

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.71-007.234+616.716.87]-085

Мащенко Е.А.¹, Хесин Р.А.², Маличенко С.Б.¹, Козлова М.В.²

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ АНТИРЕЗОРБТИВНОЙ ТЕРАПИИ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ У ПАЦИЕНТОК С ДЕФЕКТОМ ЗУБНЫХ РЯДОВ И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

¹ Институт инновационно-образовательных программ в здравоохранении Российского университета дружбы народов, 109388, г. Москва, Россия; ² ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», 127473, г. Москва, Россия

Вопрос взаимосвязи системных нарушений костного ремоделирования и состояния костной ткани альвеолярного отростка, а также необходимости комплексной антирезорбтивной терапии, влияющей на эффективность хирургической реабилитации у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (ПМОП) и дефектом зубного ряда, требует дальнейшего уточнения и остается предметом активной дискуссии ученых и клиницистов. В исследовании продемонстрировано, что у пациенток с ПМОП и атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти в области адентии отмечается достоверное превышение показателей метаболизма костной ткани (уровня ФНО α на 184%, ИЛ-1 на 224%, ИЛ-6 на 85%, карбокситерминального телопептида (СТх) на 156%, остеокальцина – на 32,9%, ПТГ на 55%) на фоне пониженного уровня 25(OH) D (на 25,8%) при сравнении с пациентками репродуктивного возраста без остеопороза. Эти данные коррелируют с достоверным повышением показателей остеосинтеза (уровнем параметра объема остеоида на 17,6%, параметра общей резорбтивной поверхности на 51,5%) и снижением показателей качества кости (уровня параметра общего объема трабекул на 60%, параметра средней ширины трабекулы на 40%) при гистологическом исследовании биоптата отростка из области адентии. При этом у пациенток с ПМОП, имеющих сопутствующую сочетанную соматическую патологию, уровень ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и СТх был достоверно выше, чем у пациенток данной группы без коморбидности.

Назначение комплексной антирезорбтивной терапии на всех этапах хирургической реабилитации (открытый синус-лифтинг, денальная имплантация) пациенток с атрофией верхней челюсти в области адентии и ПМОП в течение года до и после проведения синус-лифтинга достоверно повышало эффективность денальной имплантации. Добавление нестероидных противовоспалительных препаратов (аркоксиа, 60 мг в сутки) в течение 2 мес до денальной имплантации и в течение 1 мес после комплексной антирезорбтивной терапии у пациенток с ПМОП и сопутствующей эстрогениндуцированной патологией так же достоверно повышало эффективность денальной имплантации в сравнении с данными показателями у пациенток, не получающих комплексной терапии.

Ключевые слова: остеопороз; денальная имплантация; атрофия альвеолярного отростка.

Для цитирования: Мащенко Е.А., Хесин Р.А., Маличенко С.Б., Козлова М.В.

Эффективность комплексной антирезорбтивной терапии на разных этапах хирургической реабилитации у пациенток с дефектом зубных рядов и постменопаузальным остеопорозом. *Медико-социальная экспертиза и реабилитация.* 2016; 19 (2): 71–79. DOI: 10.18821/1560-9537-2016-19-2-71-79

Для корреспонденции: Мащенко Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент кафедры гериатрии и организации геронтологической помощи Института инновационно-образовательных программ в здравоохранении Российского университета дружбы народов, 109388, г. Москва, ул. Шоссейная, д. 43, E-mail: ele-mashchenko@yandex.ru.

Mashchenko E.A.¹, Khesin R.A.², Malichenko S.B.¹, Kozlova M.V.²

EFFICACY OF THE COMPREHENSIVE ANTIRESORPTIVE THERAPY AT DIFFERENT STAGES OF SURGICAL REHABILITATION IN DENTITION DEFECTS IN FEMALE PATIENTS WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

¹ Institute of Innovative Educational Programs in Healthcare of the Peoples Friendship University of Russia, Moscow, 109388, Russian Federation; ² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473, Russian Federation

Question of the interrelationship of systemic disorders of bone remodeling and the condition of the bone tissue of the alveolar bone, as well as the efficiency of comprehensive antiresorptive therapy at different stages of surgical rehabilitation in dentition defects in female patients with postmenopausal osteoporosis (PMOP) requires further clarification and remains a subject of active discussion of scientists and clinicians. In the study there was demonstrated that in PMOP female patients with atrophy of the alveolar process of the maxilla in edentulous area there is noted was a significant excess in indices of bone turnover (TNF-alpha level – by 184%, IL-1 – 224%, IL-6 – 85%, CTx – 156% osteocalcin – 32.9%, PTH – 55%) against the background of the reduced level of a D(OH)25 (by 25.8%) in comparison with patients of reproductive age without osteoporosis. These data correlate with a significant increase in indices of osteosynthesis (index level of the osteoid volume – by 17.6%, index of total resorptive surface by – 51.5%) and a decrease in bone quality indices (index level of the total volume of trabeculae – by 60%, index of average width of trabeculae – by 40 %) according to results of the histological examination of bioplate of the process from the edentulous area. At that in PMOP patients with concomitant accompanying somatic pathology the level of TNF- α , IL-1, IL-6 and CTx was significantly higher than in patients of this the group without comorbidity. Appointment of the comprehensive antiresorptive therapy at all stages of surgical rehabilitation (open sinus lifting, dental implantation) in PMOP patients with atrophy of the maxilla in edentulous area during the year before and after sinus lifting significantly increased the efficiency of the dental implant. Supplementation of NSAIDs (Arcoxia 60 mg per day) for 2 months prior to dental implantation and within 1 month after a comprehensive antiresorptive therapy in PMOP patients with concomitant estrogen-induced pathology also significantly increases the efficiency of the dental implant in comparison with given indices in patients which received no combined therapy.

Key words: *osteoporosis; dental implantation; atrophy of the alveolar process.*

For citation: Mashchenko E.A., Khesin R.A., Malichenko S.B., Kozlova M.V. Efficacy of the comprehensive antiresorptive therapy at different stages of surgical rehabilitation in dentition defects in female patients with postmenopausal osteoporosis. *Mediko-sotsyal'naya ekspertiza i reabilitatsiya (Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation, Russian Journal)*. 2016; 19(2): 71–79. (In Russ.). DOI: 10.18821/1560-9537-2016-19-2-71-79

For correspondence: *Mashchenko E.A.*, MD, PhD, Assistant Professor of the Department of Clinical and Social Geriatrics, Moscow, 109388, Russian Federation, E-mail: ele-mashchenko@yandex.ru

Information about author: Mashchenko E.A., <http://orcid.org/0000-0002-8145-6565>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 28 April 2016

Accepted 05 May 2016

Проявившееся в последние два десятилетия повышение в мировой популяции абсолютной численности и доли лиц пожилого и старческого возраста, особенно женщин, привело к росту ассоциированных с возрастом заболеваний, среди которых остеопороз (ОП) занимает приоритетное место ввиду высокой распространенности, инвалидизации и смертности от его осложнений [1]. Данные Европейского аудита показали, что каждая 2-я женщина старше 50 лет будет иметь в своей последующей жизни ОП, у каждой 2-й женщины в этом возрасте выявляется остеопения, о которой пациентка не знает [2]. Постменопаузальный ОП (ПМОП) относится к числу наиболее значимых последствий климактерия, существенно снижающих качество жизни и повышающих расходы здравоохранения. Помимо остеопротективного эффекта эстрогены положительно воздействуют на липидный спектр, систему гемостаза и компоненты сосудистой стенки, а также обладают свойствами антиоксидантов, антагонистов кальция, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и α_2 -адренергических блокаторов. Именно этими свойствами женских половых гормонов можно объяснить развитие в постменопаузе при их недостатке атеросклероза, ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), цереброваскулярных заболеваний, а также дегенеративных заболеваний позвоночника, суставов, урогенитального синдрома, хронических воспалительных заболеваний.

Влияние гипозэстрогении на костный обмен и ремоделирование костной ткани осуществляется в основном за счет активации процессов резорбции и вторичного ускорения ее образования. Развивающийся в постменопаузе гиповитаминоз D ассоциируется с клиническими признаками вторичного гиперпаратиреоза и увеличением уровня маркеров, отражающих ускорение метаболизма костной ткани. Кроме половых стероидов, в обновлении костной ткани и минеральном обмене участвуют некоторые системные гормоны, местные факторы, продуцируемые самими костными клетками, – прогестерон (ПГ), интерлейкин (ИЛ), другие паракринные факторы, инсулиноподобный фактор роста (ИФР 1, 2). В настоящее время исследователями и клиницистами активно обсуждается роль цитокинов не только в инициации воспалительного процесса, но и в регуляции функциональной активности остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК), что связано со способностью ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6 усиливать экспрессию сосудистой молекулы адгезии-1 на ОБ, приводящей к усилению аккумуляции предшественников ОК в зоне формирования костной ткани [3]. В настоящее время признана роль паратиреоидного гормона (ПТГ), витамина D, эстрогенов, местных паракринных факторов, провоспалительных цитокинов, как общих медиаторов патологии костной и сердечно-сосудистой систем, участвующих в развитии ИБС, АГ, эндотелиальной дисфункции и кальцификации сосудов.

Результаты ряда исследований показали взаимосвязь системных потерь костной ткани в постменопаузе и каче-

ственных изменений в челюстных костях, которые проявляются атрофией альвеолярного отростка, нарушениями процессов костного ремоделирования, выявленных при исследовании биопсийного материала альвеолярного отростка [4, 5]. В некоторых исследованиях показано, что дефицит эстрогенов нарушает механизмы ремоделирования и отрицательно влияет на процессы остеоинтеграции при дентальной имплантации. В этой связи восстановление жевательной эффективности у данной категории пациентов с помощью дентальной имплантации не всегда возможно и определяет необходимость дальнейшего изучения возможностей хирургического лечения. У пациенток с ПМОП при хирургической стоматологической реабилитации часто происходит отторжение биокомпозиционного материала, что связано с метаболическими и микроциркуляторными изменениями в зоне хирургического вмешательства и атрофией челюсти в области адентии, которая может быть противопоказанием к проведению реконструктивных операций [6].

Учитывая увеличивающуюся в постменопаузе потребность в различных видах стоматологической помощи, в том числе в дентальной имплантации, вопрос взаимосвязи системных нарушений костного ремоделирования и состояния костной ткани альвеолярного отростка требует дальнейшего уточнения и остается предметом активной дискуссии ученых и клиницистов [7]. В утвержденных стандартах оказания медицинской помощи при хирургической реабилитации (дентальной имплантации) (2013) отсутствует указание на применения комплексной антирезорбтивной и противовоспалительной терапии. При этом в ряде исследований при оценке эффективности антирезорбтивной терапии у пациенток с ПМОП на разных этапах хирургической стоматологической помощи был выявлен высокий процент хороших и удовлетворительных исходов имплантации: стабильная фиксация имплантата и отсутствие воспалительных процессов, отсутствие или низкий процент осложнений в раннем постоперационном периоде [8, 9]. В других исследованиях показано, что исходы хирургического лечения пациенток с ПМОП и структурными изменениями альвеолярной ткани при стандартном ведении соответствовали популяционной норме [10].

Однако работ с комплексной оценкой дифференциально-диагностического и прогностического значения одновременной оценки состояния костного обмена и ремоделирования костной ткани у пациенток с ПМОП, сочетанным с соматической патологией и атрофией альвеолярного отростка челюстных костей, а также эффективности антирезорбтивной и противовоспалительной терапии на разных этапах хирургической реабилитации не проводилось. Уточнение данных вопросов требует систематизации знаний для определения тактики ведения данной категории пациенток, особенно при выборе индивидуального подхода к назначению комплексной фармакотерапии на разных этапах хирургической реабилитации.

Материал и методы

Нами было обследовано 80 женщин с ПМОП, имеющих концевые дефекты зубного ряда верхней челюсти в виде отсутствия 2–6 зубов, атрофию альвеолярного отростка верхней челюсти в области адентии, которые обратились в КДЦ МГМСУ им. А.И. Евдокимова с 2008 по 2013 г. для хирургического лечения (дентальной имплантации). Важным критерием, предъявляемым к пациенткам, являлось исключение заболеваний и состояний, приема лекарственных препаратов, влияющих на развитие ОП, согласно Классификации ОП по этиологическому принципу (ВОЗ, 1997), а также системных и местных факторов, влияющих на развитие атрофии челюсти; те факторы риска, которые исключить не удалось, были стандартизированы и внесены в критерии включения. Также в исследовании не участвовали пациентки с хроническими воспалительными заболеваниями. Группу контроля составили пациентки с сохраненной менструальной функцией, без системного ОП и сопутствующей соматической патологии, без атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти в области адентии ($n = 20$), которые обратились в КДЦ МГМСУ им. А.И. Евдокимова с 2008 по 2013 г. для хирургического лечения (дентальной имплантации) в связи с наличием концевых дефектов зубного ряда верхней челюсти в виде отсутствия 2–6 зубов.

Стоматологический статус определяли по общепринятой методике комплексной оценки состояния зубочелюстной системы (жалобы, личный, семейный, алергоанамнез, локальный статус, этиология дефекта зубного ряда и его длительность, характеристика восстановительного периода после удаления зубов).

Дефект альвеолярного отростка верхней челюсти оценивался с помощью конусно-лучевой компьютерной томографии (КЛКТ) с 3D-моделированием, которая выполнялась на стоматологическом конусно-объемном томографе Planmeca Promax 3D. Количественная оценка состояния костной ткани производилась с помощью рентгеновской абсорбционной двухэнергетической денситометрии (DEXA) на аппарате HOLOGIC в локализациях L_1-L_{IV} , Neck и Total hip. Состояние микроархитектоники и качества альвеолярного отростка верхней челюсти оценивалось с помощью гистоморфометрии биоптата альвеолярного отростка верхней челюсти размером до 0,5 мм, взятого интраоперационно из области адентии с последующей регистрацией цифровых значений. Состояния костного обмена определяли по уровню карбокситерминального телопептида (СТх) и остеокальцина крови методом электрохемилюминесцентного анализа с использованием наборов ELECSYS β -CrossLaps и ELECSYS N-MID Osteocalcin; минеральный обмен оценивался по уровню ПТГ, витамина D крови – методом иммуноферментного анализа с использованием наборов IDS, Великобритания, и DSL, США соответственно. В исследование не включались пациентки с уровнем 25(OH)D менее 15 нг/мл. Цитокиновый статус оценивался по уровням ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 крови, которые определялись методом твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов ООО «Цитокин» и ЗАО «Вектор-Бест».

Анализ сопутствующей патологии проводился с помощью разработанной анкеты в соответствии с МКБ-10 на основании жалоб, результатов обследования и заключений специалистов, отраженных в первичной документации.

В связи с поставленными задачами лечение пациенток основной группы было разделено на следующие этапы. За 6 мес до дентальной имплантации с целью увеличения объема костной ткани альвеолярного отростка в об-

ласти адентии всем пациенткам основной группы была проведена операция открытого синус-лифтинга. Перед этим они были разделены на 2 подгруппы. 1-ю подгруппу ($n = 40$) составили пациентки, имеющие ОП и сочетанную соматическую патологию (ИБС – 45% пациенток, атеросклероз сосудов нижних конечностей – 22,5%, дислипидемия – у 62,5%, гипертоническая болезнь – 75%, урогенитальный синдром с расстройствами мочеиспускания – 60%, артроз крупных суставов – 57,5%), 2-ю подгруппу ($n = 40$) – пациентки с ОП без сопутствующей соматической патологии.

Для оценки эффективности фармакотерапии пациентки 1-й и 2-й подгрупп были разделены на 2 группы: 1а группу ($n = 20$) составили пациентки с сочетанной соматической патологией, которые в течение двух лет получали комплексную антирезорбтивную терапию в виде бисфосфоната (фосамакс, 70 мг в неделю), активного метаболита витамина D (альфаД3-Тева, 1 мкг в сутки) и препарата кальция (кальций-сандоз форте, по 500 мг 1 или 2 раза в сутки в зависимости от питания из расчета потребления не менее 1200 мг кальция в сутки). Через 9 мес после начала антирезорбтивной терапии пациенткам 1а группы были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) (аркоксиа, 60 мг в сутки) в течение 3 мес до проведения открытого синус-лифтинга и 3 мес после оперативного вмешательства, в течение 2 мес до дентальной имплантации и в течение 1 мес после нее. Эффективность фармакотерапии оценивалась по показателям маркеров костного обмена, уровню ПТГ, витамина D, цитокинов и показателям минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в локализации L_1-L_{IV} , Neck и Total hip.

2а группу ($n = 20$) составили пациентки без сопутствующей патологии, получавшие в течение 2 лет антирезорбтивную терапию в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

Через год терапевтического лечения пациенткам обеих групп проведена санация полости рта, необходимая ортопедическая подготовка и повторное обследование. Эффективность фармакотерапии оценивалась по динамике показателей костно-минерального обмена, уровня цитокинов и МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, а также по данным гистоморфометрического исследования биоптата альвеолярного отростка верхней челюсти в области адентии.

Пациенткам 1б группы ($n = 20$) с сочетанной соматической патологией, 2б группы ($n = 20$) без сочетанной патологии и пациенткам группы контроля медикаментозное лечение не назначалось, после санации полости рта и необходимой ортопедической подготовки, согласно стандартам оказания стоматологической помощи, им была сразу предложена хирургическая коррекция дефекта зубного ряда.

Пациентки 1а и 1б групп были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), потреблению кальция, длительности менопаузы, сопутствующей патологии и терапии. Пациентки 2а ($n = 20$) и 2б ($n = 20$) групп также были сопоставимы по возрасту, ИМТ, потреблению кальция, длительности менопаузы.

На 1-м этапе хирургической реабилитации проводилась остеопластическая операция по увеличению объема костной ткани с помощью операции открытого синус-лифтинга с интраоперационной гистоморфометрией биоптата альвеолярного отростка верхней челюсти в области адентии. Оценка эффективности проведенного лечения проводилась на 10-е сутки и 6-й месяц после операции.

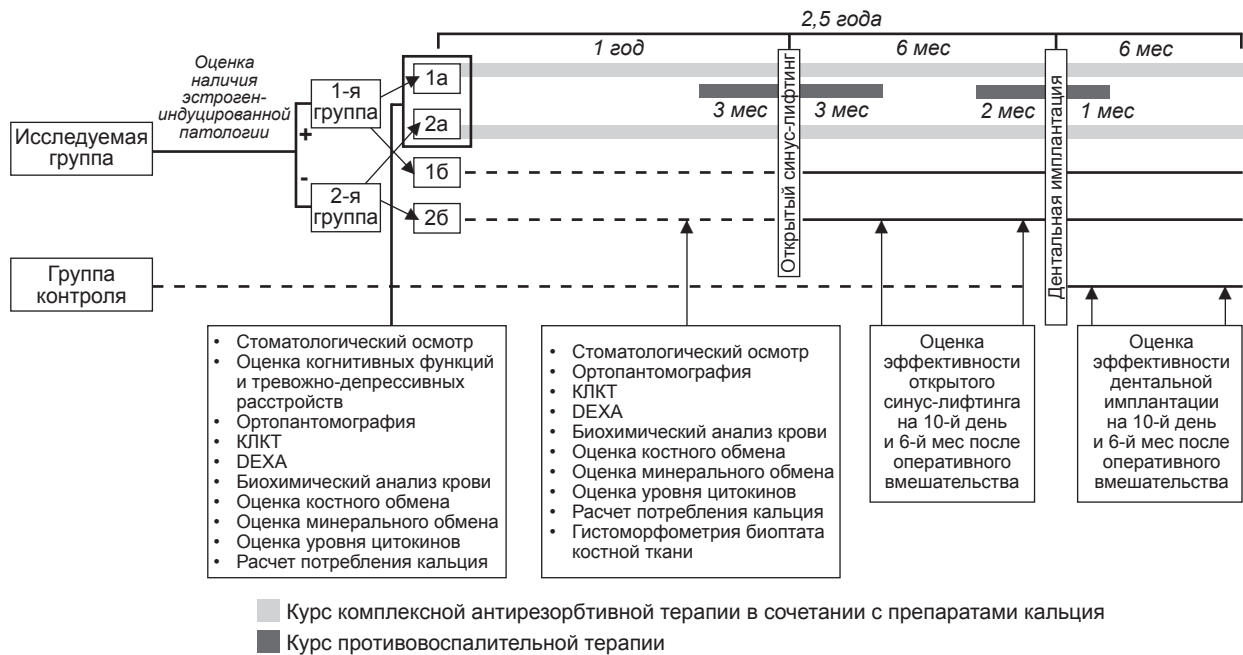


Рис. 1. Дизайн исследования.

2-й этап хирургической реабилитации, проводившийся пациенткам 1а, 1б, 2а и 2б групп через 6 мес после синус-лифтинга, представлял собой дентальную имплантацию. Пациенткам группы контроля дентальная имплантация проводилась без этапов медикаментозной коррекции и открытого синус-лифтинга. Оценка результатов хирургического вмешательства производилась на 10-е сутки и 6-й месяц после операции.

Тем пациенткам, у которых не сформировался достаточный объем костной ткани после 1-го этапа хирургической реабилитации, необходимый для дентальной имплантации, дополнительно одновременно с дентальной имплантацией производился закрытый синус-лифтинг.

Дизайн исследования представлен на рис. 1

Результаты и обсуждение

Системное снижение МПКТ, по данным рентгеновской денситометрии, у пациенток основной группы сочеталось с достоверно значимым повышением показателей остеосинтеза (уровня параметра объема остеоида на

17,6%, параметра общей резорбтивной поверхности на 51,5%) и снижением качественных характеристик костной ткани (уровня параметра общего объема трабекул на 60%, параметра средней ширины трабекулы на 40%) при гистологическом исследовании биоптата альвеолярной кости верхней челюсти в области адентии при сравнении с группой контроля ($p < 0,05$). Эти данные подтверждают взаимосвязь атрофии альвеолярного отростка верхней челюсти с системными потерями костной ткани и соответствуют результатам исследований других ученых [8] (табл. 1).

Гистологические изменения альвеолярного отростка верхней челюсти у пациенток с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти имеют взаимосвязь с системными изменениями костной ткани и ассоциируются с повышенными показателями маркеров костного обмена (СТх, остеокальцин), кальцийрегулирующих гормонов (ПТГ), уровня цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6), снижением уровня витамина D, наличием сочетанной соматической патологии, что проявляется в достоверном превышении в крови

Таблица 1

Результаты гистологического исследования биоптатов альвеолярного отростка верхней челюсти в области адентии, взятых интраоперационно во время операции открытого синус-лифтинга у пациенток исследуемых групп и во время дентальной имплантации у пациенток группы контроля ($M \pm m$)

Исследуемый параметр	Результаты гистологического исследования				
	1а группа (через год после терапевтического лечения)	1б группа (без терапевтического лечения)	2а группа (через год после терапевтического лечения)	2б группа (без терапевтического лечения)	Группа контроля
Объем остеоида, %	1,4 \pm 0,2*	1,8 \pm 0,4*	1,4 \pm 0,2*	1,7 \pm 0,35*	1,4 \pm 0,2
Общий объем трабекул, %	0,6 \pm 0,2*	0,3 \pm 0,15**	0,8 \pm 0,2*	0,5 \pm 0,22**	1,0 \pm 0,07°
Общая резорбируемая поверхность трабекул, мкм ²	0,21 \pm 0,8*	0,45 \pm 0,12**	0,16 \pm 0,05*	0,33 \pm 0,07**	0,1 \pm 0,08°
Средняя ширина одной трабекулы, мкм	0,46 \pm 0,18*	0,35 \pm 0,11**	0,63 \pm 0,12*	0,45 \pm 0,21**	0,8 \pm 0,04°

Примечание. ** – разница достоверна (между показателями с одинаковыми отметками) ($p < 0,05$); ° – достоверная разница с соответствующими результатами всех исследуемых групп.

уровня ФНО α на 184%, ИЛ-1 на 224%, ИЛ-6 на 85%, СТх на 156%, остеокальцин на 32,9%, ПТГ на 55% и достоверном снижении уровня 25(OH)D на 25,8% при сравнении с пациентками репродуктивного возраста без ОП (табл. 2); при гистологическом исследовании биоптата альвеолярного отростка верхней челюсти отмечается достоверное превышение показателей остеосинтеза (объем остеоида, общая резорбтивная поверхность) и снижение показателей качества кости (общий объем трабекул, средняя ширина трабекулы) при сравнении с таковыми у пациенток репродуктивного возраста без ОП ($p < 0,05$), что говорит о специфичности данных изменений.

Женщина в постменопаузе относится к категории высокого риска развития не только постменопаузального ОП, но и эстроген-дефицитного симптомокомплекса, который включает в себя кальцийзависимые сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, атеросклероз сосудов нижних конечностей, дислипидемия, АГ) и заболевания с воспалительным компонентом (артроз крупных суставов, урогенитальный синдром с расстройством мочеиспускания). Многочисленные исследования выявили, что постменопаузальный ОП и кальций-зависимая сердечно-сосудистая патология имеют общие медиаторы развития патологии, такие как ПТГ, витамин D, эстрогены, местные паракринные факторы. Воспалительные заболевания, характеризующиеся повышением уровня цитокинов, также оказывают влияние на скорость костного обмена, усиливая остеокластогенез и потенцируя костную резорбцию, в связи с чем получили название проостеокластогенных цитокинов. В доказательство можно привести выявленные корреляции между развитием ОП и наличием хронических воспалительных заболеваний (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, целиакия, болезнь Крона и др.), которые характеризуются повышенной продукцией провоспалительных цитокинов [11]. В нашем исследовании в группе пациенток с сопутствующей соматической патологией отмечались достоверно более высокие показатели значений СТх, ПТГ, уровня цитокинов и более низкие значения витамина D, а также наиболее высокие показатели остеосинтеза (показатель общей резорбируемой поверхности трабекул выше на 110%) и наиболее низкие показатели качества кости (показатели общего объема трабекул ниже на 40%, средней ширины одной трабекулы – на 42,5%), чем в группе пациенток без сопутствующей соматической патологии ($p < 0,05$). Наиболее выраженные отклонения отмечались у пациенток с более тяжелым

течением и множественным сочетанием сопутствующей соматической патологии (ИБС III класса в сочетании с гипертонической болезнью III стадии, атеросклерозом сосудов нижних конечностей II–III стадии, дислипидемией, урогенитальным синдромом с выраженным или тяжелым расстройством мочеиспускания, артрозом крупных суставов III–IV стадии).

Утвержденные на сегодняшний день стандарты оказания стоматологической хирургической помощи не включают в себя фармакологическую коррекцию указанных состояний при сопутствующей соматической патологии и системной потере плотности костной ткани. Тем не менее ряд исследований показал эффективность назначения комплексной антирезорбтивной терапии в сочетании с препаратами кальция и витамином D и положительном ее влиянии на показатели костно-минерального обмена и качества костной ткани в верхней челюсти, а также на показатели эффективности хирургического лечения (открытый синус-лифтинг, дентальная имплантация) у данных пациенток. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что процессы остеointegrации напрямую зависят от качества костной ткани воспринимающего участка и сопровождаются изначально усилением костной резорбции, что рассматривается как процесс адаптации к новым условиям, необходимым для создания тесного контакта с костным материалом, но, с другой стороны, может быть причиной резорбции костно-пластинчатого материала. Процесс костной резорбции активизируется выделением воспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1) макрофагами во время хирургического вмешательства, что активизирует активность остеокластов. Завершая свой жизненный цикл, они выделяют медиаторы, стимулирующие костеобразование, которое и обеспечивает прирост костной массы. Данные процессы возможны при сбалансированности процессов костной резорбции и костеобразования, в связи с чем комплексная антирезорбтивная терапия у пациенток с постменопаузальным ОП обеспечивает контроль за костным обменом и способствует благоприятному течению как раннего, так и позднего постоперационного периода, влияя как на факторы воспаления, так и на факторы костного обмена. А. Yaffe и соавт. (1997) отметили достоверную разницу в исходах дентальной имплантации у женщин с ОП, использующих местные бисфосфонаты после проведения оперативного вмешательства по сравнению с группой контроля, которую составляли пациентки с ОП, не использовавшие местную терапию. Другие авторы (Degidi M., Piattelli A., 2003) утверждают, что системное

Таблица 2

Результаты оценки костно-минерального обмена и местных факторов костной резорбции у пациенток основной группы при включении в исследование ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа			Группа контроля (n = 20)
	вся группа (n = 80)	1-я подгруппа (n = 40)	2-я подгруппа (n = 40)	
СТх, нг/мл (норма 0,104–1,008)	0,982 \pm 0,214 $^\circ$	1,015 \pm 0,09* $^\circ$	0,950 \pm 0,07* $^\circ$	0,383 \pm 0,221
Остеокальцин, нг/мл (норма 11–43)	38,4 \pm 10,4 $^\circ$	38,8 \pm 9,8 $^\circ$	38,6 \pm 8,8 $^\circ$	28,9 \pm 14,3
ПТГ, нг/мл (норма 10–65)	73,6 \pm 10,3 $^\circ$	75,2 \pm 8,8* $^\circ$	72,4 \pm 9,3* $^\circ$	47,4 \pm 15,3
25(OH)D, нг/мл	19,8 \pm 4,4 $^\circ$	19,9 \pm 4,7 $^\circ$	20,8 \pm 5,5 $^\circ$	26,7 \pm 11,2
ФНО α , пг/мл (норма 0 – 8,21)	12,5 \pm 7,2 $^\circ$	20,3 \pm 10,2* $^\circ$	7,9 \pm 3,0* $^\circ$	4,4 \pm 2,7
ИЛ-1 β , пг/мл (норма < 5).	10,7 \pm 8,1 $^\circ$	12,9 \pm 8,5* $^\circ$	5,6 \pm 2,2* $^\circ$	3,3 \pm 2,1
ИЛ-6, пг/мл (норма < 7,0)	10,2 \pm 6,7 $^\circ$	18,1 \pm 10,2* $^\circ$	7,5 \pm 2,7* $^\circ$	5,5 \pm 1,7

Примечание: $^\circ$ – достоверная разница с группой контроля ($p < 0,05$); * – достоверная разница между группами ($p < 0,05$).

Динамика показателей костно-минерального обмена и уровня цитокинов у пациенток 1а и 2а групп на фоне комплексного антиостеопоротического и противовоспалительного (для 1а группы) лечения ($M \pm m$)

Показатель	1а группа (n = 20)		2а группа (n = 20)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СТх, нг/мл (норма 0,104–1,008)	1,045 ± 0,08♦	0,702 ± 0,36♦	0,951 ± 0,06*	0,546 ± 0,38*
>нормы, % (n)	40 (8)	20 (4)	20 (4)	10 (2)
норма, % (n)	60 (12)	80 (16)	80 (16)	90 (18)
<нормы, %, (n)	0	0	0	0
Остеокальцин, нг/мл (норма 11–43)	38,6 ± 9,2♦	21,5 ± 7,5♦	37,9 ± 8,7*	21,9 ± 7,7
>нормы, % (n)	20 (4)	0	20 (4)	0
норма, % (n)	80 (16)	100 (20)	80 (16)	100 (20)
<нормы, % (n)	0	0	0	0
ПТГ, нг/мл (норма 10–65)	73,1 ± 9,6♦	47,5 ± 15,8♦	72,6 ± 10,2*	46,5 ± 16,3*
>нормы, % (n)	55 (13)	10 (2)	50 (10)	10 (2)
норма, % (n)	45 (7)	90 (18)	50 (10)	90 (18)
<нормы, % (n)	0	0	0	0
25 (ОН) D, нг/мл	19,8 ± 4,5♦	20,8 ± 4,7♦	20,6 ± 5,2*	21,7 ± 5,1*
норма (>30 нг/мл), % (n)	0	0	0	0
Недостаточность (20–30 нг/мл), % (n)	45 (9)	55 (11)	60 (12)	55 (11)
Дефицит (< 20 нг/мл), % (n)	55 (11)	45 (9)	40 (8)	45 (9)
ФНОα, пг/мл (норма 0 – 8,21)	19,8 ± 9,9♦	11,8 ± 4,8♦	7,8 ± 2,9*	7,4 ± 3,1*
>нормы, % (n)	85 (17)	55 (11)	25% (5)	10 (2)
норма, % (n)	15 (3)	45 (9)	75 (15)	90 (10)
ИЛ-1β, пг/мл (норма < 5)	12,5 ± 8,4♦	8,52 ± 4,3♦	5,5 ± 2,1*	4,95 ± 2,2*
>нормы, % (n)	90 (18)	50 (10)	25 (5)	10 (2)
норма, % (n)	5 (2)	50 (10)	75 (15)	90 (10)
ИЛ-6, пг/мл (норма < 7,0)	17,5 ± 9,3♦	11,7 ± 4,8♦	7,7 ± 2,8*	7,4 ± 2,9*
>нормы, % (n)	95 (19)	55 (11)	20 (4)	10 (2)
норма, % (n)	5 (1)	45 (9)	80 (16)	90 (10)

Примечание: ♦, * – разница достоверна ($p < 0,05$).

назначение бисфосфонатов пациенткам с ОП достоверно повышает процент положительного исхода. Системные бисфосфонаты являются золотым стандартом лечения ОП и являются препаратами первой линии для лечения постменопаузального ОП с обширной доказательной базой, высокой эффективностью и хорошей переносимостью. Предметом дискуссии в последнее время является развитие остеонекроза челюстей (ОНЧ) у пациентов, принимающих бисфосфонаты. Однако для развития данного осложнения имеет значение доза и вид используемого препарата, при внутривенном введении частота остеонекроза составляет от 6,5 до 12,5%, при пероральном приеме бисфосфонатов остеонекроз практически не встречается [12, 13]. Таким образом, на фоне приема стандартных доз пероральных бисфосфонатов вероятность развития ОНЧ чрезвычайно низка и не имеет серьезного влияния на соотношение риск/польза при использовании их для лечения ОП или профилактики его осложнений.

Так как дефицит витамина D вызывает увеличение уровня ПТГ и повышение костного обмена наряду с повышенным уровнем воспалительных цитокинов, добавление к антирезорбтивной терапии активных метаболитов витамина D и препаратов кальция является необходимым и

патогенетически обоснованным условием для эффективности проводимой комплексной антирезорбтивной терапии в связи с высокой распространенностью D-дефицита среди женщин в состоянии постменопаузы, в некоторых популяциях достигающей 100% [14].

В нашем исследовании было доказано, что назначение комплексной антирезорбтивной терапии (фосамакс, 70 мг, 1 табл. в неделю, альфаД3-Тева, 1 мкг, 1 табл. в день, препараты кальция из расчета потребления 1200 мг кальция в сутки) на всех этапах хирургической реабилитации (открытый синус-лифтинг, дентальная имплантация) пациенток с атрофией верхней челюсти в области адентии и постменопаузальным ОП (в течение года до проведения синус-лифтинга и 1 года после) достоверно повышало качество костной ткани и костный обмен (см. табл. 1, 3, 4), а также повышало эффективность хирургической реабилитации (табл. 5, 6), что проявлялось в снижении количества пациенток с повышением температуры, отеком мягких тканей лица в раннем послеоперационном периоде, отеком слизистой верхней челюсти на 6-й день операции, с расхождением швов, заживлением послеоперационной раны вторичным натяжением, снятием швов после 10 сут, воспалительными явлениями слизистой оболочки верх-

Таблица 4

Динамика показателей МПКТ проксимального отдела бедренной кости и поясничного отдела позвоночника у пациенток 1а и 2а групп на фоне комплексного антиостеопоротического и противовоспалительного (для 1а группы) лечения ($M \pm m$)

Параметр		1а группа (n = 20)		2а группа (n = 20)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МПКТ	L_1-L_{IVB} , г/см ²	0,720 ± 0,05♦	0,755 ± 0,06♦	0,729 ± 0,06*	0,764 ± 0,08*
	Динамика, % (n)	+	50 (10)	85 (17)	
		+/-	35 (7)	15 (3)	
		-	15 (3)	0	
	<i>Neck</i> , г/см ²	0,629 ± 0,11♦	0,638 ± 0,1♦	0,635 ± 0,11*	0,651 ± 0,11*
	Динамика, % (n)	+	45 (9)	80 (16)	
		+/-	40 (8)	20 (4)	
		-	15 (3)	0	
	<i>Total hip</i> , г/см ²	0,660 ± 0,09♦	0,673 ± 0,09♦	0,663 ± 0,09*	0,678 ± 0,08*
	Динамика, % (n)	+	45 (9)	80 (16)	
		+/-	40 (8)	20 (4)	
		-	15 (3)	0	

Примечание: ♦, * – разница достоверна ($p < 0,05$).

ней челюсти, с болезненностью в области имплантата в позднем постоперационном периоде на 10%, с удалением имплантата из-за его несостоятельности на 15% и с жалобами в поздний постоперационный период на 20% на последнем этапе хирургической реабилитации (дентальная имплантация) в сравнении с данными показателями у пациенток, не получающих комплексную антирезорбтивную терапию ($p < 0,05$) (см. табл. 5, 6).

В настоящее время существуют данные, что пациенткам с воспалительной патологией кроме патогенетической

антиостеопоротической терапии необходимо включать препараты, направленные на подавление воспалительных реакций и уровня воспалительных цитокинов. Проведен ряд исследований, показавших, что использование препаратов противовоспалительной группы имеет способность снижать уровень провоспалительных цитокинов и оказывают положительное воздействие на процессы костного ремоделирования [15]. В исследовании L. Carbone и соавт. (2003) выявлено, что у лиц пожилого возраста ($n = 2850$), принимавших селективные ингибиторы ЦОГ-2 в

Таблица 5

Результаты хирургического вмешательства 1-го этапа (операция открытый синус-лифтинг) у пациенток исследуемых групп

Критерий эффективности	1а группа (через год после терапевтического лечения)	1б группа (без терапевтического лечения)	2а группа (через год после терапевтического лечения)	2б группа (без терапевтического лечения)
В раннем постоперационном периоде (через 10 сут после операции):				
Отсутствие повышения температуры, % (n)	65 (13)♦	45 (9)♦	85 (17)♦	60 (12)♦
Отсутствие отека мягких тканей лица, % (n)	60 (12)♦	40 (8)♦	80 (16)♦	60 (12)♦
Исчезновение отека слизистой верхней челюсти на 6-й день после операции, % (n)	65 (13)♦	45 (9)♦	85 (17)♦	60 (12)♦
Отсутствие расхождения швов, % (n)	70 (14)♦	50 (10)♦	90 (18)♦	70 (14)♦
Заживление послеоперационной раны первичным натяжением, % (n)	75 (15)♦	50 (10)♦	90 (18)♦	70 (15)♦
Снятие швов на 7–10-е сутки, % (n)	70 (14)♦	50 (10)♦	90 (18)♦	70 (14)♦
В позднем постоперационном периоде (через 6 мес после операции):				
Отсутствие жалоб у пациентки, % (n)	75 (15)♦	65 (13)♦	85 (17)♦	75 (15)♦
Отсутствие воспалительных явлений слизистой оболочки верхней челюсти, % (n)	80 (16)♦	60 (12)♦	85 (17)♦	75 (15)♦
Отсутствие болезненности в области оперативного вмешательства, % (n)	80 (16)♦	65 (13)♦	90 (18)♦	80 (16)♦
Формирование достаточного объема костной ткани, необходимого для дентальной имплантации, % (n)	80 (16)♦	65 (13)♦	85 (17)♦	75 (15)♦

Примечание: ♦, * – разница достоверна ($p < 0,05$).

Таблица 6

Результаты хирургического вмешательства 2-го этапа (дентальная имплантация) у пациенток исследуемых групп

Критерий эффективности	Основная группа в целом (n = 80)	1а группа (n = 20) (через год после терапевтического лечения)	1б группа, (n = 20) (без терапевтического лечения)	2а группа (n = 20) (через год после терапевтического лечения)	2б группа (n = 20) (без терапевтического лечения)	Группа контроля (n = 20)
В раннем постоперационном периоде (1–10-е сутки после операции):						
Отсутствие повышения температуры, % (n)	71,25 (57)	75 (15)•	50 (10)•	85 (17)♦	75 (15)♦	90 (18)°
Отсутствие отека мягких тканей лица, % (n)	68,75 (55)	75 (15)•	50 (10)•	80 (16)♦	70 (14)♦	85 (17)°
Исчезновение отека слизистой верхней челюсти на 6-й день после операции, % (n)	72,5 (58)	75 (15)•	55 (11)•	85 (17)♦	75 (15)♦	90 (18)°
Отсутствие расхождения швов, % (n)	72,5 (58)	75 (15)•	55 (11)•	85 (17)♦	75 (15)♦	90 (18)°
Заживление послеоперационной раны первичным натяжением, % (n)	72,5 (58)	75 (15)•	55 (11)•	85 (17)♦	75 (15)♦	90 (18)°
Снятие швов на 7–10-е сутки, % (n)	70 (56)	70 (14)•	55 (11)•	85 (17)♦	70 (14)♦	90 (18)°
В позднем постоперационном периоде (1–6 мес после операции):						
Отсутствие жалоб у пациенток, % (n)	73,75 (59)	75 (15)•	60 (12)•	90 (18)♦	70 (14)♦	90 (18)°
Отсутствие воспалительных явлений слизистой оболочки верхней челюсти, % (n)	75 (60)	75 (15)•	65 (13)•	85 (17)♦	75 (15)♦	95 (19)°
Отсутствие болезненности в области имплантата, %	78,75 (63)	80 (16)•	70 (14)•	85 (17)♦	80 (16)♦	95 (19)°
Состоятельность имплантата, % (n)	78,75 (63)	80 (16)•	70 (14)•	90 (18)♦	75 (15)♦	95 (19)°

Примечание: •, ♦ – разница достоверна ($p < 0,05$); ° – достоверная разница с соответствующими результатами всех исследуемых групп.

сочетании с ацетилсалициловой кислотой, отмечается достоверное превышение МПКТ, по данным рентгеновской денситометрии, в шейке бедра на 5%, в позвоночном отделе на 13% по сравнению с пациентками, не получавшими противовоспалительную терапию.

В нашем исследовании мы сочли целесообразным в группе пациенток с сопутствующей соматической патологией, сопровождающейся воспалительным компонентом, использовать комплексную терапию антиостеопоротического ряда в сочетании с НПВП. Результаты предыдущих исследований нашли подтверждение и в нашей работе, мы получили данные, что эффективность терапевтического и хирургического лечения у пациенток с ОП и сочетанной соматической патологией, получавших комплексную антиостеопоротическую терапию в сочетании с НПВП (аркоксиа, 60 мг в сутки) в течение 3 мес до и 3 мес после проведения открытого синус-лифтинга, а также в течение 2 мес до и 1 мес после дентальной имплантации была достоверно выше, чем у пациенток, не получающих терапевтическое лечение ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют нам разработать систему скрининга для формирования групп риска женщин, нуждающихся в профилактике количественных и качественных потерь костной ткани альвеолярных отростков, для эффективного оказания в дальнейшем любого вида стоматологической помощи, а также предложить систему диагностики и рациональной фармакотерапии на всех этапах стоматологического хирургического лечения (рис. 2).

Заключение

В исследовании продемонстрировано, что у пациенток с постменопаузальным ОП и атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти в обла-

сти адентии отмечается достоверное превышение показателей костного обмена (уровня ФНОα на 184%, ИЛ-1 на 224%, ИЛ-6 на 85%, СТх на 156%, остеокальцин на 32,9%, ПТГ на 55%) на фоне пониженного уровня 25(ОН) D (на 25,8%) при сравнении с пациентками репродуктивного возраста без ОП. Эти данные коррелируют с достоверным повышением показателей остеосинтеза (уровня параметра объема остеоида на 17,6%, параметра общей

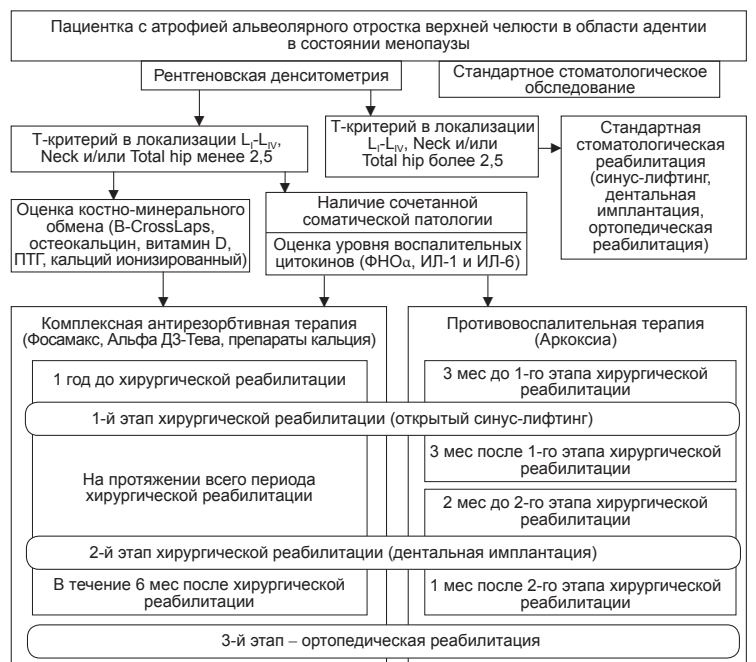


Рис. 2. Алгоритм диагностики и лечения пациенток с атрофией альвеолярного отростка верхней челюсти в области адентии в состоянии менопаузы на всех этапах стоматологической реабилитации.

резорбтивной поверхности на 51,5%) и понижением показателей качества кости (уровня параметра общего объема трабекул на 60%, параметра средней ширины трабекулы на 40%) при гистологическом исследовании биоптата отрезка из области адентии. При этом у пациенток с постменопаузальным ОП, имеющим сопутствующую сочетанную соматическую патологию, уровень ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и СТх был достоверно выше, чем у пациенток в данной группе без коморбидности.

Назначение комплексной антирезорбтивной терапии на всех этапах хирургической реабилитации (открытый синус-лифтинг, дентальная имплантация) пациенток с атрофией верхней челюсти в области адентии и постменопаузальным ОП в течение года до и после проведения синус-лифтинга достоверно повышало эффективность дентальной имплантации. Добавление НПВП (аркоксиа, 60 мг в сутки) в течение 2 мес до дентальной имплантации и в течение 1 мес после нее к комплексной антирезорбтивной терапии у пациенток с постменопаузальным ОП и сопутствующей эстрогениндуцированной патологией так же достоверно повышало эффективность дентальной имплантации в сравнении с данными показателями у пациенток, не получающих комплексную антирезорбтивную и противовоспалительную терапию.

Таким образом, при подготовке к хирургической реабилитации всем пациенткам с постменопаузальным ОП показано, помимо стандартного стоматологического обследования, оценивать МПКТ (рентгеновская денситометрия), показатели костного и минерального обмена (СТх, остеокальцин, ПТГ, кальций и витамин D), уровня воспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6).

Пациенткам с атрофией альвеолярного отростка в области адентии, страдающим постменопаузальным ОП и имеющим сочетанную соматическую патологию (ИБС в сочетании с АГ, атеросклерозом сосудов нижних конечностей, дислипидемией, артрозом крупных суставов, урогенитальным синдром с расстройством мочеиспускания), включающую воспалительный компонент, предлагается в качестве подготовки к 1-му этапу хирургического лечения длительно, в течение года до и после проведения хирургического мероприятия, открытый синус-лифтинг, назначение комплексной антирезорбционной терапии (фосамакс, 70 мг, 1 табл. в неделю, альфаД3-Тева, 1 мкг, 1 табл. в день, препараты кальция из расчета потребления 1200 мг кальция в сутки) в сочетании с НПВП (аркоксиа, 60 мг/сут), которые необходимо принимать за 3 мес до открытого синус-лифтинга и в течение 3 мес после него, а также в течение 2 мес до 2-го этапа хирургического лечения (дентальной имплантации) и 1 мес после нее. Пациенткам без сопутствующей соматической патологии рекомендовано назначение антирезорбтивной терапии в сочетании с препаратами кальция и витамина D (фосамакс, 70 мг, 1 табл. в неделю, альфаД3-Тева, 1 мкг, 1 табл. в день, препараты кальция из расчета потребления 1200 мг кальция в сутки) в течение 1 года до 1-го этапа хирургического лечения и в течение 1 года после него.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт ВОЗ. <http://www.who.int/ru/>
2. Seshadri L. Prolonged hormone therapy for women during menopause and peri: RHL commentary (latest revision: 6.03.2006 г.). WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization.

3. Feng X., McDonald J.M. Disorders of bone remodeling. *Annu. Rev. Pathol.* 2011; (6): 121–45.
4. Becker W., Hujuel P.P., Becker B.E., Willingham H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J. Periodontol.* 2000; 71(4): 625–31.
5. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol.* 2001; 6(1): 197–208.
6. Гветадзе Р.Ш. Исследование плотности костной ткани нижней челюсти у больных после ортопедического лечения с использованием имплантатов. *Стоматология.* 1999; 78(3): 33–4.
7. Гунько М.В. Остеопороз и дентальная имплантация. *Стоматология.* 2009; 88(6): 73–8.
8. Cooper L.F. Systemic effectors of alveolar bone mass and implications in dental therapy. *Periodontol.* 2000; 23: 103–9.
9. Yoshinari M., Oda Y., Inoue T. et al. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials.* 2002; 23(14):2879–85.
10. Minsk L., Polson A.M. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ. Dent.* 1998; 19:859–62, 64.
11. Порозовнюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Роль иммунных факторов в патогенезе постменопаузального остеопороза. *Проблемы остеологии.* 2013;16(3): 3–7.
12. Durie B.G., Katz M. Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(1): 99 – 102.
13. Bagan J.V., Jimenez Y., Murillo J., Hernandez S., Poveda R., Sashis J.M. et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extraction. Study of 20 cases. *Oral Oncol.* 2006; 42(2): 327 – 9.
14. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *Русский медицинский журнал.* 2009; (7): 477–80.
15. Шуба Н.М., Тарасенко Т.Н., Крылова А.С. Влияние противовоспалительных препаратов на минеральную плотность костной ткани по данным литературы. *Український ревматологічний журнал.* 2011;46(4):59–64.

REFERENCES

1. WHO official site <http://www.who.int/ru/>
2. Seshadri L. Prolonged hormone therapy for women during menopause and peri: RHL commentary (latest revision: 6.03.2006 г.). WHO Reproductive Health Library; Geneva: World Health Organization..
3. Feng X., McDonald J.M. Disorders of bone remodeling. *Annu. Rev. Pathol.* 2011; (6): 121–45.
4. Becker W., Hujuel P.P., Becker B.E., Willingham H. Osteoporosis and implant failure: an exploratory case-control study. *J. Periodontol.* 2000; 71(4): 625–31.
5. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann. Periodontol.* 2001; 6(1): 197–208.
6. Gvetadze R.S. Investigation density lower jaw bone in patients after treatment with orthopedic implants. *Stomatologiya.* 1999; 78(3): 33–4. (in Russian)
7. Gunko M.V. Osteoporosis and dental implantation. *Stomatologiya.* 2009; (6): 73–8. (in Russian)
8. Cooper L.F. Systemic effectors of alveolar bone mass and implications in dental therapy. *Periodontol.* 2000; 23: 103–9.
9. Yoshinari M., Oda Y., Inoue T. et al. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials.* 2002; 23(14):2879–85.
10. Minsk L., Polson A.M. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ. Dent.* 1998; 19:859–62, 64.
11. Porozovnyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. The role of immune factors in the pathogenesis of post-menopausal osteoporosis. *Problems of osteology.* 2013; 16 (3): 3–7. (in Russian)
12. Durie B.G., Katz M. Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(1): 99 – 102.
13. Bagan J.V., Jimenez Y., Murillo J., Hernandez S., Poveda R., Sashis J.M. et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extraction. Study of 20 cases. *Oral Oncol.* 2006; 42(2): 327 – 9.
14. Shvarts G.Ya., Deficiency of vitamin D and its pharmacological correction. *Russian Medical Journal.* 2009; (7): 477–80. (in Russian)
15. Shuba N.M., Tarasenko T.N., Krylova A.S. Effect of anti-inflammatory drugs on bone mineral density in the literature. *Український ревматологічний журнал.* 2011; 46(4): 59–64. (in Russian)

Поступила 28.04.16

Принята к печати 12.05.16