

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА СТОМАТОЛОГИИ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Т. В. Попруженко, М. И. Кленовская

**ПРОФИЛАКТИКА КАРИЕСА ЗУБОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕСТНЫХ
СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ ФТОРИДЫ,
КАЛЬЦИЙ И ФОСФАТЫ**

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2010

УДК 616.314-002-08-039.71 (075.8)

ББК 56.6 я 73

П 57

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 24.06.2009 г., протокол № 10

Рецензенты: канд. мед. наук, доц. Л. И. Палий; канд. мед. наук, доц. Ю. В. Модринская

Попруженко, Т. В.

П 57 Профилактика кариеса зубов с использованием средств, содержащих фториды, кальций и фосфаты : учеб.-метод. пособие / Т. В. Попруженко, М. И. Кленовская. – Минск : БГМУ, 2010. – 68 с.

ISBN 978-985-528-215-1.

Изложены классические и современные сведения по теории и практике «местной» профилактики кариеса зубов с применением средств, содействующих сохранению минеральной структуры эмали зубов — оральных препаратов и продуктов с фторидами, кальцием и фосфатами.

Предназначено для студентов 3-го курса стоматологического факультета для подготовки к практическим занятиям в V и VI семестрах.

УДК 616.314-002-08-039.71 (075.8)

ББК 56.6 я 73

Учебное издание

**Попруженко Татьяна Вадимовна
Кленовская Маргарита Игоревна**

**ПРОФИЛАКТИКА КАРИЕСА ЗУБОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕСТНЫХ СРЕДСТВ,
СОДЕРЖАЩИХ ФТОРИДЫ, КАЛЬЦИЙ
И ФОСФАТЫ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. Н. Терехова

Редактор Н. А. Лебедко

Компьютерная верстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 25.06.10. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 3,95. Уч.-изд. л. 3,93. Тираж 150 экз. Заказ 585.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».

ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.

ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

ISBN 978-985-528-215-1

© Оформление. Белорусский государственный медицинский университет, 2010

ВВЕДЕНИЕ

История местной профилактики кариеса зубов с использованием минерализующих препаратов насчитывает более полувека. Накоплен огромный арсенал препаратов и продуктов с фторидами, кальцием и фосфатами, однако и сегодня знатоки проблемы утверждают, что тонкие механизмы де- и реминерализации тканей зуба человека еще не полностью раскрыты.

Одним из нерешенных остается вопрос о механизмах противокариозного действия фторида: в соответствии с ранней парадигмой, эффекты фторида связывали с его включением в апатиты, в последнее же время большее значение придают влиянию фторида, присутствующего в околозубной среде, на локальные химические процессы. Понятно, что создание и использование средств профилактики не может не зависеть от выбора парадигмы, однако многие препараты, разработанные под влиянием первой парадигмы, успешно работают и сегодня, но уже «во славу» второй.

Другой проблемой является многофакторная, подчиняющаяся законам термодинамики, зависимость состояния минеральных структур эмали (как, впрочем, и цемента, и обнаженного дентина) от количества/соотношения ионов и нейтральных соединений водорода, фторида, кальция и фосфата по обе стороны «линии фронта» — в околозубной среде и в тканях, вовлеченных в кариозный процесс. Наиболее ярким, хорошо известным в клинике примером важности этой проблемы может служить «скрытый» кариес, отражающий перераспределение минералов, происходящее, в том числе, под влиянием местных минерализующих средств (в частности, фторсодержащих зубных паст). Другой стороной той же медали являются сложности в достижении «сплошной» реминерализации тканей в очаге начального кариеса — чаще удается «укрепить» только внешний слой (и большинство исследований сообщают о высокой эффективности применения тех или иных минерализующих препаратов, опираясь лишь на данные о повышении микротвердости этого внешнего слоя), что, в самом деле, не решает задач профилактики и восстановительной, реминерализующей терапии.

Для того, чтобы не растеряться в современной ситуации, определяемой активным маркетингом профилактических зубных паст, пенек, лаков и часто противоречивыми научными и псевдонаучными публикациями в отношении применения тех или минерализующих средств, стоматологам следует опираться на базовые знания о составе и структуре эмали, о химических свойствах основных ее компонентов, а также об основных механизмах клинических изменений, обусловленных де- и реминерализацией эмали; эти сведения приведены в первой части издания. Сделать выбор среди множества фтор-, кальций- и фосфатсодержащих средств домашней

и офисной профилактики кариеса зубов, безопасно и эффективно применять их в ежедневной практике поможет информация, представленная во второй части учебно-методического пособия.

Третья часть издания написана для того, чтобы помочь студенту сформировать рациональное отношение к минерализующим препаратам — осознать их место в комплексе профилактических мер, действительно способном обеспечить стоматологическое здоровье пациента.

ТЕОРЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ФТОРИДА, КАЛЬЦИЯ И ФОСФАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ

Строение эмали

Эмаль — наиболее высоко минерализованная ткань организма: около 90 % массы и 85 % объема эмали составляют кристаллы фосфата кальция, близкие по составу к минеральному гидроксипатиту, но имеющие многочисленные «посторонние» включения; другими компонентами эмали являются вода, белки и жиры.

Эмаль, как ткань, состоит из эмалевых призм с диаметром в несколько микрон. Призмы идут от эмалево-дентинного соединения до анатомической поверхности, на которую выходят под углом в 20–90°; в поперечном сечении призмы демонстрируют структуру, известную под названием «ключ в замке». Каждая призма состоит из множества (числом около тысячи) кристаллов апатитов, которые в середине призмы ориентированы вдоль ее длинной оси, однако вблизи периферии немного отклоняются — так создается пространство между кристаллами и, соответственно, между призмами; иногда в таких пространствах встречаются свободные кристаллы. Межпризменные пространства, заполненные водой и, отчасти, белками и липидами, служат каналами для обменных процессов между эмалью и околозубной средой: через водную среду по каналам диффундируют относительно небольшие молекулы кислоты, ионы фторида, кальция, фосфата, органический материал контролирует скорость обменных потоков. Плотность «упаковки» кристаллов/призм, как правило, снижается в направлении от поверхности эмали к дентину; в отдельных местах структура может быть сложнее (например, эмаль фиссур отличается низкой минерализацией и высоким содержанием протеинов), что трактуется как несовершенство призматической архитектоники эмали таких зон.

Химия апатитов

Состав и структура. Кариес эмали описывается сегодня как химический процесс, подчиненный законам термодинамики. Главные события разворачиваются в апатитоподобных структурах эмали, поэтому механиз-

мы их растворения и восстановления находятся в центре внимания исследователей.

Стехиометрический минеральный гидроксиапатит¹ имеет следующую формулу: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Кристаллическая решетка апатита состоит из ионов. Для биологических апатитов характерна гексагональная форма (менее стабильная, чем моноклиническая форма минерального апатита). В поперечном сечении кристалл имеет следующую структуру: в центре находится гидроксил-ион, вокруг него размещены два треугольника с вершинами из ионов фосфата и ионов кальция, периметр кристалла составляет широкий шестиугольник с вершинами из ионов кальция (рис. 1).

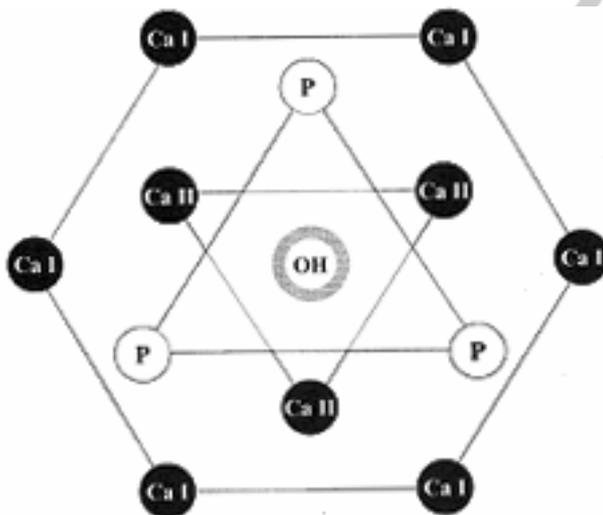


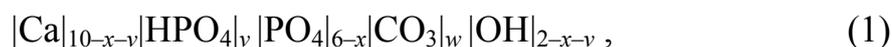
Рис. 1. Плоскостная кристаллическая структура гидроксиапатита

Вся кристаллическая структура представляется серией таких шестиугольных плоскостей кристалла, стоящих одна над другой, причем каждая повернута на 60° по отношению к предыдущей. Ось кристалла образована «колонной» гидроксильных ионов. «Колонна» кристалла пронизана параллельными «каналами», состоящими из ионов гидроксила и кальция. Ионы гидроксила в гексагональном апатите могут быть смещены вверх или вниз, что индуцирует напряжение в решетке, для компенсации которого требуется наличие вакансий или замещение ионов.

Апатиты эмали заметно отличаются от минерального гидроксиапатита наличием «загрязняющих» включений — карбонатных групп и ряда химических элементов в следовых количествах (натрия, магния, калия, хлорида, цинка, фторида); кроме того, в решетке кристалла нередко сохраняются вакантные места.

Химический анализ, показывающий значительную долю карбонатов, дает основание представлять сводную формулу апатита эмали как:

¹ Стехиометрия — (от греч. *stoichéion* — первоначало, элемент) — учение о количественных соотношениях между массами веществ, вступающих в химическую реакцию. Стехиометрия основана на законах Авогадро, Гей-Люссака, кратных отношений, сохранения массы, эквивалентов. Содержит правила составления химических формул и уравнений.



где $v + w = x$.

Средний состав апатита эмали рассчитан как:



или, с учетом присутствия в апатите некоторых следовых элементов:



Включения и вакансии значительно изменяют плотность кристалла биологического апатита и его растворимость. Особенно существенное влияние на свойства апатита оказывают карбонаты, магний и фториды.

Включение *карбоната* в апатит происходит в период формирования эмали, отражая содержание CO_2 в среде, окружающей кристалл. Карбонаты замещают 2–5 % массы фосфатных групп и, реже, гидроксильные группы (по другим сведениям, 80–90 % апатитов эмали являются карбонатитами). Карбонатная группа значительно отличается от фосфатной (фосфатная — крупная тетраэдрическая трехвалентная, карбонатная — небольшая плоскостная двухвалентная), поэтому замена фосфата карбонатом нарушает электрическую нейтральность конструкции и вызывает ряд компенсаторных изменений в решетке. В ней должно уменьшиться количество ионов кальция, или их часть должна быть замещена ионами одновалентного натрия, что, в свою очередь, вызовет смещение межатомарных линий, структурное искажение и внутреннее напряжение даже в хорошо кристаллизованных апатитах. Поэтому карбонатиты менее стабильны и легче вступают в химические реакции, чем минеральные апатиты: включение карбонатов и наличие вакантных мест в решетке — основные причины того, что апатиты эмали имеют более высокую растворимость, чем минеральные апатиты ($7,2 \cdot 10^{-53}$ — $6,4 \cdot 10^{-58}$ и $3,04 \cdot 10^{-59}$ соответственно). Концентрация карбонатитов увеличивается в направлении от поверхности к пульпе; нередко в толще эмали встречаются участки с особенно высоким содержанием карбоната (например, в области фиссур моляров).

В 0,3 % случаев кальций в апатите может быть замещен *магнием*. Плотность заряда иона магния дестабилизирует решетку кристалла, что приводит к тем же последствиям, что и включение карбоната. Магний, как и карбонат, включается в апатит в период формирования эмали, локализуется чаще на поверхности кристалла; содержание выше в глубоких слоях тканей зуба.

Фторид встречается в эмали в различных обстоятельствах — он может:

- включаться в решетку кристалла;
- прочно абсорбироваться поверхностью кристалла;
- слабо абсорбироваться поверхностью кристалла;
- находиться на поверхности кристалла апатита в составе фторида кальция в период вторичного роста кристалла.

Фторид включается в кристаллическую решетку в процессе формирования эмали (поэтому концентрация фторида в апатите отражает уровень фторнагрузки в этот период времени) и после прорезывания зуба (поэтому концентрация фторида в наружных слоях эмали зависит от содержания фторида в оральной среде).

Фторид легко входит в состав растущего кристалла путем адсорбции, ионообмена и других механизмов. Адсорбция фторида поверхностью сформированного кристалла происходит быстро, но последующее проникновение в структуру кристалла требует много времени, потому что температура тела человека недостаточно высока для процессов такого рода. Адсорбция фторида на поверхности кристалла меньше, чем включение в решетку, изменяет состояние и поведение кристалла, но серьезно влияет на взаимоотношения между кристаллом и окружающей его средой — определяет установление равновесия или его отсутствие, что очень важно для де- и реминерализации эмали.

Фторид может диффундировать в межпризменные пространства как ион (F^-) или как молекула плавиковой кислоты (HF); нейтральная и маленькая молекула HF проникает к кристаллу быстрее и глубже, чем ион. Включаясь в кристаллическую решетку, фторид заполняет вакансии на местах, предназначенных для гидроксильных групп, или замещает эти группы. Высокая симметричная плотность заряда фторида притягивает к себе ионы кальция и, как полагают многие исследователи, делает структуру более компактной, что снижает энергию кристалла и стабилизирует его в термодинамическом отношении (рис. 2).

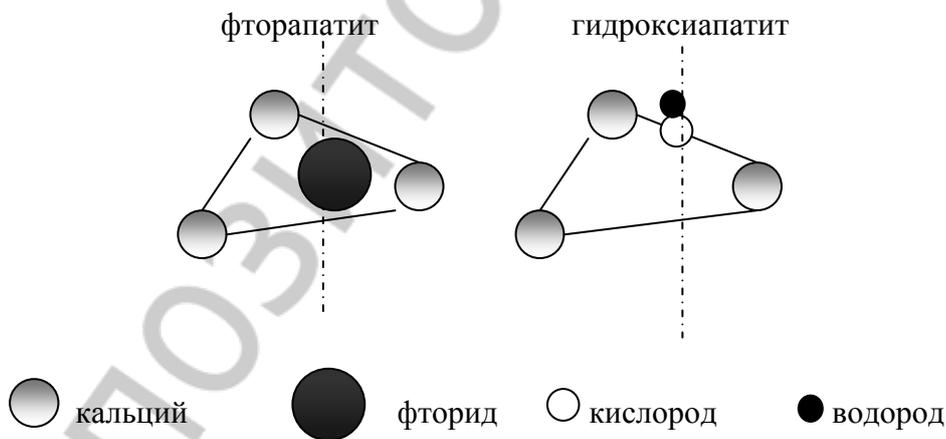


Рис. 2. Структура фрагментов кристаллов гидрокси- и фторапатитов эмали

Фторид распределен в эмали неравномерно: его концентрация очень велика в поверхностных слоях (3000–6000 ppm F) и резко снижается в направлении эмалево-дентинной границы. Такое распределение фторида в эмали — результат двух процессов:

1) до прорезывания зуба фторид аккумулируется поверхностью эмали из тканевой жидкости;

2) после прорезывания зуба при повышенном содержании фторида в околозубной среде в участках, защищенных от истирания, в поверхностных слоях эмали формируется фторированный апатит, что блокирует проникновение ионов фторида в более глубокие слои эмали.

Фториды, включенные в апатит, могут оставаться в решетке так долго, как существует сам кристалл, и могут быть утрачены при истирании эмали и растворении кристаллов. Ионы, находящиеся на поверхности кристаллов, могут уйти с нее в результате диффузии внутрь кристалла, миграции в жидкость межпризматических пространств и во внешнюю, околозубную среду.

Растворение апатитов. Растворимость стехиометрического апатита описывается следующей формулой:

$$K_{sp} = a_{Ca}^{10} a_{PO_4}^6 a_{OH}^2, \quad (4)$$

где a — активность в растворе ионов кальция, фосфата и гидроксила.

Растворяясь, апатит распадается на отдельные ионы:



Процесс растворения, возможный при изменении рН среды, описывается серией последовательных реакций:



При повышении рН процесс идет вспять — ионы могут преципитировать и образовывать апатитоподобную структуру. Важно заметить, что для того, чтобы удержать равновесие в кислой среде, требуется более высокая концентрация ионов, чем для обеспечения равновесия в нейтральной и щелочной среде.

Процессы растворения и преципитации апатитов эмали принципиально описываются так же, как и аналогичные процессы в стехиометрических апатитах.

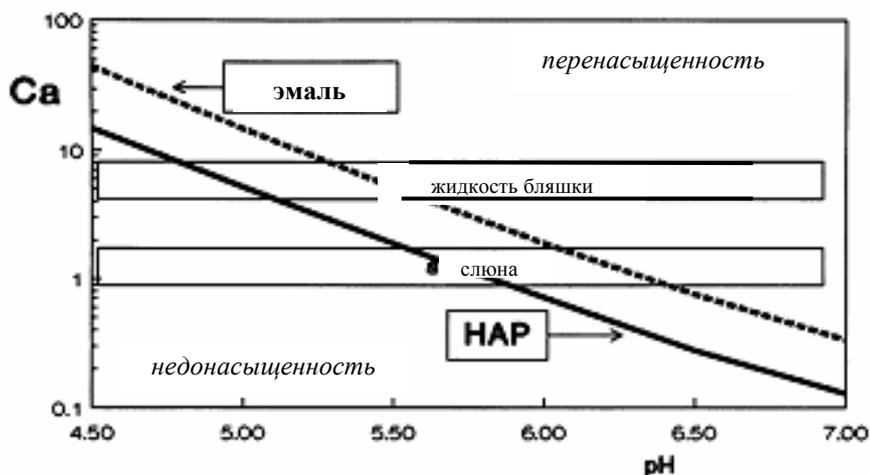


Рис. 3. Растворимость эмали и гидроксиапатита в зависимости от концентрации ионов кальция и pH¹ в околозубной среде (в слюне и жидкости бляшки)

После потребления ферментируемых углеводов в микробной бляшке образуется кислота, и pH снижается. В околозубной среде имеется некоторое количество кальция и фосфата, которое позволяет обеспечивать состояние перенасыщенности по минералам эмали — но только до известного предела снижения pH. При концентрации ионов минералов, обычной для оральной среды, критическим рубежом является pH = 5–6: среда становится недонасыщенной по гидроксиапатитам эмали, и они начинают растворяться. Важно отметить, при постепенном снижении pH раньше других растворяются апатиты, содержащие карбонаты, магний, натрий и цитраты, позже — апатиты с фторидами.

Преципитация апатитов. Растворение апатитов (в частности, высвобождение из них ионов OH⁻ и PO₄³⁻) и буферные возможности слюны обеспечивают постепенное возвращение pH околозубной среды к нейтральному уровню. После того, как pH пересекает линию перенасыщения среды по гидроксиапатиту, ионы фосфата и кальция начинают оседать (репреципитировать) на сохранившиеся кристаллы апатита, в той или иной степени восстанавливая их — начинается процесс, обычно называемый реминерализацией.

Соединение фосфата и кальция может иметь более десяти различных форм, среди которых важное биологическое значение имеют четыре:

- аморфный фосфат кальция — Ca₉(PO₄)₆ × H₂O (АСР)²;
- фосфат октакальция — Ca₈H₂(PO₄)₆ 5H₂O (ОСР);
- дигидрат фосфата дикальция (син. брушит) — CaHPO₄ 2H₂O (DCPD);
- гидроксиапатит — Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂ (НАР).

¹ График рассчитан для Ca/P = 1,66, ионной силы = 0,1 ммоль/л при 37 °С.

² Аббревиатура названия в англ. языке.

Кристаллизация фосфата кальция из аморфного фосфата кальция в апатит описана как процесс аутокаталитической конверсии, осуществляемый термодинамическими силами. В этом процессе последовательно формируется ряд метастабильных промежуточных соединений (ACP, OCP, DCPD): менее стабильные растворяются, уступая место более стабильным. Принципиальная возможность формирования той или иной формы фосфата кальция определяется количеством свободных ионов в растворе и его pH. При достаточно высокой pH и перенасыщенности ионами вначале формируется аморфный фосфат кальция: образуются агрегаты первичных ядер, которые почти сразу же растворяются (гидролизуются) для образования фосфата октакальция. Фосфат октакальция — удлиненный вариант цепи аморфного фосфата кальция с линейной структурой, включающей апатитный и гидратированный слой: апатитный слой имеет ионы кальция и фосфата, распределенные по той же схеме, что и в гидроксиапатите, тогда как в гидратированном слое ионы кальция и фосфата упакованы менее плотно. Брушит состоит из параллельных цепей CaPO_4 , переслоенных водой. Имея структуру, сходную с апатитом, фосфат октакальция и брушит являются его предшественниками *in vivo* в кислой среде и при патологической минерализации (при образовании камней).

Процесс преципитации может быть заметно изменен присутствием «посторонних» ионов и молекул: нередко они ингибируют формирование малогидратированных соединений кальция и фосфата и таким образом создают выгодные условия для формирования гидроксиапатита.

При том, что природа как будто имеет выбор между разными формами фосфата кальция, тот или иной тип минерала формируется в строгом соответствии с химическими и термодинамическими законами. Наиболее термодинамически стабильной формой фосфата кальция (в отсутствие фторида) является гидроксиапатит.

Преципитация в присутствии фторида. При введении фторида в раствор, содержащий ионы фосфата и кальция, возможно формирование фторированного апатита или фторида кальция — результат зависит от концентрации каждого из трех ионов и pH среды. На рис. 2 представлены изотермы растворимости гидроксиапатита, фторапатита и фторида кальция при концентрациях фторида 1 и 10 ppm F. Рисунок показывает, что при относительно низком содержании фторида (1 ppm) раствор может оставаться перенасыщенным по фторапатиту, но быть недонасыщенным по фториду кальция. Следовательно, в такой ситуации возможно растворение фторида кальция и формирование фторапатита. При высокой концентрации фторида (10 ppm) стабильными фазами являются и фторид кальция, и фторапатит, но по кинетическим причинам более предпочтительным оказывается формирование фторида кальция.

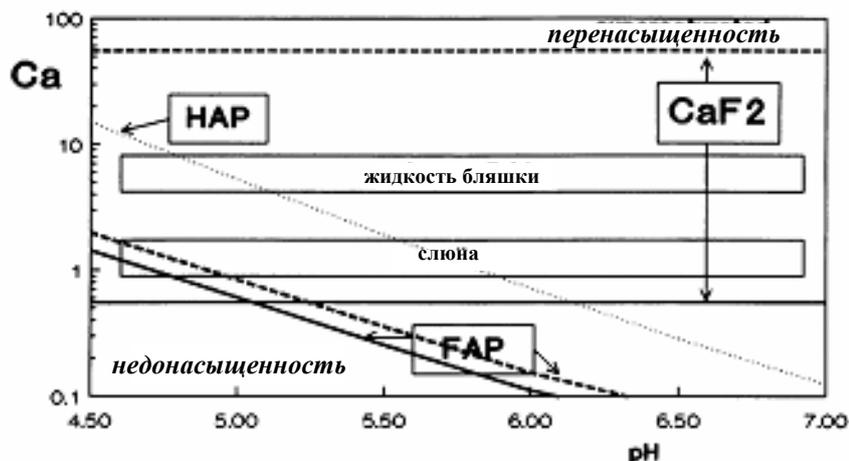


Рис. 4. Графики растворимости гидроксиапатита, а также фторапатита и фторида кальция при концентрации фторида 1 ppm F (прерывистые линии) и 10 ppm F (сплошные линии). Схематически показаны уровни кальция и pH в слюне и бляшке, при которых возможно состояние перенасыщенности по каждому из трех минералов

Преципитация минералов в полости рта. Глобулы фторида кальция CaF₂ (син. «фторид, слабо связанный с эмалью», «лабильный фторид»), образующиеся на поверхности эмали после аппликации фторпрепаратов, имеют микроразмеры. Хотя при тех уровнях pH и концентрации кальция, которые характерны для слюны и бляшки, фторид кальция должен растворяться, в реальной оральной среде он долго остается стабильным, что объясняют взаимодействием поверхности глобул с фосфатами и (или) протеинами слюны и бляшки. Степень защищенности глобул фосфатами зависит от кислотности среды и значительно снижается при pH < 5,0, поэтому в ходе кислотной кариесогенной атаки фторид может высвобождаться из фторида кальция. Говорят, что фторид кальция работает как депо ионов фторида, используемых далее для построения фторированных апатитов.

Ионы фторида могут принимать участие в формировании соединений с фосфатом и кальцием в околозубной среде (реакции в жидкой фазе); эти соединения преципитируют на поверхность эмали и создают возможность быстрого включения фторида в уже (еще) существующие кристаллы эмали. При помощи этого механизма, а также путем прямого замещения ионами фторида гидроксил-ионов в кристаллической решетке (реакции в твердой фазе) в эмали образуется фторированный гидроксиапатит с формулой:



где $x + y = 2$ (син. «фторид, сильно связанный с эмалью», «структурный фторид»).

Установлено, что кристаллы апатитов, содержащие фториды только в своих внешних ячейках, имеют такую же растворимость, как фторапатит.

Описанные реакции вполне соответствуют законам термодинамики, но на практике реминерализующая эффективность фторидов находится в зависимости от множества кинетических факторов, регулирующих скорость реакций (например, в оральной среде процессы преципитации и включения фторида в апатиты могут быть блокированы белками ротовой жидкости и бляшками).

Кариес зубов в контексте применения фтор-, кальций-и фосфатсодержащих средств

Современная концепция кариеса зубов. К настоящему времени принципиальная схема патогенеза кариеса эмали зубов представляется следующим образом. Бактерии зубного налета (бляшки) метаболизируют углеводы с образованием органических кислот — молочной, уксусной, пропионовой. Концентрация ионов водорода вблизи эмали вырастает в десятки и сотни раз, ионы OH^- и PO_4^{3-} реагируют с ними и образуют H_2O и HPO_4^{2-} , что приводит к драматическому снижению концентрации свободных ионов, имеющих отношение к апатиту, и при $\text{pH} = 5,5$ — превращению околозубной среды из перенасыщенной по гидроксиапатиту в недонасыщенную, что приводит к растворению гидроксиапатитов эмали. Высвобожденные минералы выходят из эмали в околозубную среду — так происходит деминерализация эмали. При изменении ситуации в околозубной среде минералы могут быть реабсорбированы эмалью, поврежденные кристаллы более или менее успешно отремонтированы — таковы процессы преципитации и реминерализации. В норме поддерживается динамическое равновесие между процессами де- и реминерализации (сегодня говорят о том, что кариозный процесс, как таковой, предупредить нельзя, т. к. он протекает неизбежно и постоянно), при долговременном преобладании деминерализации возникает кариозный очаг (меловидное пятно), а затем и полость в тканях зуба.

Патологическая анатомия, гистология и биохимия начального кариеса. Кислотное растворение минеральной фазы твердых тканей зуба лежит в основе по меньшей мере двух патологических процессов — эрозии и кариеса зубов. Эрозию описывают как результат тотального растворения апатитов минералов с образованием гладкого плотного дефекта¹. Кариозное поражение имеет более сложную структуру: в «созревшем» кариозном очаге различают несколько (4–6) зон, формирующихся в результате сложного сочетания растворения минералов, перемещения ионов и преципитации в пределах очага.

¹ В последние годы в комплекс первичной и вторичной профилактики эрозии включают меры по минимизации кислотной агрессии и контролю растворимости (преципитации) минералов при помощи препаратов фторида, кальция и фосфатов.

Гистологию кариеса обычно обсуждают, начиная с того этапа его развития, когда изменения становятся заметными невооруженному глазу: в зоне поражения определяется «белое» пятно (вначале только после высушивания, а затем и без него)¹.

Самые ранние клинические изменения происходят на поверхности эмали: в зоне контакта с микробной бляшкой образуется «размягченный» матовый участок, в котором межпризматические пространства расширены и обеднены минералами, микротвердость эмали снижена, выявляются неровности и микрополости. Спустя несколько недель микроструктура белого пятна изменяется: становится заметным поверхностный слой (более минерализованный, чем на инициальной стадии кариеса) и подповерхностный (менее минерализованный, чем прежде — с потерей до 70 % минералов; этот слой называют телом очага). При дальнейшем развитии активного кариозного процесса подповерхностный очаг в течение некоторого времени расширяется по ходу эмалевых призм под прикрытием поверхностного слоя; в конце концов поверхностный слой проламывается, и образуется клиническая кариозная полость с размягченными стенками и дном; одновременно в очаге формируются остальные классические зоны.

Феномен поверхностного слоя кариозного очага. Впервые плотный слой над очагом деминерализации в образце кариозной эмали увидели в 1935 г. Hollander и Saper, но расценили неоднородность картинки как фотографический артефакт. Новость, однако, вызвала интерес, и после ряда работ, выполненных в 1940-е гг., объективность картинки уже не вызывала сомнений.

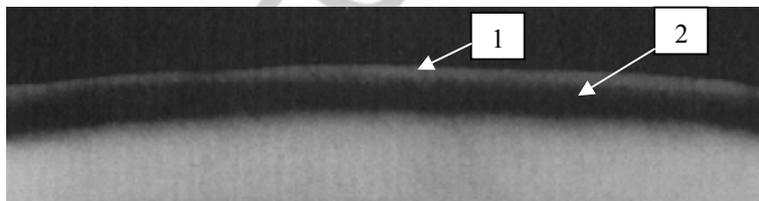


Рис. 5. Микрорентгенограмма кариозного очага в эмали: 1 — поверхностный слой; 2 — подповерхностный слой

Поверхностный слой инициального кариозного очага клинически воспринимается как плотный («хорошо минерализованный») и «почти интактный», что долгие годы давало основание описывать кариес как подповерхностный процесс. Современные технологии позволили уточнить характеристики этой зоны — здесь при общем высоком содержании минералов обнаруживаются серьезные нарушения в структуре эмали: расширение

¹ Изменение оптических свойств эмали объясняют изменениями в ее структуре: образовавшиеся в результате растворения (и разрушения) микродефекты заполняются жидкостью, после диагностического высушивания — воздухом; здоровая эмаль, вода и воздух рассеивают свет не одинаково: их индексы рефракции — 1,62, 1,33 и 1,0 соответственно.

межпризматических пространств, диффузные дефекты центральной части призм, «фокальные» дыры в кристаллической решетке.

Причины и механизмы формирования сложной структуры кариозного очага до сих пор остаются предметом исследования. Большинство моделей описывают процесс формирования поверхностного слоя и тела кариозного очага как результат сочетания растворения и преципитации минералов, составляющих эмаль. В последние годы этот феномен настойчиво связывают с эффектами фторида.

Фторид и кариес зубов

В настоящее время обсуждают значение фторида:

- для предупреждения инициального клинического кариозного поражения тканей зуба;
- в постэруптивном созревании эмали;
- в процессах формирования поверхностной зоны и тела кариозного очага;
- для динамики состояния различных зон кариозного очага:
 - а) усугубления патологических изменений;
 - б) стабилизации зон;
 - в) «реминерализации» поверхностной зоны и тела очага.

Фториды в процессах де- и реминерализации эмали. В современной литературе обсуждают влияние на клиническую сохранность эмали двух форм фторида: «стабильного» фторида, включенного в решетку кристалла, и «лабильного» фторида, присутствующего на линии фронта между агрессивной средой и минеральными структурами зуба.

Влияние фторида, включенного в структуру эмали. Известно, что включение фторида в решетку кристалла минерального гидроксиапатита повышает его стабильность: фторированный апатит труднее растворяется (в условиях, характерных для полости рта, критический уровень рН для перенасыщенности по гидроксиапатиту — 5,5, по фторапатиту — 4,5) и легче преципитирует (выпадает в осадок в растворах с меньшей концентрацией фосфата и кальция, чем гидроксиапатит).

Однако, есть мнение, что включение фторида в кристалл апатитов эмали (т. е. биологических карбонапатитов) изменяет их реактивность не так значительно, как это описано для минеральных апатитов. В эксперименте скорость кислотного растворения синтетического карбонапатита не изменяется после включения в его состав фторида даже до уровня 1000 ppm F. Следовательно, главной детерминантой растворимости биологического апатита, в том числе и фторированного, остаются карбонатные включения. Наиболее яркое доказательство этому *in vivo* получено в эксперименте Ogaard (1990): добровольцы в течение месяца носили в полости рта протезы с фиксированными в них образцами эмали зубов человека и акулы (эмаль акулы на 95 % состоит из фторированного карбонапатита); микрорентгенографический анализ обнару-

жил кариозные изменения не только в образцах эмали человека, но (хотя и менее выраженные) и в эмали акулы. Стало понятно, что включение фторида в биологический апатит повышает его устойчивость к кислоте не настолько серьезно, чтобы этот механизм можно было считать главным во фторпрофилактике кариеса. Сегодня роль стабильного фторида эмали описывают так: при кислотной атаке некоторая часть фторапатитов сохраняет свою структуру, тогда как другая часть растворяется, высвобождая фторид из решетки в околокристаллическую среду, где он и выполняет свою (основную?) защитную миссию — контролирует процессы растворения и преципитации минералов.

Влияние «лабильного» фторида. Вблизи поверхности кристаллов эмали могут присутствовать ионы фторида из разных источников: из растворяющихся глобул фторида кальция, лежащих на поверхности эмали, и кристаллов фторсодержащих апатитов, из межкристаллической жидкости, зубного налета, ротовой жидкости.

Идея о том, что ионы фтора, присутствующие в зоне кариесогенной атаки, могут активно влиять на направление кариозного процесса, родилась полвека тому назад, но стала активно разрабатываться в последнее время. Сегодня не вызывает сомнений то, что итоговый баланс утраты и приобретения минералов эмалью в ходе де- и реминерализации зависит от рН раствора и концентрации в нем фторида.

Известно, что ионы фторида в среде, окружающей кристаллы фторапатита, поддерживают состояние перенасыщенности среды по этому минералу и, соответственно, предупреждают растворение фторапатита (см. рис. 4).

Однако сегодня более важной противокариозной функцией фторида считают его помощь репреципитации минералов эмали. Известно несколько механизмов такого содействия:

1. Присутствие фторида облегчает преципитацию соединений фосфата кальция, иными словами, фторид связывает ионы кальция и фосфата, высвобожденные в результате кислотного растворения апатита. Чаще говорят о том, что большую часть преципитата составляет фторапатит (не гидроксипатит: поскольку растворимость фторапатита ниже, чем растворимость гидроксипатита ($pK_{\text{FAP}} = 120,2^{15}$, $pK_{\text{HAP}} = 117,2^{15}$), постольку, в соответствии с законами термодинамики, фторид должен ускорять преципитацию апатита с фторид-заменами части гидроксильных групп¹, т. е. фторгидроксипатита); другие авторы полагают, что в описанных условиях более вероятна преципитация фторида кальция. Так или иначе, осаж-

¹ Примечательно, что фториды ускоряют преципитацию фторапатита, но не оказывают эффекта на образование брушита и трикальция фосфата. Есть свидетельства о нарушении роста кристаллов апатитов при $0,05 \text{ ppm} < [\text{F}] < 2 \text{ ppm}$: вновь образованные кристаллы отличаются от нормальных — то ли в связи с «упрощенным» формированием кристаллов в присутствии фторида (без минералов-предшественников), то ли в связи с тем, что новые фторапатиты строились на «чужой» решетке гидроксипатита.

денные минералы блокируют пути диффузии ионов кислоты внутрь эмали, препятствуют выведению минералов из эмали в бляшку и слюну, служат источником ионов для постепенной диффузии во внутренние зоны кристаллической решетки, повышают микротвердость эмали. Эксперименты показывают, что более защищенной оказывается эмаль в среде, перенасыщенной по фториду кальция, следовательно, глобулы преципитата фторида кальция блокируют растворение эффективнее, чем фторapatиты.

2. Фторид индуцирует увеличение скорости роста кристаллов апатита эмали¹: под действием термодинамических сил в процесс могут быть вовлечены не только большинство реактивных поверхностей кристалла, но и его внутренние участки, благодаря чему кристалл быстро прирастает в диаметре.

3. В кислой среде фторид в составе HF может проникать в межкристаллические пространства и затем внедряться в межкристаллическую структуру решетки апатита, замещая собой вакансии на месте изъятых кислотой гидроксильных групп; так происходит и ремонт, и упрочение кристалла.

Фторидиндуцированная преципитация минералов на поверхность эмали, стимулирование роста аутентичных минералов, включение фторида в ремонтируемые и вновь формирующиеся кристаллы эмали — все названные процессы, протекающие одновременно с кислотным растворением, сдерживают деструктивные процессы (*первичная профилактика кариеса*) и восстанавливают пострадавшую структуру (*«реминерализация», вторичная профилактика кариеса, терапия»*)².

Фторид обладает и другими противокариозными свойствами, связанными с его влиянием на муцины слюны (снижает вязкость ротовой жидкости, повышает МПС), на формирование зубных отложений и их кислотообразующую активность (см. далее), однако все же наиболее существенным противокариозным эффектом фторида считают его участие в процессах де- и реминерализации.

Роль фторида в постэруптивном созревании эмали. Описанные события имеют прямое отношение и к т. н. третичной минерализации эмали, т. е. к ее *постэруптивному созреванию*. Эмаль зуба, находившегося некоторое время в полости рта, отличается от эмали непрорезавшегося зуба меньшей пористостью и меньшей растворимостью. Сегодня процесс постэруптивного созревания представляется следующим образом: полагают, что после серии циклов снижения и восстановления pH в околозубной среде (т. е. в ходе субклинического кариозного процесса) в поверхностной эмали снижается доля карбонатов, магния, натрия, и растет содержание

¹ Эффект наблюдается уже при концентрации 0,05 ppm F.

² Сказанное в полной мере относится к защите дентина и цемента в случаях, когда они граничат с оральной средой.

фторидов — происходит замена легко растворяющихся апатитов на стабильные, заполняются вакантные места в кристаллической решетке. Источником фторида является зубная бляшка; обогащение оральной среды фторидами из профилактических препаратов и продуктов существенно ускоряет процесс.

Фторид и формирование структуры очага при начальном кариесе. Причины формирования поверхностного слоя прежде искали в особенностях наружного интактного слоя эмали и свойствах околозубной среды. Так, важным фактором долгое время считали наличие градиента пористости эмали и химических градиентов, присущих цельной эмали: твердость («почти интактность») поверхностного слоя очага объясняли его «суперустойчивостью» к кислоте, а «суперустойчивость» объясняли исходным повышенным содержанием минералов (в т. ч. фторидов) в наружном слое эмали и/или избирательной проницаемостью гипотетической особенной системы микропор в этой зоне. Околозубная среда рассматривалась как источник ингибиторов деминерализации внешнего слоя эмали: речь шла о слюнных макробелках, богатых пролином, о пелликуле и некоторых компонентах зубной бляшки, о слюнных протеинах в порах внешнего слоя эмали и, между прочим, фосфатах и фторидах. Иллюстрацией ранних представлений может служить гипотеза Gray (1973): «через поры внешнего слоя эмали, мало растворимого благодаря эффекту защитных агентов (слюнных протеидов, полифосфатов, поли- и дифосфонатов, фторида и т. д.), ионы и молекулы кислоты диффундируют вглубь эмали, где вступают в химические реакции; продукты растворения диффундируют из эмали наружу и откладываются на поверхности эмали».

Акценты в изучении темы сместились после публикации результатов работы, в которой поверхностный слой был получен в среде *in vitro* на образце эмали без внешнего слоя (он был предварительно сошлифован), и эксперимента, показавшего формирование поверхностного и подповерхностного слоев в пилюлях из прессованного порошка гидроксиапатита. Так, стало ясно, что ни особенности внешнего слоя эмали, ни сорбированные ею органические материалы не являются факторами, необходимыми для формирования «многослойного» кариозного очага (позже их стали рассматривать только как модификаторы скорости формирования поверхностного слоя, обуславливающие различия в динамике развития кариозных очагов на разных поверхностях разных зубов).

В 1970-х гг. была обнаружена критическая роль фторида в изучаемом процессе — при добавлении фторида к деминерализующему раствору, недонасыщенному по гидроксиапатиту, в образцах эмали наблюдались два интересных феномена:

- 1) скорость формирования дефекта эмали падала;
- 2) гистология дефекта изменялась: вместо очага тотальной деминерализации (эрозии) формировалось характерное для кариеса поражение с поверхностным твердым («интактным») слоем и деминерализованным подповерхностным слоем¹.

В соответствии с распространенным сегодня представлением, присутствие фторида в среде, окружающей кристаллы апатита эмали, является главным — и даже необходимым! — условием формирования поверхностного слоя и тела кариозного очага. Инициальное (до появления поверхностной зоны) растворение поверхности эмали представляется как избирательное удаление апатитов, содержащих карбонаты, магний и натрия при сохранении фторсодержащих апатитов². Формирование поверхностного минерализованного слоя рассматривают как результат репреципитации минералов. Такое развитие событий возможно при выполнении следующего условия: в процессе деминерализации эмали ионы кальция и фосфата должны приходить из подповерхностного слоя на поверхность³ быстрее, чем такие же ионы уходят с поверхности в околозубную среду; затормозить же уход ионов может присутствие фторида в среде (а также перенасыщенность среды по кальцию и фосфату — см. далее). По версии Margolis и Moreno (1985), ионы, перемещенные из подповерхностных слоев к поверхности эмали, в контакте с ионами фторида, находящимися в оральной среде, через серию переходных фаз превращаются в дигидрат фосфата дикальция и фторапатит. Arends и Christoffersen (1986) добавляют: через микропоры, появляющиеся после инициального частичного растворения апатитов в поверхностной эмали, фториды из оральной среды проникают в межкристаллическую жидкость, делая ее перенасыщенной по фторапатиту, поэтому фторид встраивается в решетку апатита, занимая вакантные места ОН-групп или образуя новые кристаллы в сочетании с ионами кальция и/или фосфатов, диффундирующих из глубоких частей эмали; обновленный слой становится более резистентным к растворению.

¹ Эти эффекты наблюдали как при высокой концентрации фторида в среде (2 ppm F), так и при очень низкой, естественной (0,02 ppm F).

² Важно отметить, что структурному фториду в этом процессе придают лишь относительное значение: несмотря на то, что внешний слой интактной эмали содержит 5000–6000 ppm F, на самых ранних стадиях кариозного процесса он все же растворяется, образуя размягченный слой — следовательно, вначале защита поверхности эмали обеспечивается только тем небольшим количеством фторида, который растворен в слюне (0,02 ppm F) и, соответственно, в бляшке.

³ Дальнейшее перемещение минералов из деминерализованного тела очага в более минерализованный поверхностный слой, на первый взгляд, не согласуется с законами термодинамики. Феномен объясняют существованием явлений, известных под названием «туннельного эффекта» и «эффекта двойной диффузии»: подвижные ионы водорода могут внедряться в подповерхностный слой эмали с такой высокой интенсивностью, что их ток («потенциал диффузии») может вытеснять из апатитов ионы кальция и гидроксиды и индуцировать их встречное движение к поверхности — даже против градиента концентрации.

Расчеты показывают, что при невысоком притоке фторидов в кариозный очаг состояние перенасыщенности по фторапатиту возможно только при $pH = 4-5$, т. е. в непосредственной близости к фронту кислотной атаки, поэтому большая часть фторида может преципитировать лишь в поверхностном слое эмали (полагают, что в глубине среда быстро становится нейтральной). Известно, что толщина поверхностного слоя коррелирует с концентрацией фторида в деминерализующем растворе.

Подповерхностная деминерализация в кариозном очаге продолжается и после формирования поверхностного слоя. Предложено несколько версий для объяснения этого явления.

1. Поскольку фторированный «ламинат» мало способен к растворению (т. е. к нейтрализации кислоты), кислота беспрепятственно проникает сквозь микродефекты поверхностного слоя в тело очага и там нейтрализуется — ценой усугубления подповерхностной деминерализации.

2. При высокой концентрации фторида в околозубной среде скорость его адсорбции на поверхность кристалла может быть настолько велика, что процесс растворения замедлится, и состав раствора в очаге станет таким же, как и состав внешнего раствора. Тогда приток ионов из оральной среды через поры эмали в тело очага прекратится, и состояние тела очага будет медленно изменяться под влиянием «местных» процессов, происходящих на поверхности кристаллов, т. е. в зависимости от свойств межкристаллической жидкости. Фторид, находящийся в межкристаллической жидкости, может связывать ионы кальция и фосфатов в комплексы, тогда жидкость станет недонасыщенной по апатиту, т. е. возникнут условия для растворения апатитов в теле очага. Скорость развития очага в таком случае будет зависеть от возможностей для выноса компонентов растворенных апатитов из очага на поверхность эмали.

Так или иначе, процессы формирования поверхностного минерализованного слоя и подповерхностного очага деминерализации при кариесе сегодня рассматривают как результат разнонаправленных перемещений кислоты и компонентов, составляющих апатиты. Скорость и направление перемещений в основном определяются содержанием ионов водорода (или кислоты) кальция, фосфатов, фторида (или HF) в околозубной среде, межкристаллической жидкости и апатитах; тонкие механизмы перемещения ионов в очаге все еще остаются предметом изучения.

Роль фторида в стабилизации и реминерализации начального кариеса. Феномен «спонтанной» реминерализации эмали, имевшей признаки начального кариеса, описал Head (1909 г.): он заметил, что эмаль в области белого пятна со временем может становиться тверже. В 1966 г. Vacker Dirks оценил реминерализующие способности слюны: за 6-летний период наблюдения только четверть «белых пятен», найденных у 9-летних детей, превратились в кариозные полости, около

половины очагов сохранилось в исходном виде, а более трети пятен «реверсировало, превратившись в здоровую эмаль».

Механизм реминерализации изучен в классическом эксперименте с ортодонтическим кольцом: после удаления кольца и снижения ретенции налета поверхность эмали в очаге постепенно становилась твердой и блестящей, белое пятно становилось менее заметным. Выяснилось, что ремонт дефекта начинается тогда, когда жидкость эмали получает достаточно кальция, фосфата (и фторида) из оральной среды и зубной бляшки для того, чтобы вернуться в состояние перенасыщенности по апатиту, тогда появляется возможность репреципитации минералов в поврежденные участки эмали.

На микроуровне реминерализация происходит ежедневно, после каждой кислотной атаки.

В очагах с видимой деминерализацией эмаль может быть полностью восстановлена процессами репреципитации в условиях *in vitro*, но в клинических условиях ремонт белых пятен обычно менее успешен: процессы реминерализации протекают медленно¹, восстановленные кристаллы апатита никогда не достигают исходных размеров, относительная ориентация вновь построенных кристаллов часто случайна, в очаге сохраняется остаточная порозность (при том, что степень минерализации поверхностного слоя повышается, плотность эмали в теле очага никогда не возвращается к исходной), и поэтому полное возвращение к здоровому состоянию случается очень редко. Условия для реминерализации улучшаются при длительной экспозиции поверхности эмали низкими дозами кальция, фосфата и фторида.

О роли фторида в реминерализации эмали в области начальных кариозных поражений впервые заговорил в 1970-е гг. Vacker: он наблюдал динамику развития кариеса эмали у детей, начиная с 8-летнего возраста до 15 лет в двух городах (Tiel с оптимальным уровнем фторида в воде и Culemborg с низким) и нашел явные различия: при потреблении фторированной воды очаги не прогрессируют и не регрессируют, но «консолидируются», постепенно приобретая вид «глянцевых». Эта разница была объяснена процессами приостановки кариозного процесса и реминерализации поверхности эмали под действием фторированной воды.

В настоящее время главный механизм фторзащиты от кариеса описывают как ускорение преципитации апатита в присутствии фторида. Теоретически этот процесс, уже обсуждавшийся выше, представляется достаточно простым. Вот как его описывают в приложении к клинической ситуации.

¹ Содержание кальция в эмали — примерно 30 моль/л, в слюне — около 2 ммоль/л — следовательно, для возмещения минералов, утраченных одним объемом эмали, необходимо добавить 10 000 объемов слюны.

Преципитация ионов, составляющих апатит, возможна при наличии «ядра» (эту роль могут играть сохранившиеся кристаллы эмали или органические материалы, на которых возможен эпитаксиальный рост кристалла) и достаточного количества ионов, нужных для составления апатита. Фторид, фосфат и кальций могут преципитировать как фторапатит (FAP) или фторгидроксиapatит (FHAP)¹ на сохранившийся HAP-кристаллический матрикс, т. к. все названные минералы имеют сходные структуры. Растворимость фторированных апатитов ниже растворимости гидроксиapatита, поэтому в околозубной среде (при одном и том же уровне кальция, при одинаковых значениях pH) вероятность перенасыщенности по FAP и FHAP больше, чем по гидроксиapatиту. В результате низкой растворимости FAP и FHAP термодинамические движущие силы для их преципитации оказываются более мощными, чем таковые для преципитации HAP. При постепенном восстановлении pH в околозубной среде фторированный апатит преципитирует «раньше», чем это сможет (если вообще сможет) сделать нефторированный гидроксиapatит; иными словами, фторид создает возможность для преципитации апатита (разумеется, фторированного!) при относительно менее благоприятных условиях, что описывают не вполне точными фразами «фторид стимулирует преципитацию апатита», «фторид является катализатором формирования гидроксиapatита». В экспериментах *in vitro* после того, как на поверхности деминерализованной эмали сформируется несколько молекулярных слоев FAP или FHAP, микротвердость поверхностного слоя повышается, и при следующей кислотной атаке он ведет себя подобно цельным фторапатитным минералам.

Однако на практике процессы преципитации апатитов с участием фторидов представляют значительно более сложную (и не всегда понятную) картину.

Изучая влияние фторида на реминерализацию очага, обсуждают его воздействие на скорость процесса и на его результат — степень восстановления минеральной плотности в разных зонах кариозного очага. В этом контексте различают эффекты высоких доз фторида в короткое время (при местных аппликациях лаков, гелей и даже при использовании фторсодержащих паст) и эффекты постоянно присутствующих в околозубной среде низких концентраций фторида (после потребления фторсодержащих воды, соли или молока, в период между приемами таблеток с фторидом натрия, чистками зубов с пастой или между полосканиями с фторидами).

¹ Кроме того, на поверхности эмали обнаруживается широкий спектр фторсодержащих соединений: комплексы фторида с фосфатом, и фторида с кальцием и водородом, фторид кальция.

Суждения о влиянии величины концентрации фторида в оральной среде¹ на характер реминерализации различных зон кариозного очага, на первый взгляд, противоречивы.

Так, известно, что для инициирования и поддержания реминерализации эмали достаточно малого количества фторида. *In vitro* реминерализация преобладает над деминерализацией уже при 0,03–0,08 ppm F в биопленке, слюне и искусственных кальцифицирующих жидкостях; при постоянном уровне фторида в 1 ppm F в реминерализующем растворе отмечается 2–3-кратный рост скорости преципитации минералов, сопровождающийся увеличением микротвердости эмали². В клинике это соответствует остановке кариозного процесса и превращению белых кариозных пятен в гладкие и блестящие, например, под действием фторированной воды (см. выше). С другой стороны, известно, что местные аппликации высококонцентрированных растворов фторида обеспечивают вначале высокую, но затем снижающуюся скорость минерального отложения. Анализ эмали, реминерализованной в присутствии радиоактивного фторида, показал, что фторид откладывается преимущественно в поверхностном слое. Более того, в одной из работ *in vitro* обнаружили, что в реминерализующей среде без добавок фторида деминерализованная эмаль восстанавливается полнее, чем в присутствии 1 и 2 ppm F. Эти факты получили следующее объяснение: большие количества фторида улучшают минерализацию главным образом в поверхностном слое, что привлекает свободные ионы из подлежащих слоев эмали и приводит к блокированию пор, которые могли бы работать как пути для диффузии минералов в тело очага (по этой причине в кариозный очаг может быть возвращено не более чем 80 % утраченных минералов); постоянное присутствие фторида в низких концентрациях, напротив, могут обеспечить равномерную и полную реминерализацию начального кариозного очага.

Однако, есть и другие мнения. В одном из экспериментов реминерализация деминерализованной эмали в кислом фторсодержащем растворе протекала не на поверхности, а на промежуточной глубине. В другой работе получили формирование «двойного поверхностного слоя» — и на поверхности, и на промежуточной глубине очага поражения. Есть сведения о том, что при повышении концентрации фторида в среде наряду с минерализацией преимущественно поверхностного слоя общая глубина поражения уменьшается. Пишут и о том, что тотальную реминерализацию обеспечивают скорее высокие, чем низкие, концентрации фторида. В недавнем

¹ По умолчанию предполагается, что речь идет о среде ненасыщенной по гидроксиапатиту и эмали, но насыщенной по фторированному апатиту.

² В работах, о которых идет речь, измеряли микротвердость эмали и думали, что она отражает минерализацию очага, однако, строго говоря, выводы должны распространяться только на его верхний слой.

исследовании Yamazaki, Litman и Margolis (2007) изучили эффекты деминерализующих растворов с различным содержанием фторида на состояние образцов эмали и таблеток из прессованного апатита: в деминерализующем растворе с $[F] = 2 \text{ ppm F}$ здоровая эмаль оставалась здоровой (фторид предупреждал начало деминерализации здоровой эмали), но в образцах с начальным кариозным поражением деминерализация эмали продолжалась при $2 \text{ ppm F} < [F] < 10 \text{ ppm F}$, одновременно наблюдали реминерализацию деминерализованной поверхности и усугубление деминерализации в теле очага при $[F] > 25 \text{ ppm F}$, наряду с реминерализацией поверхности наблюдалось снижение скорости деминерализации в теле очага — вплоть до полного прекращения убыли минералов.

Разнообразие мнений об эффектах разных доз фторида объясняется, вероятно, тем, что течение процессов де- и реминерализации, происходящих в эмали в одно и то же время, контролируется локальными концентрациями всех «заинтересованных» ионов, что, в свою очередь, определяется как свойствами эмали в каждой точке очага, так и характеристиками окружающего ее раствора (очевидно, что названные параметры не могут не отличаться на разных уровнях глубины очага). При тех или иных сочетаниях параметров формируются диффузионные потоки ионов — из оральной среды вглубь эмали и навстречу им из растворяемых тканей к поверхности; результатом взаимодействия этих потоков может быть любой из описанных вариантов ре- и деминерализации (например, формирование «промежуточного» минерализованного слоя объясняют тем, что потоки ионов минералов встретились именно на этой глубине).

Таким образом, судьба очага начального кариеса в присутствии фторида определяется не только концентрацией фторида в среде, но и другими характеристиками среды (рН и присутствием других минералов, т. е. степенью насыщенности среды по апатиту), и собственным состоянием очага (качеством эмали, степенью и глубиной деминерализации). Во всяком случае, все сказанное выше дает основания полагать, что шансы на сохранение клинической целостности эмали можно повысить, если заботиться о том, чтобы в околозубной среде снижение рН не было значительным и продолжительным (т. е. соблюдать многочисленные рекомендации по контролю активности дентальной биопленки), а содержание ионов, составляющих биоапатиты — достаточно высоким для того, чтобы поддерживать состояние перенасыщенности среды по эмали (т. е. использовать продукты и профилактические препараты, содержащие кальций, фосфат и, для подстраховки, фториды).

Фторид и кариесогенная активность зубного налета. В настоящее время активно изучается еще одна противокариозная функция фторида — его прямое и не прямое воздействие на биохимические процессы, проте-

кающие с участием карисогенных бактерий в полости рта и зубной бляшке (ЗБ)¹ (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические мишени фторида в карисогенной зубной бляшке

Параметр биохимической активности микроорганизмов	Объект воздействия	
	прямого	непрямого
Рост	Энергия метаболизма	—
Колонизация	Адгезия к зубу	—
Макромолекулярный синтез	Синтез липотеихоевой кислоты и пептидогликана	Синтез гликогена
Гликолиз	Энолаза	Фосфотрансферазная система транспорта сахара
Формирование трансмембранных градиентов	H ⁺ /АТФ-аза, рассеивание протонных градиентов, отток K ⁺ и P _i	Рассеивание протонных градиентов, окисление цитоплазмы
Активность негликолитических ферментов	Кислая фосфатаза, пирофосфатаза, пирофосфорилаза, пероксидаза, каталаза	—

Распределение фторида в зубной бляшке. Концентрация общего фторида в нативной зубной бляшке вне воздействия местных фторсодержащих препаратов колеблется от 5 до 20 ppm F².

Известно, что в ЗБ фторид присутствует в виде двух фракций: свободного фтор-иона, составляющего менее 5 % общего фторида, и связанного фторида (95 %). Крайне высокая активность фторида обуславливает его взаимодействие с биологически активными молекулами разных компонентов бляшки. Так, фторид присоединяется к заряженным белкам матрицы бляшки, поэтому обнаруживается в виде «экстрацеллюлярного» фторида кальция, стабилизированного неорганическими фосфатами и белками матрикса и сохраняющегося дольше, чем свободный фтор-ион или другие соединения фторида (например, фторид натрия). Кроме того, фторид взаимодействует с компонентами клеточной стенки микроорганизмов и ферментами их цитоплазмы (90 % «интрацеллюлярного» фторида присутствует в цитоплазме в связанном состоянии).

Поглощение фторидов оральными бактериями зависит от свойств микробной бляшки и от состояния фторида в растворе, а также от некоторых других свойств среды.

В растворе фторид образует слабую кислоту и может принимать вид F⁻, входить в состав HF и HF₂⁻; доля той или иной формы определяется ки-

¹ Следует иметь в виду, что эффекты фторида зависят как от его концентрации, так и от свойств микроорганизмов.

² Распределение фторидов в ЗБ и их концентрация меняется в зависимости от содержания фторида в воде, диетических пристрастий человека, количества бляшки, pH окружающей среды и содержания фторида в эмали.

слотностью среды. В средах с $\text{pH} < 4$ обнаруживается значительное количество HF_2^- . При $\text{pH} \approx 4-12$ % фторида находится в виде HF , и доля этой формы растёт со снижением pH . При $\text{pH} > 5$ более 98 % фторида ионизировано, и только 1,4 % включено в HF . Поэтому, как правило, большая часть фторида в зубной бляшке находится в виде иона, который может быть вовлечен в связь с различными компонентами бляшки¹.

Связь фторида с клеточной стенкой и мембранами микроорганизмов осуществляется без образования ковалентных связей, но посредством электростатического взаимодействия, поэтому носит неспецифический и случайный характер. Соединение фторида с микроорганизмами зависит от их вида и физиологических параметров, но не коррелирует с их чувствительностью к фторидам².

Поглощение фторида микробной клеткой происходит против градиента концентрации. Известно, что этот процесс может протекать без источников энергии, в аэробных и анаэробных условиях и в широком диапазоне температур, не зависит от метаболических ингибиторов и стимулируется ионами кальция. Поглощение фторида микробной клеткой увеличивается при снижении pH во внешней среде (рис. 6, реакция 1). В то время как в результате микробного метаболизма углеводов, завершающегося образованием кислых продуктов, pH внешней среды снижается, микроорганизмы поддерживают pH своей внутренней среды на постоянном, более высоком уровне; по мере снижения pH в среде разница между уровнями кислотности в микробной клетке и вне нее (ΔpH) увеличивается. В описанных условиях вне микробной клетки накапливается относительно много фторида в виде HF , который легко проникает в клетку благодаря своей электронейтральности. Следовательно, поглощение фторида микробной клеткой тем выше, чем ниже pH среды в бляшке и, соответственно, больше ΔpH между внешней и внутренней средой. В зависимости от величины ΔpH концентрация фторида в микробной клетке может быть в 5–12 раз большей, чем во внешней среде³. Попадая в менее кислую внутреннюю среду клетки, HF диссоциирует на H^+ и F^- (рис. 6, реакция 2). Поглощение

¹ Тот факт, что кислотность зубного налета является ведущим фактором, влияющим на активность фторида в околозубной среде, еще раз подчеркивает значение содержания углеводов в диете, скорости слюноотделения, буферной емкости слюны, наличие активных кариозных очагов и других факторов полости рта для эффективности защиты от кариеса.

² Например, связь F^{18} с оральным стрептококками и лактобактериями имеет примерно одинаковые характеристики, но рост и метаболизм последних в 10–50 раз менее зависим от фторида, чем те же параметры активности первых.

³ Описанный механизм помогает объяснить различную устойчивость микроорганизмов к фториду: чувствительные к фториду бактерии (например, *S. mutans*) включают механизм повышения внутриклеточной pH сразу, как только pH внешней среды опускается ниже 7,0, в то время как резистентные к фториду микроорганизмы (например, *Lactobacillus casei*), сохраняют небольшую разницу между pH клетки и среды до тех пор, пока pH среды не опустится ниже 5,0 — и таким образом дольше избегают ингибирующих эффектов фторидов.

фторида продолжается до тех пор, пока концентрации HF снаружи и внутри клетки не станут одинаковыми, и не установится равновесие ($\Delta pH = 0$).

Поглощение микробной клеткой HF и ее последующая внутриклеточная диссоциация оказывают на физиологию клетки два значительных эффекта. Первый — это выделение F^- , который взаимодействует с клеточными компонентами, включая различные фторчувствительные ферменты (см. табл. 1), подавляя их активность. Второй важный эффект диссоциации HF в клетке — высвобождение протонов H^+ , вызывающих окисление цитоплазмы, что делает ее менее благоприятной средой для активности ряда жизненно важных ферментов.

Когда концентрация HF в клетке станет выше, чем во внешней среде, pH среды станет менее кислой (изменится с 5 до 7) — начнется отток фторида в виде HF из клетки (рис. 6, реакция 5).

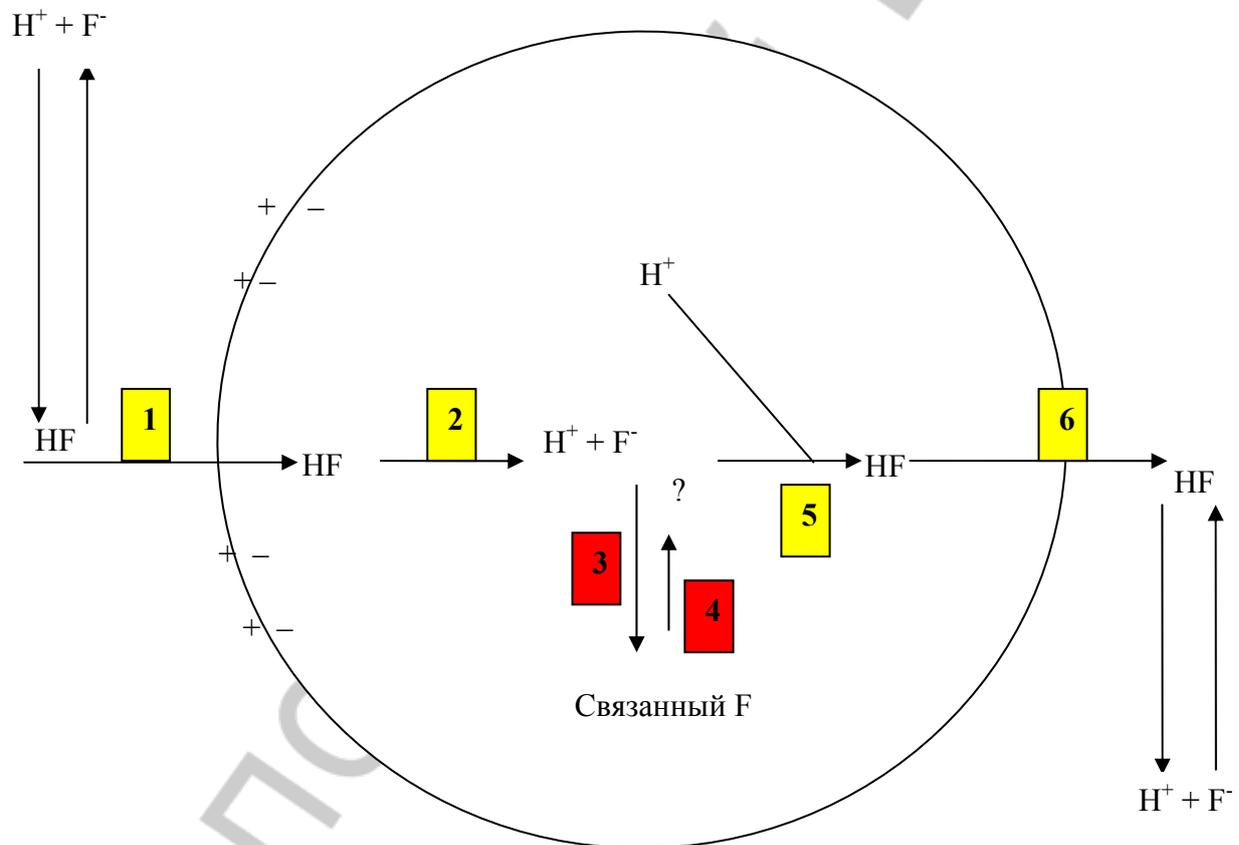


Рис. 6. Поглощение фторида микробной клеткой, его распределение и отток

Метаболические эффекты фторида. Наиболее значительный объект влияния фторида в микробной клетке — металлосодержащий фермент гликолиза энолаза, которая превращает 2-фосфоглицерат (2PGA) в фосфоэнолпируват (PEP) (рис. 7, реакция 4). Для активности энолазы необходим ион

магния, который фторид (вероятно в соединении с фосфатом) удаляет из каталитического участка, тем самым, ингибируя активность энолазы¹.

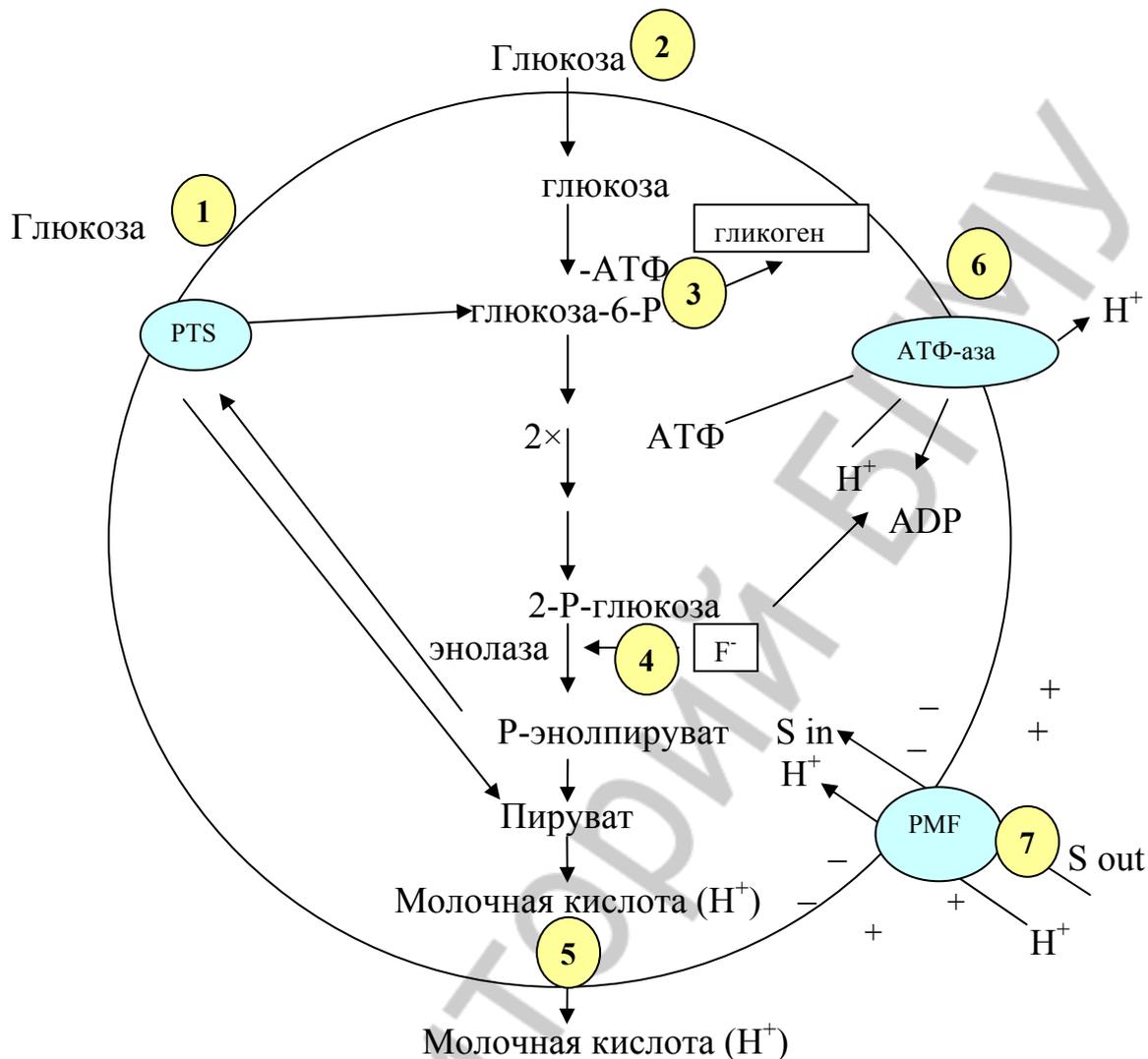


Рис. 7. Основные реакции метаболизма углеводов ацидогенными оральными микроорганизмами:

1 — транспорт сахара посредством фосфоэнолпирувата (PEP) и фосфотрансферазной системы (PTS); 2 — АФТ-зависимая сахарная транспортная система; 3 — гликоген-синтезирующий путь; 4 — энолаза; 5 — отток молочной кислоты; 6 — протон-транслоцирующая АТФ-аза; 7 — транспорт раствора протон-переносящей силой (PMF)

¹ Доказательства ингибирующей активности фторида в отношении гликолиза неоднократно были продемонстрированы в исследованиях *in vivo*, когда регистрировалось значительное увеличение внутриклеточной концентрации 2 PGA и быстрое снижение уровня PEP в микробных клетках, метаболизовавших глюкозу при pH = 7,2, при добавлении фторида в различных концентрациях (в т. ч. таких низких как 60 мМ). Недавно замечено, что при pH = 5,5 для полного ингибирования гликолиза требуется в 10–12 раз меньше фторида — следовательно, ацидогенные оральные бактерии, метаболизируя сахар в присутствии фторида, по мере снижения pH будут все более подвержены ингибированию фторидом.

В присутствии фторида отмечено значительное снижение уровня синтеза клеточной АТФ-«ключа» клеточного метаболизма и роста.

Ингибирующее действие фторида проявляется и на этапе транспорта сахара в микробную клетку. Ацидогенные микроорганизмы транспортируют глюкозу посредством фосфоэнолпируват-фосфотрансферазной системы (PTS), что приводит к формированию внутриклеточного глюкозы-6-фосфата (глюкоза + фосфоэнолпируват → глюкоза-6-фосфат + пируват) (рис. 7). Поскольку транспортная система *Str mutans* является АТФ-зависимой, то она может быть ингибирована фторидом через снижение поставки АТФ из гликолитического пути (рис. 7, реакция 2).

Для ацидогенных бактерий жизненно важным является поддержание внутриклеточного гомеостаза рН в период, когда они производят кислоты, поскольку окисление цитоплазмы сильно снижает метаболическую активность клеточных ферментов, работающих в узком диапазоне рН. Обычно относительно высокое значение рН в цитоплазме оральных стрептококков обеспечивается выкачиванием протонов из микробной клетки двумя способами: при помощи связанной с мембраной протонтранслоцирующей H^+ /АТФазы, активизируемой гидролизом АТФ (рис. 7, реакция 6), и посредством оттока произведенной кислоты (рис. 7, реакция 5). Выведение протонов из микробной клетки приводит к образованию градиента рН между цитоплазмой и наружной средой, а также обеспечивает электрическую разность ($\Delta\psi$) между средами; возникающая потенциальная энергия обеспечивает синтез АТФ и транспорт веществ. Возврат в клетку протонов (H^+) по градиенту концентрации из внешней среды внутрь клетки приводит к равновесию (т. е. $\Delta p = 0$) и завершает протонный круг. Считают, что фермент H^+ /АТФаза очень важен для кислотоустойчивости *Str. mutans*, активно метаболизирующего углеводы и поэтому резко снижающего рН среды обитания. Поскольку H^+ /АТФаза ингибируется фторидом, его присутствие ставит под угрозу стабильность рН цитоплазмы микробов. Выделение H^+ из молекулы HF, вошедшей в клетку, беспрепятственно окисляет цитоплазму, т. к. активность H^+ /АТФазы, обеспечивающей отток протонов, угнетена фторидом. Кроме того, ингибирование фторидом гликолиза приводит к уменьшению образования АТФ, необходимой для работы H^+ /АТФазы, и кислых конечных продуктов, которые могли бы участвовать в оттоке протонов.

Потенциальная энергия, образующаяся вследствие переноса протонов из микробной клетки во внешнюю среду, управляет многообразным метаболическим процессом в бактериях, в том числе поглощением сахара и аминокислот. Поскольку фторид изменяет градиенты рН между клетками и средой («рассеивает» их) и, соответственно, снижает $\Delta\psi$, он уменьшает протонную движущую силу и нарушает процессы, зависимые от этой энергии, например, транспорт аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, валин и изолейцин).

Фториды и макромолекулярный микробный синтез. О специфическом влиянии фторидов на биосинтез макромолекул в бактериальных клетках известно немного.

Есть сведения о том, что фторид в низких концентрациях (1–2 мМ) ингибирует экзогенное включение глицерина в липотейхоевую кислоту *Str. mutans*, тогда как более высокие концентрации (10 мМ NaF) значительно снижают выработку белка в клетке, но не мешают включению этой аминокислоты в белок. Полагают, что липотейхоевая кислота участвует в обеспечении стабильности клеточных мембран, регуляции трансмембранного потока катионов, а также колонизации *Str. mutans* на поверхности гидроксиапатита.

Фторид ускоряет обмен пептидогликанов в культурах *Str. mutans* и *Str. sanguis*, обуславливая снижение содержания этих макромолекул в микробных клетках, что может закончиться лизисом клетки.

Лучше изучен эффект фторида на микробный синтез внутри- и внеклеточных полимеров углеводов. Внутриклеточные полисахариды оральные стрептококков имеют структуру, подобную гликогену, и служат источником энергии в «голодные времена», т. е. в периоды между приемами пищи хозяином. Гликоген медленно разрушается с образованием этанола, солей молочной, уксусной и муравьиной кислоты, что поддерживает низкий pH в зубной бляшке и после завершения выведения из нее экзогенного сахара. Показано, что добавление относительно небольшого количества фторида к культуре *Str. salivarius* полностью ингибирует микробный синтез гликогена. Этот эффект фторида является следствием подавления им же образования глюкозы-6-фосфата в гликолитическом цикле (рис. 6, реакция 3); ферменты, вовлеченные в собственно синтез гликогена, к фториду не чувствительны.

Микробный синтез внеклеточных полисахаридов — глюкана и фруктана (левана) — стрептококками *Str. mutans* и *Str. sanguis* важен для объединения и удержания бактерий в экосистеме зубной бляшки¹. Принято считать, что синтез внеклеточных полисахаридов не чувствителен к фториду из-за высокой устойчивости к нему ферментов фруктозо- и глюкозо-трансферазы; однако исследования показали, что в культуре *Str. mutans* в присутствии фторида изменяется соотношение левана к глюкану в пользу первого, следовательно, фторид может оказывать некоторое влияние на процессы синтеза внеклеточных полисахаридов через воздействие на соответствующие ферменты.

Другие эффекты фторидов. Фторид ингибирует ряд ферментов, зависящих от катионов. Наиболее чувствительны к фториду Mg²⁺-зависимые

¹ Различают водорастворимый и нерастворимый глюканы; последний полимер имеет высокое сродство к белку и гидроксиапатиту, отличается относительной устойчивостью к микробному разрушению. Леван, синтезированный фруктозилтрансферазой из сахарозы, быстро разрушается бактериями бляшки.

ферменты — фосфатазы, пирофосфатазы и фосфорилазы. Среди прочих катионзависимых ферментов, значительно угнетаемых фторидом, важное значение в контексте защиты от кариеса имеет кислая фосфатаза: этот фермент, связанный с мембраной *Str. mutans*, при низкой pH активирует гидролиз фосфата эмали, позже используемый бактериями в их метаболизме. Фторид ингибирует фосфатазную активность и вызывает отток фосфата из микробных клеток, который может быть использован для реминерализации апатитов эмали.

Фториды и метаболизм бляшки. То, что *in vitro* фторид оказывает ингибирующее воздействие на метаболизм углеводов в чистых культурах бактерий, не вызывает сомнений, однако до сих пор спорят о том, может ли фторид контролировать активность микробной бляшки в реальных условиях. Иными словами, может ли в околозубной среде накопиться достаточное количество свободного фторида, не связанного с матрицей бляшки и микробными клетками?

Известно, что нативная зубная бляшка может содержать 5–15 ppm F, что явно недостаточно для полного ингибирования метаболизма углеводов *in vivo*¹. Однако частичное угнетение метаболизма отмечается уже при добавлении в среду 0,06 mM NaF; расчеты показывают, что при pH = 5,5 тот же эффект будет получен в присутствии 1,5 µg F/кг сухого веса клеток. Поэтому можно полагать, что при известном снижении pH в бляшке количество содержащегося в ней фторида может быть вполне достаточным для подавления физиологических эффектов микроорганизмов, следовательно, можно рассчитывать на небольшой, но существенный антикариесный биоэффект фторида.

Влияние фторида на экологию зубной бляшки. Зубная бляшка — это биопленка, объединяющая множество родов и видов микроорганизмов. Бляшка проходит ряд стадий развития до тех пор, пока не достигнет баланса с окружением и стабилизируется². На этих этапах бляшка подвергается влиянию множества факторов (качество и количество нутриентов, pH среды, активность иммунных механизмов и антибактериальных веществ), которые регулируют ее состав, вызывая тонкие, трудно регистрируемые изменения.

Фторид — один из таких факторов: он оказывает влияние на экологию, интенсивность формирования и объем бляшки. Обсуждая эффекты фторида *in vivo*, следует различать ситуации с различными концентрациями фторида в бляшке: естественные (или в условиях потребления фторированной воды) и те, что складываются при применении фторсодержащих

¹ Например, полное ингибирование метаболизма *Str. salivarius* при pH = 7,2 происходит при 680 ppm F в сухой бляшке; даже при снижении pH в 10–12 раз (до pH = 5,5) для достижения полного ингибирования метаболизма требуется 56–68 ppm F.

² Формирование зубной бляшки проходит следующие этапы: 1) адсорбция и адгезия микробных клеток на зубной пелликуле, 2) рост адгезированных клеток и конкуренция между различными бактериальными популяциями, 3) стабилизация микробного сообщества биопленки.

профилактических средств. Модель влияния фторида на формирование бляшки показана на рис. 8.

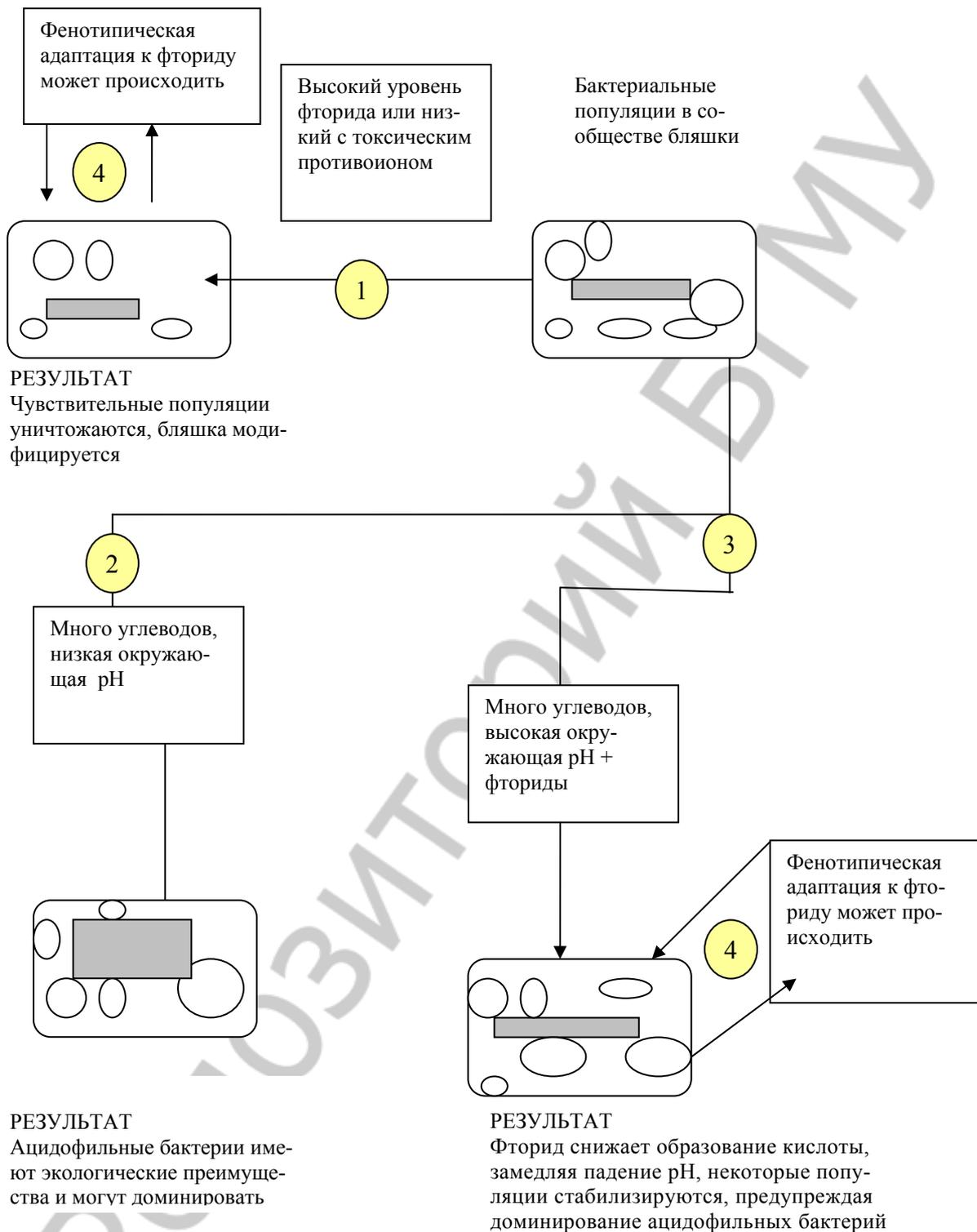


Рис. 8. Модель эффектов фторида на экологию бляшки

На самых ранних этапах формирования зубных отложений фторид может влиять на избирательное осаждение и начальную адгезию слюн-

ных макромолекул к эмали, изменяя энергию поверхности эмали и характеристики ее смачиваемости; на инициальную (в течение первых двух часов) адгезию и колонизацию микроорганизмов на пелликуле фторид заметно не влияет (рис. 8, путь 3).

Последующая аккумуляция микроорганизмов и рост бляшки чувствительны к фториду: *in vitro* в течение 5 дней регистрировали задержку накопления *Str. mutans* на поверхности эмали, обработанной гелем 1%-ного фторида (250 ppm F в околозубной среде) в сравнении с темпами формирования бляшки в среде без фторида. Относительно невысокие концентрации фторида (например, те, что определяются в бляшке после полоскания раствором с 0,025%-ным NaF) снижают темпы роста чувствительных к фториду клеток биопленки примерно на четверть. Принято считать, что для 50%-ного ингибирования роста бляшки требуются значительные концентрации фторида — около 200 ppm F; эффект фторида более выражен в кислой среде. Ингибирующее рост бляшки влияние фторида объясняют его вмешательством в синтез внутриклеточных и внеклеточных углеводных полимеров (глюкана и левана), приводящим к меньшей выживаемости «голодных» ацидогенных микроорганизмов, низкой адгезивности бляшки и снижению ее массы.

Высокие концентрации фторида (>250 ppm F в растворе, 1%-ный фтористый гель) могут влиять на микробный состав бляшки, снижая количество *Str mutans*, но сохраняя численность (и увеличивая долю) в ней *Actinobacillus*, *Lactobacillus casei*, *Veillonella dispar*. Описанный эффект имеет несколько объяснений: во-первых, *Str mutans*, более других микроорганизмов чувствителен к фториду, утрачивает возможность использовать глюкозу вследствие ингибирования ее метаболизма; во-вторых, фтор-блокада гликолиза снижает продукцию кислоты и удерживает pH среды на относительно высоком уровне, таким образом экологическое преимущество, обусловленное способностью *Str mutans* метаболизировать углеводы при низкой pH, исчезает. Композиционные изменения в составе бляшки имеют прямое отношение к ее кариесогенности: в кислой среде *Str. mutans* способен доминировать над другими микроорганизмами в биопленке, что значительно увеличивает риск деминерализации эмали. Таким образом, добавление фторида к микробному сообществу может даже в присутствии углеводов сдерживать чрезмерный рост *Str mutans*, предупреждать экологический сдвиг в бляшке и снижать уровень риска кариеса. Кроме того, предотвращение фторидом снижения pH в бляшке снижает риск деминерализации эмали.

Однако эффект угнетения роста зубной бляшки фторида *in vivo*, к сожалению, довольно быстро сходит на нет — образцы бляшки, взятые у жителей регионов с водой, содержащей 0,3; 3 и 21 ppm F, существенно не различаются. Говорят об относительной стабильности композиции бляшки

in vivo в присутствии фторида, чему есть ряд причин. Во-первых, реальные уровни фторида не являются достаточно высокими для преодоления резистентности, присущей многим оральным микроорганизмам, и не достигают бактерицидных концентраций — даже бактерии, размножение которых полностью ингибируется низкими уровнями фторидов, выживают «под атакой» фторида и возобновляют активность в благоприятных условиях. Во-вторых, стабильность биопленки обеспечивается механизмами фенотипической (временной) адаптации к обычно опасным уровням фторида (рис. 8, путь 4) и реже — селекцией стабильных, фторрезистентных мутантов.

В настоящее время биологические эффекты фторида рассматривают в связи со свойствами сопровождающих его катионов: противомикробный эффект фторида значительно повышается в комбинации с такими противоионами, как олово и аминогруппа.

Фториды в профилактических препаратах. Эффективность применения местных фторсодержащих препаратов зависит:

- от вида химического соединения фтора;
- концентрации фторида;
- продолжительности контакта фтор-иона с эмалью;
- лекарственной формы препарата;
- частоты применения препарата;
- от исходных свойств полости рта (качество эмали, ротовой жидкости, гигиены полости рта и др).

Соединения фтора, используемые в оральных препаратах и продуктах. Для местной профилактики кариеса применяют следующие соединения фтора:

- 1) неорганические:
 - а) легко диссоциирующие соли: фторид натрия (NaF), фторид калия (KF), фторид олова (SnF_2), фторид аммония (NH_4F) и др;
 - б) медленно диссоциирующие соли — монофторфосфат натрия (Na_2FPO_3); фторид кальция (CaF_2);

2) органические: аминфторид (AmF), силанофторид, фторинол.

Легко диссоциирующие неорганические соединения фтора:

Фторид натрия. Это соединение фтора наиболее широко используется в местных средствах профилактики для домашнего и профессионального применения. Фторид натрия легко диссоциирует с выделением активного фторида, хорошо фиксируется в зубной бляшке и на слизистой оболочке, но довольно быстро выводится из полости рта. После применения фторида натрия в высоких концентрациях на поверхности зуба образуется фторид кальция. Эффективность фторида натрия снижается в зубных пастах при сочетании его с абразивами на основе кальция, тогда как сочетание с кремневыми абразивами безопасно.

Фторид олова. При диссоциации фторида олова, кроме иона фтора, в среду высвобождается ион олова (Sn^{2+}), который имеет выраженный антимикробный эффект. Применение фторида олова приводит к осаждению на оральные поверхности фосфат-фторида олова, что замедляет кариозный процесс, но вызывает окрашивание деминерализованной эмали у пациентов с плохой гигиеной полости рта. Соединение может оказать раздражающее действие на воспаленную десну. Фторид олова имеет вяжущий, неприятный вкус, но из-за его высокой активности введение маскирующих вкусовых добавок в препараты не практикуется. В водных растворах SnF_2 быстро гидролизует и окисляется, что значительно снижает его эффективность, поэтому к использованию пригодны только свежие растворы. В гелях и профилактических пастах SnF_2 сохраняет стабильность при условии хранения в пластиковой (не стеклянной и не металлической) упаковке.

Фторид аммония. Имеет низкую клиническую эффективность и неприятный вкус, поэтому сегодня не находит широкого применения.

Кислотный фосфат-фторид натрия (APF). После того, как в 1960-х гг. стало известно о том, что эмаль поглощает больше фторида в кислой среде, в США стали широко применять препараты с фторидом натрия, подкисленные фосфорной кислотой до $\text{pH} = 3,3$. В настоящее время APF наиболее широко используется в США и Канаде как в домашних, так и в профессиональных профилактических средствах. К достоинствам препаратов с APF относят то, что их кислая среда способствует выделению из эмали ионов кальция, что приводит к осаждению значительного количества фторида кальция и образованию HF , диффундирующей глубоко в эмаль. Кроме того, входящий в состав APF фосфат усиливает внедрение фтор-иона в эмаль. Препараты с APF имеют кислый вкус, что требует использования вкусовых добавок. APF стабилен при хранении в пластиковых упаковках, но не в стеклянной таре, т. к. может разъедать стекло. Повторяющиеся или длительные эпизоды аппликаций средств на основе APF могут вызвать краевые нарушения, шероховатость поверхности и другие косметические дефекты фарфоровых или композитных реставраций, поэтому Американская стоматологическая ассоциация не рекомендует использовать APF-препараты у пациентов с вышеперечисленными типами реставраций.

Медленно диссоциирующие неорганические соединения фтора:

Нейтральный монофторфосфат натрия (Na_2FPO_3 , SMFP , MFF). Расщепление монофторфосфата натрия происходит в ротовой жидкости и зубной бляшке при снижении pH . Высвобождение фторида из монофторфосфата натрия — медленный двухэтапный процесс, в результате которого образуются фтор-ион, а также монофторфосфат-ион (FPO_3^{2-}), который может замещать кислый фосфат-ион (HPO_4^{2-}) кристалла апатита. При действии фосфатазы слюны и зубной бляшки происходит

гидролиз МФФ с высвобождением дополнительного иона фтора¹. МФФ может сорбироваться поверхностью оральных бактерий, выполняя роль источника фторида. МФФ не влияет на кислотную продукцию в зубной бляшке, не образует значительного количества фторида кальция, быстро выводится из полости рта.

Редукция кариеса при использовании домашних средств профилактики с МФФ на 6–7 % ниже, чем при использовании средств с фторидом натрия. Это связывают с относительно невысокой ретенцией фторида из МФФ, что, в свою очередь, обусловлено медленным высвобождением иона фтора из МФФ — фактор, который становится критическим в обычных условиях непродолжительного контакта профилактического средства с эмалью. С другой стороны, благодаря своей низкой растворимости МФФ хорошо сочетается с большим количеством абразивов, поэтому до 1985 г., когда в качестве абразивов широко использовались мел и пемза, являлся основным фторидом для производства профилактических зубных паст

Фторид кальция (CaF_2). Плохо растворяется в воде и поэтому не токсичен даже при применении в высоких концентрациях. Фторид кальция включают в состав лаков. Мелкие частицы высокодисперсного фторида кальция (\varnothing 0,5–2,0 мк) легко пенетрируют в микропоры эмали и дентинные каналы и блокируют их, могут заполнять небольшие щели и пространства вокруг краев реставраций, формируя депо CaF_2 . В кислой среде (т. е. во время кариозной атаки) растворимость фторида кальция резко повышается, что приводит к высвобождению ионов фтора и кальция.

Органические соединения фтора:

Аминофторид (Олафлур® , Amifluor®). Представляет собой полярное соединение, состоящее из длинной гидрофобной бикарбонатной цепочки («хвост») и гидрофильной аминогруппы с включениями фторида («головка»). Аминофторид имеет строение, типичное для поверхностно активных веществ, благодаря чему молекулы вещества активно распределяются, аккумулируются и долго удерживаются на поверхности эмали. После аппликации препаратов с аминофторидом на оральных поверхностях образуется слой фторида кальция, который более устойчив к воздействию кислот и поэтому дольше сохраняется в полости рта, чем, например, фторид натрия. Высвобождение фторида наблюдается даже спустя месяцы после процедуры. Аминофториды создают кислую среду ($\text{pH} = 4,5\text{--}5,0$), оптимальную для взаимодействия фторида с эмалью. Фторид из аминофторида легко проникает в подповерхностные слои эмали, обеспечивая большее на-

¹ Уровень фторида в этом случае будет зависеть от активности фосфатазы; лаурилсульфат натрия, наиболее широко используемый детергент в зубных пастах, может ингибировать оральную фосфатазу и таким образом снижать кариесстатический эффект монофторфосфата натрия.

копление фторида, чем это регистрируется после применения других соединений фтора.

Сродство гидрофильной части аминофторида к эмали способствует уменьшению ее поверхностного потенциала, нарушая адгезию микроорганизмов и замедляя образование и рост зубной бляшки. Сообщают, что аминофторид проявляет значительно более выраженный, чем у неорганических фторидов, антигликолитический и антимикробный эффект. Большинство исследований свидетельствует о том, что аминофторид имеет гораздо более высокую противокариозную эффективность, чем неорганические соединения фтора (для достижения одинакового результата аминофторида требуется в 5 раз меньше, чем фторида натрия).

Аминофторид сложен в производстве и имеет высокую стоимость. К прочим недостаткам соединения относят его специфический неприятный вкус и способность (при плохой гигиене) окрашивать пелликулу в серый цвет.

Силанофторид (Silane fluoride). Органическое соединение, используемое только в производстве профилактических лаков. Он мало растворим в воде, но в контакте с ротовой жидкостью образует небольшое количество HF, которая легко проникает в межкристаллическую жидкость, где высвобождает свободные ионы фтора.

Фторинол (никометанола фторгидрат). Органическое соединение, которое быстро и в значительном количестве фиксируется на зубной эмали, особенно на ее поврежденных зонах и у корней зубов.

В средствах для местной профилактики нередко используют несколько соединений фтора.

Концентрация фторида в профилактических препаратах. Эффект фторидов является дозозависимым: чем большее количество ионов фтора из профилактического препарата имеет доступ к эмали, тем сильнее выражен его кариесстатический эффект. Считается, например, что в препаратах с концентрацией фторида выше 1000 ppm F каждые последующие 500 ppm F обеспечивают дополнительно 6 % редукации кариеса.

Диапазон концентраций фторида, рекомендуемый к применению в местных препаратах, составляет от 0,025 до 6 % (верхние пределы ограничены опасностью интоксикации при непреднамеренном заглатывании фторсодержащих препаратов).

Разные концентрации фторида оказывают различные эффекты, что необходимо учитывать при назначении местных фторидов. Известно, что частое использование (более 1 раз в день) препаратов/продуктов с низкими концентрациями фторида, дополненное периодическим применением высококонцентрированных фторидов, более эффективно, чем использование только одного из этих методов.

Концентрация фторида на средствах профилактики может быть указана по иону фтора (что приветствуется больше) или по его соединению. В последнем случае необходимо произвести перерасчет: 1 % NaF = 0,5 % F⁻ (K = 2); 1 % Na₂PO₃F = 0,1 % F⁻ (K = 7,6); 1 % AmF = 0,1 % F⁻ (K = 10); 1 % SnF₂ = 0,25 % F⁻ (K = 4).

Экспозиция фторидов оральными поверхностями из профилактических средств. Эффективность фторпрофилактики зависит от продолжительности контакта фторида с эмалью: чем дольше препарат находится в полости рта, тем больше здесь образуется фторапатитов и фторида кальция. На общее время экспозиции (т. е. воздействия) фторпрепарата влияют следующие факторы:

- клиренс фторида (времени выведения фторида из полости рта);
- лекарственная форма местного препарата;
- частота применения препарата.

Клиренс фторидов определяется их способностью к ретенции в различных отделах полости рта (т. е. к созданию депо), свойствами слюны (скорость слюноотделения, вязкость) и поведением пациента (манерой полоскать рот после чистки зубов, длительностью воздержания от питья и приема пищи после профилактической процедуры и т. д.).

К потенциальным депо фторида относят зубы, зубную бляшку, мягкие ткани полости рта, «застойные» зоны (между зубами, под языком, щечная борозда). Важным резервуаром, в котором фторид сохраняется дольше и в большей концентрации, чем в слюне, является зубная бляшка (из-за близости к зубам), и мягкие ткани (из-за относительно большой площади).

Известно, что клиренс фторида широко варьирует в разных участках полости рта: к примеру, после полоскания полости рта фторсодержащими растворами фторид быстрее выводится с поверхности зубов, расположенных рядом с большими слюнными железами, дольше всего сохраняется в проксимальных зонах моляров.

Повышенный уровень фторида в полости рта сохраняется от 2 ч до нескольких недель в зависимости от используемой формы фторсодержащего препарата и соединения фтора. Поэтому частота их применения определяется тем, как быстро нейтрализуется эффект от предыдущего использования фторида и варьирует от 5–6 раз в день до 1–2 раз в год.

Продолжительность контакта фторида с эмалью во многом зависит от физико-химических свойств препарата и увеличивается в ряду «раствор–паста–гель–лак–пломбировочный материал».

Кальций и фосфаты в защите от кариеса зубов

В свете современных представлений о кариесе как о растворении и преципитации апатитов эмали в зоне ее контакта с ротовой средой — процессах, тесно связанных с понятием перенасыщенности среды по кальцию и фосфатам — потенциальная польза от добавления в оральную среду

этих макроэлементов представляется совершенно очевидной. Однако идея профилактики кариеса при помощи местных препаратов кальция и фосфатов, заявленная в медицинской печати еще в начале прошлого века, оказалась удивительно сложной для практической реализации, поэтому эта тема долгое время звучала лишь вполголоса, еле слышная на фоне громких успехов бурно развивающейся «младшей сестры» — фторпрофилактики. В последнее десятилетие ситуация стала выравниваться — современные препараты кальция и фосфатов (Са-Р-препараты) все чаще вводятся в протоколы первичной и вторичной¹ профилактики кариеса зубов на равных с антисептиками, фторидами, сахарозаменителями — сегодня речь идет о современных «кальций-фосфатных профилактических технологиях» (F. García-Godoy, M. J. Hicks, 2008).

Идея о том, что минералы слюны могут оказывать лечебное действие на кариозную эмаль, была подсказана практикой: именно так объясняли нередкие случаи приостановки или даже «самоизлечения» кариеса проксимальной поверхности, наблюдавшееся после удаления соседнего зуба. В 1912 г. J. Head из США проверил эту гипотезу: в эксперименте *in vitro* предварительно размягченная эмаль зубов человека действительно становилась тверже после пребывания в слюне. Souder и Schnoover в 1944 г. получили тот же эффект, последовательно помещая зуб в водные растворы сульфата кальция и фторида натрия.

В 1950–70-х гг. была создана теоретическая база для объяснения этих наблюдений: использование радиоактивных изотопов кальция и фосфора позволило убедить всех (в том числе многих сомневающихся) в существовании феномена микропроницаемости эмали для минералов из внешней среды (П. А. Леус, Е. В. Боровский, 1979 г.). В это же время стали говорить о процессах естественной и индуцированной реминерализации деминерализованной эмали — локального процесса, основанного на «химическом средстве».

Возможность введения в эмаль кальция означала возможность не только восстановления деминерализованной эмали, но и для первичной профилактики кариеса: поскольку при кислотной атаке эмаль прежде всего теряет кальций², представлялось важным создать «подвижный резерв» кальция в эмали, который помог бы ей сохранить структурную целостность в условиях постоянно повторяющихся кислотных атак со стороны зубной бляшки.

¹ Подавляющее большинство исследований посвящено изучению эффективности применения Са-Р-препаратов для реминерализации деминерализованных тканей.

² Это трактовали как «буферинг» кислоты эмалью — замещение ионов кальция в кристаллической решетке ионами водорода или гидроксония: $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + \text{H}_3\text{O}^+ \rightarrow \text{Ca}_9(\text{H}_3\text{O})_2(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + \text{Ca}^{2+}$ (О. И. Вершинина, В. К. Леонтьев, 1984).

Начался активный поиск оптимальной прописи препаратов «для обогащения» («усиления») минерализующих возможностей слюны или их воссоздания. В поисках оптимального решения апробировались как природные продукты и материалы (например, молоко, растворенная эмаль, костная мука), так и синтетические препараты. Выяснилось, что результаты применения Са-Р-препаратов зависят от многих факторов:

- а) от свойств выбранного соединения или комбинации соединений;
- б) концентрации ионов в растворе;
- в) рН среды;
- г) физико-химических свойств лекарственной формы;
- д) протоколов применения препарата:
 - характера процедуры;
 - времени экспозиции;
 - частоты и количества повторений процедуры;
- е) ситуации на поверхности эмали;
- ж) свойств эмали¹.

В настоящее время требования к идеальному Са-Р-препарату таковы: он должен обеспечить долговременный контакт эмали с адекватным количеством кальция и фосфатов, которые могут внедриться в нее в заданных (в т. ч. при помощи самого препарата) условиях, в частности, рН околозубной среды. Каждая часть этой характеристики — тема для дискуссии и предмет эмпирических поисков:

а) в отношении адекватной *концентрации* существует мнение, уже упоминавшееся в контексте применения фторидов: «высокие уровни кальция и фосфата провоцируют быструю преципитацию соединений кальция и фосфатов на поверхности эмали, они закрывают входы в поры и тем самым препятствуют дальнейшей реминерализации; оптимальными являют-

¹ Сложность создания оптимальных препаратов и схем реминерализующей терапии и профилактики объясняли сложностью феномена реминерализации, представляемого последовательностью четырех фаз:

- 1) доставка реминерализующих средств к поверхности эмали (результат зависит от наличия ионов и их доступности для эмали);
- 2) проникновение ионов в гидратный слой, окружающий кристаллы апатитов; возможность проникновения в слой дипольных молекул зависит от характеристик препарата (заряда иона, его радиуса, активности, химических свойств, концентрации), а также от свойств эмали (концентрации таких и других ионов на поверхности и в гидратном слое, состояния поверхности кристалла апатита и т. д.);
- 3) проникновение ионов из гидратного слоя на поверхность кристалла апатита (определяется свойствами иона, гидратного слоя, наличием вакансий, замещений и, соответственно, зарядов в решетке);
- 4) проникновение ионов с поверхности кристалла в его глубину; заполнение вакансий, изоионное (теми же ионами) или изоморфное (близким по радиусу и химическим свойствам) замещение ионов в решетке определяется свойствами иона и решетки, протекает очень медленно (даже через полгода от его начала равновесие этой реакции в кристаллах не устанавливается) (Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев, 2001).

ся относительно низкие концентрации кальция и фосфата — 1–3 ммоль/л, т. е. примерно такие как в слюне»¹; с другой стороны, как и в случае с фторидом, в последнее время говорят о наличии прямой зависимости между концентрацией кальция в препарате и качеством реминерализации эмали;

б) необходимость в *длительном* контакте эмали с Са-Р-препаратами объясняют, опираясь на выбор низких концентраций: «...для того, чтобы довести содержание кальция в одном объеме деминерализованной эмали от уровня 0,1 ммоль/л до нормального уровня 30 ммоль/л, требуется 10 000 объемов слюны или оптимального кальцифицирующего раствора»;

в) предположения о том, в каком *виде* нужно «поставить» к эмали кальций и фосфат для того, чтобы они могли внедряться в нее, тоже разнятся: одни говорят о движении в эмаль ионов, другие — о перемещении в тело очага деминерализации не только ионов, но и нейтральных соединений (CaHPO_4^0);

г) уровни *pH среды*, благоприятные для реминерализации, тоже трактуются неоднозначно: с одной стороны, для растворения многих соединений кальция и фосфатов из препаратов требуется кислая среда, но, с другой — для преципитации ионизированных компонентов препарата благоприятна щелочная среда и т. д.

Ниже приводятся основные сведения о поисках и важных находках — Са-Р-препаратах, занявших заметное место в практике профилактической стоматологии.

Применение простых растворов, активным компонентом которых является только кальций (*например, глюконат кальция*), под данным одних авторов, не дает никаких результатов, по сведениям других — приносит пользу только при условии длительной постоянной экспозиции эмали минерализующему раствору: для повышения на 50 % уровня кальция в поверхностном слое эмали, погруженной в 10%-ный раствор глюконата кальция, требуется не менее суток. Как показали эксперименты П. А. Леса (1979 г.), процесс может быть ускорен при помощи электрофореза². В это же время выяснилось, что даже в этом случае достигнутое «обогащение» эмали минералами обратимо: через 10 дней в эмали остается 43 %, через 30 дней — 33 % вновь приобретенного кальция.

Идея создать вокруг эмали среду, обогащенную одновременно и кальцием, и фосфатами, представлялась более плодотворной. Однако ус-

¹ Приведенные цифры получены путем следующих рассуждений: в зоне подповерхностной деминерализации концентрация кальция и фосфата находится на уровне 0,1 ммоль/л; движущие силы для реминерализации возникают при 30-кратной разнице концентраций ионов в очаге и на поверхности эмали.

² Авторы методики объясняли возможность процедуры наличием разницы электрохимических потенциалов в пульпе и на поверхности эмали.

пеху мешала, прежде всего, низкая растворимость соединений кальция с фосфатами. Так, в 1960 г. Koulourides и Pigman показали *in vitro* реминерализующую эффективность раствора на основе фосфата кальция; однако для получения результата требовались большие объемы постоянно обновляемого раствора и значительное время — отверждение эмали отмечали лишь через месяц непрерывного ее пребывания в реминерализующей среде. Примерно то же сообщали об эффективности препаратов с глицерофосфатом кальция: 20-минутная аппликация на образцы эмали зубной пасты с этим веществом не приносила изменений, и лишь после инкубации в пасте в течение суток в эмали обнаруживался прирост содержания кальция и фосфатов на 15–20 %.

Выяснилось, что эффективность препаратов зависит не только от абсолютной концентрации в них ионов кальция и фосфатов, но и от соотношения этих ионов. Так, препарат «Sobel», составленный Pigman в 1964 г., содержал кальций (2,5 ммоль/л) и фосфат (1,6 ммоль/л) с $pH = 7,3$, но применение этого раствора *in vitro* не дало «затвердевания» эмали. Silverstone (1971 г.) учел опыт предшественников и получил хорошие результаты, когда ввел в раствор кальций и фосфат в соотношении 1,63 (1–3 ммоль/л и 1,8–2,9 ммоль/л соответственно), а также добавил в него хлорид натрия (200 ммоль/л) для предотвращения спонтанной преципитации.

В Советском Союзе получил известность препарат «Ремодент», созданный на базе минеральных веществ, извлеченных из кости (Г. Н. Пахомов, Е. В. Боровский, 1974 г.). Профилактическое курсовое применение раствора «Ремодент» обеспечивало прирост содержания фосфора и кальция в эмали на 18–20 %, в течение трех лет давало редуцию прироста кариеса на 50 %, в 75 % случаев наблюдалась реминерализация белых кариозных пятен (Л. Н. Лубоцкая, 1979 г., Г. Н. Пахомов, 1982 г.). К недостаткам препарата относили его избыточную многокомпонентность, нестабильность, неудобство в применении (многочисленные аппликации требовали больших затрат времени). Более стабильные и адекватные по составу ротовой среде кальций-фосфатные препараты были разработаны В. К. Леонтьевым и В. Г. Сунцовым: в 1987 г. в печати появились рекомендации по приготовлению и применению гелей «Слюна» и «Эмаль», моделирующих соотношение минералов в слюне и эмали здорового человека с разными уровнями pH . Структура геля позволяла сохранить активность ионов в перенасыщенной среде — даже более перенасыщенной, чем слюна. Авторы полагали, что гели могут применяться пациентами в домашних условиях, профилактический курс включал 10–15 ежедневных процедур. При регулярном повторении курса 2–3 раза в год редуция прироста кариеса достигала 80 %. Однако широкого применения эти прописи, не доступные в готовом виде, не нашли.

В конце 1990-х гг. интерес к оральным профилактическим и лечебным препаратам/продуктам на основе фосфата кальция в мире стал возрождаться. К настоящему времени разработаны и стали популярными несколько основных «формул», давших жизнь «кальций-фосфатным технологиям», используемым для профилактики и лечения кариеса, а также эрозий, истирания и гиперчувствительности эмали.

Российские разработчики, опираясь на работы Ю. А. Федорова, сделали ставку на глицерофосфат кальция — ввели его в состав MINERALIN® (Россия, Швейцария) для паст, ополаскивателей и гелей¹. Для повышения биодоступности препарата в его состав включен хлорид магния — ионы этого соединения нужны для работы металлозависимых ферментов, гидролизующих глицерофосфат кальция (кислой и щелочной фосфатаз). Эффективность применения глицерофосфата в составе геля примерно равна эффективности введения глицерофосфата при помощи электрофореза.

В настоящее время в коммерческих кальцийсодержащих профилактических продуктах (пастах и лаках) часто применяют аморфный фосфат кальция (англ. amorphous calcium phosphate, ACP). Наиболее эффективны двухфазные системы, в которых растворимые соединения кальция и фосфатов хранятся по отдельности и смешиваются перед аппликацией — тогда и образуется аморфный фосфат кальция, который преципитирует из пасты на поверхность зуба и, растворяясь в слюне, поставляет ионы для реминерализации эмали. Сообщают о более высокой эффективности ACP в сравнении с таковой фосфата кальция, что объясняют более высокой растворимостью ACP в кислой среде, однако, высокая растворимость ACP создает риск его быстрого вымывания с поверхности зуба.

Наиболее удачным решением проблем, связанных с трудностями воссоздания перенасыщенной, но биоактивной среды вокруг эмали, сегодня считают создание австралийским исследователем Reynold (1987 г.) препаратов на основе аморфного фосфата кальция, связанного с фосфопептидами казеина (англ. casein phosphopeptide amorphous calcium phosphate, CPP-ACP, запатентована под названием Recaldent™)². Основой для разработки стали сведения о том, что противокариозный эффект молочных продуктов обусловлен, главным образом, высоким содержанием в них фосфата кальция и казеина³. Сегодня известно, что казеин — это пеп-

¹ MINERALIN® является основой серии оральных продуктов под общим названием «Remineralizing Oral Care Systems» (R.O.C.S.) (Россия, Швейцария).

² Recaldent™ — основа профилактических продуктов GC Tooth Mousse (GC Япония), MI Paste® (GC America).

³ Биологическая роль казеина — стабилизация ионов кальция и фосфата для обеспечения биодоступности этих элементов из молока для детенышей млекопитающих; способность казеина формировать стабильные комплексы с фосфатом кальция рассматривают как гомеостатический механизм, позволяющий регулировать поступление кальция в ткани и биологические жидкости, содержащие высокие концентрации кальция и избегать патологической кальцификации.

тид, который вместе с лактозой, солями и водой формирует экстремально устойчивые мицеллы. Казеин содержит кластеры фосфосерила, которые и образуют комплексы с наночастицами аморфного фосфата кальция (одна молекула CPP связывает 25 ионов кальция, 15 ионов фосфата), предупреждая тем самым их агрегацию до критического размера, достаточного для нуклеации, трансформации и преципитации. Мицеллы CPP-ACP обеспечивают метастабильность перенасыщенных по фосфату кальция нейтральных и щелочных растворов: так, в нейтральном 1%-ном растворе CPP-ACP стабилизировано 60 ммоль/л хлорида кальция и 36 ммоль/л фосфата натрия. Выяснилось, что в полости рта CPP-ACP проявляет адгезивные свойства по отношению к эпителию, компонентам бляшки (где, к примеру, дает пятикратный рост концентрации кальция), пелликулы и к эмали, формируя множественные депо биодоступного фосфата кальция. Сорбированный на эмали, CPP-ACP под действием кислоты бляшки, бактериальных пептидаз и фосфатаз высвобождает в околозубную среду часть ионов кальция и фосфата¹, часть АСР, все еще фиксированного казеином, поддерживает активность этих ионов — таким образом обеспечивается градиент концентрации ионов фосфата и кальция, необходимый для перемещения ионов и их пар в подповерхностную зону очага деминерализации. Reunold представляет процесс реминерализации при помощи CPP-ACP следующим образом: с поверхности эмали через поры, заполненные протеинами и водой, в глубину очага диффундируют ионы кальция и фосфата, а также CaHPO_4^0 . Последний, диссоциируя, повышает активность ионов Ca^{2+} и PO_4^{3-} в теле очага, что повышает уровень насыщенности по гидроксиапатиту и создает условия для его формирования. Формирование гидроксиапатита в очаге ведет к образованию кислоты, которая диффундирует по градиенту концентрации на поверхность и там способствует диссоциации CPP-ACP с образованием ионов кальция и фосфата и участвует в формировании CaHPO_4^0 — и цикл повторяется. В многочисленных экспериментах доказана высокая реминерализующая эффективность препаратов на основе CPP-ACP: эта формула обеспечивает не только рост микротвердости эмали, но и возвращение минералов в тело очага начального кариеса (есть мнение, что это единственный реминерализующий препарат, позволяющий восстановить прозрачность эмали в зоне кариозного белого пятна).

В зарубежной литературе упоминаются профилактические продукты, активным веществом которых является биоактивное стекло — натриевый фосфосиликат кальция (NovaMin®)², синтезированный американски-

¹ Полагают, что «период полураспада» на зубе CPP-ACP составляет 1–2 часа (Reynolds *et al.*, 2003).

² Основа Dr. Collins Restore Toothpaste, SootheRx® (OMNII Pharmaceuticals).

ми исследователями Litkowski и Greenspan для стимулирования регенерации кости. Наличие в составе стекла фосфата и кальция обеспечивает связь препарата с эмалью. При контакте с биологическими жидкостями натрий стекла замещается ионами водорода из околозубной среды, что приводит к повышению pH до 7,0, кальций и фосфат мигрируют из стекла — создаются условия для преципитации фосфата кальция, который в течение нескольких минут трансформируется в кристаллы гидроксикарбоната.

Успехи кальций-фосфатных технологий реанимировали интерес к минерализующему потенциалу *мела*, издавна применяемого для чистки зубов. Исследования показали, что зубные пасты с монофторфосфатом более эффективны, если вместо силикатного абразива содержат обычный карбонат кальция (J. A. Cury, 2005). Еще более полезным оказывается включение в пасту наночастиц мела — редукция прироста кариеса в этом случае достигает 30 %. Авторы идеи объясняют полученные результаты так:

- малый размер частиц обеспечивает их длительную ретенцию на оральных поверхностях и создает эффект депо;

- совокупная поверхность наночастиц мела очень велика, поэтому велика скорость растворения и, соответственно, высвобождения ионов кальция;

- при растворении мела в воде образуется CO_3^{2-} и HCO_3^- ; поскольку концентрация ионов карбоната в растворе находится в равновесии с парциальным давлением CO_2 в воздухе, из раствора мела улетучивается углекислый газ, в растворе остаются ионы Ca^{++} и OH^- , последние обеспечивают щелочную реакцию среды (водный раствор наномела имеет $\text{pH} = 9,1$);

- рост концентрации ионов кальция и повышение pH создают условия для перенасыщенности среды по гидроксиапатиту, что облегчает отложение апатитных минералов в эмаль (S. Nakashima, 2009).

Наномел рекомендован как основа профилактических паст для детей и других реминерализующих средств. Широкое применение наномела ограничивается его чувствительностью к кислым и хелатирующим веществам (они разрушают коллоидную структуру наномела) — обычным компонентам паст, ополаскивателей и т. д., а также несовместимость с фторидом натрия.

Более сложный продукт на основе мела — SensiStat®¹ — комплекс карбоната кальция и бикарбоната аргинина. Бикарбонат аргинина — производное аминокислоты, аналог естественного кальцийтропного компонента слюны, обеспечивающий присоединение комплекса к поверхности зуба. Медленное растворение карбоната кальция на поверхности эмали способствует ее обогащению кальцием. Производители уверены в эффек-

¹ Основа продуктов Proclude® (Ortek), Denclude® (Ortek).

тивности реминерализующей формулы для ингибирования развития кариеса и снижения гиперчувствительности.

Обсуждается реминерализующий эффект дигидрата фосфата дикальция, нередко используемого в пастах с монофторфосфатом натрия в качестве абразива (Y. P. Zhang, 1995).

Одной из инноваций является введение в состав зубных паст и пенек соединений кальция, полученных из яичной скорлупы: препарат кальцис®, известный компонент косметических продуктов, включает в себя водорастворимые дигидрофосфат, ацетат, лактат, сукцинат, цитрат и тартрат кальция¹. Эффективность препарата для реминерализации эмали еще остается предметом исследований.

Кальций, фосфаты и фториды в реминерализации эмали

История. Первое предложение сочетанного применения препаратов фторида и кальция для отвердевания кариозной эмали *in vitro* опубликовано еще в 1944 г. Американские дантисты Souder и Schnoover выдерживали удаленный человеческий зуб с деминерализованной эмалью вначале в 1%-ном растворе фторида, а затем — в растворе сульфата кальция. В 1960–70-е гг. были получены достоверные лабораторные и клинические свидетельства того, что эффекты кальций- и фосфатсодержащих растворов по отвердеванию размягченной кислотой эмали значительно повышаются добавлением в них фторида (Koulourides, 1962; Finn, 1963), и, с другой стороны, препараты, сочетающие фторид натрия и брушит, обеспечивают более быструю и качественную реминерализацию эмали, чем препараты с одним только фторидом (Levine, 1975) (рис. 9).

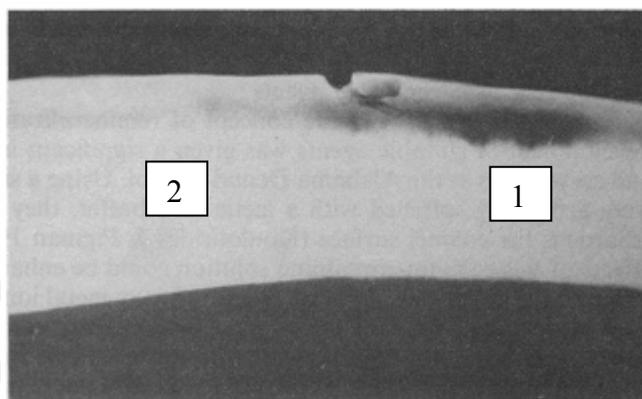


Рис. 9. Микрорентгенограмма фрагмента эмали с белым пятном: 1 — покрытым защитным лаком; 2 — открытым для воздействия ополаскивателя с кальцием, фосфатами и фторидом в течение 24 ч (Levine, 1975)

¹ Основа продуктов линии SPLAT (Россия).

А. Г. Колесник и П. А. Леус в 1964 г. обрабатывали *in vitro* эмаль фторидом натрия и обнаружили, что апплицированный после этого радиоактивный кальций активно откладывался в наружном слое, но проникал менее глубоко, чем в нефторированных образцах. Авторы объяснили результат следующим образом: фторид создает на поверхности эмали плотный отрицательный слой, что создает более высокую катионную специфичность относительно кальция и, соответственно, интенсифицирует ионный обмен минеральных элементов в самых поверхностных слоях эмали. После серии экспериментов в клинику была внедрена методика, предусматривающая обратный порядок аппликаций: вначале на эмаль наносили 10%-ный раствор глюконата кальция, затем — 2%-ный раствор фторида натрия (Е. В. Боровский, П. А. Леус, 1971, 1976). Метод, примененный курсами из 3–15 процедур, обеспечивал положительные результаты как для первичной профилактики кариеса, так и для лечения кариеса в стадии белого пятна. В эти же годы были предложены прописи зубных профилактических паст, сочетающих соединения кальция (глицерофосфат кальция) и фторида (фторид натрия). Авторы сообщали о 50%-ном сокращении прироста кариеса у крыс при условии ежедневного применения такой пасты (Ю. А. Феодоров, 1966; Addy, 1977).

Предложенные к началу 1980-х гг. препараты, содержащие кальций, фосфаты и фторид (Са-Р-Ф-препараты), не могли быть стабильными и быстро утрачивали эффективность, что едва не дискредитировало саму идею. Предложенные решения проблемы — приготовление сложных препаратов *ex tempore* или двухэтапное применение Са-Р- и F-препаратов — не способствовали широкой популярности метода.

Актуальное состояние метода. Современная концепция механизмов реминерализации эмали поддерживает идею сочетанного применения кальция, фосфата и фторида по следующим соображениям. Добавки кальция и фосфата в околозубную среду — условие необходимое, но часто не достаточное для достижения состояния перенасыщенности по гидроксиапатиту (например, при низком уровне рН); внесение в эту среду фторида помогает достичь перенасыщенности по фторапатиту и таким образом получить преципитацию апатита. Добавление в среду одного только фторида может оказаться не достаточным условием для достижения перенасыщенности по фторапатиту из-за недостатка ионов кальция и фосфатов¹, поступающих в околозубную среду в ходе деминерализации эмали и приносимых слюной, поэтому часто (например, при гипосаливации или признаках деминерализации) в эту среду полезно добавить ионы кальция и фосфата извне (ten Cate, 1999; Lynch, 2004).

¹ Напомним, что для образования единицы апатита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ на каждые 2 иона фторида требуется 10 ионов кальция и 6 ионов фосфата.

Сегодня в тонких исследованиях доказано, что:

- эмаль поглощает больше кальция из реминерализующих препаратов с добавлением фторида, чем из препаратов без него (ten Cate, 2009);
- степень реминерализации после применения раствора с кальцием, фосфатами и фторидами выше, чем после применения раствора только с фторидом (M. Puig-Silla, 2009);
- добавление кальция и фосфата в реминерализующий раствор с низким содержанием фторида позволяет получить тот же результат, что от применения монопрепарата с высоким содержанием фторида¹;
- сочетанное применение местных добавок кальция, фосфата и фторида дает более глубокую и гомогенную реминерализацию, чем применение только препаратов фторида или только кальция и фосфата (Reynold, 2008; J. M. ten Cate, 2008);
- применение препаратов кальция, фосфата и фторида, обеспечивающих преципитацию фторированных апатитов, дает более устойчивый защитный эффект, чем применение только кальций-фосфатных препаратов (R. Z. LeGeros, 1990; Reynold, 2008) — все это позволяет говорить о синергичности эффектов кальция, фосфатов и фторида и дает основание продолжать работу над созданием препаратов, приемлемых в практике.

Современные препараты позволяют решить проблему нестабильности сочетания ионов кальция, фосфатов и фторида. Одно из предложений — препараты (зубные пасты, ополаскиватели) с глицерофосфатом кальция и монофторфосфатом натрия (R. J. Lynch, 2004). Среди внедренных на рынке Ca-P-F-препаратов — реминерализующая паста с CPP-ACP (2 %) и 900 ppm F (CPP-ACPF). Авторы считают, что структура казеина стабилизирует ионы кальция, фосфата фторида и локализует их на поверхности зуба в оптимальном молярном соотношении (Ca : PO₄ : F = 5 : 3 : 1) (Cross, 2004).

В качестве альтернативы рекомендуют последовательное применение фторсодержащих зубных паст и продуктов, содержащих кальций и фосфаты (ACP, CPP-ACP) (J. Hicks, 2004).

ПРАКТИКА МИНЕРАЛИЗУЮЩЕЙ ПРОФИЛАКТИКИ КАРИЕСА ЗУБОВ

Применение фторсодержащих оральных препаратов/продуктов

Препараты для полосканий.

Фторсодержащие растворы для домашнего применения. Жидкие препараты являются наиболее эффективными фармакологическими формами для воздействия на зубной налет благодаря способности проникать в

¹ Это наблюдение открывает возможность создавать эффективные реминерализующие ополаскиватели, менее опасные при случайном проглатывании, чем традиционные фторпрепараты.

труднодоступные места. Тем не менее, только около 0,3 % населения в мире используют полоскания растворами фторида регулярно.

В домашних условиях используются готовые формы жидких средств гигиены, содержащие активные добавки фторида: ополаскиватели и эликсиры.

Цель домашнего применения растворов — обеспечить частое поступление относительно низких концентраций фтора к поверхностям зубов, нуждающихся в защите.

Концентрация фторида в домашних растворах составляет 0,025–0,01 %.

Методика применения растворов в домашних условиях — полоскание. Перед процедурой зубы очищают от зубных отложений при помощи зубной щетки и пасты. Индивидуальная доза фторсодержащего раствора составляет 10 мл; длительность полоскания — 30–60 с. После процедуры рот не промывают, 30 мин не пьют и не едят.

Несмотря на относительно недолгое пребывание раствора в полости рта, после полосканий 0,025%-ным раствором значительно повышается концентрация фторида в зубной бляшке, но фторид в полости рта распределяется неравномерно: самые высокие концентрации отмечаются на верхних резцах, самые низкие — на нижних резцах и в области моляров, средние — у премоляров. Отмечена значительная ретенция фторида на слизистой оболочке полости рта, что позволяет говорить о формировании здесь депо, постепенно выделяющего ионы. Для поддержания повышенного уровня фторида в ротовой среде полоскания должны быть регулярными. Отмечено, что дополнение процедуры чистки зубов фторсодержащей пастой полосканием полости рта фторсодержащим раствором повышает концентрацию фторида в ротовой жидкости втрое в сравнении с уровнем фторида, обеспеченным только применением пасты.

Рекомендуемые режимы домашних полосканий фторсодержащим раствором:

- 0,025%-ным — 1 раз в день (лучше после вечерней чистки зубов);
- 0,01–0,0125%-ным — 2 раза в день.

К недостаткам растворов, как носителям фторида, относят опасность интоксикации при их неправильном использовании. Проглатывание фторсодержащих растворов запрещено, поэтому их не применяют для профилактики кариеса у детей, которые не умеют контролировать глотание — как правило, до 6-летнего возраста. Младших школьников предварительно просят показать, как они умеют полоскать зубы — набрать в рот отмеренное количество воды и вернуть его в мензурку. Установлено, что после правильного полоскания проглатывается только около 15 % фторида из порции, что, при применении стандартных препаратов в рекомендованном объеме, ниже потенциального токсического уровня.

В домашних условиях полоскание фторсодержащими растворами рекомендуют детям старше 6 лет (под обязательным контролем взрослых), а также подросткам и взрослым с высоким риском или острым течением кариеса (например, проходящим ортодонтическое лечение, после радиотерапии опухоли головы и шеи, с рецессией десны).

При регулярном использовании фторсодержащих ополаскивателей после чистки зубов с фторсодержащей пастой редукция прироста кариеса достигает 50 %.

Фторсодержащие растворы в школьных программах. С 1970-х гг. в США и во многих странах Европы полоскание фторсодержащими растворами включают в *школьные профилактические программы*. Процедура регулярно повторяется (в отличие от домашних полосканий, которые, к сожалению, редко являются систематическими) и проводится под контролем стоматологического или педагогического персонала.

Концентрация фторида в растворах для групповой профилактики составляет от 0,05 до 0,2 %. Наиболее часто используемое соединение — фторид натрия. Техника полоскания не отличается от домашней процедуры применения растворов. Рекомендуемые режимы полосканий в школьных программах:

- растворы с 0,05%-ным F — 1 раз в неделю;
- растворы с 0,1%-ным (0,2) F — 1 раз в 2 недели.

Сообщают, что программы, включающие полоскание 0,2%-ным раствором фторида натрия (1 раз в 2 недели) у младших школьников, обеспечивают редукцию прироста КПУЗ на 21 %, кпуп — на 20 %.

Программы полоскания фторидсодержащими растворами рекомендованы в регионах с высокой распространенностью кариеса и недостаточным содержанием фторида в питьевой воде, нерегулярной гигиеной и/или отсутствием фторированных зубных паст.

Фторсодержащие растворы для аппликаций. Для приготовления растворов, применяемых в технике аппликаций, используют соединения фторида натрия, фторида олова, подкисленного фосфата фторида и аминофторида.

Концентрация фторида в водных растворах для аппликаций составляет 1–2 %. Используют заводские или приготовленные ex tempore препараты. Препараты опасны при проглатывании, поэтому их хранят в недоступном для детей месте и не назначают процедуру детям младше 6 лет.

Перед проведением процедуры зубы необходимо очистить (предпочтительнее профессиональная гигиена полости рта), изолировать (лучше раббердам) и высушить.

Существует 2 варианта проведения аппликации:

1) при помощи ватных валиков или марлевых полосок, пропитанных раствором, которые непосредственно укладывают на зубы;

2) с использованием стандартных или индивидуальных ложек, в которые помещают пропитанные раствором валики.

Общая продолжительность процедуры — 10–15 мин. После аппликации не принимать пищу в течение 1,5–2 ч. Частота проведения аппликаций зависит от степени риска кариеса: при низком риске — 1 раз в 6 месяцев; при среднем — 1 раз в 3 месяца; при высоком — 4 еженедельных процедуры каждые 3 месяца.

Известны отдельные рекомендации по использованию раствора *El-tex fluid*, содержащего фторид натрия и аминофторид (1 %): несколько капель жидкости (для детей в возрасте 4–9 лет — 3 капли, после 10 лет — 6 капель) нанести на зубную щетку и втирать в предварительно очищенные зубы в течение 3 мин. Курс составляет 2–12 процедур в течение года в зависимости от активности кариозного процесса. Применение препарата дает редукцию прироста кариеса на уровне 30 %.

В последние годы в практике применяют методику А. Кнаппвоста, получившую название «глубокое фторирование». Для профилактики кариеса и усиления реминерализации эмали автор предлагает использовать «эмальгерметизирующий ликвид», состоящий из 2 отдельно хранящихся жидкостей. Очищенную от налета и высушенную эмаль сначала смачивают раствором №1, содержащим фтористый силикат магния и фтористый силикат меди; это приводит к образованию в порах эмали фторсиликатного комплекса $[\text{SiF}_6]^{2-}$. После смачивания раствором № 2 (щелочной суспензией высокодисперсного гидроксида кальция) фторсиликатный комплекс распадается, образуя кристаллики фтористого кальция, фтористого магния и гидроксида меди. Размеры перечисленных частиц очень малы (например, средняя величина CaF_2 — 50Å), что позволяет им проникать в поры эмали с диаметром 100Å , образующиеся при деминерализации. Химические взаимодействия приводят, кроме того, к образованию кремниевой кислоты, которая создает пленку, покрывающую кристаллики, препятствуя их вымыванию. Автор утверждает, что надежно защищенные кристаллы в течение длительного времени (более 1 года) выделяют в 10 раз больше фторида, чем фторид кальция, что обеспечивает реминерализацию эмали. Присутствие меди, по мнению автора, обеспечивает бактерицидное действие препарата. Возможно побочное действие — окрашивание тканей зуба в голубой цвет. Процедура проводится 2 раза в год. Сообщают о 84–95 % редукции кариеса на окклюзионных — поверхностях моляров.

Фторсодержащие зубные пасты. Кариесстатический эффект фторированных зубных паст сегодня рассматривают как основную причину значительной редукции кариеса у детей и молодых людей в развитых странах. В индустриальных странах фторируется более 90 % паст, представленных на рынке (100 % в Скандинавии, но 50 % в Японии). И хотя 450 млн людей использует их ежедневно, это составляет менее 10 % насе-

ления мира, что объясняется, не в последнюю очередь, низкой доступностью данных паст для населения бедных стран.

Зубные пасты выпускают в виде пасты, геля, крема, пасты-ополаскивателя (два в одном), жидкой зубной пасты. Главная функция зубной пасты — очистка зубов от зубной бляшки — при добавлении к ней фторида дополняется профилактической или лечебной. В пасты включают неорганические (фторид натрия, олова, калия, алюминия, монофторфосфат натрия) и органические (аминофторид) соединения фторида, а также комбинации нескольких соединений фторида.

В зависимости от уровня содержания фторида различают пасты:

1) для домашнего применения:

– профилактические (детские — 500–700 ppm по $[F^-]$; взрослые — 1000–1500 ppm по $[F^-]$);

– лечебные — содержание фторида — 2000–2500 ppm;

2) профессиональные с содержанием фторида до 20 000 ppm.

Зубные пасты для домашнего применения. Концентрация фторида в профилактических зубных пастах к продаже без рецепта, согласно рекомендациям ЕС (1997), имеет верхний предел фторида 1500 ppm.

Считается установленным, что дети в возрасте 2 лет заглатывают около 70 % зубной пасты; в возрасте 4–6 лет — около 30 %; 8–10 лет — 25 %; подростки 15 лет — до 20 %; взрослые — около 7 %. Поэтому с учетом химического и токсического влияния фтора на организм Европейская академия детской стоматологии (EAPD) рекомендует следующую схему применения фторсодержащих зубных паст:

– 6 мес.–2 года — по назначению врача, ≤ 500 ppm F, в следовом количестве, 1 раз в день;

– 2–6 лет — 500 ppm F, доза размером с горошину, дважды в день;

– 6–12 лет — 1000 ppm F, доза размером с 1/3 головки зубной щетки, дважды в день;

– >12 лет — 1000–1500 ppm F.

При включении в программу системной профилактики дети до 3 лет должны использовать пасты без фторида и наоборот.

Кариесстатические эффекты фторидов в зубной пасте зависят от различных факторов: концентрации, pH, стабильности, биоактивности, характеристики клиренса/продолжительности контакта, частоты аппликаций пасты.

Для всех фторсодержащих паст характерно повышение эффективности с увеличением концентрации фторида, но этот параметр в домашних пастах ограничен по токсикологическим соображениям. Для повышения эффективности фторированной зубной пасты предлагают следующие способы:

– снижение pH зубной пасты, поскольку в подкисленной среде фтор-ион более активен;

- дополнительное введение соединений кальция и фосфатов, что способствует усилению реминерализующего эффекта;
- добавление в состав фторсодержащих зубных паст агентов химического контроля (хлогексидин, триклозан);
- повышение ретенции фторида в полости рта из зубной пасты путем осаждения фторированного фосфата кальция, фторполимерного комплекса.

На эффективность фторированной зубной пасты влияет стабильность фторида и его биоактивность. Поскольку все зубные пасты содержат абразив, важно определить правильное сочетание абразива и фторида, не снижающее биоактивности последнего (табл 2.).

Таблица 2

Возможные сочетания абразива и фторида в зубных пастах

Сочетаются с любыми соединениями фтора (NaF, AmF и др.)	Сочетаются только с монофторфосфатом натрия
Оксид кремния (SiO ₂)	Карбонат кальция (CaCO ₃)
Метафосфат натрия (нерастворимый) NaPO ₃	Тригидрат алюминия (Al ₂ O ₃ • 3H ₂ O)
Бикарбонат натрия (NaHCO ₃)	Безводный дикальций фосфат (CaHPO ₄)
Пирофосфат кальция (Ca ₂ P ₂ O ₇)	Водный дикальций фосфат (CaHPO ₄ • 2H ₂ O)
Акриловый полимер	

Поскольку решающий фактор кариестатического эффекта фторированной зубной пасты — это концентрация активных ионов фтора, то несоблюдение требований к совместимости абразива и фторида резко снижает ее эффективность.

Биоактивность растворимого фторида может постепенно снижаться во время хранения зубной пасты вследствие гидролиза соединения фтора и взаимодействия фторид-иона с абразивами или другими компонентами зубной пасты (например, с лаурилсульфатом натрия), что приводит к образованию нерастворимых соединений. Поэтому в период использования и хранения зубной пасты не менее 60 % общего фторида, заявленного на упаковке, должно присутствовать в виде растворимого фторида — фторид-иона при включении в пасту фторида натрия, фтор-иона и фторфосфат-иона из монофторфосфата натрия.

На биоактивность фторида в составе зубной пасты может негативно влиять детергент. Наиболее распространенный в этом качестве лаурилсульфат натрия повышает биоактивность фтора-иона из фторида натрия и монофторфосфата натрия, улучшая их распределение на зубах и оральных поверхностях, но при этом снижает адсорбцию фторфосфат-иона из монофторфосфата натрия.

В случае использования аминфторида в составе зубной пасты необходимость в детергенте отпадает, т. к. это органическое соединение имеет поверхностно-активные свойства.

Отмечено, что биоактивность фторида в пасте снижают ароматические добавки (подсластители), что, вероятно, следует объяснить стимуляцией слюноотделения и, соответственно, ускорением клиренса фторидов.

Важным фактором, влияющим на противокариозную эффективность фторированной зубной пасты, является величина экспозиции тканей полости рта фториду: чем дольше задерживаются в полости рта значительные количества фторида из пасты, тем выше редукция прироста кариеса.

Экспозицию можно повысить несколькими способами:

1) использовать пасты с наиболее высокой концентрацией фторидов из возможных;

2) увеличить продолжительность чистки зубов (антибактериальное и минерализующее действие фторированной зубной пасты реализуется, если паста находится в полости рта не менее 2–3 мин);

3) увеличить частоту чистки (эффективность пасты прямо соотносится с частотой чистки: редукция прироста кариеса больше после ежедневной двукратной чистки зубов, чем после однократной и нерегулярной);

4) вечернюю чистку зубов проводить непосредственно перед сном, избегая после чистки питья и приема пищи (во время сна скорость слюноотделения минимальна и клиренс фторидов значительно пролонгируется);

5) во время чистки зубов стремиться к заполнению пастой межзубных пространств при помощи щетки, шприца или пасты (особенно эффективно создание резервуара фторида на проксимальных поверхностях моляров и премоляров, которые являются более кариес-чувствительными зонами, чем поверхности, доступные чистке); метод может быть рекомендован *взрослым* с высоким риском кариеса;

6) закончив чистку зубов, набрать в рот немного воды и процедить получившийся раствор сквозь зубы, доставляя фториды ко всем проксимальным поверхностям зубов (мера, альтернативная описанной выше);

7) минимизировать полоскание полости рта водой после чистки с фторсодержащей пастой: достаточно просто выплюнуть раствор после процеживания сквозь зубы (сохранение следов пасты в полости рта значительно сокращает клиренс фторидов и повышает противокариозную эффективность пасты).

Сегодня домашние фторированные зубные пасты являются самым распространенным носителем фторида. Их использование в детском и подростковом возрасте обеспечивает в среднем 20–35 % редукции кариеса, а суммарный эффект в течение жизни может обеспечить 50 % и более редукции прироста.

Лечебные пасты имеют повышенное содержание фторида (2000–2500 ppm). Они предназначены для курсового лечения острого кариеса или гиперчувствительности тканей зубов. Такие пасты продают только в аптеках, приобретают по назначению врача и применяют в домашних условиях или в условиях клиники.

Фторсодержащие гели.

Фторсодержащие гели для аппликаций в домашних условиях¹.

Концентрация фтор-иона в гелях для домашнего использования составляет 0,1–0,5 %. В состав гелей включают APF и фторид олова (в США), фторид натрия, аминофторид (в Европе); нередко в пропись входят антисептики (хлогексидин).

Гели представляют собой студнеобразные вещества со следующими свойствами:

- имеют высокую вязкость, вследствие чего долго удерживаются на зубах;

- отличаются тиксотропностью — способностью течь под давлением, но сохранять высокую вязкость без него. Благодаря этому свойству гели под давлением хорошо проникают в узкие пространства (в том числе межпроксимальные зоны), но не растекаются самостоятельно по полости рта, что минимизирует риск их проглатывания;

- имеют гидроколлоидную структуру, что обеспечивает изолированность отдельных компонентов геля друг от друга, и не содержат абразив; и то и другое способствует сохранению активности ионов фтора.

Домашние гели наносятся на зубы двумя способами: зубной щеткой или при помощи «ложки». В первом случае, гель применяют сразу после чистки зубов, «втирая» его в поверхности всех зубов в течение 1–2 мин. Второй вариант является более безопасным и эффективным, при этом индивидуальные ложки обеспечивают более полный контакт с поверхностями всех зубов и требуют меньшего количества геля, чем стандартные (например, в стандартной ложке для взрослого используется около 5 мл, а в индивидуальной — 2 мл), что важно с токсикологической точки зрения (для ребенка 5–6 лет предельно допустимая доза фторида содержится в 8 мл геля). Процедуру в домашних условиях проводит сам пациент или (для детей) родители. Продолжительность самостоятельной аппликации составляет 4–5 мин. Во время процедуры слюну не глотают, по окончании — тщательно выплевывают. После аппликации гелей следует воздержаться от полоскания полости рта, питья и приема пищи в течение 30 мин. Частота аппликаций домашнего геля колеблется от 1 раза в неделю до 2 раз в день, чаще рекомендуют однократное ежедневное применение.

Использование домашних фторсодержащих гелей рекомендовано пациентам с высоким риском кариеса, в т. ч. находящимся на ортодонтическом лечении; с ксеростомией, прошедшим курс радиотерапии опухоли

¹ Гели для аппликаций не следует путать с гелями для ежедневной чистки зубов. В отличие от гелевых композиций для аппликаций, гели для гигиенического ухода представляют собой вариант зубной пасты, которая содержит прозрачный абразив (кремневый) и предназначена для очищения зубов и профилактического воздействия за счет введения в ее состав фторидов (не более 0,15 %).

головы и шеи. Из-за относительно высокой концентрации и возможности заглатывания домашнее использование гелей не рекомендуется детям младше 10 лет.

Самостоятельное использование фторсодержащих домашних гелей менее распространено, чем применение ополаскивателей, из-за высокой стоимости процедуры (требует дополнительных средств — ложки и т. п.).

Фторсодержащие гели для офисного применения. Гели, как носители фторида, используются более 30 лет. В США они длительно доминировали над другими лекарственными формами фторидов. В настоящее время широко применяются в Европе, хотя и уступают в популярности лакам.

В гелях для профессионального применения концентрация фториона составляет 1–2 %. Наиболее распространенные соединения фтора в профессиональных гелях — APF (1,23 % [F⁻]), NaF (2 %) и SnF₂ (2 %).

Методика применения гелей — аппликации. Перед процедурой зубы очищают, высушивают и изолируют. Аппликации могут быть выполнены несколькими способами. Чаще всего гель наносят на зубы при помощи стандартных или индивидуальных ложек на 1–4 мин. После снятия ложки излишки геля удаляют при помощи слюноотсоса или ватных валиков. Для профессиональных аппликаций геля также может использоваться шприц, из которого его выдавливают в необходимые пространства, такая методика часто применяется для проксимальных поверхностей у пациентов с кариесом корня. Возможна сочетанная техника аппликации, когда гель выдавливается из шприца в задние межзубные пространства, а затем апплицируется на все зубные ряды при помощи индивидуальных ложек. Во всех случаях пациентам не рекомендуется полоскать полость рта в течение 30 мин после процедуры, т. к. полоскание сразу после аппликации снижает ретенцию фторида на 50 %.

Профессиональные местные аппликации фторсодержащих гелей рекомендуются индивидуально для пациентов с высоким риском кариеса (например, при ксеростомии). Следует помнить о том, что гели содержат фторид в высоких концентрациях, что делает эти препараты особенно опасными при проглатывании, поэтому в детской практике гели применяют с большой осторожностью, упреждая проглатывание слюны детьми во время процедуры и тщательно снимая (или даже смывая) остатки геля с поверхности зубов по ее окончании.

Частота проведения профессиональных процедур может составлять 1 раз в неделю, 1 раз в 2 недели, 1 раз в месяц, 1 раз в полгода — в соответствии со степенью риска кариеса и концентрацией фторида в геле.

Редукция прироста кариеса постоянных зубов составляет около 30 % при проведении аппликаций 2 раза в год.

Фторсодержащие пенки. Эта форма для профессиональных аппликаций фторида появилась на стоматологическом рынке относительно не-

давно. Высокое содержание поверхностно-активных веществ в препарате придает ему большой объем, позволяет хорошо обволакивать все поверхности зубов и проникать в межпроксимальные зоны, что дает возможность обходиться меньшим (в 2–5 раз в сравнении с гелем) количеством препарата для заполнения ложки и, таким образом, снизить уровень токсикологического риска во время и после процедуры без снижения эффективности. Методика применения и режим использования аналогичны таковым для профессиональных гелей.

Фторсодержащие лаки. Из-за быстрого удаления из полости рта фторсодержащие растворы, гели и пасты не обладают пролонгированным действием на поверхность эмали. Поэтому разработаны специальные клеевые составы, способные фиксироваться на поверхности зуба относительно долгое время — фторсодержащие лаки. Их используют в мире около 40 лет.

Лак довольно долго удерживается на поверхности зуба (от 24 ч («Duraphat») до 2 недель («Fluor Protector»), дольше всего — на труднодоступных для слюны поверхностях задних зубов), выделяя ионы фторида в течение всего периода ретенции, поэтому фторсодержащие лаки относят к «полумедленно высвобождающим фторносителям». Пленка лака защищает зуб от формирования зубной бляшки и — что важнее! — находится в постоянном контакте со слюной, что обеспечивает постепенное высвобождение ионов в слюну и их проникновение в эмаль. Высокая концентрация фторида и его длительная экспозиция способствуют образованию большого количества фторида кальция на поверхности зубов.

В зависимости от используемой клеевой основы лаков различают: лаки на основе природных смол («мягкие») и лаки на синтетической основе («жесткие») — акрилаты, полиуретан, эпоксидные смолы и др. материалы. Лаки на синтетической основе бесцветны, вкусны, текучи (лучше проникают в проксимальные зоны и в микроуглубления эмали), обладают высокой адгезией к очищенной и высушенной эмали, создают механически прочное, относительно долговременное покрытие поверхности эмали зубов. Плотность «жестких» лаков резко снижает доступ к эмали ротовой жидкости, что может негативно влиять на обменные процессы между эмалью и слюной. Натуральные лаки, как правило, менее удобны при нанесении на зубы (тянутся), окрашены (обычно в желто-коричневые цвета), удерживаются на зубах менее продолжительное время, в отличие от «жестких» лаков, могут приклеиваться даже к влажным зубам, не препятствуя течению обменных процессов. В детской практике предпочтительнее использование «мягких» лаков.

В составе лаков могут быть использованы различные, в том числе трудно растворимые соединения фтора (фторид кальция, силанофторид). Концентрация иона фтора в лаках колеблется от 0,05 до 6 %.

При правильном использовании риск проглатывания большой дозы фторида является низким. Это подтверждается клиническими исследованиями уровня фторида в плазме и состояния почечной функции у школьников, которые свидетельствуют об отсутствии токсических эффектов от фторлаков. Это связывают с очень прочно застывшей основой лака, медленным высвобождением фтора и сравнительно небольшим количеством лака, необходимого для избирательной аппликации. Однако важно понимать, что весь нанесенный лак в конечном итоге проглатывается, и значительная часть фторида из него будет подвергаться перевариванию и всасыванию. Поэтому количество лака, наносимое на зубы детей дошкольного возраста, должно быть минимальным, т. е. необходимым только для того, чтобы покрыть зоны риска — окклюзионные поверхности, аппроксимальные, пришеечные области прорезывающихся и недавно прорезавшихся зубов, вокруг ортодонтических брекетов (рекомендуемый расход лака для покрытия одного зуба — 0,02 мл). У кариесвосприимчивых взрослых (особенно с ксеростомией) зонами риска, нуждающимися в защите, также являются края коронок и открытые поверхности корня. Следует избегать попадания лака на кровоточащую десну, т. к. есть риск контактной аллергии на основу лака.

Техника применения фторсодержащего лака — врачебная аппликация, включающая следующие шаги:

1) профессиональная гигиена полости рта для тщательного удаления зубной бляшки, изоляция от слюны, высушивание поверхности зубов;

2) нанесение синтетического лака при помощи поролоновых шариков, кисточек, шприца или канюли; натурального — на тампоне, кисточке, пластмассовом или деревянном шпателе;

3) высушивание лака в течение 2–5 мин (натуральные — дольше).

После аппликации рекомендуют воздержаться от питья в течение 2 ч, чистка зубов и абразивное действие жесткой пищи должны быть исключены на период от 4 до 24 ч.

Частота аппликации фторсодержащего лака — от 2 до 8 раз в год, в соответствии со степенью риска кариеса и рекомендациями фирмы-изготовителя.

Использование фторлаков рекомендовано для детей с 1,5–2-летнего возраста для защиты временных зубов, с 5–6 лет и в течение жизни — для защиты постоянных зубов.

Считают, что фторлаки — наиболее эффективные местные носители фторида: они обеспечивают 30–70 % редукции кариеса, в том числе 30–50 % случаев кариеса на окклюзионной поверхности, 35–40 % — на проксимальных.

Таким образом, профессиональные аппликации фторсодержащих лаков считаются высоко эффективным дополнением к ежедневному использованию домашних фторносителей у кариесвосприимчивых пациен-

тов. Но следует понимать, что общий кариесстатический эффект лаков является конечным результатом суммарного действия нескольких составляющих: механического удаления микрофлоры бляшки с наиболее подверженных кариесу поверхностей зубов, защиты зубных поверхностей от прямого контакта с восстанавливающейся бляшкой весь период нахождения лака на зубах и, наконец, непосредственного высвобождения ионов фтора из соединения фтора в лаке и образования источника фторида кальция для последующего медленного высвобождения фторида.

Фторсодержащие депо. В настоящее время активно разрабатываются формы, обеспечивающие более продолжительное поступление фторида — 1 год и более. К ним относятся: внутриротовые мембраны, фторсиликатные средства, адгезивные пилюли, а также стоматологические материалы, насыщенные фтором.

Насыщенные фторидом сополимерные мембраны (сополимер гидрокирилметакрилата и метилметакрилата) содержат в своей внутренней структуре фторид натрия. Они высвобождают в слюну фторид в течение 30–180 дней, выделяя ежедневно около 0,15 мг F (от 0,02 до 1 мг F). Данные экспериментальных исследований свидетельствуют о 60 % редукции прироста кариеса у детей, носивших мембраны в течение года.

Фторсиликатные внутриротовые средства — пилюли из фторированного стекла диаметром 4 мм, которые фиксируются на щечной поверхности постоянных моляров верхней челюсти при помощи композита. Содержание фторида в них составляет 13–21 %, повышение уровня фторида в ротовой жидкости отмечается в период от нескольких месяцев до 2 лет. Двухлетние клинические исследования показали снижение прироста кариеса зубов на 67 %, поверхностей — на 76 %, окклюзионных поражений — на 55 %.

Фторированные предметы гигиены (флоссы, зубочистки). Большую долю КПУП у детей и молодых людей, использующих фторированные зубные пасты, составляют очаги на окклюзионной и проксимальных поверхностях жевательных зубов. Поэтому для контроля кариеса в этих зонах риска необходимо плановое домашнее и профессиональное использование интердентальных фторированных средств гигиены.

Отмечено, что деревянные зубочистки быстро поглощают и выделяют фторид, т. к. дерево сохраняет кристаллы фторида натрия как на поверхности, так и в порах. Так как при контакте со слюной кристаллы фторида натрия растворяются, для повышения выделения фторида зубочистки должны предварительно в течение несколько секунд смачиваться слюной. Например, после 2 мин использования зубочистки высвобождение фторида в 10 раз выше, чем после использования в течение 1 мин. Установлено, что за 2 мин из фторированной зубочистки в полости рта выделяется 0,15 мг F.

Но фторированные деревянные зубочистки треугольной формы предпочтительны для чистки проксимальных поверхностей жевательных

зубов у взрослых, с открытыми амбразами и нежелательны для использования детьми и молодыми людьми со здоровой десной. Этой категории пациентов для очистки проксимальных поверхностей моляров и премоляров лучше использовать фторированные зубные ленты и нити или зубные ленты в комбинации с фторированной зубной пастой, что обеспечивает добавочную очистку и фторирование проксимальных поверхностей. Полезно вносить в межзубные промежутки среднеабразивные фторсодержащие пасты при помощи зубной щетки, пальца, аппликатора или шприца (последнее — в ходе профессиональной гигиены полости рта).

Фторэмиттирующие реставрационные материалы. Ассортимент реставрационных материалов, силантов, цемента, которые содержат фторид и действуют как медленно высвобождающие фторидносители, непрерывно расширяется.

Силикатные материалы и СИЦ содержат 15–20 % фторида, что объясняет высокую концентрацию фтора и низкий уровень вторичного кариеса в зубных тканях, прилежащим к реставрации. Уникальность СИЦ состоит в их способности не только длительно выделять ионы фтора в слюну, но и реаккумулировать их из оральной среды, обогащенной фторидами вследствие применения фторсодержащих паст, растворов, лаков и т. д., а затем опять высвободить его. Спустя год после нанесения СИЦ на временные зубы нестимулированная слюна содержала в 6 раз больше фторида, чем до размещения СИЦ. Отмечено, что зубная бляшка, сформированная на пломбе из СИЦ, содержит больше фторида и меньше *Str. mutans*, чем бляшка на композитной реставрации.

Указанное преимущество СИЦ сегодня стремятся использовать, добавляя фторид в различные пломбировочные материалы (композиционные, амальгаму). Фторсодержащие композиты показали себя достаточно эффективными в предупреждении рецидивного кариеса. Использование фторированной амальгамы обеспечивает 43 % редукции вторичного кариеса. Созданные на основе СИЦ гибридные материалы сохранили способность традиционных СИЦ высвободить фтор, лишь отчасти менее длительно и в меньших количествах. Из других стоматологических материалов следует отметить клей для фиксации брекетов, в состав которого входят соединения фтора, что предупреждает деминерализацию эмали.

Жевательные резинки и драже. В эксперименте показано, что фторированные жевательные резинки снижают количество и скорость формирования зубной бляшки, уровень стрептококков в зубной бляшке, нейтрализуют pH, стимулируют скорость слюноотделения. Жевательные резинки в полости рта обеспечивают относительно долгое присутствие добавок фторида в ротовой жидкости (50 % фторида высвобождается из жевательной резинки в первые 5 мин жевания, 80 % — в течение 20 мин) и после ее проглатывания, благодаря чему повышенная концентрация фто-

рида в слюне сохраняется в течение часа после жевания. Фторированные жевательные резинки оказывают выраженный ингибирующий эффект на деминерализацию и являются эффективным средством для реминерализации начальных кариозных поражений эмали и кариеса корня, не уступая медленно высвобождающим носителям фтора (34,5 и 36 % редукции прироста кариеса соответственно). Жевательные резинки с фторидами могут быть рекомендованы к жеванию 15 мин сразу после еды пациентам с очень высоким риском кариеса, гипосаливацией, большой скоростью формирования зубной бляшки, высоким содержанием стрептококков. Важно помнить, что фторсодержащие жевательные резинки, по сути, являются системными носителями фторида, поэтому ограничение их применения обусловлено опасностью передозировки фторида (содержание фторида в одной подушечке составляет 0,25 мг).

Близкими по механизму влияния на полость рта являются *жевательные драже*. Они не содержат сахара, оказывают преимущественно дезодорирующее и стимулирующее действие, содержат фторид натрия в менее опасных количествах.

Искусственная слюна. Для облегчения проблем сухого рта предлагают различные варианты искусственной слюны — гели или аэрозоли (спреи). Так как пациенты с ксеростомией наиболее восприимчивы к кариесу, все препараты, воссоздающие слюну, должны содержать фторид в концентрации 0,1–0,5 %. Частота применения составляет 20–30 раз в день. Из-за очень низкой скорости слюноотделения клиренс фторидов у таких пациентов значительно пролонгируется.

ПРИМЕНЕНИЕ КАЛЬЦИЙ- И ФОСФАТСОДЕРЖАЩИХ ОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ/ПРОДУКТОВ

Растворы, содержащие кальций и фосфаты традиционно рекомендовали использовать для *аппликаций* (технику см. выше). Применение 10%-ного раствора глюконата кальция или 5%-ного раствора хлорида кальция (на курс — 3 ежедневные 20-минутные аппликации, курс повторяют 2–3 раза в год) обеспечивает 30 % редукцию прироста кариеса. Систематические полоскания или аппликации раствора ремодента (1–2 раза в неделю в течение 10 месяцев в году) предотвращают до 50 % прироста кариеса.

Пасты и пенки для чистки зубов. В состав бесфторидных зубных паст (гелей, пенок, кремов), предназначенных для чистки зубов и профилактики кариеса, вводят относительно растворимые препараты кальция («жидкий кальций») — чаще всего глицерофосфат кальция¹. Более сложный состав имеют пасты на основе ремодента и кальциса. Доля кальция в пастах обычно составляет 0,10–0,15 %. Такие пасты могут быть рекомен-

¹ В последние годы говорят и о возможных реминерализующих эффектах соединений кальция, вводимых в пасты в качестве абразивов, в частности, мела.

дованы пациентам любого возраста для ежедневной двукратной чистки зубов¹.

Пасты, муссы, гели для реминерализации тканей зуба. В настоящее время на стоматологическом рынке² доступны пасты (муссы, гели) с глицерофосфатом кальция, АСР, СРР-АСР. Эти препараты включают в индивидуальные протоколы первичной профилактики при высоком риске кариеса (в частности, для лиц, проходящих ортодонтическое лечение, для пациентов с гипосаливацией), а также применяются для реминерализации эмали при патологии твердых тканей зубов (кариеса эмали, гиперестезии, эрозий и т. д.) после курса отбеливания зубов и профессиональной гигиены полости рта.

Препараты могут быть использованы как в офисной, так и в домашней профилактике, в индивидуальных капках и в технике простой аппликации.

В условиях стоматологического кабинета при использовании одно- или двучелюстной каппы аппликация продолжается не менее 3 мин. После извлечения каппы пациента просят распределить языком остатки пасты (геля) по поверхностям зубов и мягким тканям полости рта, постараться не сглатывать и не выплевывать слюну как можно дольше (1–2 мин), после чего выплюнуть остатки препарата и воздерживаться от ополаскивания рта, питья и приема пищи в течение получаса. При выполнении процедуры без каппы зубы очищают ватным тампоном от слюны (высушивание поверхности не требуется), наносят пасту на доступные поверхности при помощи ватного тампона или пальцем, в межзубные промежутки — флоссом, ершиком или щеткой соответствующего дизайна. Аппликация продолжается как минимум 3 мин; завершение процедуры такое же, как и в случае применения каппы.

В рамках домашней профилактики эти препараты используют после чистки зубов утром или, что эффективнее, перед ночным сном. Для аппликации на каждый зубной ряд расходуют «щарик» пасты (геля) размером с крупную горошину. Препарат наносят на зубы сухим чистым пальцем или ватным тампоном, для обработки труднодоступных мест используют нити, смазанные препаратом, или другие средства межзубной гигиены.

Препараты используют курсами; продолжительность курса и частоту его повторений определяет стоматолог в соответствии с уровнем риска или выраженности патологии. Курс реминерализующей терапии составляет обычно 10–15 дней, повторения назначают на регулярной основе и/или в связи с эпизодами усугубления риска.

¹ Са-Р-содержащие пасты нередко продвигаются на рынке как безопасные для детей при проглатывании (по контрасту с фторсодержащими), однако не следует забывать о том, что зубные пасты имеют сложный состав и не являются пищевыми продуктами.

² Эти препараты позиционируются как профессиональные и поэтому не распространяются через общую торговую сеть и аптеки.

Жевательные резинки являются удобными и безопасными носителями кальция и фосфатов, которые при рациональном применении (после еды) обеспечивают более своевременное поступление этих ионов в ротовую жидкость и зубные отложения. Показано, что повышенный уровень ионизированного кальция сохраняется в полости рта в течение 5–20 мин после жевания, и это позволяет снизить уровень деминерализации эмали, подвергнутой углеводной нагрузке, на 30–45 %.

ПРИМЕНЕНИЕ КАЛЬЦИЙ-, ФОСФАТ- И ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ОРАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ/ПРОДУКТОВ

Применение растворов. Разработано несколько методик применения 10%-ного раствора глюконата кальция в сочетании с препаратами фторидов:

1) аппликация 10%-ного раствора глюконата кальция (15 мин) + аппликация 2%-ного раствора фторида натрия (по Е. В. Боровскому и П. А. Леусу);

2) аппликация 2%-ного раствора фторида натрия (3–5 мин) + аппликация глюконата кальция (по В. Г. Сунцову);

3) аппликация 10%-ного раствора глюконата кальция (2–4 мин) + полоскание 0,2%-ным раствором фторида натрия или аппликация фторлака (по Т. Ф. Виноградовой).

Систематическое проведение описанных методик 3–4 раза в год позволяет снизить прирост кариеса на 30–40 %. Эффективность применения препаратов кальция и фосфатов повышается при их внедрении в эмаль при помощи электрофореза.

Пасты и муссы для реминерализации тканей зуба. Пасты на основе СРР-АСР¹ содержат 900 ppm F, и это требует определенной осторожности в применении препарата: в отличие от препаратов с СРР-АСР, пасты с АСР¹ рекомендованы пациентам старше 6 лет, аппликации после вечерней чистки зубов — пациентам старше 12 лет; в остальном правила использования препаратов совпадают.

Гели. Для ингибирования деминерализации и поддержки реминерализации предложен нейтральный гель, содержащий 1,23 %F и АСР². Разработчики утверждают, что, благодаря наличию АСР, этот гель имеет такую же эффективность, измеряемую по включению фторида в эмаль, как и классический подкисленный АРФ-гель, но, в отличие от него, не вреден для композитных реставраций и керамики. Показания к применению и правила использования Са-Р-Ф-лака не отличаются от таковых для фторсодержащих гелей.

¹ GC MI Paste Plus.

² Enamel Pro® Gel 1,23 %.

Лаки. Разработан лак, содержащий 5%-ный фторид натрия и АСР¹. Исследования показывают, что добавление аморфного фосфата кальция обеспечивает интенсивное включение фторапатита в ткани зуба (эмаль и дентин) в 4 раза более интенсивное, чем при использовании лака с равным содержанием фторида. Препарат рекомендован для реминерализации тканей зубов при кариесе и гиперчувствительности; рекомендовано проведение курса из 2–3 аппликаций лака с интервалом в несколько дней.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МИНЕРАЛИЗУЮЩИХ ОРАЛЬНЫХ ПРОДУКТОВ В ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРОГРАММАХ

Кариес — заболевание инфекционной природы, возникающее вследствие разрушительного действия продуктов ферментации углеводов оральной среды специфическими ацидогенными и ацидофильными микроорганизмами, образующими биопленку на поверхности зуба. Возникновение и развитие кариозного поражения твердых тканей зубов происходит под влиянием множества факторов — внешних и внутренних. Поскольку бихевиоральный, механический и химиотерапевтический контроль экологии дентальной биопленки на практике редко достигает уровня, достаточно эффективного для сохранения здоровья, приходится воздействовать на ситуацию риска, с другой стороны — удерживать/восстанавливать минеральный баланс, в том числе при помощи средств, содержащих фториды, кальций и фосфаты. Врач должен понимать, что минерализующие препараты и продукты отнюдь не являются ни этиотропными средствами профилактики, ни панацеей от кариеса, но служат лишь элементом в системе борьбы с кариесом, угрожающим набрать (или уже набравшим) клиническую силу. Поэтому идеальный план профилактических мероприятий должен учитывать всю доступную информацию о факторах риска и факторах защиты, определяющих прогноз для объекта профилактики (поверхности зуба, пациента, группы, популяции) и носить комплексный характер, предполагающий контроль над микрофлорой, диетой, гигиеной, саливацией и, наконец, де/реминерализацией.

В ситуациях, когда риск высок, а шансы на полноценное выполнение всего профилактического комплекса невелики, акценты вынужденно смещаются на наиболее дешевые, простые, не требующие усилий для выбора и применения (системная фторпрофилактика) и/или уже внедренные в менталитет (фторсодержащие зубные пасты) элементы комплекса, поэтому эти элементы и лежат в основе большинства современных коммунальных программ в развивающихся странах. При этом рассчитывать на полный контроль над кариесом, разумеется, не приходится (см. выше о проблеме скрытого кариеса).

¹ Enamel Pro Varnish 5% NaF Fluoride Varnish.

В развитых странах привитая за полстолетия культура гигиены полости рта и рационального питания сдерживает риск кариеса, системных фторидов и фторсодержащих паст, как правило, этого оказывается достаточно для сохранения здоровья зубов большинства детей и подростков; для отдельных лиц и групп населения с высоким риском требуется полный комплекс противокариозных мероприятий. В групповых и индивидуальных программах профилактики и менеджмента кариеса фториды, кальций и фосфаты применяют в более специальном, рискориентированном режиме: в высококонцентрированных препаратах (ополаскиватели, гели, лаки), с заданной периодичностью или курсами (раз в неделю, раз в полгода, в течение 10 дней в каждом месяце), для избранных поверхностей зубов (например, лак для проксимальных поверхностей) и даже для отдельных участков поверхности зуба (СИЦ для ямок и фиссур) и при каждой встрече с пациентом и/или его семьей вновь и вновь прилагают усилия, направленные на повышение мотивации к всестороннему домашнему контролю над кариесом зубов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Боровский, Е. В.* Кариез зубов / Е. В. Боровский, П. А. Леус. М. : Медицина, 1979. 220 с.
2. *Боровский, Е. В.* Биология полости рта / Е. В. Боровский, В. К. Леонтьев. М. : Медкнига ; Новгород : НГМА, 2001. 250 с.
3. *Стоматологическая профилактика у детей* : рук. для студентов и врачей / В. Г. Сунцов [и др.]. М. : Медкнига ; Новгород : НГМА, 2001. С. 118–126.
4. *Amjad, Z.* Effect of fluoride on the growth of hydroxyapatite and human dental enamel / Z. Amjad, G. H. Nancollas // *Caries Res.* 1979. Vol. 13. P. 250–258.
5. *An intra-oral model used for studies of fluoride-incorporation in enamel* / T. Koulourides [et al.] // *J. Oral Pathol.* 1974. Vol. 3. P. 185–195.
6. *Anderson, P.* Scanning microradiographic studies of rates of in vitro demineralization in human and bovine dental enamel / P. Anderson, M. Levinkind, J. C. Elliot // *Arch. Oral Biol.* 1998. Vol. 43. P. 649–656.
7. *Anticariogenicity of calcium phosphate complexes of tryptic casein phosphopeptides in the rat* / E. C. Reynolds [et al.] // *J. Dent. Res.* 1995. Vol. 74. P. 1272–1279.
8. *Arends, J.* In vivo remineralization of human enamel / J. Arends, T. B. Gelhard // *Demineralization and remineralization of teeth* / ed. S. A. Leach, W. M. Edgar. Oxford : IRL Press, 1983. P. 3–16.
9. *Arends, J.* The nature of early caries lesions in enamel / J. Arends, J. Christoffersen // *J. Dent. Res.* 1986. Vol. 65. № 1. P. 2–11.
10. *Arendt, J.* Effect of various fluorides on enamel structure and chemistry / J. Arendt, D. G. A. Nelson, A. G. Dijkman // *Cariology today* / ed. B. Guggenheim. Basel : Karger, 1984. P. 245–258.
11. *Axelsson, P.* Preventive Materials, Methods and Programs / P. Axelsson. Washington, 2004. Vol. 4. 656 p.
12. *Backer Dirks, O.* Post-eruptive changes in dental enamel / O. Backer Dirks // *J. Dent. Res.* 1966. Vol. 45. № 3. P. 503–511.
13. *Bjarnason, S.* Effect of different fluoride levels in dentifrice on development of approximal caries / S. Bjarnason, S. Y. Finnbogason // *Caries Res.* 1991. Vol. 25. P. 207–212.
14. *Bjorndal, L.* A computerized analysis of the relation between the occlusal enamel caries lesion and the dematerialized dentine / L. Bjorndal, T. Darvann, A. Lussi // *Eur. J. Oral Sci.* 1999. Vol. 107. P. 176–182.
15. *Bjorndal, L.* Remineralization of artificial enamel lesions in vitro / L. Bjorndal, J. Arendt // *Caries Res.* 1977. Vol. 11. P. 277–286.
16. *Effect of carbonate and fluoride on the dissolution behavior of synthetic apatites* / D. G. A. Nelson [et al.] // *Caries Res.* 1983. Vol. 17. P. 200–211.
17. *Tanabe, T.* Effect of fluoride in the apatitic lattice on adsorption of enamel proteins onto calcium apatites / T. Tanabe // *J. Dent. Res.* 1988. Vol. 67. P. 536–542.
18. *Ekstrand, J.* Fluoride in the oral environment / J. Ekstrand, A. Oliveby // *Acta Odontol. Scand.* 1999. Vol. 57. P. 330–333.
19. *Enamel subsurface lesion remineralization with casein phosphopeptide stabilised solutions of calcium, phosphate and fluoride* / N. J. Cochrane [et al.] // *Caries Res.* 2008. Vol. 42. P. 88–97.
20. *Featherstone, J. D.* Prevention and reversal of dental caries : Role of low level fluoride / J. D. Featherstone // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 1999. Vol. 27. P. 31–40.
21. *Featherstone, J. D.* The caries balance : the basis for caries management by risk assessment / J. D. Featherstone // *Oral Health Prev. Dent.* 2004. Vol. 2. Suppl. 1. P. 259–264.

22. *Friberger, P.* The effect of pH upon fluoride uptake in intact enamel / P. Friberger // *Scand. J. Dent. Res.* 1975. Vol. 83. P. 339–344.
23. *García-Godoy, F.* Maintaining the integrity of the enamel surface : the role of dental biofilm, saliva and preventive agents in enamel demineralization and remineralization / F. García-Godoy, M. J. Hicks // *J. Am. Dent. Assoc.* 2008. Vol. 139. P. 5–34.
24. *Groeneveld, A.* Over het werkingsmechanisme van fluoride in carieuze glazuur / A. Groeneveld // *Ned Tandartsenbl.* 1976. Vol. 31. P. 299–304.
25. *Hicks J.* Role of remineralizing fluid *in vitro* enamel caries formation and progression / J. Hicks, C. Flaitz // *Quintessence Int.* 2007. Vol. 38. № 4. P. 313–319.
26. *Hicks, J.* Biological factors in dental caries enamel structure and the caries process in the dynamic process of demineralization and remineralization (part 2) / J. Hicks, F. Garcia-Godoy, C. Flaitz / *J. Clin. Pediatr. Dent.* 2004. Vol. 28. № 2. P. 119–124.
27. *Kidd, E. A.* What constitutes dental caries? Histopathology of carious enamel and dentin related to the action of cariogenic biofilms / E. A. Kidd, O. Fejerskov // *J. Dent. Res.* 2004. Vol. 83. Spec. No. P. 35–38.
28. *Koulourides, T.* Rahardening of softened enamel surfaces on human teeth by solutions of calcium phosphate / T. Koulourides, H. Cueto, W. Pigman // *Nature.* 1961. Vol. 189. P. 226–228.
29. *Koulourides, T.* Remineralization of dental enamel by saliva *in vitro* / T. Koulourides, F. Feaging, W. Pigman // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1965. Vol. 131. P. 751–757.
30. *Larsen, M. J.* Surface etching and subsurface demineralization of dental enamel induced by a strong acid / M. J. Larsen, O. Fejerskov // *Scand. J. Dent. Res.* 1977. Vol. 85. P. 320–326.
31. *Larsen, M. J.* The influence of saliva on the formation of calcium fluoride-like material on human dental enamel / M. J. Larsen, A. Richards // *Caries Res.* 2001. Vol. 35. № 1. P. 57–60.
32. *Leach, S. A.* Demineralization and remineralization of teeth / S. A. Leach, W. M. Edgar. Oxford : IRL Press, 1983. P. 185–205.
33. *Manly, R. S.* Solution rate of tooth enamel in an acetate buffer / R. S. Manly, D. P. Harrington // *J. Dent. Res.* 1959. Vol. 38. P. 910–919.
34. *Margolis, H. C.* Effect of low levels of fluoride in solution on enamel demineralization *in vitro* / H. C. Margolis, E. C. Moreno, B. J. Murphy // *J. Dent. Res.* 1986. Vol. 65. P. 23–29.
35. *Margolis, H. S.* Physiochemical perspectives on the cariostatic mechanisms of systemic and topical fluorides / H. S. Margolis, E. C. Moreno // *J. Dent. Res.* 1990. Vol. 69. Spec. Iss. P. 606–613.
36. *Nakashima, S.* Effect of a test dentifrice containing nano-sized calcium carbonate on remineralization of enamel lesions *in vitro* / S. Nakashima, M. Yoshie, H. Sano // *J. Oral Sci.* 2009. Vol. 51. № 1. P. 69–75.
37. *Ogaard, B.* Effects of fluoride on caries development and progression *in vivo* / B. Ogaard // *J. Dent. Res.* 1990. Vol. 69. Spec. No. P. 813–819.
38. *Remineralization* of natural and artificial lesions in human dental enamel *in vitro* / L. M. Silverstone [et al.] // *Caries Res.* 1981. Vol. 15. P. 138–157.
39. *Rolla, G.* Critical evaluation of the composition and use of topical fluorides, with emphasis on the role of calcium fluoride in caries inhibition / G. Rolla, E. Saxegaard // *J. Dent. Res.* 1990. Vol. 69. Spec. No. P. 780–785.
40. *Rosin-Grget, K.* Current concept on the anticaries fluoride mechanism of the action / K. Rosin-Grget, I. Lincir // *Coll. Antropol.* 2001. Vol. 25. № 2. P. 703–712.

41. *Sonju Clasen, A. B.* Experimental intraoral caries models in fluoride research / A. B. Sonju Clasen, B. Ogaard // *Acta Odontol. Scand.* 1999. Vol. 57. P. 334–341.
42. *Speirs, R. L.* Solution rate of hydroxyapatite in acetate buffer containing low concentrations of foreign ions / R. L. Speirs, M. Spinelli, F. Brudevold // *J. Dent. Res.* 1963. Vol. 42. P. 811–820.
43. *Spinelli, M.* Mechanism of fluoride uptake by hydroxyapatite / M. Spinelli, F. Brudevold, E. C. Moreno // *Arch. Oral Biol.* 1971. Vol. 16. P. 187–203.
44. *Tanaka, M.* Release of mineral ions in dental plaque following acid production / M. Tanaka, H. C. Margolis // *Arch. Oral Biol.* 1999. Vol. 44. P. 253–258.
45. *Ten Cate, J. M.* Review on fluoride, with special emphasis on calcium fluoride mechanisms in caries prevention / J. M. ten Cate // *Eur. J. Oral Sci.* 1997. Vol. 105. № 5. P. 461–465.
46. *Ten Cate, J. M.* Current concepts on the theories of the mechanism of action of fluoride / J. M. ten Cate // *Acta Odontol. Scand.* 1999. Vol. 57. P. 325–329.
47. *Ten Cate, J. M.* Influence of Fluoride in Solution on Tooth Demineralization. I. Chemical Data / J. M. ten Cate, P. P. E. Duysters // *Caries Res.* 1983. Vol. 17. P. 193–199.
48. *Ten Cate, J. M.* Influence of fluoride in solution on tooth demineralization. II Microradiographic data / J. M. ten Cate, P. E. Duijsters // *Caries Res.* 1983. Vol. 17. P. 513–519.
49. *Ten Cate, J. M.* Inhibition of dentin demineralization by fluoride in vitro / J. M. ten Cate, J. J. M. Damen, M. J. Buijs // *Caries Res.* 1998. Vol. 32. P. 141–147.
50. *Ten Cate, J. M.* Mechanistic aspects of the interactions between fluoride and dental enamel // J. M. ten Cate, J. D. Featherstone / *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 1991. Vol. 2. № 3. P. 283–296.
51. *Ten Cate, J. M.* The relative efficacy of fluoride toothpastes assessed with pH cycling / J. M. ten Cate, R. A. Exterkate, M. J. Buijs // *Caries Res.* 2006. Vol. 40. № 2. P. 136–141.
52. *The chemistry of enamel caries* / C. Robinson [et al.] // *Crit. Rev. Oral Biol. Med.* 2000. Vol. 11. P. 481–485.
53. *White, D. J.* Physical and chemical considerations of the role of firmly and loosely bound fluoride in caries prevention / D. J. White // *J. Dent. Res.* 1990. Vol. 69. Spec. No. P. 587–594.
54. *Yamazaki, H.* Effect of fluoride on artificial caries lesion progression and repair in human enamel : regulation of mineral deposition and dissolution under in vivo-like conditions / H. Yamazaki, A. Litman, H. C. Margolis // *Arch. Oral Biol.* 2007. Vol. 52. № 2. P. 110–120.
55. *Zhang, Y. P.* Enamel demineralization under driving forces found in dental plaque fluid / Y. P. Zhang, R. L. Kent, H. C. Margolis // *Eur. J. Oral Sci.* 2000. Vol. 108. P. 207–213.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
Теоретическое обоснование применения фторида, кальция и фосфатов для профилактики кариеса зубов	4
Строение эмали	4
Химия апатитов	4
Кариес зубов в контексте применения фтор-, кальций- и фосфатсодержащих средств	12
Фторид и кариес зубов	14
Кальций и фосфаты в защите от кариеса зубов	37
Кальций, фосфаты и фториды в реминерализации эмали	45
Практика минерализующей профилактики кариеса зубов	47
Применение фторсодержащих оральных препаратов/продуктов	47
Применение кальций- и фосфатсодержащих оральных препаратов/продуктов	60
Применение кальций-, фосфат- и фторсодержащих оральных препаратов/продуктов	62
Использование минерализующих оральных продуктов в профилактических программах	63
Литература	65