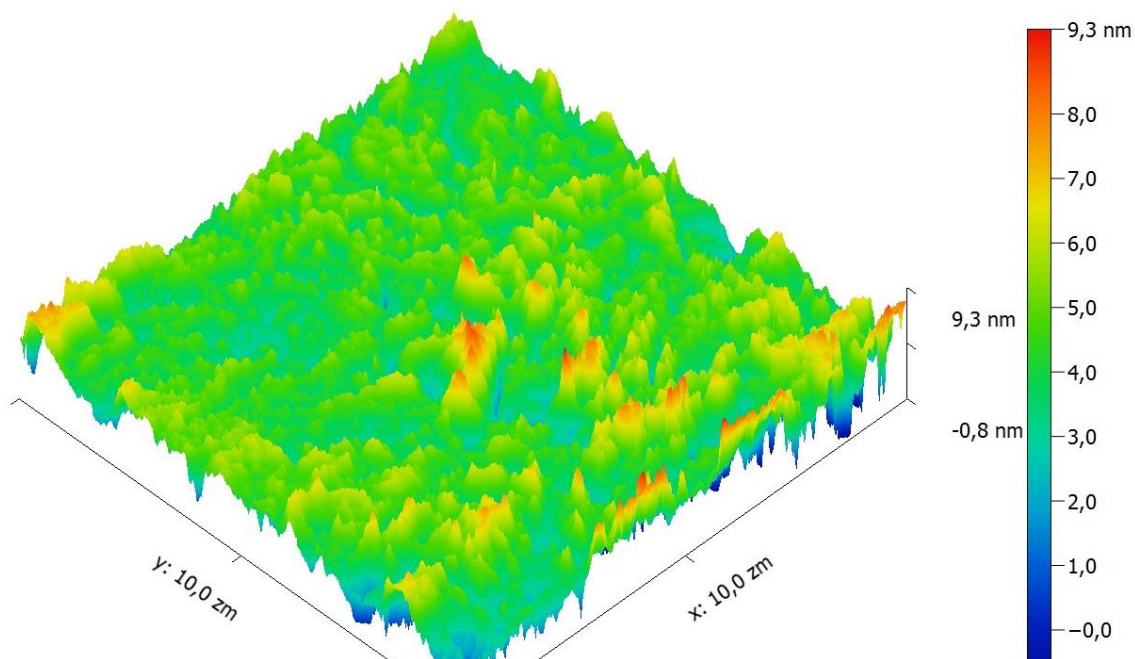


Fig. A5.16. Imagine MFA. Depozitarea unui strat protector de fluoruri la suprafața smalțului unui molar în urma efectuării TFDA și aplicării simultane a nanofluorurilor (șobolan)

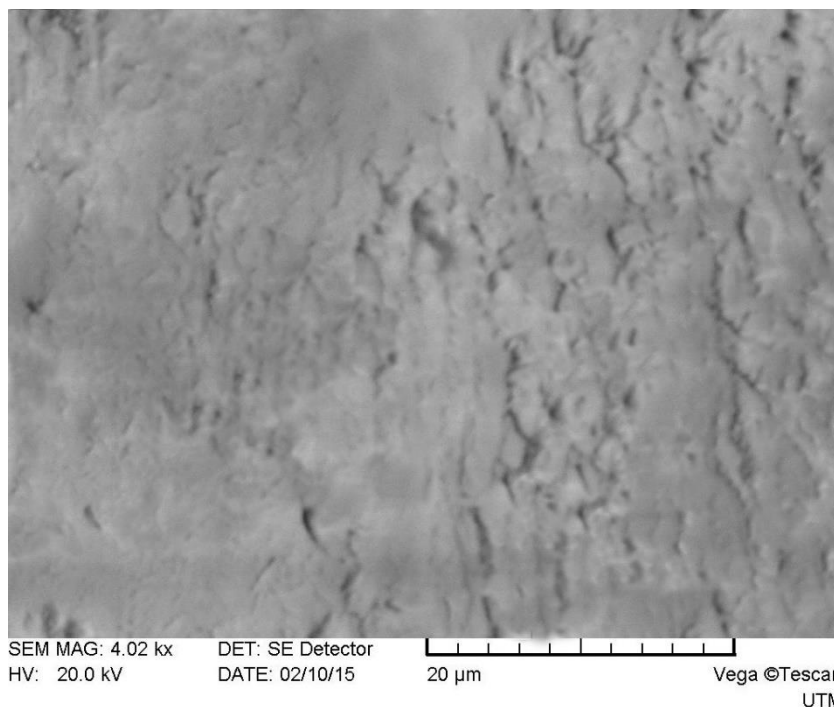


Fig. A5.17. Imagine SEM. Depozitarea unui strat protector de fluoruri la suprafața smalțului unui molar în urma efectuării TFDA și aplicării simultane a nanofluorurilor (șobolan)

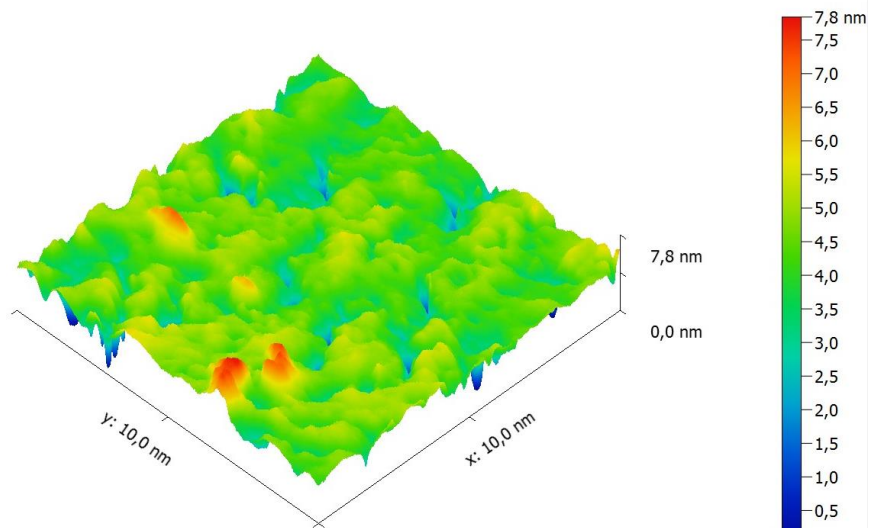


Fig. A5.18. Imagine MFA. Depozitarea unui strat protector de fluoruri la suprafața smalțului unui molar în urma efectuării TFDA și aplicării simultane a nanofluorurilor (șobolan)

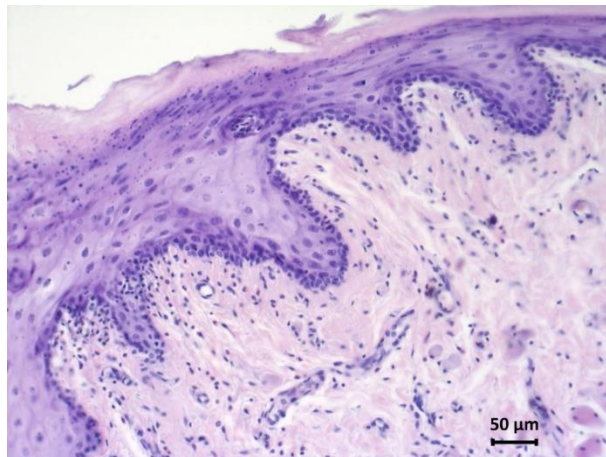


Fig. A5.19. Ortokeratoza straturilor superficiale ale epiteliului mucoasei, granule de keratohialină în citoplasma epiteliocitelor straturilor subiacente, grupuri de celule bogate glicogen în stratul spinos. Infiltrate limfocitare moderate în stratul papilar al corionului. Colorare hematoxilină-eozină. Ob.20^x

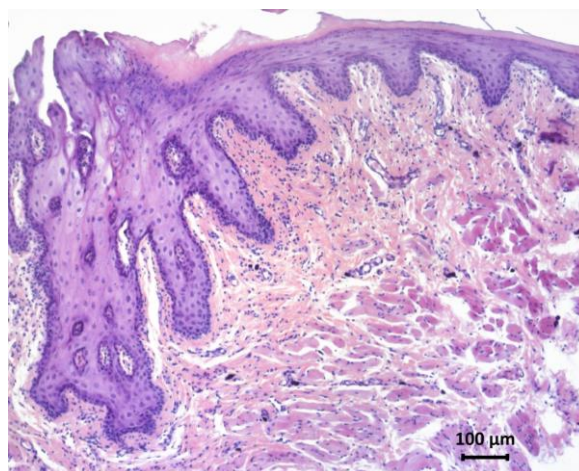


Fig. A5.20. Mucoasa jugală și, parțial, tunica musculară. Grosime variabilă a epiteliului mucoasei și ortokeratoză în stratul lui superficial, grupuri de celule ale stratului intermediar cu citoplasma bogată în glicogen. Papile înalte ale corionului, numeroase mastocite în jurul vaselor din corion și tunica musculară. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 10^x

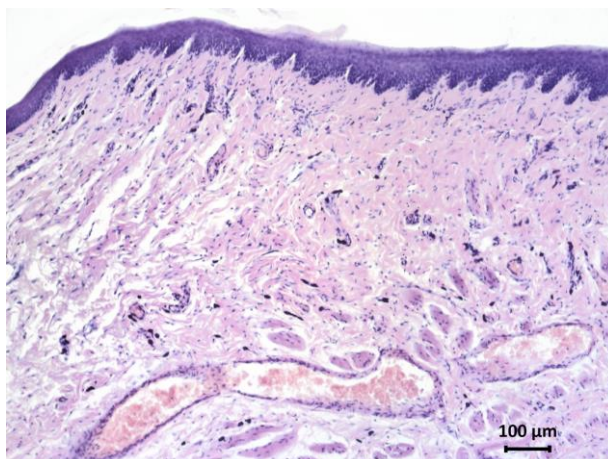


Fig. A5.21. Epiteliul mucoasei cu zone reduse de parakeratoză în stratul superficial, papile slab dezvoltate ale stratului superficial al corionului. Zonă ușor edemațiată a țesutului corionului, hiperemie venoasă și numeroase mastocite în jurul vaselor corionului. Colorare hematoxină-eozină. Ob. 10^x

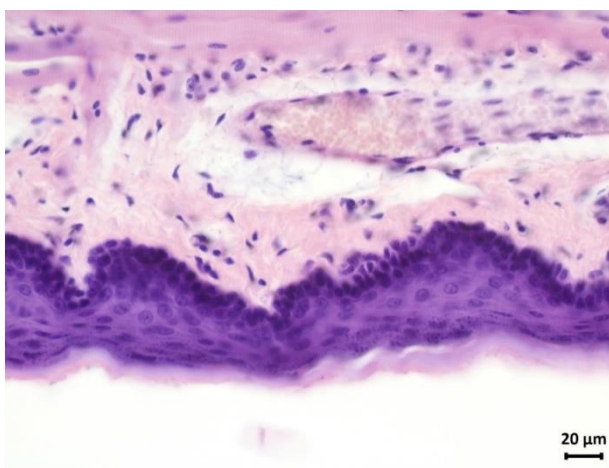


Fig. A5.22. Limba, versantul ventral. Epiteliul mucoasei cu ortokeratoză în stratul superficial și granule de keratohialină în citoplasma epitelocitelor stratului spinos. Congestie venoasă în submucoasă cu edem perivascular. Colorare hematoxină-eozină. Ob. 40^x

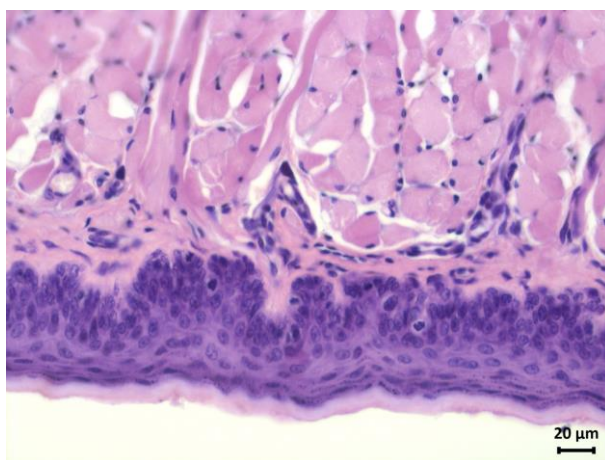


Fig. A5.23. Limba, suprafața inferioară. Epiteliul mucoasei cu ortokeratoză în stratul superficial și granule de keratohialină în citoplasma celulelor superficiale ale stratului spinos, limfocite solitare printre epitelocitele stratului bazal. Straturile mucoasei și musculara fără modificări ale structurii. Colorare hematoxină-eozină. Ob.40^x

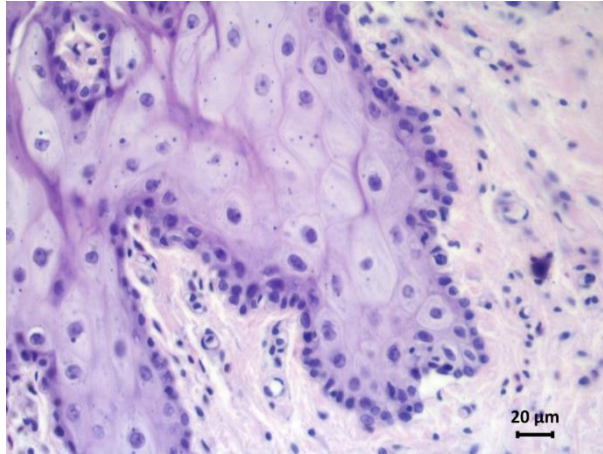


Fig. A5.24. Epiteliul mucoasei orale cu celule foarte voluminoase în stratul intermediar datorită acumulărilor masive de incluziuni de glicogen. Granule solitare de keratohialină în citoplasma unor epitelioците. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 40^x

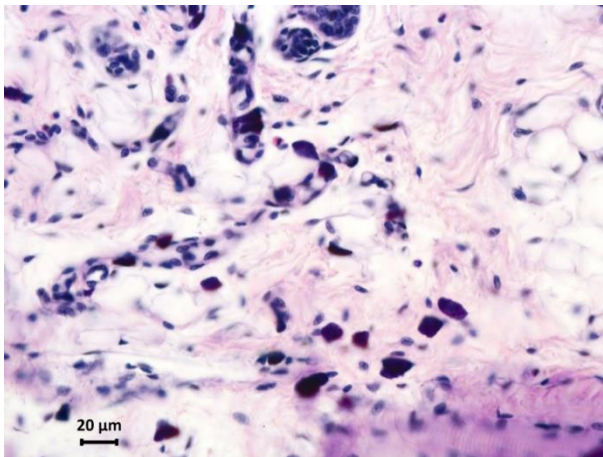


Fig. A5.25. Stratul profund al submucoasei jugale: fascicule de fibre de colagen, grupuri de adipocite, numeroase mastocite fără manifestări de degranulare situate perivascular și în vecinătatea fibrelor musculare. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 40^x

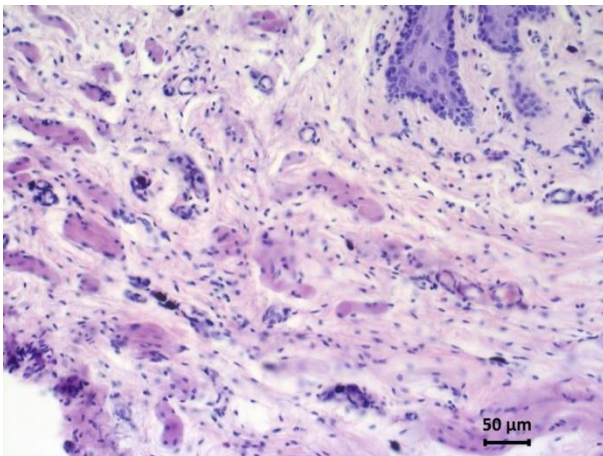


Fig. A5.26. Submucoasa bogată în vase sangvine mici cu mastocite situate perivascular și numeroase fibre musculare răzlețe. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 20^x

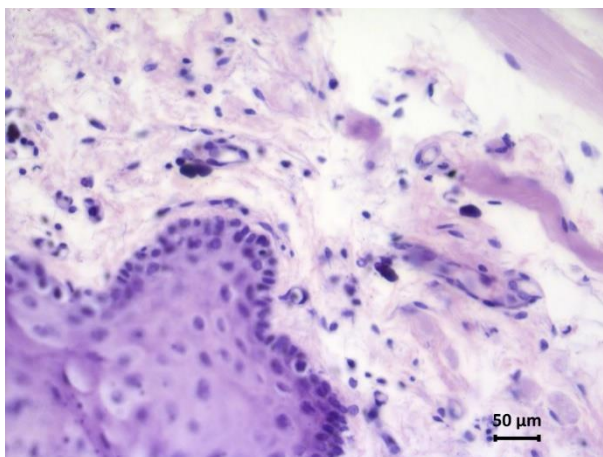


Fig. A5.27. Mastocite dispuse perivascular în stratul superficial al corionului mucoasei. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 40^x

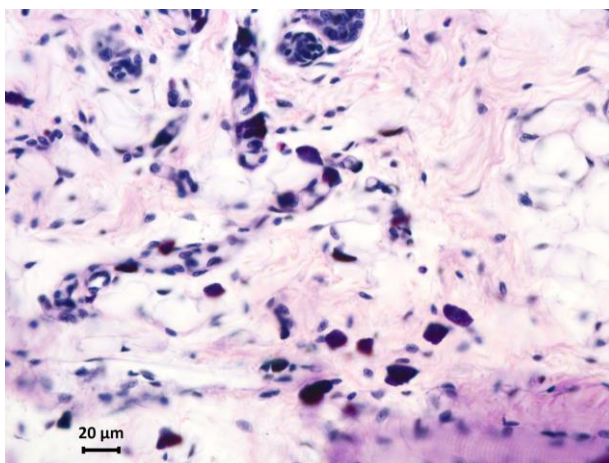


Fig. A5.28. Limba. Numeroase mastocite în țesutul septurilor conjunctive din mușchiul limbii fără semne de degranulare, aspect obișnuit al vaselor sangvine mici, în jurul cărora sunt dispuse bazofilele tisulare. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 40^x

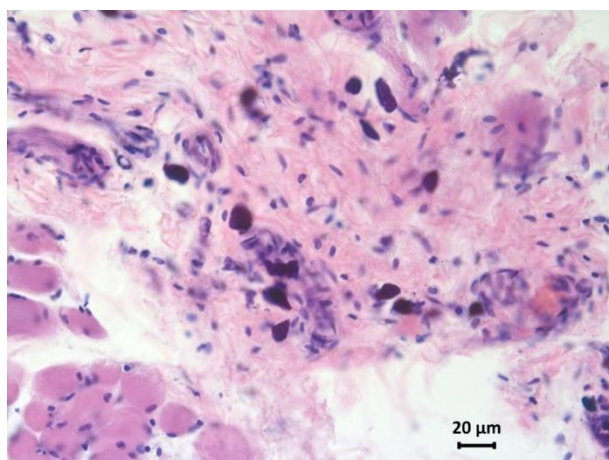


Fig. A5.29. Numeroase mastocite dispuse perivascular în corionul mucoasei jugale la limita cu tunica musculară fără manifestări de degranulare. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 40^x

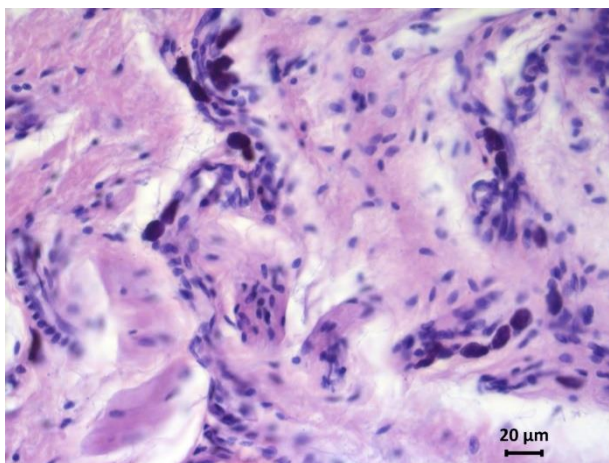


Fig. A5.30. Corionul mucoasei labiale la limita cu submucoasa: numeroase mastocite perivasculare fără semne de degranulare. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 40^x.

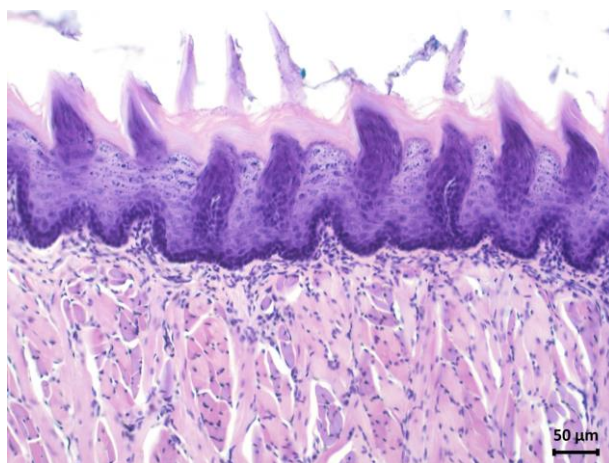


Fig. A5.31. Versantul dorsal al limbii. Tunica mucoasă cu papile filiforme și tunica musculară fără modificări structurale. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 20^x

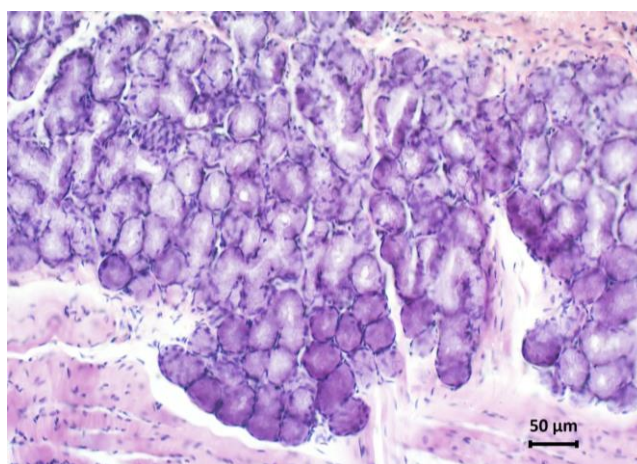


Fig. A5.32. Porțiuni secretorii ale glandelor salivare jugale din tunica musculară fără modificări structurale. Colorare hematoxilină-eozină. Ob. 20^x

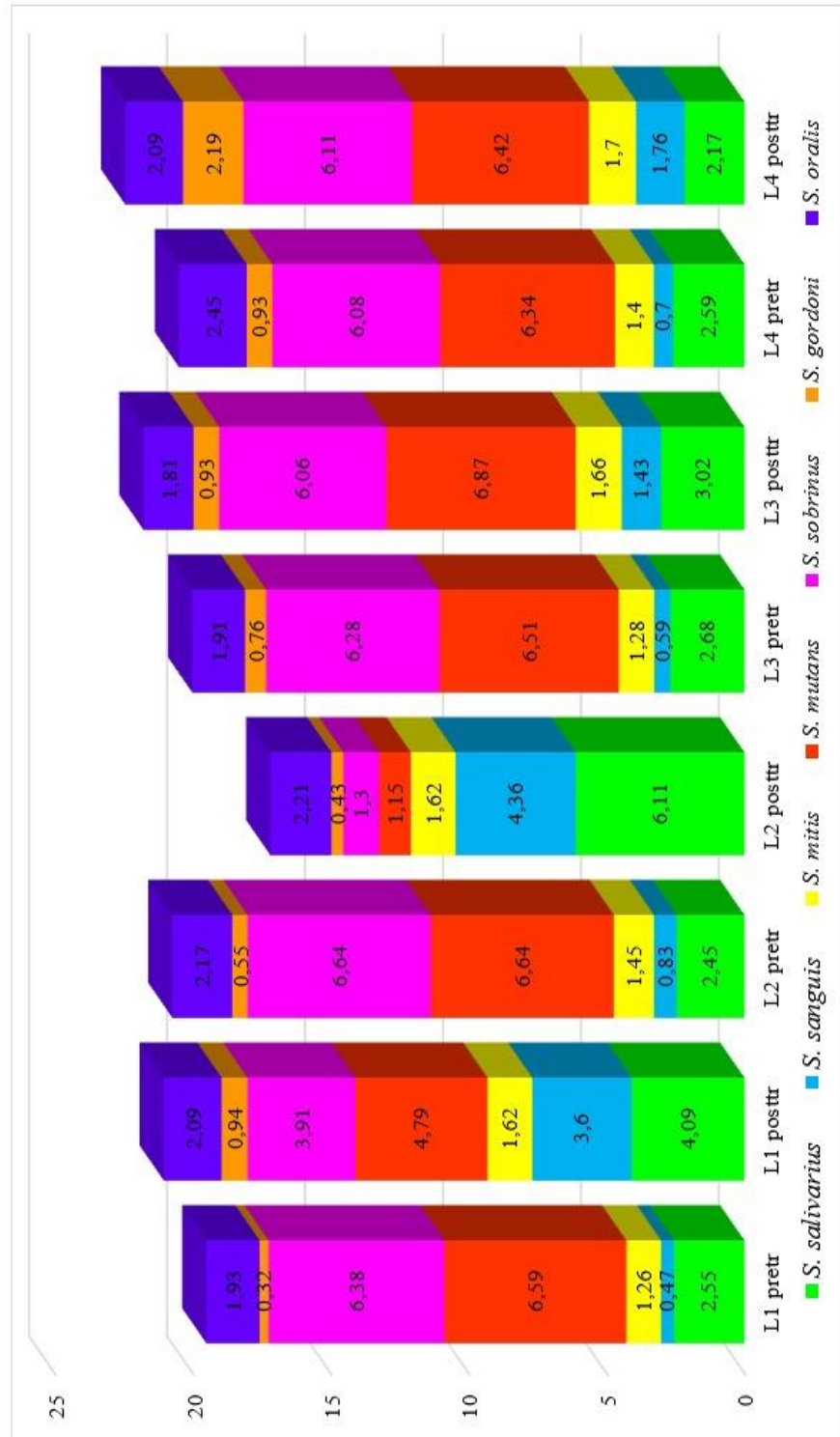


Fig. A5.33. Compoziția biofilmului dentar la copii până și după efectuarea măsurilor cariopreventive, log₁₀ UFC/g
 Notă: pretr - pretratament; posttr - posttratament

Tabelul A5.3. Indicatorii stresului oxidativ în serul sanguin la animalele de laborator în rezultatul modelării cariei dentare și aplicării metodelor cariopreventive exogene

Loturile de animale	SOD, u/c X±ES	Catalaza, μmol/s.l. X±ES	DAM, mKmol/l, X±ES	PPOA, μM/L, X±ES
Total, debutul studiului	1594,03±82,3	22,13±5,75	11,329±0,177	13,415±0,577
L ₀	1469,96±34,6	24,62±4,38	11,08± 0,22	14,371±0,493
L ₁	1695,52±75,1■■■	16,33±3,84■■■	18,019±0,693■■■	21,219±1,341■■■
L ₂	1691,63±78,36■■■	16,28±5,42■■	14,658±0,873■■■*	17,279±1,031■■■**
L ₃	1618,14±79,44■■■*	21,42±3,29■■■***	12,875±0,467■■■*	14,474±0,437■■■*
L ₄	1633,21±81,16■■■**	20,17±2,98■■■*	13,509±0,609■■■***	17,642±0,729■■■**
L ₅	1689,93±87,18■■■	16,39±4,12■■■	13,186±0,661■■■**	15,038±1,054■■■***
L ₆	1691,38±81,76■■■	16,21±3,18■■■	18,270±1,062■■■**	21,231±1,894■■■*
L ₇	1699,21±61,27■■■	16,18±2,98■■■	20,708±0,691■■■***	21,921±0,603■■■**
L ₈	1632,61±73,14■■■**	25,93±3,18■■■***	14,640±0,636■■■***	19,090±1,094■■■**
L ₉	1642,88±78,91■■■**	25,99±3,41■■■***	13,840±0,701■■■***	18,425±1,068■■■**
L ₁₀	1692,15±87,21■■■	22,09±3,22■■■***	19,770±0,891■■■***	21,186±0,891■■■*
L ₁₁	1696,48±82,31■■■	22,11±2,18■■■***	19,660±0,963■■■***	20,753±1,027■■■*

Notă: Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul de control, L₀: ■ p<0,05; ■■ p<0,01; ■■■ p<0,001.

Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul martor, L₁: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

Tabelul A6.1. Concentrația lactatului și lactat dehidrogenazei (LDH) în serul sanguin 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 ser	453,54±11,243 t=12,763, p<0,001	273,10±12,063	445,31±13,081 t=9,121, p<0,001	613,22±20,449	t=0,477, p>0,05	t=14,326, p<0,001
Lactat ser	2,07±0,035 t=31,190, p<0,001	1,05±0,003	2,06±0,032 t=6,910, p<0,001	2,40±0,060	t=0,117, p>0,05	t=22,773, p<0,001

Tabelul A6.2. Concentrația lactatului și lactat dehidrogenazei (LDH) în 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 FO	46,21±3,124 t=8,085, p<0,001	29,35±1,773	46,16± 2,935 t=1,995, p<0,05	49,53±3,040	t=0,011, p>0,05	t=5,735, p<0,001
Lactat FO	0,51±0,018 t=44,358, p<0,001	0,31±0,017	0,51±0,017 t=6,358, p<0,001	0,44±0,015	t=0,188, p>0,05	t=5,943, p<0,001

Tabelul A6.3. Indicatorii metabolismului fosfocalcic în serul sanguin 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
Calcium total, mmol/l	2,09± 0,014 t=13,528, p<0,001	2,24± 0,014	2,16± 0,017	2,02± 0,027	t=3,159, p<0,01	t=7,224, p<0,001
Fosfați, mmol/l	1,35± 0,004 t=0,170, p>0,05	1,35± 0,014	1,35± 0,004	1,70± 0,023	t=0,545, p>0,05	t=12,954, p<0,001
Mg, mmol/l	0,69± 0,007 t=1,777, p>0,05	0,71± 0,006	0,70± 0,007	0,71± 0,006	t=0,809, p>0,05	t=0,239, p>0,05
Vitamină D ₃ , ng/ml	36,57±1,641 t=5,765, p<0,001	45,36±0,664	38,24±1,59	37,39±1,15	t=0,731, p>0,05	t=5,991, p<0,001
Calcitonina, pg/ml	2,48± 0,019 t=9,831, p<0,001	3,677±0,130	2,63± 0,164	3,49± 0,019	t=2,321, p<0,05	t=1,401, p>0,05
HPT, pg/ml	51,91± 0,699 t=46,898, p<0,001	43,88± 0,764	51,74± 0,708	52,98± 0,129	t=0,171, p>0,05	t=11,748, p<0,001

Tabelul A6.4. Concentrația calciului total și fosfaților în 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
Calcium total, mmol/l	0,91± 0,028 t=56,779, p<0,001	1,38± 0,029	0,92± 0,029	1,07± 0,023	t=0,292, p<0,05	t=8,370, p<0,001
Fosfați, mmol/l	1,16± 0,013 t=152,488, p<0,001	2,33± 0,006	1,16± 0,013	1,22± 0,013	t=0,172, p<0,05	t=77,566, p<0,001

Tabelul A6.5. Activitatea fosfatazelor alcaline și acide în serul sanguin la copii în funcție de tratamentul preventiv efectuat

Activitatea, X±ES	Lotul de cercetare (L ₁)		Lotul martor (L ₀)		Diferențe L ₁ -L ₀ , t, p	
	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament
▼FATL, U/L	16,79±0,171 t=116,731, p<0,001	53,58±0,282 t=274,627, p<0,001	16,98±0,165 t=274,627, p<0,001	52,66±0,131	t=0,794, p>0,05	t=2,971, p<0,01
▲FATR, U/L	1,89±0,044 t=11,402, p<0,001	1,40±0,002	1,88±0,047 t=3,812, p<0,001	2,06±0,038	t=0,167, p>0,05	t=17,201, p<0,001

Notă: ▼FATL – fosfataza alcalină termolabilă, ▲FATR – fosfataza acidă tartratrezistentă.

Tabelul A6.6. Activitatea fosfatazelor alcaline și acide în fluidul oral la copii în funcție de tratamentul preventiv efectuat

Activitatea, X±ES	Lotul de cercetare (L ₁)		Lotul martor (L ₀)		Diferențe L ₁ -L ₀ , t, p	
	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament	Pretratament	Posttratament
▼FATL Fosfataza alcalină, U/L	4,10±0,149 t=10,606, p<0,001	5,46±0,059	4,19±0,153 t=13,125, p<0,001	2,31±0,028	t=0,436, p>0,05	t=48,467, p<0,001
▲FATR, U/L	2,87±0,035 t=31,411, p<0,001	1,89±0,010	2,85±0,035 t=4,013, p<0,001	2,97±0,032	t=0,307, p>0,05	t=31,625, p<0,001

Notă: ▼FATL – fosfataza alcalină termolabilă, ▲FATR – fosfataza acidă tartratrezistentă.

Tabelul A6.7. Concentrația imunoglobulinelor în 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
sIgA	138,52±5,724	214,97±1,946	136,51±5,102	140,42±2,651	t=0,261, p>0,05	t=22,672, p<0,001
	t=16,439, p<0,001		t=1,095, p>0,05			
IgA	99,04±5,022	169,41±3,317	98,67±4,839	103,14±4,864	t=0,052, p>0,05	t=11,257, p<0,001
	t=32,763, p<0,001		t=29,155, p<0,001			
IgG	10,05±0,161	13,00±0,131	10,09±0,171	10,28±0,163	t=0,194, p>0,05	t=13,016, p<0,001
	t=77,841, p<0,001		t=4,966, p<0,001			
IgM	1,23±0,052	1,59±0,053	1,15±0,044	1,29±0,048	t=1,107, p>0,05	t=4,269, p<0,001
	t=350,664, p<0,001		t=33,388, p<0,001			

Tabelul A6.8. Indicatorii profilului de imunoglobuline în serul sanguin 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
IgA	108,16±7,208	201,04±1,044	111,58±6,979	126,08±7,841	t=0,341, p>0,05	t=9,475, p<0,001
	t=14,899, p<0,001		t=8,651, p<0,001			
IgG	572,74±10,495	919,81±1,511	574,12±10,374	599,87±10,612	t=0,093, p>0,05	t=29,847, p<0,001
	t=35,600, p<0,001		t=19,388, p<0,001			
IgM	70,50±1,388	110,45±1,520	71,14±1,470	79,86±1,317	t=0,315, p>0,05	t=15,210, p<0,001
	t=47,434, p<0,001		t=22,978, p<0,001			

Tabelul A6.9. Indicatorii profilului de citokine în 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
TNFα	29,34±0,509 t=57,762, p<0,001	6,44±0,397	29,09±0,486 t=1,101, p>0,05	28,87±0,324	t=0,349, p>0,05	t=43,779, p<0,001
IL-1β	69,32±0,994 t=15,444, p<0,001	56,16±0,315	69,10±0,947 t=1,40, p>0,05	68,17±1,381	t=0,162, p>0,05	t=8,478, p<0,001
IL-6	21,53±0,466 t=26,945, p<0,001	11,94±0,143	21,30±0,447 t=8,478, p<0,001	22,73±0,563	t=0,065, p>0,05	t=18,571, p<0,001
IL-4	13,89±0,255 t=19,831, p<0,001	10,57±0,122	13,89±0,231 t=12,154, p<0,001	14,68±0,236	t=0,0001, p>0,05	t=15,426, p<0,001
IL-10	199,08±7,353 t=1,394, p>0,05	189,62±0,597	194,63±7,553 t=13,478, p<0,001	207,73±8,180	t=0,422, p>0,05	t=2,208, p<0,05

Tabelul A6.10. Indicatorii profilului de citokine în serul sangvin la copii

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
TNFα	16,81±0,192 t=122,995, p<0,001	7,20±0,138	16,83±0,188 t=163,024, p<0,001	11,92±0,186	t=0,070, p>0,05	t=20,370, p<0,001
IL-1β	12,92±0,097 t=74,561, p<0,001	6,06±0,005	12,89±0,096 t=95,356, p<0,001	11,19±0,094	t=0,277, p>0,05	t=54,321, p<0,001
IL-6	9,57±0,083 t=8,489, p<0,001	9,99±0,036	9,55±0,083 t=66,840, p<0,001	8,27±0,083	t=0,160, p>0,05	t=18,964, p<0,001
IL-4	3,53±0,069 t=20,952, p<0,001	4,89±0,004	3,47±0,069 t=25,380, p<0,001	3,01±0,069	t=0,578, p>0,05	t=27,109, p<0,001
IL-10	16,08±0,387 t=5,198, p<0,001	14,18±0,028	15,94±0,379 t=100,677, p<0,001	14,09±0,376	t=0,244, p>0,05	t=0,254, p>0,05

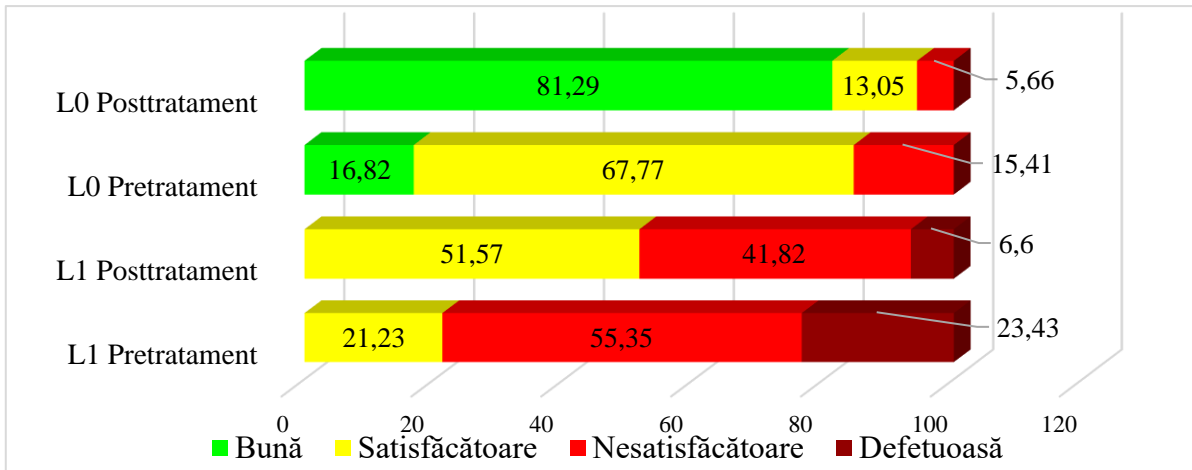
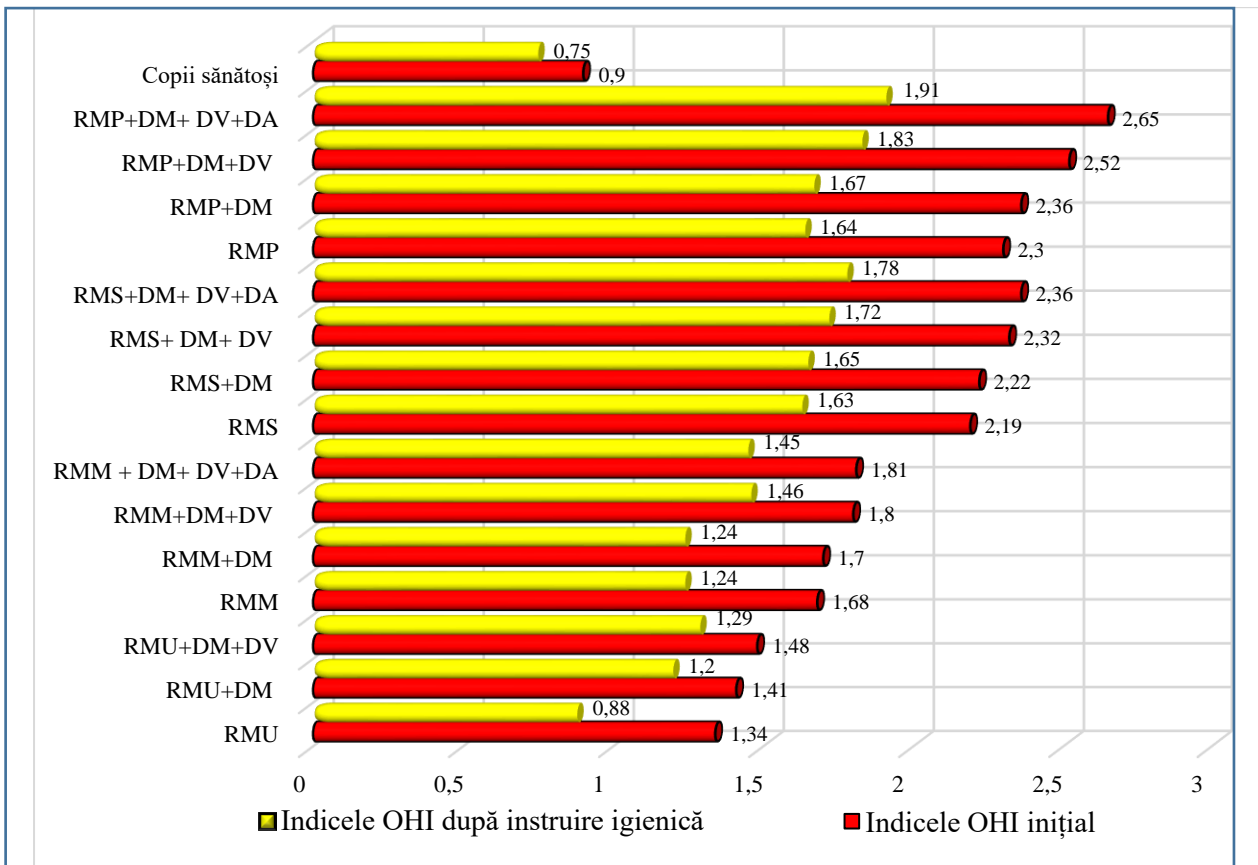


Fig. A6.1. Starea igienei orale până și după implementarea programului de igienizare a cavității orale la copii (%)



RMU – retardare mintală ușoară

Dizabilități asociate:

RMM – retardare mintală moderată

DM – deficiențe motorii

RMS – retardare mintală severă

DV – deficiențe vizuale

RMP – retardare mintală profundă

DA – deficiențe auditive

Fig. A6.2. Valorile medii ale indicelui OHI până și după realizarea programului de igienizare a cavității orale la copiii cu dizabilități și la cei sănătoși

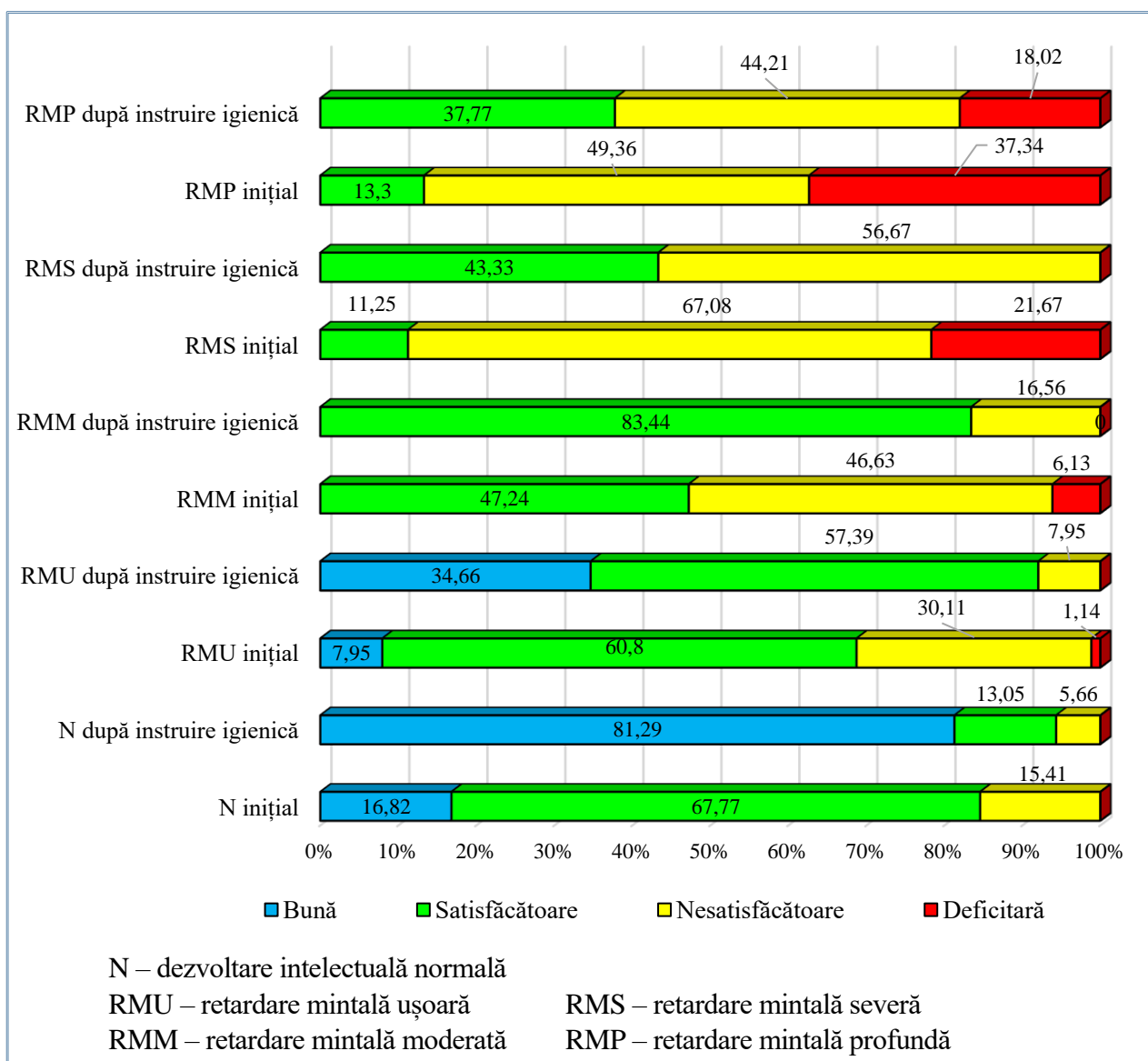


Fig. A6.3. Starea igienei orale până și după implementarea programului de igienizare a cavității orale la copii în funcție de dezvoltarea intelectuală

Tabelul A6.11. Valorile indicelui OHI, pH-ului biofilmului dentar și TRSA la copii

Indicele, X±ES	Lotul de cercetare, L ₁ =159			Lotul martor, L ₀ =159			Diferențe L ₁ -L ₀ , t, p	
	Pretratament	Posttratament	t, p	Pretratament	Posttratament	t, p	Pretratament	Posttratament
OHI	2,123±0,047	1,588±0,042	24,036, p<0,001	2,074±0,046	1,626±0,050	16,475, p<0,001	t=0,746, p>0,05	t=-0,570, p>0,05
pH	6,450±0,043	6,912±0,047	-40,767, p<0,001	6,48±0,042	6,56±0,024	-3,837, p<0,001	t=-0,493, p>0,05	t=6,702, p<0,001
TRSA	35,48±1,378	60,24±2,073	-7,751, p<0,001	35,71±1,211	59,60±2,045	-8,648, p<0,001	t=-0,130, p>0,05	t=0,218, p>0,05

Tabelul A6.12. Compoziția streptococilor în biofilmul dentar la copii

Microorganismele, log UFC/g, X±ES	Lotul de cercetare, L ₁ =53			Lotul martor, L ₀ =53			Diferențe L ₁ -L ₀ , t, p	
	Pretratament	Posttratament	t, p	Pretratament	Posttratament	t, p	Pretratament	Posttratament
NTG	8,283±0,099	6,21±0,056	12,721, <0,001	8,26±0,094	7,415±0,095	-2,216, <0,05	0,139, >0,05	10,939, <0,001
S. salivarius	2,453±0,422	6,113±0,044	8,380, <0,001	2,585±0,427	2,170±0,403	2,128, <0,05	-0,220, >0,05	9,729, <0,001
S. sanguis	0,830±0,297	4,356±0,381	8,497, <0,001	0,698±0,272	1,755±0,388	-3,177, <0,01	0,328, >0,05	4,785, <0,001
S. mitis	1,453±0,375	1,623±0,376	-0,290, >0,05	1,396±0,359	1,698±0,395	-0,973, >0,05	0,109, >0,05	-0,138, >0,05
S. mutans	6,642±0,431	2,151±0,354	9,679, <0,001	6,340±0,447	6,415±0,356	3,317, >0,05	0,628, >0,05	-10,493, <0,001
S. sobrinus	6,642±0,483	2,302±0,354	4,871, <0,001	6,58±0,467	6,113±0,491	-0,428, >0,05	0,040, >0,05	-6,294, <0,001
S. gordonii	0,547±0,236	0,434±0,211	0,973, >0,05	0,925±0,305	2,189±0,445	-3,421, <0,001	0,329, >0,05	-3,561, <0,001
S. oralis	2,170±0,421	2,208±0,394	-0,114, >0,05	2,453±0,439	2,094±0,443	1,214, >0,05	0,643, >0,05	0,191, >0,05

Tabelul A6.13. Concentrația microelementelor în componența sedimentului depozitat la suprafața și în straturile profunde ale smalțului dentar la copii în urma aplicării măsurilor cariopreventive

Loturile de copii	Concentrația microelementelor în componența sedimentului depozitat la suprafața smalțului									
	C	Ca	P	Mg	F	Si	Cu	Ca/Pi		
L ₁ posttratament	-	56,25±0,136	-	6,26±0,003	32,68±0,116	2,43±0,010	2,38±0,015	-		
L ₀ posttratament	-	56,57±0,427	-	6,34±0,038	32,19±0,332	2,54±0,064	2,28±0,006	-		
t, p (L ₁ -L ₀)	-	0,716, >0,05	-	2,013, >0,05	1,376, >0,05	1,828, >0,05	6,072, <0,001	-		
Concentrația microelementelor la suprafața smalțului dentar Pre și Posttratament										
L ₁ pretratament	36,81±1,648	25,36±1,391	15,83±0,274	0,28±0,001	0,12±0,004	0,16±0,002	-	1,57±0,065		
L ₀ pretratament	36,81±1,570	26,19±1,500	14,95±0,274	0,29±0,001	0,13±0,004	0,16±0,002	-	1,75±0,099		
t, p (L ₁ -L ₀)	0,000, p>0,05	0,405, >0,05	2,804, <0,01	0,951, >0,05	0,826, >0,05	0,296, >0,05	-	1,453, >0,05		
L ₁ posttratament	14,04±0,028	18,23±0,049	10,14±0,008	0,147±0,005	0,46±0,005	0,008±0,001	0,16±0,008	1,80±0,004		
L ₀ posttratament	34,81±0,011	16,51±0,006	11,79±0,010	0,003±0,001	0,036±0,012	0	0	1,39±0,002		
t, p (L ₁ -L ₀)	700,38, <0,001	35,16, <0,001	127,23, <0,001	29,264, <0,001	33,52, <0,001	10,724, <0,001	19,68, <0,001	106,06, <0,001		
t, p (L ₁ -L ₁)	13,819, <0,001	5,122, <0,001	20,771, <0,001	26,486, <0,001	51,808, <0,001	74,232, <0,001		3,425, <0,01		
t, p (L ₀ -L ₀)	1,273, >0,05	6,450, <0,001	21,135, <0,001	176,384, <0,001	7,255, <0,001	90,890, <0,001		3,548, <0,001		
Concentrația microelementelor în straturile profunde ale smalțului dentar Pre și Posttratament										
L ₁ pretratament	44,83±0,764	20,44±0,107	14,33±0,115	0,31±0,001	0,106±0,009	0,17±0,003	-	1,43±0,016		
L ₀ pretratament	44,41±0,901	20,40±0,140	14,19±0,145	0,31±0,001	0,094±0,012	0,17±0,003	-	1,44±0,023		
t, p (L ₁ -L ₀)	0,356, p>0,05	0,221, p>0,05	0,759, p>0,05	-0,295, p>0,05	0,850, p>0,05	-0,255, p>0,05	-	-0,426, p>0,05		
L ₁ posttratament	19,75±0,060	19,36±0,064	11,31±0,026	0,128±0,005	0,266±0,002	0,01±0,002	0,16±0,001	1,71±0,007		
L ₀ posttratament	50,73±0,006	11,14±0,011	9,62±0,004	0	0,011±0,006	0,04±0,016	0	1,16±0,002		
t, p (L ₁ -L ₀)	552,88, <0,001	126,58, <0,001	63,57, <0,001	28,58, <0,001	40,84, <0,001	2,09, <0,05	-	78,31, <0,001		
t, p (L ₁ -L ₁)	32,746, <0,001	8,649, <0,001	25,504, <0,001	38,016, <0,001	8,101, <0,001	44,269, <0,001	-	15,946, <0,001		
t, p (L ₀ -L ₀)	7,018, <0,001	65,726, <0,001	32,515, <0,001	245,417, <0,001	6,427, <0,001	7,656, <0,001	-	12,365, <0,001		

Brevete de invenție



MD 582 Z 2013.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **582** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: *A61N 5/067* (2006.01)
A61K 6/027 (2006.01)
A61K 6/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2012 0100 (22) Data depozit: 2012.07.09	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.01.31, BOPI nr. 1/2013
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventator: SPINEI Aurelia, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de profilaxie a cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la
stomatologie și poate fi utilizată pentru pro-
filaxia cariei dentare la copiii cu dizabilități
intelectuale.

5
10
15
Esența invenției constă în aceea că se
iradiază repetat suprafețele dinților cu radiație
laser cu lungimea de undă de 0,85...0,98 μm,
frecvența de 2000...3000 Hz, puterea impulsu-
lui de 5 W, timp de 30...60 s, iar pe suprafața
iradiată se aplică un preparat pentru fluori-
zarea profundă a smalțului și dentinei, care

2
include o soluție ce conține ioni de fluor (F⁻) și
de cupru (Cu²⁺), precum și o suspensie ce
5 conține hidroxid de calciu microdispersat în
apă distilată, totodată după prima iradiere pe
suprafața iradiată se aplică 1...3 picături de
10 soluție menționată, iar după a doua ședință de
iradiere se aplică 1...3 picături de suspensie
menționată, după care se efectuează a treia
15 ședință de iradiere în același regim, metoda de
profilaxie se efectuează de 2...5 ori pe an.

Revendicări: 1

COPIE



MD 597 Z 2013.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **597** ⁽¹³⁾ **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 36/05* (2006.01)
A61K 6/04 (2006.01)
A61K 6/027 (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2012 0119 (22) Data depozit: 2012.08.16	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.02.28, BOPI nr. 2/2013
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventator: SPINEI Aurelia, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de tratament al cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale**

(57) Rezumat:

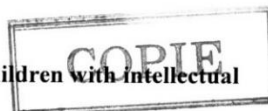
1
Invenția se referă la medicină, în special la
stomatologie și poate fi utilizată pentru trata-
mentul cariei dentare la copiii cu dizabilități
intelectuale.

5
10
15
Esența invenției constă în aceea că pe
suprafețele dentare cariante se aplică un amestec
ce conține hipoclorură de sodiu de 3%, gel
BioR de 0,1% și fuxină bazică de 0,5% în
raport de 1:1:0,2, timp de 15...20 s, după care
se îndalătură țesuturile dentare alterate, cavitatea
carioasă se prelucrează antiseptic, se usucă și
se iradiază cu radiație laser cu lungimea de
undă de 0,85...0,98 μm, frecvența de

2
2000...3000 Hz, puterea impulsului de 5 W,
5 timp de 20...30 s, apoi pe suprafața iradiată se
aplică 1...2 picături de suspensie ce conține
hidroxid de calciu microdispersat în apă
10 distilată, după care se efectuează a doua
ședință de iradiere în același regim, se aplică
1...2 picături de preparat pentru fluorizarea
15 profundă a smalțului și dentinei, care include o
soluție ce conține ioni de fluor(F⁻) și de cupru
(Cu²⁺), și se efectuează a treia ședință de
iradiere în același regim.

Revendicări: 1

(54) **Method for treating the dental caries in children with intellectual**



MD 597 Z 2013.09.30



MD 734 Z 2014.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **734** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 6/02* (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2013 0126 (22) Data depozit: 2013.07.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.02.28, BOPI nr. 2/2014
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: SPINEI Iurie, MD; SPINEI Aurelia, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	

(54) **Metodă de tratament al parodontitei marginale cronice**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, și anume la
stomatologie, și poate fi aplicată pentru
tratamentul parodontitei marginale cronice.

Metoda, conform invenției, constă în aceea
că se efectuează sanarea și chiuretajul pungilor
parodontale, apoi în ele se aplică albastru de
toluidină sub formă de gel cu concentrația de
0,1 mg/ml, timp de 1...2 min, ulterior se

2
iradiază cu lumină LED cu lungimea de undă
de 625...635 nm, puterea de 2,0...3,0 W, timp
de 40...60 s, seria de tratament constituie 1...4
ședințe.

Revendicări: 1

MD 734 Z 2014.09.30





MD 735 Z 2014.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **735** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61K 6/02* (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2013 0127 (22) Data depozit: 2013.07.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.02.28, BOPI nr. 2/2014
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventator: SPINEI Aurelia, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de tratament al cariei dentare**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, și anume la
stomatologie și poate fi aplicată pentru
tratamentul cariei dentare.

Metoda, conform invenției, constă în aceea
că se prepară cavitatea carioasă, se izolează de
acțiunea salivei, se usucă, apoi în ea se aplică
albastru de toluidină sub formă de gel cu

2
concentrația de 0,1 mg/ml, timp de 1...2 min,
ulterior se iradiază cu lumină LED cu
lungimea de undă de 625...635 nm, puterea de
2,0...3,0 W, timp de 10...20 s, apoi cavitatea
carioasă se clătește cu apă distilată, se usucă și
se plombează.

Revendicări: 1

MD 735 Z 2014.09.30





MD 745 Z 2014.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **745** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61C 5/00* (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)
A61K 6/027 (2006.01)
A61K 6/04 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2013 0125 (22) Data depozit: 2013.07.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.03.31, BOPI nr. 3/2014
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (72) Inventatori: SPINEI Aurelia, MD; SPINEI Iurie, MD (73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD (74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de profilaxie a cariei dentare**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, și anume la stomatologie, și poate fi utilizată pentru profilaxia cariei dentare.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că se efectuează toaleta primară a cavității orale, apoi pe suprafața dentară contaminată se aplică extract antocianic cu concentrația de 5%, pe o perioadă de 10...20 min, se iradiază cu lumină LED cu lungimea de undă de 625...635 nm, puterea de 2...3 W, timp de

2
10...30 s, după care pe suprafața iradiată se aplică 1...3 picături de soluție cu conținut de ioni de fluor (F^-) și de cupru (Cu^{2+}), se iradiază repetat cu lumină LED în același regim, apoi se aplică 1...3 picături de suspensie ce conține hidroxid de calciu microdispersat în apă distilată, se efectuează ultima iradiere LED în același regim, seria de profilaxie constituie 1...4 ședințe pe an.

Revendicări: 1

MD 745 Z 2014.10.31





MD 746 Z 2014.10.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) **746** (13) **Z**
(51) Int.Cl: *A61C 5/04* (2006.01)
A61N 5/067 (2006.01)

(12) **BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ**

(21) Nr. depozit: s 2013 0128 (22) Data depozit: 2013.07.12	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2014.03.31, BOPI nr. 3/2014
(71) Solicitant: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: SPINEI Aurelia, MD; SPINEI Iurie, MD	
(73) Titular: UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD	
(74) Mandatar autorizat: VOZIANU Maria	

(54) **Metodă de dezinfectare a canalului radicular**

(57) **Rezumat:**

1
Invenția se referă la medicină, și anume la stomatologie, și poate fi aplicată pentru dezinfectarea canalului radicular în tratamentul pulpitelor și periodontitei apicale.

Metoda, conform invenției, constă în aceea că se izolează canalul de pătrundere a salivei, se irigă cu soluție de 3% de hipoclorit de sodiu, se usucă, apoi în el se aplică albastru de toluidină sub formă de gel cu concentrația de

2
0,1 mg/ml, pe o perioadă de 1...2 min, ulterior se iriază cu lumină LED cu lungimea de undă de 625...635 nm, puterea de 2...3 W, timp de 30...60 s, apoi canalul radicular se irigă cu apă distilată, se usucă și se plombază.

Revendicări: 1

MD 746 Z 2014.10.31





MD 996 Z 2016.08.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 996 (13) Z

(51) Int.Cl: A61N 5/067 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01)
A61K 6/027 (2006.01)
A61K 6/04 (2006.01)
A61K 35/745 (2015.01)
A61K 35/747 (2015.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2015 0045
(22) Data depozit: 2015.04.01

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2016.01.31, BOPI nr. 1/2016

(71) Solicitant: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE
TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(72) Inventator: SPINEI Aurelia, MD

(73) Titular: IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE
TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA, MD

(54) Metodă de profilaxie a cariei dentare la copii cu dizabilități intelectuale

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la stomatologie și poate fi aplicată pentru profilaxia cariei dentare la copii cu dizabilități intelectuale.

Conform invenției, metoda constă în aceea că se efectuează igienizarea cavității orale, se aplică extractul antocianic de 5,0%, în calitate de fotosensibilizator, pe o perioadă de 10...20 min, ulterior se iradiază suprafața dinților cu lumină LED cu lungimea de undă de 625...635 nm, puterea de 2,0...3,0 W și expoziția de 10...30 s, se irigă cavitatea bucală cu apă distilată, apoi pe suprafața dinților se aplică 1...3 picături de soluție pentru fluorizarea

2
profundă a smalțului și dentinei, care include ioni de fluor (F^-) și de cupru (Cu^{2+}), ulterior se iradiază smalțul dinților în același regim, se aplică 1...3 picături de suspensie ce conține hidroxid de calciu microdispersat, se iradiază repetat smalțul dinților în regimul menționat, apoi suprafețele dentare se badijonează cu o suspensie de probiotice ce conține *Lactobacillus rhamnosus* și *Bifidobacterium bifidum* și se administrează, per os, o capsulă care conține *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium bifidum* - $4,9 \times 10^9$ UFC, o dată pe zi, în decurs de 20 zile.

Revendicări: 1

Ordinul Ministerului Sănătății al R. Moldova Nr. 443 din 15.05.12

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVAМИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВАORDIN
mun. ChișinăuDin 15.05.12Nr. 443**Cu privire la aprobarea Programului de sănătate orală
la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014**

În scopul evaluării nivelului morbidității și implementării măsurilor de prevenire și sanare a afecțiunilor stomatologice la copii cu dizabilități și cerințe educative speciale, amplasați în instituțiile rezidențiale din Republica Moldova, în temeiul punctului 9 al Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, structurii și efectivului limită ale aparatului central al acestuia, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 397 din 31 mai 2011,

ORDON:

1. Se aprobă:
 - 1) Programul de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anul 2012-2014, conform anexei nr. 1;
 - 2) Planul de acțiuni pentru implementarea Programului de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anul 2012, conform anexei nr. 2;
 - 3) Lista medicilor stomatologi încadrați în evaluarea nivelului morbidității și implementarea măsurilor de prevenire a principalelor afecțiuni stomatologice la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale amplasați în instituțiile rezidențiale din Republica Moldova, conform anexei nr. 3;
 - 4) Lista instituțiilor rezidențiale pentru copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale unde se va evalua nivelul morbidității și se vor implementa măsuri de prevenire a principalelor afecțiuni stomatologice în decursul anilor 2012-2014, conform anexei nr. 4.
2. Rectorului Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”:
 - 1) a forma echipe din cadrele didactice ale Facultății Stomatologie, medicii rezidenți stomatologi a USMF „Nicolae Testemițanu”, medicii stomatologi membri ai Asociației Stomatologilor din Republica Moldova pentru evaluarea nivelului morbidității și implementarea măsurilor de prevenire a afecțiunilor stomatologice la

copii cu dizabilități și cerințe educative speciale, amplasați în instituțiile rezidențiale din Republica Moldova în decursul anilor 2012-2014, conform programului din anexa nr. 5;

2) a organiza Centrul Informațional-Metodic de monitorizare a prevenției afecțiunilor dento-parodontale și asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități în baza Catedrei de Chirurgie OMF Pediatrică, Pedodonție și Ortodonție a USMF „Nicolae Testemițanu”;

3) a informa Centrele Medicilor de Familie raionale, IMSP Centrele de Sănătate, Direcția Sănătății a Consiliului municipal Chișinău, Direcția Sănătății și Protecției Sociale UTA Găgăuzia, Secția Sănătate a Primăriei mun. Bălți despre rezultatele evaluării morbidității și a măsurilor de prevenire a afecțiunilor stomatologice și a prezenta listele copiilor ce necesită sanarea cavității bucale instituțiilor responsabile.

3. Directorilor Centrelor Medicilor de Familie raionale, IMSP Centrelor de Sănătate, Direcției Sănătății a Consiliului municipal Chișinău, Direcției Sănătății și Protecției Sociale UTA Găgăuzia, Secției Sănătate a Primăriei mun. Bălți:

a organiza, în conformitate cu listele prezentate, trimiterea copiilor ce necesită sanarea cavității bucale la instituțiile responsabile.

4. Directorului Direcției Sănătății a Consiliului municipal Chișinău, Directorului Direcției Sănătății și Asistență Socială UTA Găgăuzia, Șefului Secției Sănătate a Primăriei mun. Bălți, Directorilor instituțiilor medico-sanitare publice spitalicești:

1) a lua act de prevederile Programului de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014;

2) a asigura condițiile necesare de activitate a echipelor de lucru, inclusiv cu dispozitivele medicale necesare, conform prevederilor cerințelor sanitaro-epidemice în vigoare;

3) a asigura, conform actelor normative în vigoare și responsabilităților stabilite, sanarea medicală calitativă a copiilor cu dizabilități și cerințe educative speciale, amplasați în instituțiile rezidențiale din Republica Moldova;

4) a prezenta semestrial rapoarte Ministerului Sănătății despre activitățile efectuate.

5. Direcția management servicii medicale integrate, Catedra chirurgie OMF pediatrică, pedodonție și ortodonție a USMF „Nicolae Testemițanu” va asigura suportul consultativ metodic instituțiilor medico-sanitare de asistență medicală primară din teritoriu în vederea asigurării realizării acestui ordin.

6. Controlul executării prezentului Ordin se atribuie dlui Gheorghe Țurcanu, viceministrul sănătății.

Ministru

Andrei USATÎ

Programul de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014

I. Identificarea problemei

1. Dreptul la sănătate, la dezvoltare fizică și psihică armonioasă constituie unul dintre drepturile fundamentale înscrise în Convenția cu privire la Drepturile Copilului, adoptată de Adunarea Generală a Organizației Națiunilor Unite la 29 noiembrie 1989. În contextul schimbărilor majore și accelerate ale lumii contemporane, asigurarea unei stări de sănătate a copiilor și tinerilor reprezintă una dintre direcțiile prioritare ale strategiei educaționale a OMS.

2. Dreptul individului la sănătate a determinat creșterea responsabilității sociale și a preocupării pentru problemele sociale ale pacienților cu dizabilități și a impus recunoașterea dreptului de a avea acces la servicii de sănătate de calitate fără discriminare din considerente de afectare generală sau financiară.

3. Actualmente în Republica Moldova sunt circa 2500 copii cu dizabilități și 2000 copii cu cerințe educative speciale amplasați în instituții rezidențiale, ei fiind una dintre cele mai vulnerabile și mai marginalizate categorii de populație.

4. În decursul ultimilor decenii se constată o creștere importantă a morbidității afecțiunilor stomatologice la copii cu dizabilități, marcată de apariția timpurie a leziunilor carioase și complicațiilor ei, creșterea frecvenței parodontopatiilor și afecțiunilor inflamatorii a regiunii oro-maxilo-faciale, având repercusiuni loco-regionale și generale.

5. Copiii cu dizabilități psiho-somatice prezintă dificultăți importante legate de sănătatea oro-dentară. Acestea sunt datorate unui cumul de factori:

1) abilitatea limitată sau incapacitatea de efectuare corectă a periajului dentar cauzată de lipsa de îndemânare, colaborare și perceperea redusă;

2) respirația orală – provoacă uscarea mucoaselor, suprafețelor dinților și reducerea filmului protector salivar;

3) obiceiurile alimentare defectuoase - alimentația lichidă, pasată, ce nu stimulează creșterea fluxului salivar și autocurățirea dentară deficitară;

4) anomaliile dento-maxilare;

5) particularitățile caracteristice bolii generale sau induse de tratamentul acesteia.

6) amânarea controlului stomatologic de pacient și/sau îngrijitorii acestuia până în momentul apariției cazurilor de urgență.

7) reticența practicianului referitor la abordarea clinică a acestei categorii de pacienți, motivată de regulă de dificultățile de colaborare.

6. Starea nesatisfăcătoare a asistenței stomatologice copiilor în prezent este un fapt alarmant: o mare parte a copiilor și adolescenților amplasați în instituțiile rezidențiale, în special în zonele rurale, nu beneficiază de măsuri sistematice de prevenire a afecțiunilor stomatologice și metode moderne minim-invazive de

tratament, asistența fiind acordată preponderent în cazuri de urgență. Starea sănătății cavității orale afectează calitatea vieții copiilor, provocând dificultăți în consumul unor alimente și a igienizării cavității orale, dereglează dicția, aspectul estetic și stabilitatea emoțională. Focarele cronice de infecție odontogenă deseori provoacă apariția maladiilor somatice sau agravează evoluția clinică a maladiilor declanșate deja și sunt consecințele lipsei sanării regulate a cavității orale și a neglijării măsurilor de prevenire a principalelor afecțiuni stomatologice la această categorie de copii.

7. Situația este agravată de insuficiența surselor bugetare alocate, insuficiența specialiștilor calificați și a serviciilor specializate, în special în instituțiile rezidențiale din teritoriul rural.

8. Tendința menționată determină necesitatea unor schimbări în planul asistenței medicale și protecției sociale a copiilor cu dizabilități și cerințe educative speciale amplasați în instituțiile rezidențiale din Republica Moldova.

9. Majorarea prevalenței și incidenței afecțiunilor stomatologice la copiii cu dizabilități în decursul ultimului deceniu, nivelul precar de asistență stomatologică și neglijarea măsurilor preventive, tratamentul deosebit de dificil și costisitor la această categorie de pacienți, argumentează, necesitatea orientării asistenței stomatologice copiilor cu dizabilități spre prevenirea principalelor afecțiuni dento-parodontale și aplicarea metodelor minim-invazive de tratament, necesitatea inițierii și realizării programelor de educație pentru sănătate în instituțiile rezidențiale de copii, cu aplicarea mijloacelor și metodelor moderne individualizate de prevenție, fapt care va contribui la reducerea morbidității și îmbunătățirea calității vieții copiilor cu dizabilități.

10. Ținând cont de prevederile Legii pentru aprobarea Strategiei de incluziune socială a persoanelor cu dizabilități (2010–2013) din 09.07.2010, a Legii privind asigurarea sanitaro-epidemiologică a populației nr.1513-XII din 16 iunie 1993, cu modificările și completările ulterioare, a Hotărârea Guvernului cu privire la aprobarea Programului Pilot „Copiii cu Dizabilități” nr.1730 din 30.12.2002 și a Hotărârea Guvernului nr. 658 din 12.06.2007 cu privire la Programul național de promovare a modului sănătos de viață pentru anii 2007-2015 a fost elaborat Programul de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014.

II. Obiectivele specifice ale Programului

11. Programul are drept scop reducerea afecțiunilor dento-parodontale și îmbunătățirea calității vieții copiilor cu dizabilități și cerințe educative speciale prin eficientizarea măsurilor de prevenire și sanare.

12. Obiectivele specifice ale Programului sunt:

1) Îmbunătățirea măsurilor de prevenire a afecțiunilor stomatologice prin instruirea a 80% din persoanele interesate până în anul 2014.

2) Sporirea accesului copiilor cu diferite categorii de dizabilități și cerințe educative speciale la servicii medicale stomatologice, prin examinarea, acordarea

asistenței consultative specializate complexe și sanarea 70% din copiii cooperanți amplasați în instituțiile rezidențiale din Republica Moldova pînă în anul 2014.

3) Elaborarea protocolului de măsuri preventive și tratament minim-invaziv al afecțiunilor stomatologice la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale, precum și a unui program complex de ameliorare a sănătății orale pentru această categorie de pacienți pe termen de 10 ani.

III. Acțiunile ce urmează a fi întreprinse

13. În scopul realizării obiectivului 1) Îmbunătățirea măsurilor de prevenire a afecțiunilor stomatologice prin instruirea persoanelor interesate, vor fi realizate următoarele acțiuni:

1) Identificarea voluntarilor de comun cu Facultatea Stomatologie a USMF „N. Testemișanu”, Asociația Stomatologilor din Republica Moldova și Centrul Municipal Stomatologic pentru Copii și instruirea lor.

2) Examinarea cavității orale și estimarea nivelului de morbiditate a afecțiunilor stomatologice la copii cu diferite categorii de dizabilități și cerințe educative speciale în instituțiile rezidențiale din Republica Moldova.

3) Acordarea asistenței consultative specializate complexe (în componența echipelor de voluntari vor fi incluși specialiști în pedodonție, chirurgie OMF și ortodonție), depistarea precoce a afecțiunilor stomatologie și maladiilor grave ale regiunii OMF, care ar putea avea un impact nefast asupra stării sănătății copiilor și elaborarea planului individual de tratament.

4) Identificarea factorilor de risc pentru planificarea și implementarea ulterioară a măsurilor preventive și minim invazive de tratament pacienților cu risc crescut și modificarea factorilor de risc comportamentali individuali prin instituirea unui program preventiv eficient.

5) Evaluarea cunoștințelor igienice și a nivelului de igienă orală la copii cu dizabilități și cerințe educative speciale.

6) Educația sanitară a cadrelor didactice și medicale din instituțiile rezidențiale și instruirea tehnicilor de igienizare a cavității orale a copiilor adaptate vârstei și dezvoltării lor mintale.

7) Educația sanitară a copiilor în vederea respectării igienei orale și alimentației raționale prin metode individualizate, interactive, adaptate vârstei, capacității de percepție și înțelegere a copilului. Instruirea tehnicii corecte de periaj dentar, flossing și realizarea periajului dentar ghidat.

8) Implementarea măsurilor individualizate de prevenire a afecțiunilor dento-parodontale la copii cu dizabilități psiho-somatice și cerințe educative speciale: irigarea cavității orale cu substanțe care vaforizează mineralizarea posteruptivă a dinților, aplicațiile topice ale substanțelor biomineralizante și a lacurilor fluorate.

14. Pentru realizarea obiectivului 2) Sporirea accesului copiilor cu diferite categorii de dizabilități și cerințe educative speciale din instituțiile rezidențiale din

Republica Moldova la servicii medicale stomatologice, vor fi realizate următoarele acțiuni:

1) Examinarea cavității orale și estimarea nivelului de morbiditate a afecțiunilor stomatologice la copii cu diferite categorii de dizabilități și cerințe educative speciale în instituțiile rezidențiale din Republica Moldova.

2) Realizarea tratamentului minim-invaziv al afecțiunilor dento-parodontale la copii ca dizabilități psiho-somatice și cerințe educative speciale.

3) Prevenția secundară și terțiară a afecțiunilor dento-parodontale la copii cu dizabilități psiho-somatice și cerințe educative speciale.

15. Pentru realizarea obiectivului 3) Elaborarea protocolului de măsuri preventive și tratament minim-invaziv al afecțiunilor stomatologice la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale, precum și a unui program complex de ameliorare a sănătății orale pentru această categorie de pacienți pe termen de 10 ani vor fi realizate următoarele acțiuni:

1) Analiza rezultatelor programului de prevenire și sanare a afecțiunilor stomatologice la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anul 2012-2014;

2) Elaborarea protocolului de măsuri preventive și tratament minim-invaziv al afecțiunilor stomatologice la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale;

3) Elaborarea unui program complex de ameliorare a sănătății orale pentru această categorie de pacient pe termen de 10 ani.

IV. Etapele și termenele de implementare

16. Implementarea Programului este prevăzută pentru anii 2012-2014 și se va realiza în două etape:

I etapă: mai 2012- decembrie 2013 - va include examinarea cavității orale, se vor stabili necesitățile de asistență stomatologică copiilor și instruirea persoanelor interesate.

II etapă: mai 2012- noiembrie 2014 - va include implementarea măsurilor preventive colective și individualizate și sanarea cavității orale.

Anual se va preciza numărul de persoane beneficiare și se vor stabili necesitățile de asistență medicală.

V. Responsabilii pentru implementare

17. Implementarea Programului se efectuează de către Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Direcția Sănătății a Consiliului municipal Chișinău, instituțiile medico-sanitare publice spitalicești teritoriale.

18. Responsabil de realizarea Planului de acțiuni pentru implementarea Programului, în limita resurselor financiare alocate, este Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (Facultatea Stomatologie).

VI. Estimarea generală a costurilor

19. Finanțarea instituțiilor medico-sanitare desemnate responsabile de realizarea Programului se efectuează proporțional numărului de beneficiari și asigură accesul echitabil al beneficiarilor la serviciile medicale.

20. Realizarea Programului de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014 se va efectua în limita surselor financiare parvenite din fondurile de asigurări obligatorii de asistență medicală, donații de către firmele producătoare de remedii pentru igiena orală, clinici stomatologice private, a persoanelor particulare, a membrilor Asociației Stomatologilor din Republica Moldova.

VII. Rezultatele scontate

21. În rezultatul implementării acestui program va fi elaborat algoritmul și protocolul de măsuri preventive și tratament minim-invaziv al afecțiunilor stomatologice la copii cu dizabilități și cerințe educative speciale, precum și un program complex de ameliorare a sănătății orale pentru această categorie de pacienți pe un termen de 10 ani.

VIII. Procedurile de raportare și evaluare

22. Ministerul Sănătății va monitoriza permanent implementarea Programului, în baza rapoartelor prezentate de către instituțiile desemnate, în modul și termenele stabilite de actele normative în vigoare.

23. Raportul de monitorizare va conține aspecte ce țin de numărul persoanelor beneficiare, impactul implementării, gradul de respectare de către responsabilii pentru implementare a termenelor și conținutului acțiunilor din cadrul Planului de acțiuni pentru implementarea Programului.

Acte de implementare a brevetelor de invenție


**INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI**


"APROB"

Director a IMSP IMȘIC R.Moldova

Dr. în șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN

nr 01-13/753 din 26.06. 2017

ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „Metodă de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale”

2. Autor: Spinei Aurelia

3. Numarul invenției 996

4. Sursa de informație:

- Furiga A., Roques C., Badet C. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *J. Appl. Microbiol* 2014; 116: 761-771.
- Ichinose-Tsuno A., Aoki, A., Takeuchi, Y. et al și alții. Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014; 14:152-162.
- Sturza A. Sweet products with grape anthocyanins extracts use as a natural food colorant. *Journal of Food and Packaging Science, Technique and Technologies* 2012; 1: 37-41.
- Кисельникова Л., Вагеманс Н. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2010; 5(89):130-136.

5. Unde și când a fost implementată: Departamentul Consultativ Specializat Integrat a IMSP Institutul Mamei și Copilului, ianuarie - iunie 2017.

6. Eficacitatea implementării: metoda poate fi folosită pentru prevenirea cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale și risc carios extrem.

7. Obiecții/propuneri:

Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Departament Consultativ Specializat Integrat
a IMSP Institutul Mamei și Copilului, dr. șt. med.

Grigore PĂUN



**IMSP
CENTRUL STOMATOLOGIC
MUNICIPAL PENTRU COPII**

“APROB”

Director a IMSP CSMC mun. Chişinău

Liuba BOŞCĂNEANU

nr 01-12/62 din 12.06.2014

ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „Metodă de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale”

2. Autor: Spinei Aurelia

3. Numarul invenției 996

4. Sursa de informație:

- Furiga A., Roques C., Badet C. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *J. Appl. Microbiol* 2014; 116: 761-771.
- Ichinose-Tsuno A., Aoki, A., Takeuchi, Y. et al și alții. Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014; 14:152-162.
- Sturza A. Sweet products with grape anthocyanins extracts use as a natural food colorant. *Journal of Food and Packaging Science, Technique and Technologies* 2012; 1: 37-41.
- Кисельникова Л., Вагеманс Н. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2010; 5(89):130-136.

5. Unde și când a fost implementată: IMSP Centrul Stomatologic Municipal pentru Copii a Municipiului Chişinău, octombrie 2016 - iunie 2017.

6. Eficacitatea implementării: metoda poate fi folosită pentru prevenirea cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale și risc carios extrem.

7. Obiecții/propuneri:

Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere.

Vicedirector,
IMSP Centrul Stomatologic Municipal
pentru Copii a mun. Chişinău

 **Margareta DUDNIC**



Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii

“APROB”
Director al
Centrului Republican de Reabilitare pentru Copii
Cornelia GROSU
2017.

ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI

1. Denumirea ofertei pentru implementare: „Metodă de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale”

2. Autor: SPINEI Aurelia

3. Numarul invenției 996

4. Sursa de informație:

- Furiga A., Roques C., Badet C. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *J. Appl. Microbiol* 2014; 116: 761-771.
- Ichinose-Tsuno A., Aoki, A., Takeuchi, Y. et al și alții. Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014; 14:152-162.
- Sturza A. Sweet products with grape anthocyanins extracts use as a natural food colorant. *Journal of Food and Packaging Science, Technique and Technologies* 2012; 1: 37-41.
- Кисельникова Л., Вагеманс Н. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2010; 5(89):130-136.

5. Unde și când a fost implementată: Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii, noiembrie 2016 - mai 2017.

6. Eficacitatea implementării: metoda poate fi folosită pentru prevenirea cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale și risc carios extrem.

7. Obiecții/ propuneri:

Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere.

Vicedirector medical,

Centrul Republican de Reabilitare pentru Copii

Ala Siric

Ala SIRIC



INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI
CLINICA „EM. COȚAGA”

nr 01-04/332 din 14.06 20 17

“APROB”

Vicedirector a IMSP IMȘIC R. Moldova
Clinica „Em. Coțaga”
Vasile TOMUZ



ACTUL

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „Metodă de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale”

2. **Autor:** Spinei Aurelia

3. **Numarul invenției** 996

4. **Sursa de informație:**

- Furiga A., Roques C., Badet C. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *J. Appl. Microbiol* 2014; 116: 761-771.
- Ichinose-Tsuno A., Aoki, A., Takeuchi, Y. et al și alții. Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014; 14:152-162.
- Sturza A. Sweet products with grape anthocyanins extracts use as a natural food colorant. *Journal of Food and Packaging Science, Technique and Technologies* 2012; 1: 37-41.
- Кисельникова Л., Вагеманс Н. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2010; 5(89):130-136.

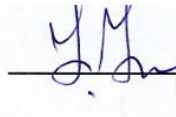
5. **Unde și când a fost implementată:** Secția de Chirurgie oro-maxilo-facială a Clinicii „Em. Coțaga”, IMSP Institutul Mamei și Copilului, decembrie 2016 - mai 2017.

6. **Eficacitatea implementării:** metoda poate fi folosită pentru prevenirea cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale și risc carios extrem.

7. **Obiecții/propuneri:**

Prezentă invenție este implementată conform descrierii în cerere.

Seful secției Chirurgie oro-maxilo-facială
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.


Ion LUPAN



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“ 15 ” 06 2017

ACTUL nr.46
DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „Metodă de prevenire a cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale”

2. **Autor:** Spinei Aurelia

3. **Numarul invenției** 996

4. **Sursa de informație:**

- Furiga A., Roques C., Badet C. Preventive effects of an original combination of grape seed polyphenols with amine fluoride on dental biofilm formation and oxidative damage by oral bacteria. *J. Appl. Microbiol* 2014; 116: 761-771.
- Ichinose-Tsuno A., Aoki, A., Takeuchi, Y. et al și alții. Antimicrobial photodynamic therapy suppresses dental plaque formation in healthy adults: a randomized controlled clinical trial. *BMC Oral Health*. 2014; 14:152-162.
- Sturza A. Sweet products with grape anthocyanins extracts use as a natural food colorant. *Journal of Food and Packaging Science, Technique and Technologies* 2012; 1: 37-41.
- Кисельникова Л., Вагеманс Н. Современные возможности профилактики кариеса зубов у детей раннего возраста. *Педиатрия*. 2010; 5(89):130-136.

5. **Unde și când a fost implementată:** Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodonție și ortodonție în perioada septembrie 2016 - iunie 2017.

6. **Eficacitatea implementării:** metoda poate fi folosită în 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, pentru prevenirea cariei dentare la copiii cu dizabilități intelectuale și risc carios extrem.

7. **Obiecții/propuneri:**

Prezenta invenție este implementată conform descrierii în cerere.

Șef Catedră de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică,
pedodonție și ortodonție
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ion LUPAN

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ghenadie CUROCICHIN

Diplome



IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA



Cycle of inventions

Spinei Aurelia

GOLD MEDAL

President of International Jury
 Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
 Prof. Ion SANDU



EUROINVENT
2014

24 May 2014



IAȘI - ROMÂNIA



DIPL^{OM}MA

Cycle of inventions

Spinei Aurelia, Spinei Iurie

GOLD MEDAL

President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU



EUROINVENT
2014

24 May 2014



NATIONAL INSTITUTE OF
INVENTICS, JASSY, ROMANIA

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2014

Offered Mr / Ms

SPINEI AURELIA

METHOD OF DENTAL CARIES PREVENTION

THE XVIII-TH INTERNATIONAL EXHIBITION
OF RESEARCH, INNOVATION AND
TECHNOLOGICAL TRANSFER

“INVENTICA 2014”

IASI, ROMANIA
2-4 JULY 2014

General Manager
Prof. Boris Plahteanu Ph.D





S.C. Centru de Afaceri și Expozițional Bacău S.A.
www.caebacau.ro, office@caebacau.ro, 0234 203 000



Primăria Bacău



Forumul Inventatorilor Români - Filiala Bacău

Salonul Național al Cercetării și Inovării Bacău

25 - 27 septembrie 2014



Diploma Gold Medal

Se acordă Doamnei/Domnului

Spinei Aurelia

de la *I.P. C.S.M.F. NICOLAE*

.....
TESTENITAYU.....

.....
pentru participarea la Salonul Național

al Cercetării și Inovării Bacău 2014.

**✓ METODE DE PREVENIRE A CARIEI DENTARE
LA COPILII CU DIABETIZĂ?**

**✓ METODE DE PREVENIRE A CARIEI
DENTARE**



Partener: **OSIM**



Ziarul de Bacău





NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
JASSY, ROMANIA

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2015

Offered Mr / Ms

SPINEI AURELIA

**METHOD OF DENTAL CARIES TREATMENT
IN CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITIES**

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to

**THE XIX-TH INTERNATIONAL EXHIBITION
OF RESEARCH, INNOVATION AND
TECHNOLOGICAL TRANSFER**

"INVENTICA 2015"

Iasi, Romania, June 24 -26 , 2015



PRESIDENT
INVENTICA 2015
Prof. Boris Plahteanu PhD

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDIN PhD




ROMANIAN INVENTORS FORUM

IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA



EUROINVENT MEDAL

*Sureția Spinei
Șiuri Spinei*

*Metoda de prevenire
a cariei dentare*

Coordinator,
Ass.Prof.Eng.PhD. Andrei Victor SANDU



Chișinău, 25-28.11.2015



USUEF

EIS "INFOINVENT"

DIPLOMĂ

MEDALIA DE ARGINT

se acordă

SPINEI AURELIA

pentru ciclul de invenții

**METODE DE PROFILAXIE ȘI TRATAMENT AL CARIEI DENTARE
LA COPIII CU DIZABILITĂȚI INTELLECTUALE**

PREȘEDINTELE
COMITETULUI ORGANIZATORIC

PREȘEDINTELE
JURIULUI INTERNAȚIONAL

25-28 noiembrie 2015, Chișinău, Republica Moldova



UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA

sub egida MINISTERULUI EDUCAȚIEI ȘI CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
ȘI ACADEMIEI DE ȘTIINȚE TEHNICE DIN ROMÂNIA, FILIALA CLUJ

SALONUL INTERNAȚIONAL DE INVENTICĂ

PRO INVENT, Ediția a XIII-a, 2015, Cluj-Napoca, România

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ
ȘI MEDALIA DE AUR CU MENȚIUNE SPECIALĂ

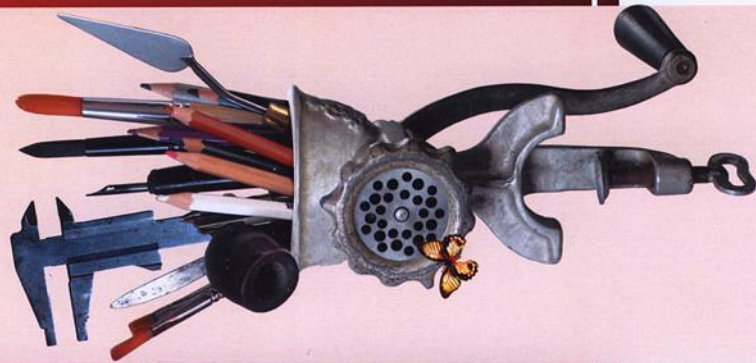
Se acordă

AURELIA SPINEI

Pentru

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINA ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMITANU"
REPUBLICA MOLDOVA

METODA DE PROFILAXIE A CARIEI DENTARE
LA COPII CU DIZABILITĂȚI INTELLECTUALE



PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. AUREL VLAICU

Rector al

Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu



NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
IASI, ROMANIA

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2016

Offered to Mr / Ms

SPINEI AURELIA

**METHOD OF DENTAL CARIES PREVENTION
IN CHILDREN WITH INTELLECTUAL DISABILITIES**

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XX-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2016

Iasi, Romania,
June 29 - July 01, 2016.



PRESIDENT

INVENTICA 2016

Prof. Boris PLAHTEANU PhD

GENERAL MANAGER

NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS

Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD



UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA

sub egida MINISTERULUI EDUCAȚIEI NAȚIONALE ȘI CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
ȘI ACADEMIEI DE ȘTIINȚE TEHNICE DIN ROMÂNIA, FILIALA CLUJ

SALONUL INTERNAȚIONAL DE INVENTICĂ

PRO INVENT, Ediția a XIV-a, 2016, Cluj-Napoca, România

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ PROINVENT

Se acordă

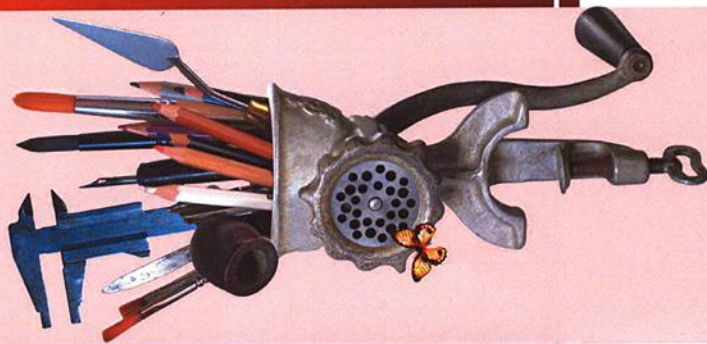
Aurelia SPINEI

De la

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINA ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMITANU" DIN REPUBLICA
MOLDOVA

Pentru

METODA DE PROFILAXIE A CARIEI DENTARE LA COPII CU DIZABILITĂȚI INTELLECTUALE



PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ȚOPA
Rector al

Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu

Expoziția Internațională Specializată
„INFOINVENT”

DIPLOMĂ

MEDALIA DE BRONZ

se acordă

Spinei Aurelia

pentru

*Metodă de prevenire a cariei dentare
la copiii cu dizabilități intelectuale*

L. Boboc

PREȘEDINTELE
COMITETULUI ORGANIZATORIC

D. I. I.

PREȘEDINTELE
JURIULUI INTERNAȚIONAL

15-18 noiembrie 2017,
Chișinău, Republica Moldova



DIPLOMA OF SILVER MEDAL

is awarded to:

Method for preventing dental caries in children with intellectual disabilities

SPINEI Aurelia

President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa AKBARI ABDULLAH

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU



May 19, 2018



SALONUL INTERNAȚIONAL DE
**INVENȚII
INOVAȚII**
„TRAIAN VUIA” TIMIȘOARA



Diplomă

SE ACORDĂ



MEDALIA
DE AUR

pentru invenția

**Metodă de prevenire a cariei dentare la copiii cu
dizabilități intelectuale**

a u t o r i

Spinei Aurelia

i n s t i t u Ț i a

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE,
NICOLAE TESTEMIȚANU” Republica Moldova**

Președinte juriu
Radu Dîmea



Președinte salon
Remi RĂDULESCU

Data 15 iunie 2018

Ediția a XVII-a a Zilelor Facultății de Medicină Dentară
61 DE ANI DE ÎNVĂȚĂMÂNT MEDICAL DENTAR IEȘEAN
Al 5-lea Congres Internațional al Asociației Dentare Române pentru Educație



21 - 23 Martie 2013, IAȘI, ROMÂNIA

Diploma de Excelență

Se acordă

Conf. Univ. Dr. AURELIA SPINEI

pentru contribuții științifice remarcabile în calitate de INVITED SPEAKER la

Ediția a XVII-a a Zilelor Facultății de Medicină Dentară
61 DE ANI DE ÎNVĂȚĂMÂNT MEDICAL DENTAR IEȘEAN
și Al 5-lea Congres Internațional al Asociației Dentare Române pentru Educație
Convențional versus Avangardă în Tehnicile și Nanotehnologiile Medicinii Dentare.

Prof. Univ. Dr. **Norina Consuela Forna**
Președinte Congres

N. Forna





FDI 2013 Istanbul
101st Annual World Dental Congress
Bridging Continents for Global Oral Health

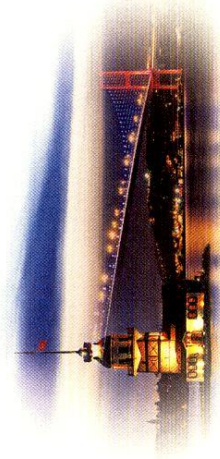


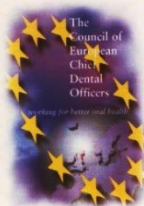
Certificate of Presentation

This is to certify that **Spinei Aurelia** presented an abstract
 in the FDI Annual World Dental Congress in Istanbul, 28-31 August 2013
 Abstract Title: **Oral health-related quality of life in disabled children**
 Presentation Type: **Poster.Presentation (P417)**.....

Prof. Dr. Taner Yücel
 President
 TDA & FDI 2013 AWDC

Dr. Orlando Monteiro da Silva
 President
 FDI World Dental Federation





Certificate of Attendance

This is to certify that

Prof Aurelia Spinei

Registration Number

attended the joint

EADPH/CECDO Scientific Meeting
(13 hrs verifiable CPD)

**The Mouth - the Mirror of the Body:
Practical and Political perspectives**

from

14th - 16th November, 2013 at
Westin Dragonara Resort,
St. Julians, Malta.

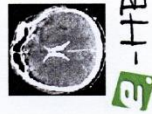
Dr Paula Vassallo
President CECDO

Prof Kenneth Eaton
President EADPH



GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
IAȘI, ROMANIA

THE ROMANIAN SOCIETY FOR MEDICAL BIOENGINEERING
IAȘI, ROMANIA



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

We hereby certify that
Aurelia Spinei

has participated at the 4th IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE
“E-HEALTH AND BIOENGINEERING” – EHB 2013
IAȘI, ROMANIA, during November 21st – 23rd, 2013

Aurelia Spinei presented the paper *Characteristics of Structural and Chemical Composition of Dental Enamel in Children with Severe Neuromotor Disabilities* by Aurelia Spinei, published in the Proceedings of the IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE on E-HEALTH AND BIOENGINEERING - "EHB 2013".

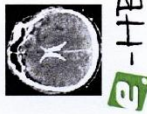
Prof. Hariton COSTIN
General Chair of EHB 2013





GRIGORE T. POPA UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
IASI, ROMANIA

THE ROMANIAN SOCIETY FOR MEDICAL BIOENGINEERING
IASI, ROMANIA



CERTIFICATE OF ATTENDANCE

We hereby certify that
Aurelia Spinei

has participated at the 4th IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE
"E-HEALTH AND BIOENGINEERING" – EHB 2013
IASI, ROMANIA, during November 21st – 23rd, 2013

Aurelia Spinei presented the paper *The Antimicrobial Activity of Photodynamic Therapy Against Streptococci Species in Dental Biofilm Using Different Photosensitizers: an In-vitro Study* by Aurelia Spinei, Iurie Spinei, published in the Proceedings of the IEEE INTERNATIONAL CONFERENCE on E-HEALTH AND BIOENGINEERING - "EHB 2013".

Prof. Hariton COSTIN
General Chair of EHB 2013





TRANSILVANIA INTERNATIONAL CONGRESS OF DENTISTRY | 4th EDITION

THEME: PRESENT AND FUTURE IN ROMANIAN DENTISTRY

CERTIFICATE OF EXCELLENCE

is awarded to

CONF. DR. AURELIA SPINEI

for participating as **SPEAKER** with the following presentation:

PERSPECTIVES OF APPLING OF PHOTODYNAMIC THERAPY IN PREVENTION OF DENTAL CARIES

at

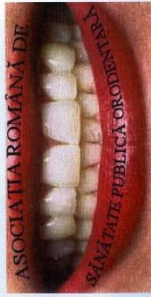
the **TRANSILVANIA INTERNATIONAL CONGRESS OF DENTISTRY | 4th EDITION**

organized at Cluj-Napoca, Romania.

10-12 October 2013

Prof. Univ. Dr. Radu Septimiu Ciampian
Congress President





Romanian Association
Of
Oro-Dent Public Health

Certificate

This is to certify that **Assoc. Prof. Dr. Aurelia Spinei,**
from **Chisinau, Rep. of Moldova** has sustained the conference:
Key Points from the Response from Rep. of Moldova

PRECONGRESS WORKSHOP:

**"ORODENTAL HEALTH IN CHILDREN IN THE CENTRAL AND EAST EUROPEAN
COUNTRIES IN THE CONTEXT OF THE CURRENT ECONOMIC CRISIS"**

CONSTANTA - ROMANIA, 22 MAY 2014

PRESIDENT,
Prof. Dr. **Georgeta** Amariei



PRESIDENT,
Prof. Dr. Kenneth Eaton

K. Eaton



Certificate of Appreciation

This is to certify that the topic
ORAL HEALTH STATUS OF CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL
DISABILITIES IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

was presented as CONFERENCE by

Aurelia Spinei

in the

20th Congress of the Balkan Stomatological Society (BaSS)
NEW INTERDISCIPLINARY APPROACHES
IN ORAL AND GENERAL REHABILITATION

—◆ JUBILEE EDITION ◆—

Bucharest, 23rd - 26th of April, 2015

President of the Congress
Prof. Dr. **NORINA FORNA**

President of the BaSS
Prof. Dr. **NIKOLAI SHARKOV**



ASOCIAȚIA ROMÂNĂ DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ORODENTARĂ

Certificat

Prin prezenta certificăm că domnii/doamnele **Prof. Univ. Dr. Ion Lupan, Conf. Univ. Dr. Aurelia Spinei, Conf. Univ. Dr. Iurie Spinei** din Chișinău au susținut prelegerea:

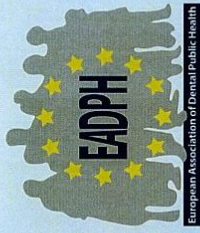
Prevenirea cariei dentare la copii cu dizabilități instituționalizați

**AI XIII-lea CONGRES DE SĂNĂTATE ORODENTARĂ ȘI
MANAGEMENT STOMATOLOGIC**

CONSTANȚA, MAMAIA, 21 - 23 MAI 2015



Președinte ARSPOD,
PROF. DR. CORNELIU AMARIEI



Certificate of Attendance

This is to certify that

SPYMEΓ AURENA

has attended the

20th European Association of Dental Public Health Congress in Istanbul, Turkey

17-19 September 2015

(13 hrs verifiable CPD)

Dr. Georgios Tsakos
EADPH President

Dr. Betul Kargul
EADPH Co-President

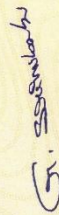
Certificate of Recognition

conferenceseries.com

Conference Series LLC and the Editors of *Journal of Interdisciplinary
Medicine & Dental Science, Journal of Dentistry and Journal of Oral
Health & Dental Management* applaud

Prof/Dr/Mr/Ms. **Spinei Aurelia**
State University of Medicine and Pharmacy, Moldova

for her/his Poster Presentation on
Caries risk assessment in children from urban and rural areas
at the "International Conference on
Restorative Dentistry and Prosthodontics"
held during October 20-21, 2016 in Houston, USA



Srinu Babu Gedela
Conference Series LLC, USA

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata Spinei Aurelia, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Spinei Aurelia

10.07.2018

CURRICULUM VITAE

Numele: Spinei

Prenumele: Aurelia

Data, luna, anul nașterii: 15.07.1967.

Locul nașterii: or. Florești, Republica Moldova

Domiciliu: str. N. Dimo 29/2, ap. 45, Chișinău, Republica Moldova

Tel: +373 22 434128

Mobil: +373 69278778



Studii:

1974-1984 Școala medie nr. 1, or. Chișinău.

1984-1989 Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, Facultatea de Stomatologie.

1989-1991 Studii postuniversitare prin secundariat clinic, specialitatea Stomatologie pediatrică, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

2001 Susținerea tezei de doctor în științe medicale cu tema „Aspecte de prevenție a cariei dentare la copii”.

2011-2013 Studii în postdoctorat în cadrul IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

Stagii:

2006 Stagiul de formare la disciplina de Pedodontie la UMF „Gr.T.Popa”, Iași, România.

2011 Stagiul de formare la disciplina Pedodontie și Preventologie în stomatologie la UMF „Iuliu Hațieganu” din Cluj-Napoca, România.

2011 Cursul „Evaluarea rezultatelor academice și ale competențelor studenților” realizat în cadrul programului de formare profesională continuă a Centrului Educațional Pro-Didactica.

2014 Stagiul de formare în cercetare în cadrul proiectului AUF, BECO-2012-No-U -561 35FT103, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca, România.

Activitatea profesională:

2004 - USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie oro-maxilo-facială pediatrică, pedodontie și prezent ortodontie, conferențiar universitar.

1992-2004 USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de Stomatologie Pediatrică, asistent universitar.

Domeniile de interes științific: stomatologie Pediatrică, prevenirea afecțiunilor stomatologice.

Participări în proiecte științifice naționale și internaționale:

1. Proiect de formation a la recherche AUF Bureau Europe Centrale et Orientale, BECO-2012-No-U -561 35FT103 „Réaliser un réseau régional interdisciplinaire de formation à la recherche visant l’impact de la maladie de reflux gastro-œsophagien sur les structures dentaires afin de mettre en place une stratégie concernant la prophylaxie et la thérapie pour améliorer la qualité de vie et de santé des patients visés”.
2. Programul de sănătate orală la copiii cu dizabilități și cerințe educative speciale pentru anii 2012-2014.
3. Proiectul “Editarea monografiilor științifice (lucrări de valoare)” cu finanțare de la bugetul de stat pentru anul 2016.
4. Международный пилотный проект по изучению информативности Европейских индикаторов здоровья полости рта в выявлении факторов риска у детей школьного возраста в странах СНГ 2012-2015.

Publicații: 115 în reviste naționale și internaționale de specialitate (R. Moldova, Romania, Ucraina, SUA, Federația Rusă), inclusiv 1 monografie monoautor, 1 monografie colectivă editată după hotarele țării, articole în reviste științifice internaționale cu Factor de Impact 1,481 – 1, cotate SCOPUS – 5, articole în reviste din străinătate recunoscute – 9, articole publicate în reviste din Registrul Național al revistelor de profil cu indicarea categoriei: Categoria B – 18; Categoria C – 9, articole în culegeri științifice internaționale – 8, culegeri de lucrări ale conferințelor naționale – 3, teze la forurile științifice internaționale (peste hotare) – 28, au fost elaborate 7 brevete de invenție, 1 inovație și 5 acte de implementare a brevetelor de invenție.

Participări la foruri științifice (naționale și internaționale)

- Conferința științifică anuală a colaboratorilor și studenților USMF "Nicolae Testemițanu" 2011, 2012, 2013;
- Congresul Național cu participare Internațională a Asociației Stomatologilor din R.Moldova: 2010, 2012, 2014, 2016;
- 2nd International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering ICNBME 2013, Chișinău, R. Moldova;
- The XIX.th Session of the Balcan Medical Days, Republic of Moldova, 2013;
- Congresele Internaționale UNAS. București, România, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016;
- 16th Congress of the Balkan Stomatological Society. Bucharest, România, 2011;
- Congresele Internaționale ale ADRE. Iași, România, 2013, 2014, 2016;
- International Symposium Euro-Aliment. Around food. Galati, Romania, 2013;
- 4th IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering EHB 2013. Iași, România;
- 101st FDI Annual World Dental Congress. Istanbul, Turkey, 2013;
- 18th Annual Congress of the European Association of Dental Public Health in a Joint Meeting with The Council of European chief Dental Officers. November, St. Julians, Malta, 2013;
- Al IV-lea Congres Internațional de Medicină Dentară Transilvania. Cluj-Napoca, România, 2013;
- Workshop Oro-dental Health in Children in the Central and East European countries in the context of the current economic crisis. Constanța, Romania, 2014;
- The International Congress on oral health and dental management in Central and East - European countries. Constanța, Romania, 2014, 2015;
- 20th Congress of the Balkan Stomatological Society, Bucharest, Romania, 2015;
- 20th European Association of Dental Public Health (EADPH) Conference. Istanbul, Turkey, 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 (EHB), 2017, Sinaia, România,
- the 41st European Prosthodontic Association Congress 2017, București, România.

Premii, mențiuni, distincții

- Laureat al premiului Tineretului pentru realizări în domeniul științei și tehnicii pentru anul 2000.
- Diplomele USMF „Nicolae Testemițanu” pentru succese în activitatea științifică 2000, 2011, 2013.
- 10 medalii de aur, 1 de argint, 1 de bronz și diplome de excelență obținute la expoziții de invenție din țară și după hotare.
- Borrow Fondation AWARD. Dental caries experience in institutionalized disabled children in Moldova. *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.*
- BEST POSTER AWARD. The antimicrobial activity of photodynamic therapy against *Streptococci* species in dental biofilm using different photosensitizers: an in vitro study. *4th IEEE International Conference on e-Health and Bioengineering EHB. Iasi, Romania. 2013.*
- European Association of Dental Public Health. AWARD. Prevalence of oral impacts on daily performance among children in Moldova. *20th European Association of Dental Public Health (EADPH) Conference. Istanbul, Turkey, 2015.*

Apartenența la societăți/asociații științifice naționale, internaționale

Asociația Stomatologilor din Republica Moldova.

Uniunea Națională a Asociațiilor Stomatologilor din România.

European Association of Dental Public Health.

Activități în cadrul colegiilor de redacție ale revistelor științifice etc.

Membru al Colegiului de Redacție al Revistei Române de Medicină Dentară, București. ISSN 1841-6942.

Membru al Colegiului de Redacție al revistei Oral Health and Dental Management in the Black Sea Countries. Constanța, România. ISSN: 1583-5588.

Cunoașterea limbilor

Româna – maternă. Rusa – foarte bine. Franceza – bine. Engleza – începător.