

Застосування PRGF®-Endoret® для прискорення регенерації кістки і м'яких тканин у післяекстракційних альвеолах

Денситометричне дослідження щільності регенерованої кістки



Анітуа Е., MD, DDS

- доктор медицини та хірургії, Університет Саламанки, 1979 р.
 - спеціалізація зі стоматології, Університет Країни Басків, Іспанія, продовження навчання в США і Європі
 - лектор понад 500 національних і міжнародних курсів і конгресів з імплантології, ортопедії, естетики і тканинної регенерації
 - керівник «Освітньої програми з зубної імплантології та реабілітації»
 - запрошений професор на стоматологічних факультетах Університетів Гватемали, Мексики, Колумбії, Аргентини, Уругваю, Португалії, Пенсильванії, Бостона, а також Гарвардського університету; лектор медичного факультету Університету Країни Басків
 - науковий директор Інституту біотехнологій ВТИ
 - редактор та керівник журналу «Dental Dialogue»
 - приватна практика з імплантології та зубної реабілітації у Віморії-Гастейс, Іспанія
- Eduardo Anitua*

Адреса для кореспонденції:

д-р Едуардо Анітуа

e-mail: eduardoanitua@eduardoanitua.com

Розробка методів прискорення регенерації м'яких тканин і альвеолярної кістки є життєво необхідною для відтермінованих на короткий, середній чи тривалий час протоколів лікування з метою скорочення періоду очікування для пацієнта та покращення якості регенерованої тканини. Заповнення післяекстракційної лунки PRGF®-Endoret® з подальшим її ущільненням автогенним фібрином дозволяє отримати достатню кількість якісної альвеолярної кістки (показник щільності понад 500 од. Хаунсфільда, кістка I, II і III типу) для забезпечення первинної стабільності імплантатів як у внутрішній, так і зовнішній стінках альвеоли за 4–8 тижнів. Як показує багаторічний досвід, лікування лунок після видалення зубів PRGF®-Endoret® і автогенним фібрином – це простий, економічний і передбачуваний біотехнологічний процес для регенерації альвеолярної кістки і кератинізованих ясен, що дозволяє істотно скоротити час очікування пацієнта без будь-яких побічних ефектів.

Вступ

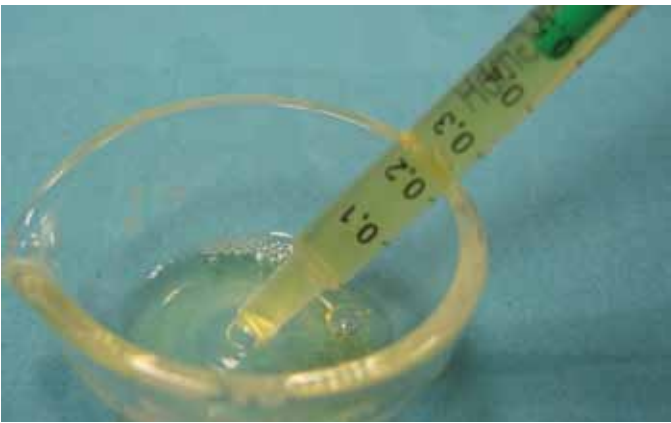
За останнє десятиліття у стоматології відбувся відчутний прогрес, завдяки накопиченню нових знань про захворювання зубів та розвитку інноваційних біологічних технік і протоколів. Варто лише на мить озирнутися в минуле, щоб зрозуміти, що протоколи, які у свій час були незаперечними (як, наприклад, імплантологічне лікування за Бранемарком) сьогодні зазнають суттєвих змін. Ця стандартна оригінальна процедура передбачала перед встановленням імплантату період загоєння тривалістю 12 місяців з моменту видалення зуба, а до наступного хірургічного втручання мало минути від 3 до 6 місяців.

Сьогодні керуються іншими критеріями для визначення часових меж між видаленням (екстракцією) зуба та імплантацією. Відповідно до сучасної класифікації, розрізняють безпосереднє встановлення імплантатів, а також відтерміноване – на короткий, середній і тривалий час, залежно від

того, чи встановлюють імплантат відразу після видалення зуба або через 6–8 тижнів, 3–4 чи 9 місяців.

Без сумніву, негайне встановлення має безліч функціональних та естетичних переваг для пацієнта, на додаток до значного скорочення часу лікування. Однак, за певних обставин, для гарантії функціональної та естетичної успішності імплантації необхідна повна регенерація післяекстракційної лунки і кератинізованих ясен. Значні біляверхівкові ураження, тристінкові дефекти, великі кишені навколо зубів чи рецесія ясен можуть стати протипоказаннями для безпосереднього встановлення імплантатів. У таких випадках для загоєння і регенерації альвеоли необхідно більше часу.

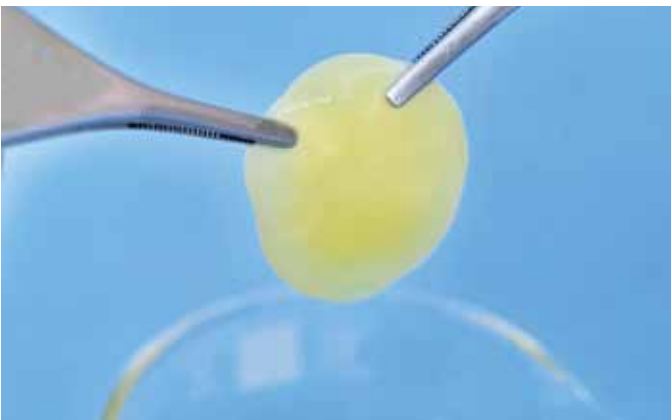
З іншого боку, відтермінування лікування після втрати зубів підвищує ризик розвитку процесу резорбції альвеоли і втрати висоти та товщини альвеолярного відростка, що в деяких випадках може ускладнити чи унеможливити встановлення імплантатів. Необхідно розробити протокол, що



Мал. 1. Супернатант PRGF®-Endoret®, збагачений ФР



Мал. 2. Рідина PRGF®-Endoret® забезпечує біоактивацію поверхні зубних імплантатів для поліпшення їх остеointegraції



Мал. 3. Згусток PRGF®-Endoret® — це тривимірний матрикс із фібрину та інших компонентів, насичений ФР



Мал. 4. Еластичні властивості автогенного фібрину

пришвидшить процес регенерації м'яких тканин і альвеолярної кістки для отримання «ідеальної» їх кількості та якості для імплантації, а також скоротить період очікування пацієнта. Заповнення післяекстракційних альвеол препаратом, збагаченим факторами росту (ФР) [1] — це біотехнологічна альтернатива для прискорення регенерації альвеолярної кістки. PRGF®-Endoret® складається із невеликого об'єму високоспецифічного препарату з плазми, збагаченої тромбоцитами, швидко одержаної та приготованої простим способом із власної крові пацієнта, активація якої призводить до утворення тривимірного біосумісного фібринового матриксу. В результаті вивільняються білки і ФР, що сприяють прискоренню загоєння кістки і кістковій регенерації [8]. PRGF®-Endoret® — це 100% автогенний і біосумісний продукт. Сьогодні

точнішою вважається технологія PRGF®-Endoret®, що окреслює не один продукт, а низку компонентів терапевтичної дії, описаних нижче, одержаних простим способом із власної крові пацієнта за єдиним протоколом приготування. Супернатант PRGF®-Endoret®: ефективно живильне середовище для стовбурових клітин і автогенної кістки. Містить ФР та білки плазми, отримані при ретракції згустку PRGF®-Endoret® (мал. 1). Активована рідина PRGF®-Endoret®: активація PRGF®-Endoret® активатором PRGF®-Endoret® (хлорид кальцію) сприяє вивільненню білкового вмісту і тромбоцитарних ФР, що призводить до насичення цього рідкого складу сигналами, які можуть утворити біоактивну поверхню на імплантатах для пришвидшення остеointegraції. Її також можна застосовувати для інфіль-

трації м'язів, зв'язок, шкіри, суглобів, ран тощо (мал. 2). Згусток PRGF®-Endoret®: через 3–5 хв. активована рідина PRGF®-Endoret® перетворюється у тривимірний фібриновий матрикс, насичений ФР, який може застосовуватися у безлічі процедур — від регенерації лунки після видалення зуба до лікування скелетно-м'язових і судинних патологій (мал. 3). Автогенний фібрин: ретракція згустку, отриманого з фракції 1 PRGF®-Endoret® дозволяє отримати щільний, еластичний, повністю біосумісний фібрин, який може застосовуватися зокрема як ізолююча мембрана (мал. 4). Отже, у статті описано техніку, застосовану в 11 пацієнтів середнім віком понад 50 років. Ця група пацієнтів була відібрана з метою спостереження ефективності PRGF®-Endoret® і автогенного фібрину. Мета дослі-



Мал. 5. Обладнання системи PRGF®-Endoret®



Мал. 6. KMU15 — це сертифікований Міністерством охорони здоров'я набір для приготування плазми за методикою технології PRGF®-Endoret®, призначений для одноразового використання в одного пацієнта



Мал. 7. Після центрифугування можна спостерігати плазму і кров різних кольорів. Пробірки ВТІ PRGF®-Endoret® мають калібрувальну шкалу, що візуалізує обсяг отриманої плазми, оскільки він варіюватиме залежно від гематокриту пацієнта



Мал. 8. Різні фракції у 9-мілілітровій пробірці після центрифугування



Мал. 9. Пристрій для переміщення плазми (PTD)



Мал. 10. PTD у положенні для відділення фракцій

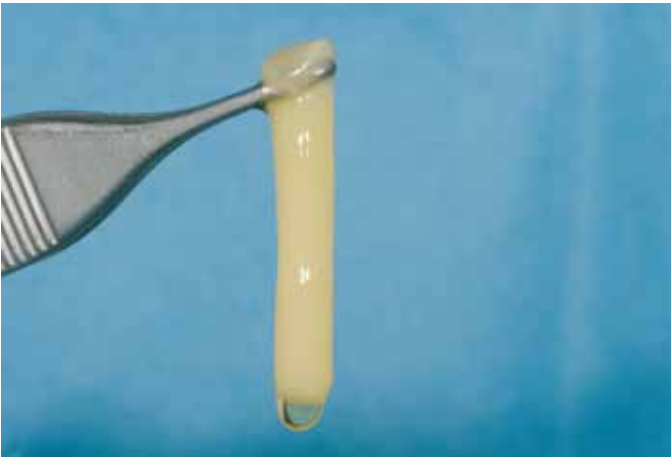


Мал. 11. Утворений фібриновий згусток через 8 хв. після активації

дження — підтвердити ефективність ФР в поєднанні з фібриновим матриксом поряд зі зменшенням періоду очікування, необхідного для адекватного

загоєння і регенерації кістки. Також проведено оцінку потенціалу аутогенного фібрину як біосумісного матеріалу для оптимального заповнення аль-

веоли. Для цього за допомогою конусно-променевої комп'ютерної томографії визначили щільність і якість альвеолярної кістки у період з 8 до 13



Мал. 12. Фібринову мембрану отримують через 45 хв. після активації, щойно відбулася ретракція згустку



Мал. 13. Повна ретракція фібрину через 1 год. після активації; у такій консистенції його навіть можна вшивати

тижня після видалення зуба з подальшою оцінкою цих результатів у програмі BTI Scan® II [3].

Підготовка

Групу дослідження склали 11 поінформованих пацієнтів (4 чоловіків та 7 жінок) віком від 45 до 71 року (середній вік 53,8 року). PRGF®-Endoret® приготували з невеликого об'єму крові (20 см³), відібраного з периферичної вени при використанні цитрату натрію як антикоагулянта (цитратні пробірки системи PRGF®) (мал. 5–10). Пробірки центрифугували для відокремлення плазми від червоних кров'яних тілець (центрифуга системи BTI IV). Шар плазми відділяли відповідно до протоколу PRGF®-Endoret®:

- Фракція 1 – це верхня частина загальної кількості плазми, отриманої після центрифугування. Ця фракція має таку ж концентрацію тромбоцитів, як і циркулююча кров. Її обсяг вираховують віднімаючи 2 мл шару плазми над лейкоцитарною плівкою.
- Фракція 2 – це 2 мл шару плазми над лейкоцитарною плівкою. У ній міститься у 2,5 рази більше тромбоцитів, ніж у циркулюючій крові. При відборі цієї фракції вкрай важливо не змішати її з лейкоцитами, які спричиняють запалення тканин.

Щойно фракції відокремлені, кожен з них можна застосовувати в різних ситуаціях. Верхню фракцію (фракцію 1)

використовують як автогенну фібринову мембрану для ущільнення прикоронкової частини альвеоли, що забезпечить підтримку для росту кістки і м'яких тканин.

Виконують активацію, що стимулює формування згустку або мембрани, щойно отримано необхідні фракції плазми. Для цього додають 50 мкл (0,05 см³) активатора PRGF®-Endoret® на 1 см³ плазми. Кількість активатора відмірюють інсуліновим шприцом, каліброваним на мкл, далі додають у плазму. Згусток утворюється через 5–8 хв. Цей час варіюватиме обернено пропорційно до кількості тромбоцитів. Отже, що більше тромбоцитів, то менше часу займатиме агрегація. Ця інформація важлива з огляду на індивідуальні особливості кількості тромбоцитів у крові, фізіологічна норма становить від 150 000 до 400 000. Якщо активовану плазму зберігати при температурі тіла 37 °C, то час скорочується і формування згустку буде більш контрольованим.

Процедуру, спрямовану на регенерацію альвеоли за допомогою PRGF®-Endoret®, проводять у те ж хірургічне втручання, що й видалення зуба. Для цього коагульований згусток PRGF®-Endoret®, отриманий з фракції 2, поміщають в альвеолу, ущільнюють її ретрагованою фібриновою мембраною з високими еластичними та гомеостатичними властивостями. Додатково до бар'єрного ефекту, залишаючи

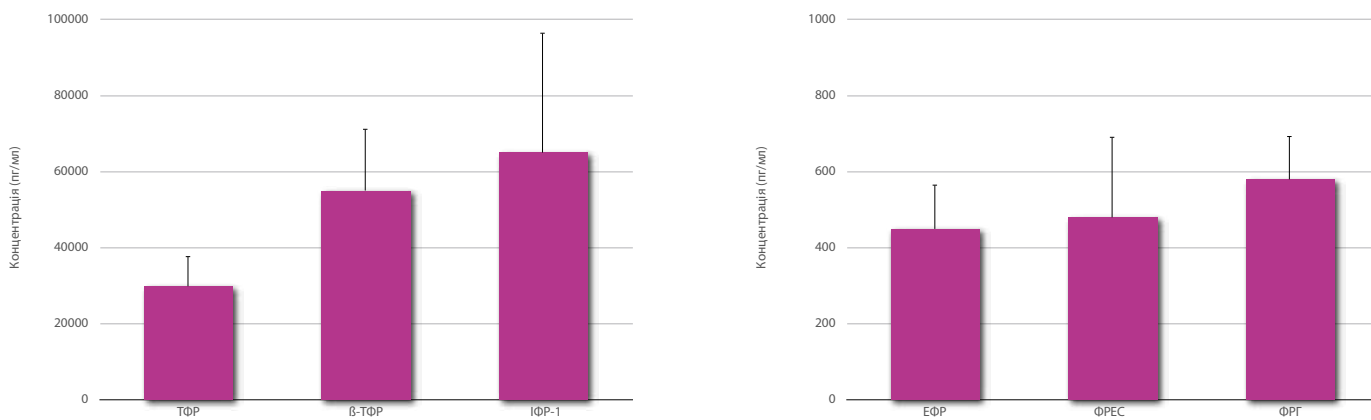
місце для ущільнення фібрином, згусток буде виконувати функцію реабсорбованого остеокондуктивного матеріалу упродовж 3–4 місяців (мал. 11–13).

Для точності спостереження за процесом кісткової регенерації пацієнтам проводили КПКТ у період з 8 до 13 тижня після видалення зуба. Програма для опрацювання та аналізу зображень BTI Scan® II уможливила визначення щільності кістки та співставлення її з класифікацією якості кістки Лекгольма і Зарба.

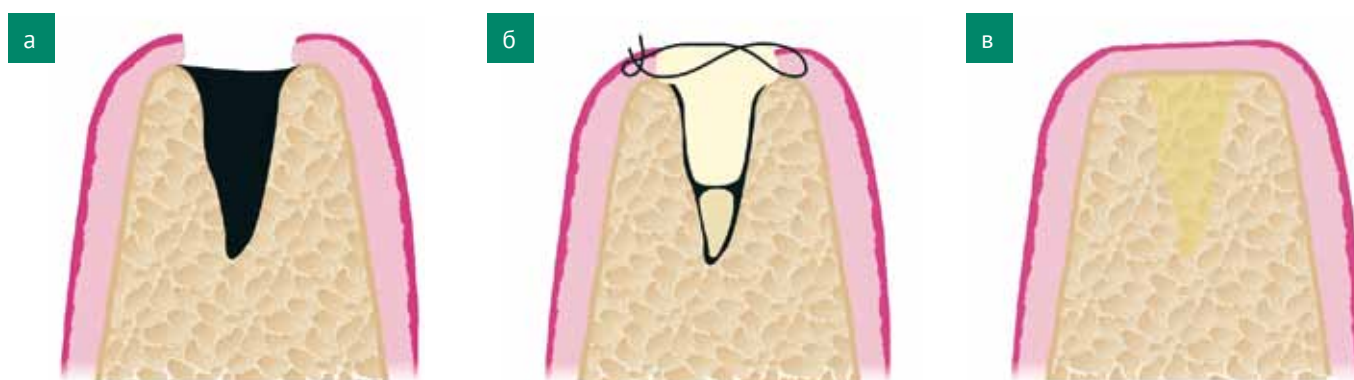
Для отримання цієї інформації визначали показники щільності кістки в трьох різних точках у регенованої лунці та декількох місцях кожні 0,5 мм як із внутрішнього (1 мм всередину), так і зовнішнього боку (1 мм назовні) її периметра, що згодом стане ложем імплантату. Отже, можна визначити ступінь кісткової регенерації не лише всередині альвеоли, але, що важливо, щільність та якість кістки альвеолярних стінок, куди буде встановлено імплантат, і від чого безпосередньо залежатиме його первинна стабільність.

Результати

Після активації PRGF®-Endoret® починається процес вивільнення ФР. Вони відіграють головну роль у реваскуляризації і кістковій регенерації, чинять мітогенну і проліферативну дію на ен-



Мал. 14, 15. Концентрації основних ФР, що містяться в PRGF®-Endoret®. Необхідно відзначити значні концентрації ІФР-1, β-ТФР і ТФР



Мал. 16. а — схематичне зображення післяекстракційної альвеоли; б — заповнення альвеоли згустком PRGF®-Endoret® і автогенною фібриною мембраною, отриманими за однаковою технікою; в — регенерація кератинізованих тканин і післяекстракційної альвеоли через 12 тижнів

дотеліальні та остеопрогеніторні клітини. З метою характеристики складу ФР PRGF®-Endoret®, вимірюють кількість основних ФР, що вивільняються з тромбоцитів, а саме ТФР (тромбоцитарних), β-ТФР (β-трансформуючих), ІФР-1 (інсуліноподібних), ЕФР (епідермальних), ФРЕС (ендотелію судин) і ФРГ (гепатоцитів) (мал. 14, 15).

У PRGF®-Endoret® найчисленніше представлені перші 3 фактори, та їх вплив на загоєння і кісткову регенерацію детально описаний у літературі. Наприклад, ТФР відомий своєю здатністю збільшувати проліферацію остеобластів *in vitro*, β-ТФР у певній дозі посилює синтез білків похідних колагену, таких як колаген I і V типу, додатково до аугментації мінералізації матриксу та поліпшення приживлення імплантату. ІФР-1 стимулює формування кістки, індукуючи клітинну про-

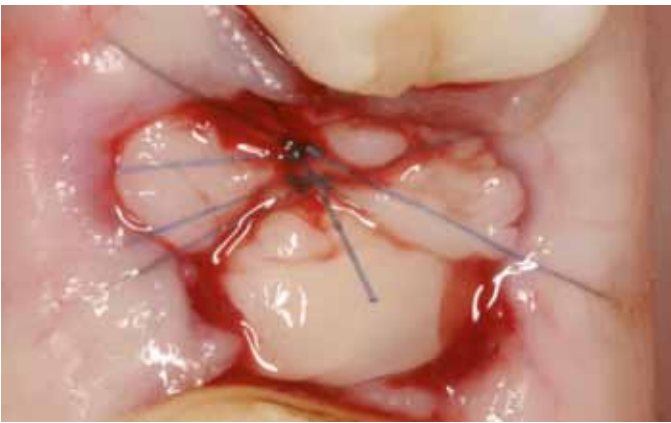
ліферацію, диференціацію та біосинтез колагену I типу. Також відома його мітогенна функція у мультиядерних остеокластних клітинах.

За результатами досліджень, комбінація цих ФР індукує синергійний ефект на кісткову регенерацію. Більше того, активація PRGF®-Endoret® передбачає вивільнення великої кількості білків і ФР, які відіграють ключову роль у належній кістковій регенерації. Необхідно звернути увагу на ангіогенні ефекти ФРЕС, оскільки це життєво необхідно для належного забезпечення регенованих тканин киснем і поживними речовинами.

Відразу після приготування PRGF®-Endoret® проводять операцію видалення зуба та заповнення післяекстракційної лунки PRGF®-Endoret®, а також її ущільнення автогенним фібрином (мал. 16–20). Кількість PRGF®-

Endoret®, що використовується, буде змінюватися залежно від розміру альвеоли для адекватного заповнення утвореного дефекту. Через 2–3 місяці після заповнення і ущільнення альвеол пацієнтам виконували КТ та аналіз отриманої інформації у програмі VTI Scan® II. Ця програма є ефективним діагностичним інструментом для оцінки якості та кількості кісткової тканини і сприяє прогнозованості імплантації. Фактично ці дві змінні величини вирішально впливають на успішність або невдачі при імплантації, незалежно від місця встановлення імплантатів. Відсоток невдач вищий, коли кістки недостатньо або її якість низька, що безпосередньо впливатиме на первинну стабільність.

Наприклад, кістка IV типу вважається кісткою низької якості, характеризується матриксом м'якої трабекулярної



Мал. 17. Проведено видалення, кюретаж лунки та її заповнення; у цьому випадку накладення швів, додатково до адгезивних властивостей фібрину, стабілізує та утримує фібринову мембрану



Мал. 18. Вигляд ділянки видалення зуба через 24 години



Мал. 19. Епітелізація фібринової мембрани через 15 днів; період епітелізації може коливатися від 5 до 15 днів, залежно від пацієнта і розміру альвеоли



Мал. 20. Епітеліальну регенерацію спостерігали через 3 місяці

кістки низької щільності, порівняно з II і III типом, якість якої забезпечує набагато вищий рівень первинної стабільності імплантату. Програма BТИ Scan® II дозволяє співставити щільність кістки з класифікацією якості, запропонованою Лекгольмом і Зарбом. Однак ми пропонуємо нову класифікацію, точнішу, що складається з 5-ти типів, відповідно до показників середньої щільності, вимірної в од. Хаунсфільда, для визначення типу кістки (табл. 1, мал. 21–25).

За останні кілька років наша дослідницька група доклала чимало зусиль, спрямованих на ретельне дослідження і опис PRGF®-Endoret® та всіх можливих терапевтичних застосувань продукту [4–6]. У цьому дослідженні нам вдалося переконатися у неабиякому потенціалі PRGF®-Endoret® як засобу для регенерації альве-

олярної кістки пацієнтів старших за 50 років, у яких знижена остеогенна активність [8]. Зазначимо, що навіть через 2–3 місяці після видалення зуба (якщо детальніше, то з 8 до 13 тижня), аналіз інформації за допомогою програми BТИ Scan® II показав високі показники щільності та достатню якість кістки в лунках, заповнених і ущільнених PRGF®-Endoret® та автогенним фібрином (мал. 26–28).

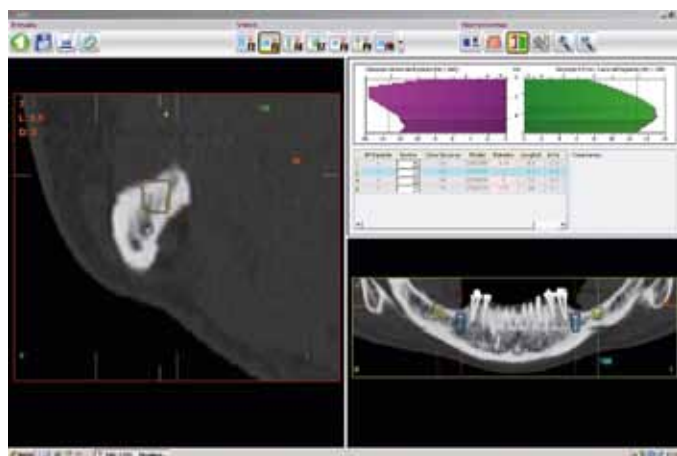
Отримали середній показник щільності 534 од. Хаунсфільда в центрі альвеоли – ділянці, де 12 тижнів до цього взагалі не було кістки і щільність, відповідно, дорівнювала нулю. Безсумнівно, найбільш примітним є отримання високих показників кісткової щільності, як у середині, так і по зовнішньому периметру майбутньої ділянки для імплантації, що сягають вище 600 од. Хаунсфільда, гарантуючи належну

первинну стабільність. Водночас результати визначення якості кістки для встановлення імплантату підтверджують утворення кістки відповідної якості: у 6 пацієнтів сформувалась кістка II типу, у 5 – кістка III типу.

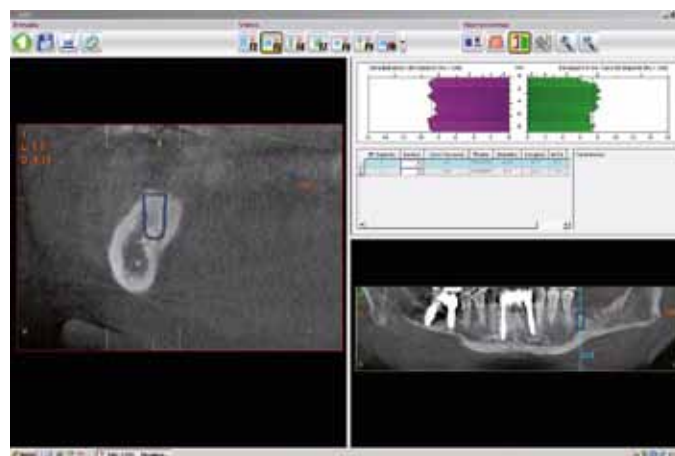
Ці показники підтверджують, що застосування описаної технології є значним прогресом у проведенні негайної імплантації, а також відтермінованої на короткий чи середній період, оскільки дозволяє досягти істотного скорочення очікування між оперативними втручаннями. Відповідно до усталених рекомендацій літератури, для повного загоєння післяекстракційної лунки необхідно 12 місяців, допускаючи, що за цей час товщина альвеолярного відростка може зменшитися на 50%. Отже, як згадувалося раніше, проблема полягає не лише у скороченні періоду між оперативними втручаннями, а насам-

Таблиця 1. Співвідношення щільності кістки з типом і ділянками його локалізації

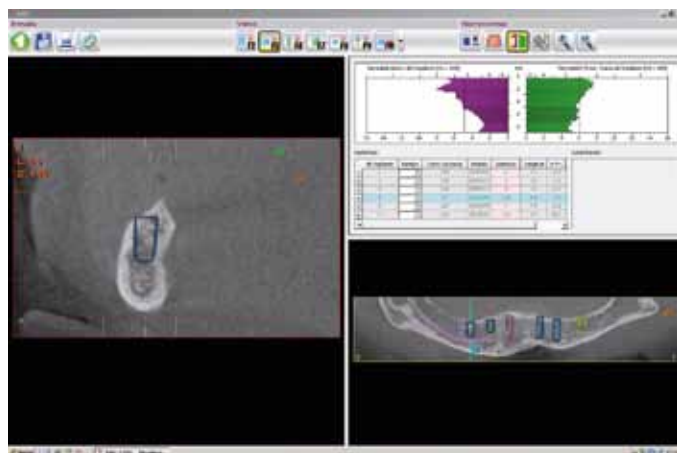
Тип кістки	Гістологія	Звичайне розташування	Одиниці Хаунсфілда
Тип I	Дуже щільна кортикальна кістка	Передня ділянка нижньої щелепи	1050 ->1400
Тип II	Щільна кортикальна кістка (3–4 мм), що оточує щільну губчасту кістку	Передня ділянка нижньої щелепи Бічна ділянка нижньої щелепи	850–1000
Тип III	Менш щільна кортикальна кістка (2 мм), що оточує щільну кортикальну кістку	Передня і бічна ділянки нижньої і верхньої щелеп	550–800
Тип IV	Дуже тонка кортикальна кістка (0,5–1 мм) навколо губчастої кістки низької щільності	Бічна ділянка верхньої, іноді нижньої щелепи	400–500
Тип V	Губчаста кістка низької щільності	Бічна ділянка верхньої щелепи	100–350



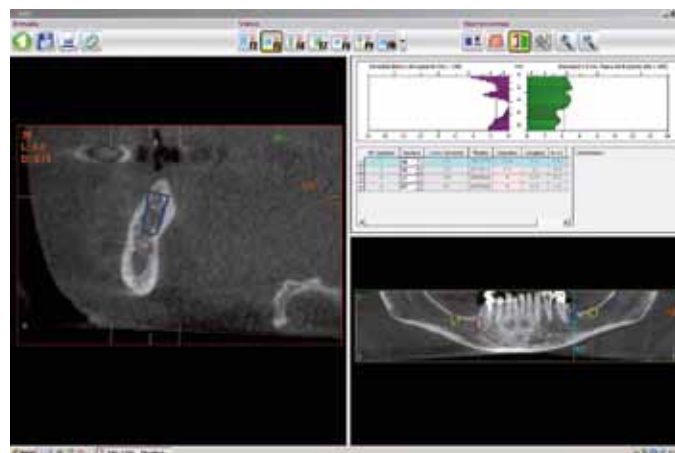
Мал. 21. Кістка I типу (1050–1400 од. Хаунсфілда), важливо оцінити щільність, як в середині, так і по зовнішньому периметру майбутнього ложа імплантату



Мал. 22. Кістка II типу (850–1000 од. Хаунсфілда)



Мал. 23. Кістка III типу (550–800 од. Хаунсфілда)



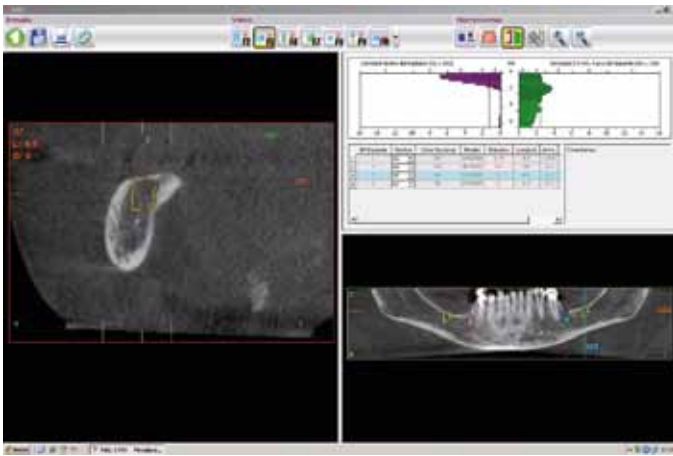
Мал. 24. Кістка IV типу (400–500 од. Хаунсфілда)

перед у функції, естетиці та покращенні можливостей прогнозування майбутнього лікування.

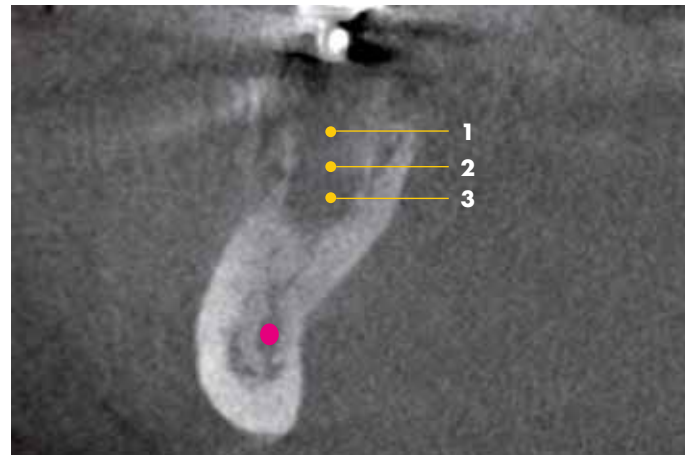
Важливо, що ніхто з пацієнтів не відчував дискомфорту, також не відзначили запалення чи проявів інфекції після процедури видалення зуба та заповнення лунки PRGF®-Endoret®. На нашу думку, цьому сприяло викорис-

тання аутогенного фібрину для ущільнення лунки. Деякі автори вважають, що закриття альвеоли не є першочерговою метою; інші надають перевагу переміщенню клаптя для забезпечення первинного закриття альвеоли. Проте ця техніка може зменшити товщину ясен навколо імплантату, порушуючи естетику.

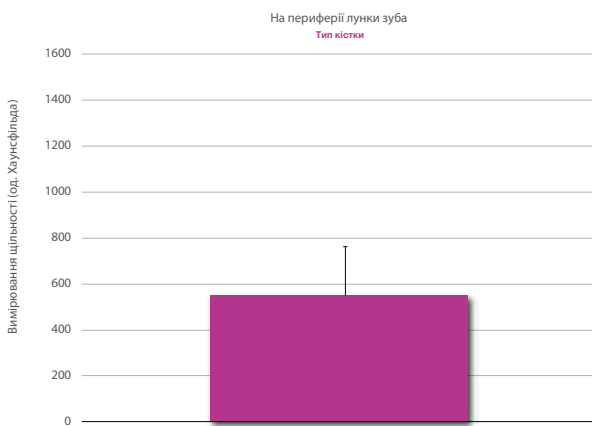
Використання аутогенного фібрину не призводить до побічних ефектів, процедура безпечна і проста для фахівця, а також недорога й ефективна для пацієнта. Попри те, що кількість учасників дослідження невелика, ми прагнули вивчити ефект регенерації при застосуванні PRGF®-Endoret® і подальшому ущільненні фібриною



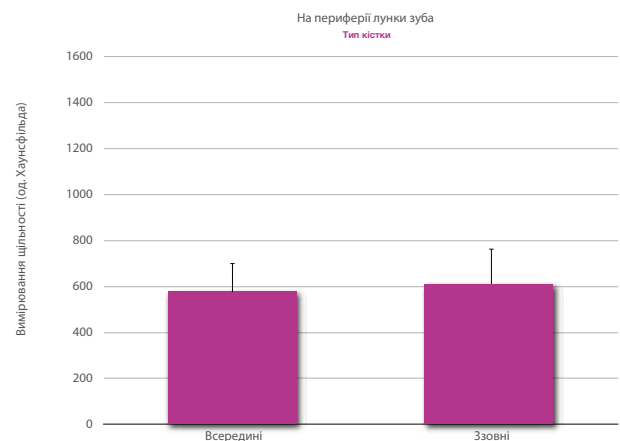
Мал. 25. Кістка V типу (100–350 од. Хаунсфілда)



Мал. 26. Схема трьох вимірювань, проведених у лунці для оцінки якості регенерації



Мал. 27. Показники щільності усередині альвеоли, отримані в середньому від 3 вимірювань у 3 різних точках в центрі альвеоли



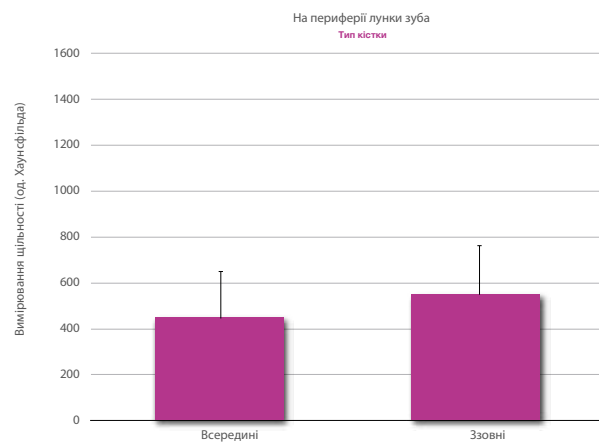
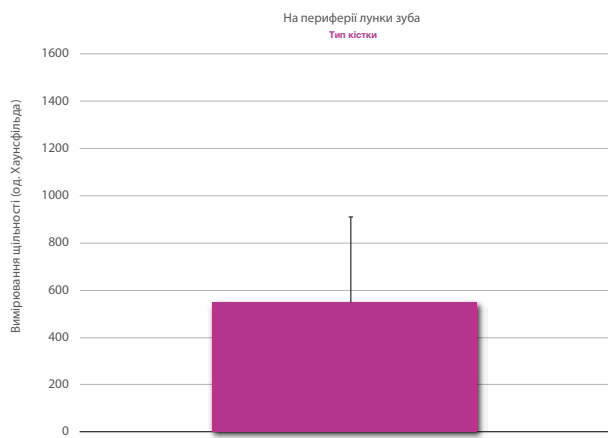
Мал. 28. Вимірювання щільності проведено на кожні 0,5 мм, як на 1 мм всередину, так і на 1 мм назовні від гіпотетичної позиції майбутнього імплантату. Графік відображає картину через 8–13 тижнів

мембраною у різних ділянках розташування зубів як на верхній, так і на нижній щелепі. Результати підтверджують потужну регенеративну дію PRGF®-Endoret® у різних досліджуваних альвеолах, що свідчить про терапевтичний потенціал. Ці результати наштовхнули на думку дослідити цей протокол застосування PRGF®-Endoret® у новій групі пацієнтів упродовж тривалішого періоду. Постало питання, чи за таких умов суттєво зростуть показники щільності та зміниться якість кістки? Отже, ми досліджували 8 нових пацієнтів (3 чоловіків і 5 жінок), яких обстежили за допомогою BTI Scan® II на 14–16 тижнях після видалення зуба, відзначивши дуже близькі показники щільності в середині альвеоли (567 од. Хаунсфілда) і трохи нижчі, хоча несуттєво,

ззовні і всередині передбачуваної ділянки для імплантації (мал. 29, 30). Це вказує на те, що нам не слід шукати посилення сприятливого регенеративного ефекту PRGF®-Endoret® через триваліші періоди, а навпаки, – розглядати поліпшення і користь для пацієнта у менших часових межах. То до якого моменту первинне визначення щільності та якості кістки даватиме однаково позитивні результати? Це питання виникає з огляду на неперевершені результати, отримані у деяких пацієнтів, особливо у тих, кому проводили КТ на 8-му тижні після видалення. Тому доцільно продовжувати дослідження в цьому напрямку з метою виявлення можливості досягти однаково позитивних результатів за коротший період, зменшуючи час очікування пацієнта.

Висновки

У цій статті обговорили регенерацію лунки після видалення зуба із застосуванням техніки PRGF®-Endoret®, раніше описане нашою дослідницькою групою [7, 9] як прогнозоване. Ймовірно, це найкращий біоматеріал для післяекстраційних дефектів, оскільки він є 100% автогенним продуктом, який можна отримати просто і економічно (з 20 см³). У разі значної втрати вестибулярної пластинки, техніку застосовують у поєднанні з біоматеріалами, переважно з автогенною кісткою [7, 9]. У попередньому комплексному клінічному дослідженні таку ж процедуру проводили у понад 2000 пацієнтів, згодом здійснювали спостереження упродовж 5 років, не відзначивши жодних побічних ефектів. Навпаки, спостерігали при-



Мал. 29, 30. Щільність кістки всередині альвеоли і на периферії ділянки встановлення майбутнього імплантату через 14–16 тижнів після видалення зуба



Мал. 31. Початковий рентгензнімок одного з пацієнтів-учасників дослідження. Вогнище ураження у ділянці біфуркації і апікальне вогнище мезіального кореня є показаннями до видалення зуба



Мал. 32. Під час операції видалення зуба



Мал. 33. Формування доступу для встановлення імплантату через 3 місяці

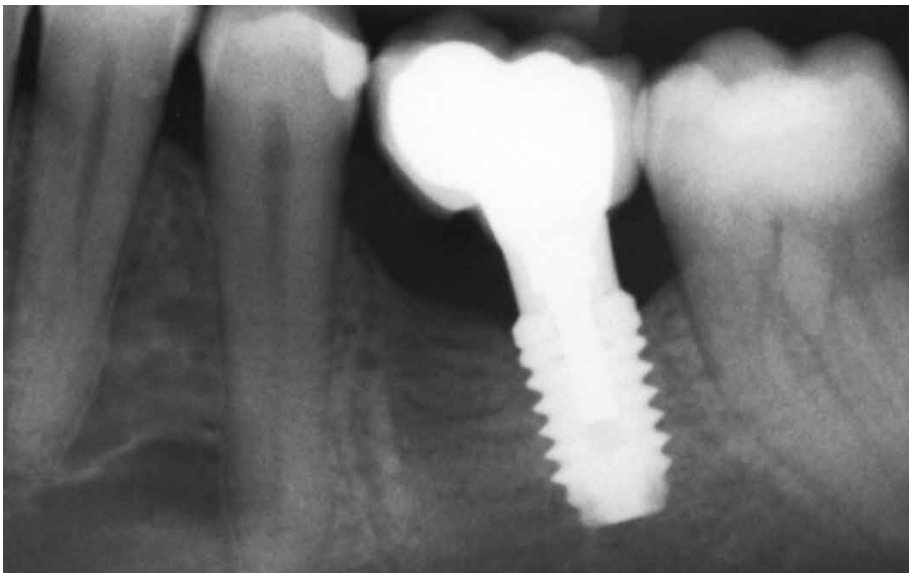


Мал. 34. Операція імплантації; ступінь регенерації сприятливий для встановлення імплантату

швидшену епітелізацію, мініміальні болючість і запалення. Ускладнень не було, як і жодного випадку сухого альвеоліту. Подальші дослідження необхідні для порівняння ефективності цієї процедури з іншими, такими як переміщення сполуч-

нотканинного трансплантата або розщепленого клаптя, проте регенерація м'яких тканин ефективніша із застосуванням PRGF®-Endoret®, рекомендована для більшості випадків видалення зуба незалежно від того, планується подаль-

ше встановлення імплантату чи ні. Результати дослідження доводять, що при незначних дефектах, щоб гарантувати кращі показники якості кістки, достатньо 8–10 тижнів, при значних – 14–16 тижнів (мал. 31–35).



Мал. 35. Рентгенконтроль остаточної реабілітації через 3 місяці

Список використаної літератури

1. Chiapasco M., Ferrini F., Casentini P., Accardi S., Zaniboni M. Dental implants placed in expanded narrow edentulous ridges with the Extension Crests device. A 1-3 year multi-centre follow-up study // *Clin Oral Impl Res.* — 2006;17:265-72.
2. Storgard S., Terheyden H. Bone Augmentation Procedures in Localized Defects in the Alveolar Ridge: Clinical Results with Different Bone Grafts and Bone-Substitute Materials // *JOMI.* — 2009;24:218-36.
3. Blus C., Szmukler-Moncler S. Split-crest and immediate implant placement with ultra-sonic bone surgery: a 3-year life-table analysis with 230 treated sites // *Clin Oral Impl Res.* — 2006;17:700-7.
4. Demarosi F., Leghissa G.C., Sardella A., Lodi G., Carrassi A. Localised maxillary ridge expansion with simultaneous implant placement: A case series // *Br J Oral Maxillofac Surg.* — 2009; 47:535-40.
5. Basa S., Varol A., Turker N. Alternative BoneExpansion Technique for Immediate Placement of Implants in the Edentulous Posterior Mandibular Ridge: A Clinical Report // *JOMI.* — 2004;19:554-8.
6. Albrektsson T., Zarb G., Worthington P., Eriksson A.R. Te long term efficacy of currently used dental implants. A review and proposed criteria of success // *J Oral Maxillofac Surg.* — 1986; 1: 11-25.
7. Ten Bruggenkate C.M., van der Kwast W.A., Osterbeek H.S. Success criteria in oral implantology. A Review of the literature // *Int J Oral Implantol.* — 1990; 7 (1): 45-51.
8. Strub J.R., Gaberthüel T.W., Grunder U. The role of attached gingiva in the health of peri-implant tissue in dogs. Part I. Clinical findings // *Int J Periodont Rest Dent.* — 11 (4): 317; 1991.
9. Becker J., Ferrari D., Herten M., Kirsch A., Schaer A., Schwarz E. Influence of platform switching on crestal bone changes at non-submerged titanium implants: a histo-morphometrical study in frogs // *J Clin Epidemiol.* — 2007;34:1089-96.
10. Hürzeler M., Fickl S., Zühr O., Wachtel H.C. Periimplant bone level around implants with platform-switched abutments: preliminary data from a prospective study // *J Oral Maxillofac Surg.* — 2007;65:33-9.
11. Anitua E., Orive G. Finite Element Analysis of the Influence of the Offset Placement of an Implant-Supported Prosthesis on Bone Stress Distribution. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* — 89B (2) (2009) pp. 275-81.
12. Anitua E., Tapia R., Luzuriaga F., Orive G. Influence of implant length, diameter, and geometry on stress distribution: a finite element analysis // *Int J Periodontics Restorative Dent.* — 2010 Feb;30 (1): 89-95.
13. Anitua E., Orive G. Finite element analysis of the influence of the offset placement of an implant-supported prosthesis on bone stress distribution // *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* — 2009 May;89(2):275-81.
14. Crown-to-implant ratios of short length implants // *J Oral Implantol.* — 2010; June 14. [Epub ahead of print]
15. An assessment of crown-to-root ratios with short sintered porous-surfaced implants supporting prostheses in partially edentulous patients // *Int J Oral Maxillofac Implants.* — 2005 Jan-Feb; 20(1):69-76.