

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2025;31(2):10-27
doi: 10.25305/unj.320680

Оцінка ефективності комбінованої терапії вітамінами D₃ та K₂ щодо зниження ризику імплантат-асоційованих ускладнень і поліпшення стабільності спондилодезу

О.С. Нехлопочин¹, І.Г. Васильєва², Н.Г. Чопик², В.В. Вербов³, Є.В. Чешук³, М.В. Вороді³

¹Відділення патології спинного мозку та хребта, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

²Відділ нейробіохімії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

³Відділення відновлювальної нейрохірургії, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України, Київ, Україна

Надійшла до редакції 12.01.2025
Прийнята до публікації 28.02.2025

Адреса для листування:

Нехлопочин Олексій Сергійович,
Відділення патології спинного мозку та хребта, Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова, вул. Платона Майбороди, 32, Київ, Україна, 04050, e-mail: AlexeyNS@gmail.com

В останнє десятиліття значно збільшилася частота використання імплантатів у хірургії хребта, зокрема міжтілових конструкцій і транспедикулярних фіксаторів. Це зумовило потребу в удосконаленні підходів до профілактики ускладнень, що виникають під час та після оперативного втручання. Ключовим чинником, що впливає на ефективність стабілізаційних операцій, є мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ).

Мета: вивчити взаємозв'язок між рівнем вітаміну D, МЩКТ та частотою неспроможності спондилодезу в пацієнтів, які перенесли стабілізаційні хірургічні втручання на хребті, а також оцінити роль післяопераційної корекції дефіциту вітамінів D₃ і K₂ у підвищенні стабільності фіксації та зниженні ризику ускладнень.

Матеріали і методи. Із січня 2023 р. до грудня 2024 р. проведено ретроспективне моноцентрове когортне дослідження на базі спеціалізованих відділень Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України. Проаналізовано такі показники, як вік, стать, індекс маси тіла, рівень вітаміну D (25-(ОН)D₃), МЩКТ (за даними комп'ютерної томографії), у 250 пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на хребті з використанням транспедикулярних гвинтів та/або міжтілових імплантатів. Для оцінки імплантат-асоційованих ускладнень застосовували оригінальні градації. Післяопераційну корекцію дефіциту вітаміну D проводили з використанням «Солемакс®» (вітамін D₃, вітамін K₂, ω-3-поліненасичені жирні кислоти).

Результати. Зареєстровано високу частоту дефіциту вітаміну D та зниження МЩКТ у пацієнтів, яким проведено планові стабілізаційні операції на хребті. Виявлено значущу кореляцію між рівнем 25-(ОН)D₃ і станом кісткової тканини. Через 4 міс прийому «Солемакс®» у всіх пацієнтів рівень 25-(ОН)D₃ досяг референтних значень, що свідчить про ефективність терапії. У групі корекції відзначено збільшення МЩКТ, тоді як у групі порівняння – її зниження. Статистично значущо зменшилася частота ускладнень, пов'язаних з імплантатами: ризик розхитування гвинтів знизився на 69,84 % за перші 6 міс та на 85,06 % за рік, ризик зміщення міжтілових імплантатів – на 56,2 та 64,7 % відповідно.

Висновки. Стабільність спондилодезу більшою мірою визначається адаптивною реакцією кісткової тканини на імплантацію, а не абсолютними значеннями МЩКТ. Використання збалансованої комбінації вітамінів D₃ та K₂ сприяє підвищенню стабільності фіксації та зниженню ризику післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: хірургія хребта; мінеральна щільність кісткової тканини; дефіцит вітаміну D; імплантат-асоційовані ускладнення; стабільність спондилодезу

Вступ

Значні досягнення науково-технічного прогресу та впровадження в практичну охорону здоров'я високоефективних методів лікування значною мірою сприяло підвищенню ефективності надання медичної допомоги населенню [1]. Ця тенденція найвиразніша в хірургії. Спостерігається як розширення спектру втручання, так і збільшення їхньої кількості. За даними епідеміологічних досліджень, з 2000 до 2012 рр.

кількість проведених хірургічних втручання у світі зросла на понад 30 % (226,4 та 312,9 млн на рік відповідно) [2]. Однак зазначено, що понад 143 млн хірургічних втручання, необхідних для порятунку життя або запобігання стійкій інвалідності, не було виконано з технічних, економічних чи інших причин [3].

Виразніша динаміка спостерігається в хірургії хребта, що зумовлено взаємодією демографічних і технологічних чинників та способу життя певної

Copyright © 2025 О.С. Нехлопочин, І.Г. Васильєва, Н.Г. Чопик, В.В. Вербов, Є.В. Чешук, М.В. Вороді



Робота опублікована під ліцензією Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

групи населення [4]. Розвиток технологій у хірургії хребта за останні десятиліття сприяв значному зростанню частоти використання імплантатів, зокрема міжтілових конструкцій і транспедикулярних фіксаторів. Ця тенденція зумовлена не лише вдосконаленням хірургічних методик, а й значним розширенням показань до виконання хірургічних втручань. У дослідженні S.S. Rajae та співавт., в якому проаналізовано динаміку кількості стабілізаційних хірургічних втручань на хребті, проведених у США за період з 1998 до 2008 рр., виявлено збільшення кількості операцій на 137 % (з 174 223 до 413 171 відповідно) [5]. Найбільше зростання кількості втручань зафіксовано в пацієнтів похилого віку, що пояснюється збільшенням чисельності такого населення та потреби в корекції дегенеративних змін хребта. Застосування вдосконалених методів фіксації також сприяло збільшенню кількості операцій. Таку тенденцію відзначили M.-J. Reisener і співавт. [6], які виявили значне зростання частоти використання імплантатів у поперековому відділі хребта. За період з 2002 до 2011 рр. кількість операцій поперекового спондилодезу збільшилася на 77 % у США та на 63 % у Великій Британії. Основними причинами цього автори вважають упровадження малоінвазивних методів і розширення показань для хірургії.

Аналіз загальнодоступної бази даних США National Inpatient Sample виявив, що загальнонаціональні витрати на виконання хірургічних стабілізаційних втручань на груднопоперековому відділі хребта без урахування серйозних ускладнень або супутніх захворювань у період з 2008 до 2014 р. зросли на 7,04 млн доларів США (44,41 %) [7]. Цей вид хірургічних втручань за рівнем економічної значущості посідає перше місце серед нейрохірургічних процедур (сумарні витрати перевищують такі на операції, пов'язані з краніотомією, та ендovasкулярні церебральні втручання в 5,83 раза), а за рівнем витрат – шосте місце серед лікувально-діагностичних процедур у структурі груп за ступенем тяжкості діагнозу (Medicare Severity-Diagnosis Related Group). На думку авторів, таке значне зростання показників, імовірно, зумовлене низкою чинників, зокрема розширенням знань про біомеханіку хребта, розвитком сучасних методів діагностики, удосконаленням хірургічних технологій та інструментарію, а також збільшенням середньої тривалості життя населення.

Закономірно, що активне впровадження стабілізаційних втручань у практичну охорону здоров'я супроводжується розробкою методів профілактики розвитку ускладнень та небажаних явищ, пов'язаних як із хірургічною процедурою, так і з її наслідками. Так, використання інтраопераційної тривимірної навігації (Image-Guided Navigation), на думку низки дослідників, дасть змогу досягти точності встановлення транспедикулярних гвинтів Grade A за класифікацією Gertzbein-Robbins до 99 % [8]. Це пов'язане з можливістю тривимірної візуалізації анатомії пацієнта в режимі реального часу, що мінімізує помилки позиціонування [9,10]. Точність установки гвинтів при традиційній двовимірній флюороскопії становить 70–90%, що збільшує ризик неправильного розташування гвинтів, неспроможної фіксації, а в деяких випадках – ушкодження критично важливих

структур. Так, відомо, що при використанні класичної Free-Hand техніки неправильно встановленим є кожен 6-й транспедикулярний гвинт [11].

Також реєструють низку ускладнень стабілізаційних хірургічних втручань, які безпосередньо не пов'язані з технікою проведення операції. Досить часто недосягнення вторинно стабільного спондилодезу, дислокація міжтілових імплантатів, зміщення та екстракція транспедикулярних гвинтів, розвиток деформації суміжних зі стабілізованим сегментів зумовлені особливостями пацієнта, що становить складне завдання в контексті оптимізації надання медичної допомоги й потребує персоналізованого підходу [12]. Одним із базових критеріїв, що мають критичний вплив на ефективність проведеного стабілізаційного втручання, є мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) [13, 14]. Розроблено велику кількість методів поліпшення стабільності фіксації хребта, які передбачають як локальне використання, так і системне. Практично єдиним методом етіотропної терапії низької МЩКТ є корекція рівня вітаміну D, що має безумовну перевагу через відносну дешевизну та доступність, простоту контролю, безпечність тривалого застосування в амбулаторних умовах. Закономірно, що у випадках тяжкого остеопорозу вітамін D часто розглядають як частину комплексної терапії, а його комбінація з кальцієм, бісфосфонатами або анаболічними засобами (наприклад, терипа-ратидом) дає найкращі результати [15, 16]. З огляду на ендемічність дефіциту вітаміну D у населення країн Східної Європи, а також доведений його вплив на стан МЩКТ, аналіз взаємозв'язку між частотою неспроможності спондилодезу та рівнем вітаміну D, а також значущості його післяопераційної корекції є важливим напрямом досліджень для підвищення ефективності стабілізаційних хірургічних втручань.

Мета: вивчити взаємозв'язок між рівнем вітаміну D, мінеральною щільністю кісткової тканини та частотою неспроможності спондилодезу в пацієнтів, які перенесли стабілізаційні хірургічні втручання на хребті, а також оцінити роль післяопераційної корекції дефіциту вітамінів D₃ і K₂ у підвищенні стабільності фіксації та зниженні ризику ускладнень.

Матеріали і методи

Дизайн дослідження

Із січня 2023 р. до грудня 2024 р. проведено ретроспективне моноцентрове когортне дослідження на базі спеціалізованих відділень Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України.

Критерії залучення:

- пацієнти віком від 18 до 81 року;
- виконання стабілізаційного втручання в груднопоперековому відділі хребта з використанням транспедикулярних гвинтів та/або міжтілових імплантатів;
- наявність клінічної документації, зокрема даних доопераційного та післяопераційного обстеження в динаміці, що дає змогу оцінити стабільність досягнутої фіксації, розташування встановлених імплантатів і МЩКТ;

- оцінка показника 25 (ОН)D у післяопераційний період у динаміці;

- наявність інформованої згоди пацієнта на збирання, обробку даних та публікацію узагальнених результатів за умови дотримання конфіденційності.

Критерії вилучення:

- зареєстровані інфекційно-запальні післяопераційні ускладнення в будь-який термін спостереження;

- показник МЩКТ <50 НУ;

- повторні хірургічні втручання;

- неправильна первинна установка імплантатів (транспедикулярних гвинтів чи PLIF/TLIF-кейджей);

- наявність в анамнезі травм та/або хірургічних втручань на хребті до втручання, аналізованого в цьому дослідженні;

- наявність неопластичного процесу будь-якої локалізації або будь-якої соматичної патології в стадії декомпенсації;

- наявність стійких порушень психіки та поведінки.

Досліджувані параметри

Базові клінічні параметри – вік, стать та індекс маси тіла пацієнтів.

Оцінку рівня вітаміну D (25-(ОН)D) проводили за такими градаціями: нормальний – ≥ 30 нг/мл, недостатній – 20–29 нг/мл, дефіцит – < 20 нг/мл [17]. У разі надання результатів у форматі нмоль/л робили перерахунок за формулою

$$\text{нг/мл} = (\text{нмоль/л}) : 2,5.$$

Мінеральну щільність кісткової тканини оцінювали на підставі даних комп'ютерної томографії (КТ), яка, за даними низки досліджень, щодо хребта є інформативнішою, ніж класична двоенергетична рентгеновська абсорбціометрія (DEXA), і доступнішою пацієнтам нейрохірургічного профілю, оскільки найчастіше є рутинним дослідженням [18]. Вимірювання виконували із застосуванням програмного комплексу RadiAnt DICOM Viewer (Medixant, Польща. Версія № 2023.1, Ліцензія № 1860F047) на рівні середньої третини тіла хребця L1, при цьому ROI (region of interest) еліпсоподібної форми розташовували таким чином, щоб захопити максимальну кількість губчастої речовини, але повністю виключити кортикальний шар. Використовували таку градацію результатів: нормальна МЩКТ – > 120 НУ, остеопенія – 80–120 НУ, остеопороз – 50–80 НУ, тяжка форма остеопорозу – < 50 НУ [19–21]. Пацієнтів із показниками < 50 НУ вилучали з дослідження, оскільки в таких випадках або застосовували спеціалізовані методи хірургічного втручання, наприклад, канюльовані гвинти з аугментацією поліметилметакрилатом, або нехірургічні методи через дуже високий ризик ускладнень.

У низці випадків проводили доопераційну підготовку з терапією у спеціалізованих лікувально-профілактичних закладах.

Вікові групи для аналізу сформовані відповідно до рекомендацій Endocrine Society Clinical Practice Guidelines та European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) [22].

Оцінка ускладнень у післяопераційний період

З огляду на відсутність у сучасній літературі класифікацій неспроможності фіксації в системі «транспедикулярний гвинт – тіло хребця», тобто «розхитування гвинта», ґрунтуючись на наявних

дослідженнях [23–26], нами запропоновано такі градації:

- Grade 0 (відсутність розхитування): візуально та клінічно гвинт стабільно фіксований, немає ознак остеолізу навколо гвинта за даними КТ чи спондилографії;

- Grade 1 (мінімальне розхитування): незначне розростання остеолізу навколо гвинта (зона просвітлення – $< 0,5$ мм) за даними спіральної КТ (СКТ), гвинт дещо нестабільний, але клінічні симптоми відсутні або мінімальні. Зміни на спондилограмі не візуалізуються;

- Grade 2 (помірне розхитування): зона просвітлення навколо гвинта – 0,6–2,0 мм, можлива рухливість гвинта при пальпації під час ревізійної операції, клінічно може спричинити біль чи легку нестабільність конструкції. Зміни на спондилограмі не візуалізуються;

- Grade 3 (значне розхитування): зона просвітлення > 2 мм, гвинт виразно нестабільний, можливий частковий вихід із кісткової структури. Клінічні вияви: біль, нестабільність сегмента, порушення функції. Характеризується перевантаження суміжних елементів металоконструкції. Зміни верифікують при стандартній рентгенографії;

- Grade 4 (повне розхитування): гвинт повністю втрачає фіксацію, може мігрувати, характерні значні кісткові дефекти аж до вторинного перелому хребця. Клінічно реєструють різкий біль, порушення стабільності хребта чи компресію нервових структур.

Для дислокації межтілових кейджів, також ґрунтуючись на описових дослідженнях [27–29], запропоновано такі градації (оцінку виконували з допомогою рентгенографії чи КТ):

- Grade 0: відсутність зміщення;

- Grade 1: незначне зміщення (< 2 мм), задня межа кейджа не виходить за межі тіла хребця та не спричинює клінічні симптоми;

- Grade 2: помірне зміщення (2–5 мм), задня межа кейджа виходить за дорсальну межу тіла хребця з компресією міжхребцевого отвору або хребтового каналу, але спричинює лише локальні болючі відчуття;

- Grade 3: значне зміщення (> 5 мм), що характеризується клінічною картиною компресії нервових структур, потребує хірургічної ревізії.

Початкову оцінку позиціонування виконували із застосуванням стандартної спондилографії. У разі верифікації $\geq$ Grade 1 для подальшого моніторингу використовували СКТ.

Проводили корекцію дефіциту вітаміну D у післяопераційний період із використанням «Солемакс® 4000» (вітамін D₃ (холекальциферол) – 100 мкг (4000 МО), вітамін K₂ (менахінон, МК-7) – 100 мкг, ω -3-поліненасичені жирні кислоти – 400 мг) або «Солемакс® 5600» (вітамін D₃ – 140 мкг (5600 МО), вітамін K₂ – 100 мкг, ω -3-поліненасичені жирні кислоти – 400 мг). Виробник – ТОВ «Солефарм» (Латвія). Контроль рівня 25-(ОН)D₃ виконували кожні 2 міс до досягнення нормальних показників із наступним моніторингом кожні 6 міс. Частоту виконання контрольних рентгенографій чи СКТ визначали за клінічними показаннями.

Статистичний аналіз

Статистичну обробку даних виконано з використанням R (версія 4.0.5., R Foundation for

Statistical Computing) у середовищі розробки RStudio (версія 1.4.1106).

Результати

Для аналізу було відібрано 250 клінічних випадків на підставі наявності медичної документації та даних обстежень, наданих пацієнтами в післяопераційний період дистанційно. Пацієнтів розподілили на три групи залежно від наявності показань до корекції рівня вітаміну D₃ (за рівнем 25(OH)D₃) та факту прийому «Солемакс®»:

1) пацієнти, які не потребували корекції вмісту вітаміну D₃ (No Need for Correction (NNC)), – рівень вітаміну D₃ у межах норми;

2) пацієнти, які приймали «Солемакс®» у рекомендованих дозах (Solemax Recommended Dose (SRD)), – рівень вітаміну D₃ потребував корекції;

3) пацієнти, які потребували корекції вмісту вітаміну D₃, але не приймали «Солемакс®» (Needed, but Not Treated (NNT)), – пацієнти з виявленою потребою в нормалізації рівня вітаміну D₃, які з різних причин відмовилися від корекції в будь-якій формі. Дані цієї групи залучено в аналіз, оскільки пацієнти надали результати післяопераційних контрольних обстежень (зокрема спондилографії) та лабораторні показники.

Корекція рівня вітаміну D₃ у післяопераційний період не регламентована жодними офіційними протоколами, тому призначення мали лише рекомендаційний характер.

Характеристику груп пацієнтів наведено в **Табл. 1**.

Первинний аналіз даних показав, що пацієнти групи NNC характеризуються статистично значуще молодшим віком порівняно з групами SRD і NNT. Крім того, у пацієнтів групи NNC були вищі показники МЩКТ ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів інших груп. У жодному випадку не зареєстровано виразний остеопороз, а явища остеопенії відзначені лише в 10,5 % випадків.

Відносно молодий вік пацієнтів групи NNC також вплинув на структуру виконаних хірургічних втручань. Переважали поперекові дискотомії з корпородезом (posterior lumbar interbody fusion (PLIF)). Ізолювану транспедикулярну фіксацію (ТПФ) виконували переважно малоінвазивними методами через неускладнені травматичні ушкодження хребта, що передбачають непряму декомпресію та стабілізацію. Основними показаннями для ТПФ у поєднанні з PLIF були нестабільний спондилолітез із явищами спондилолізу.

Таблиця 1. Коротка характеристика пацієнтів

Показник	Група			P*
	NNC (n=38)	SRD (n=115)	NNT (n=97)	
Стать:				
чоловіки	14 (36,84 %)	43 (37,39 %)	47 (48,45 %)	0,1378 ^Δ
жінки	24 (63,16 %)	72 (62,61 %)	50 (51,55 %)	
Вік, роки (медіана):	29 (95 % ДІ – 26,94–33,58)	51 (95 % ДІ – 46,98–51,84)	47 (95 % ДІ – 45,68–51,16)	0,3027 [#]
18–40	32 (84,21 %)	28 (24,35 %)	33 (34,02 %)	0,2299*
41–60	5 (13,16 %)	62 (53,91 %)	42 (43,3) %	
>60	1 (2,63 %)	25 (21,74 %)	22 (22,68 %)	
Індекс маси тіла, кг/м ² (медіана)	24,55 (95 % ДІ – 22,77–25,01)	24,20 (95 % ДІ – 23,64–25,15)	25,40 (95 % ДІ – 24,51–26,13)	0,07307 [#]
Тип хірургічного втручання:				
PLIF	30 (78,95 %)	69 (60 %)	50 (51,55 %)	0,3382*
ТПФ	2 (5,26 %)	14 (12,17 %)	18 (18,56 %)	
ТПФ + PLIF	6 (15,79 %)	32 (27,83 %)	29 (29,9 %)	
МЩКТ, HU (медіана):	156,65 (95 % ДІ – 145,72–163,19)	93,90 (95 % ДІ – 94,11–104,42)	96,10 (95 % ДІ – 95,56–105,52)	0,4631 [#]
норма	34 (89,47 %)	23 (20 %)	23 (23,71 %)	0,5972*
osteopenia	4 (10,53 %)	62 (53,91 %)	54 (55,67 %)	
osteoporosis	–	30 (26,09 %)	20 (20,62 %)	
25-(OH)D ₃ , нг/мл:	43,53 (95 % ДІ – 41,21–48,94)	20,68 (95 % ДІ – 20,35–21,67)	20,09 (95 % ДІ – 20,42–21,97)	0,9919 [#]
нормальний	38 (100 %)	–	–	0,4005 ^Δ
недостатній	–	67 (58,26 %)	50 (51,55 %)	
дефіцит	–	48 (41,74 %)	47 (48,45 %)	

Примітки:

PLIF – posterior lumbar interbody fusion; ТПФ – транспедикулярна фіксація; ДІ – довірчий інтервал.

Розраховували статистичну значущість відмінностей між групами SRD та NNT; ^Δ – критерій χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса на безперервність; [#] – ранговий критерій Вілкоксона з поправкою на безперервність; * – критерій χ^2 Пірсона.

Групи, дані яких використано для подальшого аналізу (SRD і NNT), статистично значущо не відрізнялися за досліджуваними параметрами, що підтверджує їх порівнянність і забезпечує коректність подальшого аналізу. Статистична обробка всієї когорти пацієнтів дала змогу виявити певні залежності, які узгоджуються з даними літератури та підтверджують коректність методології збору й аналізу даних.

Вартий уваги взаємозв'язок між МЩКТ, статтю та віком пацієнтів (**Рис. 1А**).

У віці до 40 років зареєстровано переважно нормальні показники МЩКТ. З 88 пацієнтів цієї вікової категорії у 63 (71,6 %) МЩКТ становила ≥ 120 НУ, у 20 (22,7%) – була в діапазоні, характерному для остеопенії, у 5 (5,7 %) – відповідала остеопорозу. Розподіл даних характеризується помірним розкидом, що підтверджується коефіцієнтом варіації (CV – 22,96 %) і свідчить про відносну стабільність значень МЩКТ у цій віковій групі попри індивідуальні відмінності. Аналіз показників виявив практично лінійну обернено пропорційну залежність МЩКТ від віку, що підтверджується коефіцієнтом кореляції Пірсона ($r = -0,684$). Установлено статистично значущі статеві відмінності за показником МЩКТ у пацієнтів віком до 40 років: медіана – 149,40 НУ (95% довірчий інтервал (ДІ) – 137,14–154,15) для жінок і 130,50 НУ (95% ДІ – 117,81–138,42) для чоловіків ($p = 0,0044$).

Вікова група 41–60 років характеризувалася зниженням МЩКТ. У 64,9% пацієнтів показники відповідали діапазону остеопенії, у 22,8 % – остеопорозу. Лише в 12,3% пацієнтів зареєстровано нормальні значення МЩКТ. Розкид отриманих значень був помірним (CV – 20,92%). У цій віковій категорії виявлено протилежну залежність показника МЩКТ від статі. У жінок медіана становила 91,30 НУ (95 % ДІ – 87,14–97,41), у чоловіків – 94,90 НУ (95 % ДІ – 92,00–102,91), але різниця не була статистично значущою ($p = 0,1266$). Кореляція між станом кісткової тканини та віком також була значно слабшою порівняно з молодшими пацієнтами ($r = -0,2614$), що вказує на ослаблення залежності МЩКТ від віку в цій групі. Візуальний аналіз ліній тренду (**див. Рис. 1А**) додатково підтвердив, що у чоловіків залежність МЩКТ від віку виражена значно слабше, ніж у жінок. Це може свідчити про статеві особливості динаміки кісткової щільності, пов'язані з відмінностями метаболічних та гормональних чинників.

У пацієнтів віком понад 60 років відзначено таку саму тенденцію, що і в молодших осіб. Частка пацієнтів із остеопорозом становила 29,6 %, з остеопенією – 54,2 %, з нормальною МЩКТ – 6,3 %. Медіана показників для жінок і чоловіків – 80,30 НУ (95 % ДІ – 74,53–85,76) і 96,45 НУ (95 % ДІ – 84,75–103,94) відповідно, відмінність статистично значуща ($p = 0,0125$).

З огляду на дані літератури під час аналізу можна було очікувати значного зниження МЩКТ у жінок постменопаузального періоду, але при інтерпретації результатів слід урахувувати, що пацієнтів із виразними виявами остеопорозу не залучали в дослідження.

Аналіз рівня 25-(ОН) D_3 залежно від віку пацієнтів виявив схожу тенденцію, але є особливості (**Рис. 1Б**). У пацієнтів молодого віку (<40 років) очікувано зареєстровано вищі показники 25-(ОН) D_3 , але навіть

у цій віковій групі нормальний рівень вітаміну D_3 мали лише 36,36 % пацієнтів, тоді як його недостатність – 44,32 %, дефіцит – 19,32 %. У віковій групі 40–60 років розподіл за рівнем 25-(ОН) D_3 становив відповідно 4,38, 50,0 та 45,61 %, а у пацієнтів віком понад 60 років – 2,08, 43,75 та 54,17 %. Медіана значення 25-(ОН) D_3 у різних вікових групах:

- <40 років: 27,23 нг/мл (15,94–65,28), у чоловіків – 22,97 (95 % ДІ – 24,32–32,62), у жінок – 29,32 (95 % ДІ – 29,01–36,79);
- 40–60 років: 20,26 нг/мл (15,15–33,71), у чоловіків – 20,61 (95 % ДІ – 20,34–23,84), у жінок – 19,70 (95 % ДІ – 19,73–22,58);
- >60 років: 19,56 нг/мл (15,13–29,79), у чоловіків – 21,24 (95 % ДІ – 18,21–26,86), у жінок – 19,38 (95 % ДІ – 18,75–21,08).

Показники 25-(ОН) D_3 були низькими навіть з урахуванням ендемічності дефіциту вітаміну D , характерного для України, але вони відображують стан не здорового населення, а пацієнтів із патологіями опорно-рухового апарату, зокрема хребта. Розвиток і прогресування захворювань могли бути спричинені дефіцитом вітаміну D , який значною мірою впливає на стан кісткової тканини та метаболізм, а дефіцит вітаміну D – наявністю патології, яка обмежує рухливість, що закономірно призводить до зменшення часу перебування на відкритому сонці та перешкоджає адекватному синтезу вітаміну D у шкірі. Цей факт підтверджується також тим, що варіація показника 25-(ОН) D_3 у молодому віці значно вища (CV – 43,1 %) порівняно зі старшими віковими групами (CV – 27,29 та 30,61 % відповідно для груп 40–60 років та понад 60 років). Це може свідчити про більшу неоднорідність чинників, які впливають на рівень вітаміну D у молодих пацієнтів (особливості способу життя, дієтичні звички та індивідуальні відмінності в метаболізмі).

Взаємозв'язок рівня 25-(ОН) D_3 і МЩКТ у пацієнтів із патологією хребта, що аналізується в нашому дослідженні, має вигляд наближеної до лінійної сигмоїдальної залежності з асимптотами, які визначено як потенційно допустимі фізіологічні значення (**Рис. 2**). При цьому розкид показника 25-(ОН) D_3 тим менший, чим виразніші остеопоротичні зміни (37,79 % при нормальній МЩКТ, 28,78 % при остеопенії та 11,3 % при остеопорозі), що, імовірно, має патофізіологічну основу. Характер аналізованої залежності дає змогу провести математичний аналіз із застосуванням модифікованої функції насичення Міхаеліса-Ментен. У цьому випадку обрана модифікація для залучення параметра асимптотичного зростання, що відповідає одному з варіантів чотирьохпараметричної логістичної функції. Це дає змогу математично схарактеризувати нелінійні зміни параметрів у системі з урахуванням початкового рівня, швидкості зростання й асимптоти. Взаємозв'язок описується формулою

$$\text{МЩКТ} = a + \frac{(d - a)}{1 + e^{-b(\text{VitD}_3 - c)}} \quad (1),$$

де МЩКТ – радіологічно визначена мінеральна щільність кісткової тканини, НУ;

VitD_3 – показник 25-гідроксихолекальциферолу в сироватці крові, нг/мл;

a (нижня асимптота) – базовий рівень МЩКТ при тяжкому дефіциті вітаміну D ;

d (верхня асимптота) – межа, вище за яку збільшення рівня вітаміну D не має значного ефекту;
 b (крутість) – швидкість зміни МЩКТ залежно від рівня вітаміну D;

c (точка перегину) – точка, де вплив вітаміну D на щільність кісткової тканини максимально ефективний.

У результаті аналізу отримано такі дані моделі прогнозування: $a = 78,76 \pm 6,18$ ($p < 0,001$), $d = 155,42 \pm 4,16$ ($p < 0,001$), $b = 0,324 \pm 0,077$ ($p < 0,001$), $c = 24,78 \pm 0,77$ ($p < 0,001$). Середня похибка прогнозу становила 21,88, що свідчить про високу точність моделі для біологічних процесів (**Рис. 3**).

Наступним етапом аналізу було вивчення впливу «Солемакс®» на рівень 25-(ОН)D₃ у сироватці крові. Динаміка змін, стратифікована за віковими категоріями з урахуванням статі, представлена на **Рис. 4**.

За даними первинного тестування, в групі SRD 26,92 % пацієнтів віком до 40 років мали дефіцит

вітаміну D (11,54 % чоловіків і 15,38 % жінок). У 73,08 % пацієнтів зареєстровано недостатність вітаміну D (у 30,77 % чоловіків та 42,31 % жінок). Через 2 міс прийому «Солемакс®» недостатність зберігалася лише в 3,85 % пацієнтів, тоді як нормальний рівень 25-(ОН)D₃ досягнутий у 96,15 % пацієнтів (42,31 % чоловіків та 53,85 % жінок).

У віковій групі 40–60 років дефіцит вітаміну D було виявлено в 48,44 % пацієнтів (14,06 % чоловіків та 34,38 % жінок), недостатність – у 51,56 % (20,31 % чоловіків та 31,25 % жінок). Через 2 міс прийому «Солемакс®» недостатність вітаміну D зберігалася у 25,0 % пацієнтів (з однаковою частотою у чоловіків та жінок), нормалізації цього показника досягнуто в 75,0 % пацієнтів (21,88 % чоловіків та 53,12 % жінок). Таким чином, динаміка регресу недостатнього вмісту 25-(ОН)D₃ у сироватці дещо нижча порівняно з молодшими пацієнтами.

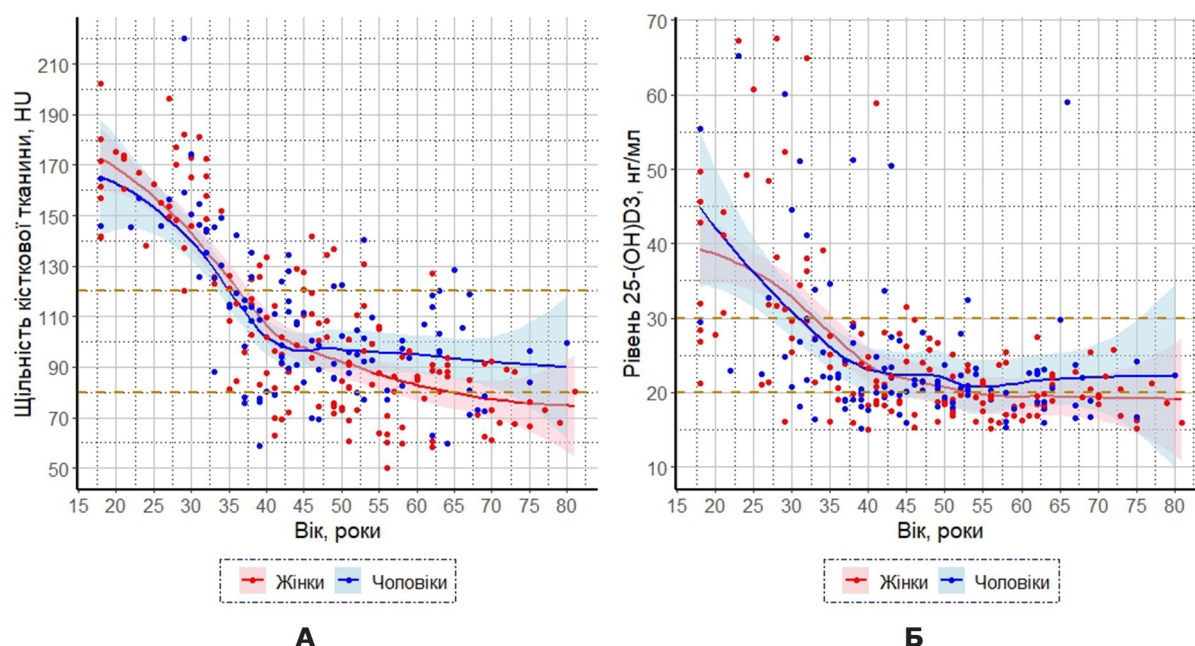


Рис. 1. Зв'язок віку пацієнтів із мінеральною щільністю кісткової тканини (А) та рівнем вітаміну D3 (Б)

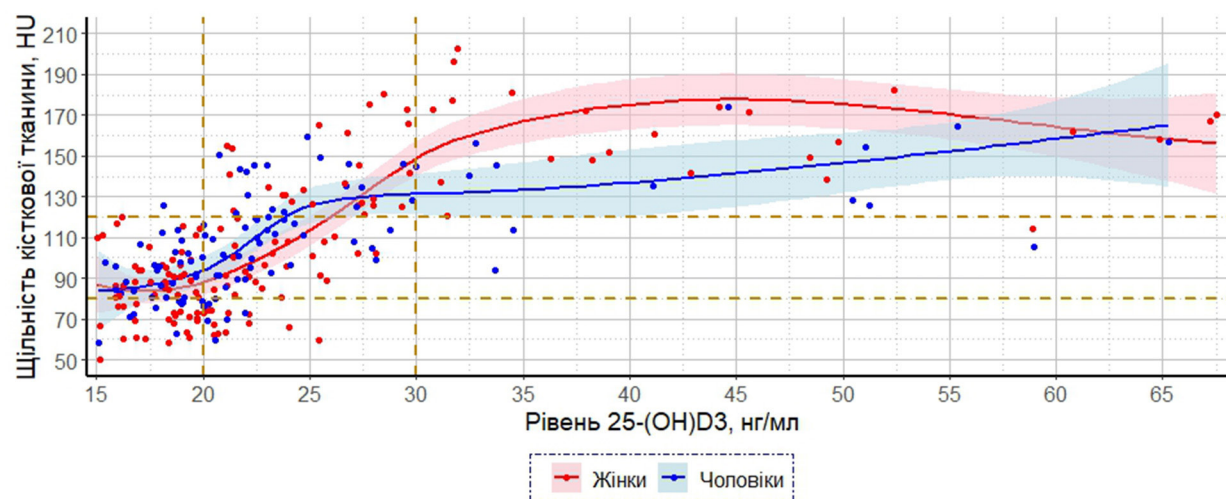


Рис. 2. Зв'язок між рівнем вітаміну D3 та МЩКТ

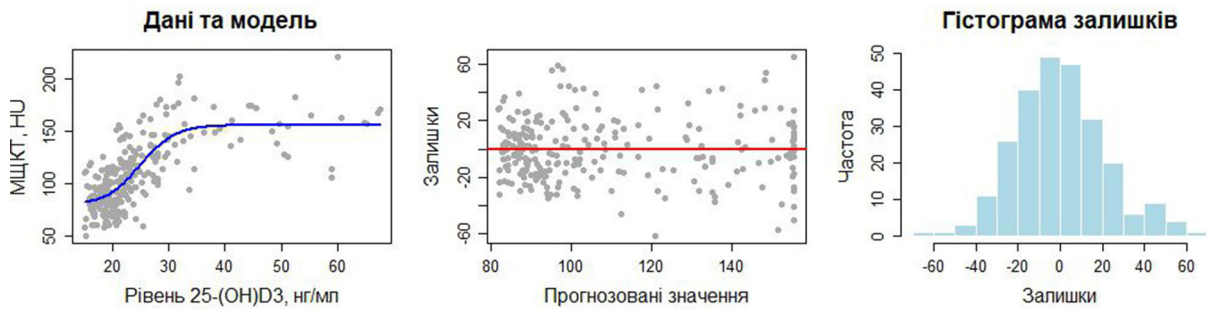


Рис. 3. Графічна оцінка якості моделі, що характеризує взаємозв'язок між рівнем вітаміну D та МШКТ (пояснення в тексті)

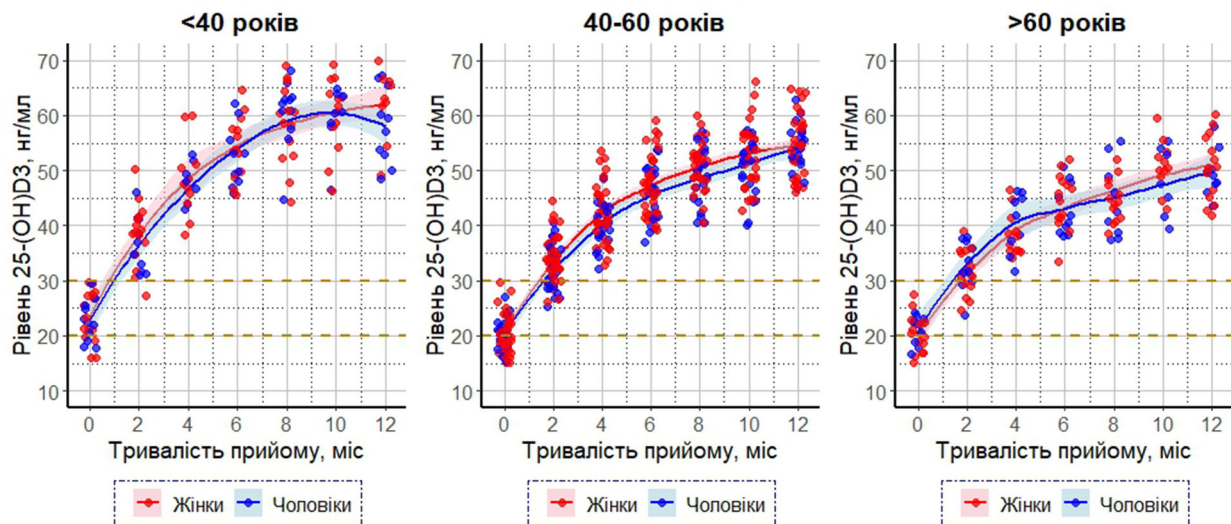


Рис. 4. Динаміка показника 25-(ОН)D₃ у сироватці крові на тлі прийому «Солемакс®» у післяопераційний період

Ще менш виразні зміни зареєстровано у віковій групі понад 60 років. За даними первинного тестування, 40 % пацієнтів мали дефіцит вітаміну D (12 % чоловіків та 28 % жінок), решта – його недостатність (28 % чоловіків та 32 % жінок). Через 2 міс прийому «Солемакс®» недостатність зберігалася в 32 % пацієнтів (12 % чоловіків та 20 % жінок), тоді як нормальний рівень 25-(ОН)D₃ досягнутий у 68 % пацієнтів (28 % чоловіків та 40 % жінок).

Через 4 міс прийому «Солемакс®» у всіх пацієнтів групи SRD показники 25-(ОН)D₃ у сироватці крові були в межах референтного діапазону.

Візуальна оцінка графіків, а також характер процесу, що розглядається, дають змогу апроксимувати динаміку показника 25-(ОН)D₃ у сироватці крові логарифмічною кривою, що дає змогу провести математичний аналіз кількісної оцінки зміни цього показника. Формула моделі

$$\Delta VitD3 = a + (b \cdot \ln(T)) \quad (2),$$

де – приріст рівня вітаміну D;

T – час (у місяцях, починаючи з T = 1, щоб уникнути ln (0));

a – початковий рівень приросту, що є константою;
b – коефіцієнт, що відображує інтенсивність зміни приросту рівня вітаміну D зі збільшенням часу.

Для кожної вікової групи та статі проведено моделювання з використанням формули (2). Результати аналізу дали змогу встановити основні закономірності. Так, порівняння вікових груп виявило поступове зниження як швидкості приросту (b), так і початкового рівня приросту (a) із віком. У чоловіків початковий рівень (a) був вищим у всіх вікових групах, але з віком знижувався сильніше. У жінок швидкість приросту (b) залишалася вищою, ніж у чоловіків, у всіх вікових групах, що вказує на виразнішу динаміку змін рівня вітаміну D₃.

Точки уповільнення (T₂₅, T₁₀, T₅₀, T₇₅, T₉₅) залишалися стабільними для всіх вікових груп як у чоловіків, так і в жінок. Це може свідчити про те, що процес уповільнення зростання рівня вітаміну D₃ відбувається за схожим сценарієм незалежно від віку, але з відмінностями у швидкості та початковому рівні між групами. ANOVA у всіх вікових групах підтвердив значущість моделей окремо для чоловіків і жінок, що свідчить про відмінності в динаміці між статями. Однак у старших вікових групах відмінності між окремими та об'єднаною моделлю стають менш значущими, що

вказує на наближення загальної динаміки в чоловіків та жінок із віком.

Зазначені залежності дають змогу розрахувати загальну схему прогнозування. Так, під час аналізу моделі типу

$$\text{VitD3}_{\text{fin}} = a + (b \cdot \text{VitD3}_{\text{init}}) + (c \cdot \ln(T)) + (d_1 \cdot \text{Gender}) + (d_2 \cdot \text{Age}), \quad (3)$$

де $\text{VitD3}_{\text{fin}}$ та $\text{VitD3}_{\text{init}}$ – шукане значення показника 25-(ОН)D₃ у сироватці крові та значення при первинному тестуванні відповідно;

T – час (у місяцях, 1–12 міс);

Gender – стать пацієнта (чоловік – 1, жінка – 0);

Age – повних років на момент первинного аналізу;

a , b , c , d_1 та d_2 – коефіцієнти моделі.

Отримано такі результати: $a = 26,739$ – базове значення рівня вітаміну D, $b = 0,471$ – вага початкового рівня вітаміну D, $c = 11,889$ – вплив тривалості прийому вітаміну D ($\ln(T)$), $d_1 = -0,452$ – поправка на стать, $d_2 = -0,221$ – поправка на вік. Скоригований коефіцієнт детермінації (Adjusted R-squared) становив 0,7335, що вказує на високу прогностичну ефективність.

Приклад. Розрахуємо очікуваний вміст 25-(ОН)D₃ у сироватці крові в чоловіка віком 35 років через 6 міс прийому «Солемакс®» при вихідному значенні рівня вітаміну D 20 нг/мл.

$$\text{VitD3}_{\text{fin}} = 26,739 + 9,42 + 21,32 - 0,452 - 7,735 = 49,292.$$

Слід звернути увагу на те, що модель може бути інформативною лише для пацієнтів категорії, що розглядається, та впродовж 12 міс від початку прийому «Солемаксу®».

Аналіз показників 25-(ОН)D₃ у пацієнтів групи NNT виявив, що на початковому етапі спостереження

медіана у віковій групі 18–40 років становила 22,0 нг/мл (95 % ДІ – 20,6–23,4), 41–60 років – 20,2 нг/мл (95 % ДІ – 19,1–21,3), понад 60 років – 18,8 нг/мл (95 % ДІ – 17,4–20,2). Подальший детальний аналіз динаміки був неможливий через відсутність регулярних контрольних аналізів, але до контрольного терміну 6 міс частина пацієнтів (49,48 %) надали дані, що дало змогу провести порівняльний аналіз. Група 18–40 років – 21,4 нг/мл (95 % ДІ – 19,3–23,5), 41–60 років – 18,3 нг/мл (95 % ДІ – 16,9–19,6), понад 60 років – 16,0 нг/мл (95 % ДІ – 14,5–17,6). Зниження статистично значуще для вікових груп 41–60 років ($p = 0,03077$) та понад 60 років ($p = 0,01085$). У пацієнтів вікової категорії 18–40 років зниження не досягло рівня статистичної значущості ($p = 0,6331$). Така динаміка може бути пояснена зміною способу життя, що часто спостерігається в післяопераційний період, а також природним прогресуванням дефіциту вітаміну D₃ із віком, характерним для загальної популяції.

Наведені дані є основою для оцінки та інтерпретації показників МЩКТ у пацієнтів груп SRD і NNT. Аналіз зазначеного параметра пов'язаний із низкою складнощів. По-перше, КТ, яку використовують для вимірювання МЩКТ, не можна проводити часто, що зумовлено як потенційним навантаженням на пацієнта внаслідок іонізуючого випромінювання, так і фінансовими аспектами. По-друге, зміни МЩКТ відбуваються повільно, оскільки це відображення тривалих процесів ремоделювання кісткової тканини. Такі процеси, як накопичення кісткової маси, корекція остеопенії або остеопорозу, потребують значного часу, щоб зміни можна було виміряти, що ускладнює реєстрацію змін. Загальну динаміку зміни МЩКТ представлено на **Рис. 5**. Для отримання ціліснішої картини зміни представлені відсотком від вхідного значення.

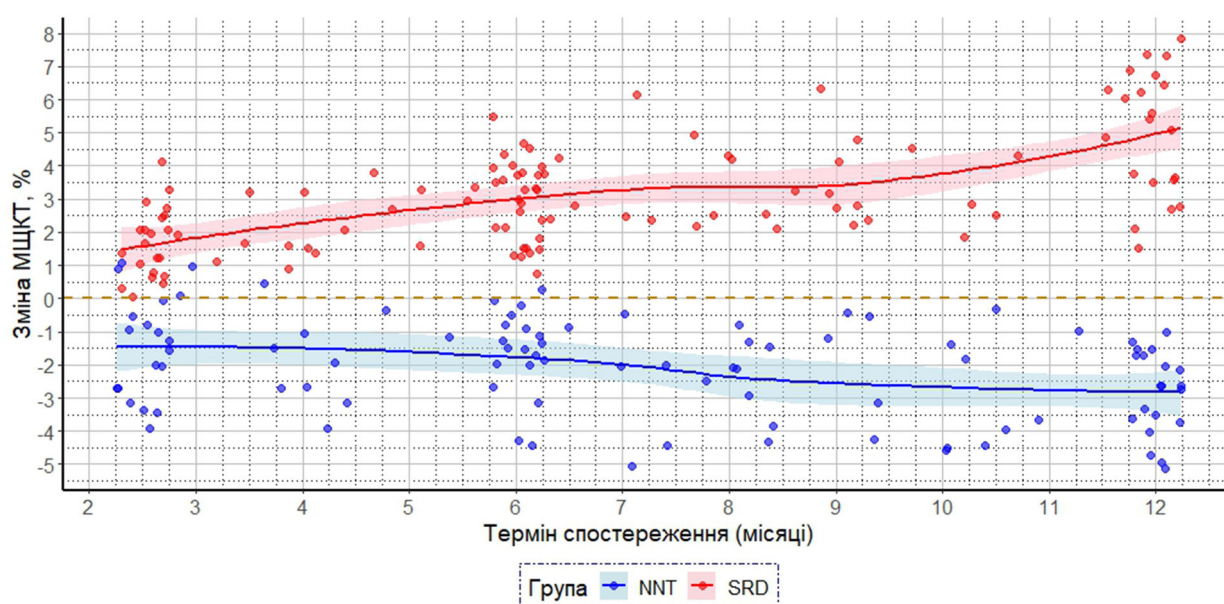


Рис. 5. Динаміка МЩКТ у пацієнтів. Наведено зміни щодо вихідного показника

Аналіз даних виявив значні відмінності в зміні стану кісткової тканини. У пацієнтів групи SRD зареєстровано поступове збільшення МЩКТ, тоді як у групі NNT – незначне зниження показника. Важливо, що фактична інтенсивність змін залишається незначною. Максимальний приріст МЩКТ до 12-го місяця спостереження становив 8,0 % від вихідного значення, а максимальне зниження – 5,2 %. Для оцінки впливу різних чинників на ефективність терапії, а також для визначення статистичної значущості виявленої динаміки через відмінність у термінах обстеження застосовано регресійний аналіз, що дає змогу врахувати часові відмінності та точніше кількісно оцінити зміни.

Установлено, що зміни в групі SRD краще характеризує логістична регресійна модель. При оцінці залежності МЩКТ від статі, віку, терміну спостереження та вихідного рівня 25-(ОН)D₃ у сироватці крові виявлено, що побудована модель ефективно описує явище, що розглядається: скоригований коефіцієнт детермінації (Adjusted R-squared) – 0,6712, F-статистика – 59,18 (p<0,0001).

При оцінці чинника «термін спостереження» (коефіцієнт – 1,643, p<0,0001) установлено експоненційну природу залежності, тобто ефект найпомітніший у більшій терміни спостереження. Наприклад, різниця в прирості між термінами 6 та 12 міс буде значною. Зі збільшенням вихідного рівня вітаміну D приріст МЩКТ зменшується (коефіцієнт –0,253, p<0,0001). Наприклад, якщо початковий рівень вітаміну D збільшується з 15 до 28 нг/мл, то приріст знижується на 4,8 %. Це підтверджує, що пацієнти з нижчим вихідним рівнем вітаміну D демонструють більший приріст. При показниках ≥ 30 нг/мл загальний приріст не перевищує 0,5 %. Вплив віку пацієнта (коефіцієнт = –0,051, p<0,0001) полягає в тому, що з кожним роком приріст зменшується на 0,051 %. Наприклад, різниця між пацієнтами віком 30 і 50 років становитиме близько 1,02 %. Установлено також вплив статі (коефіцієнт = 0,388, p = 0,039). Так, чоловіки мають у середньому на 0,388 % більший приріст.

При оцінці МЩКТ групи NNT найкращий прогностичний ефект мала лінійна регресійна модель: скоригований коефіцієнт детермінації становив 0,8955, F-статистика – 206,7 (p<0,0001). Оцінка коефіцієнтів виявила, що зі збільшенням часу спостереження зниження МЩКТ підсилюється (коефіцієнт = –0,122, p < 0,0001). Пацієнти з вищим рівнем вітаміну D демонструють менше зниження МЩКТ (коефіцієнт = 0,089, p < 0,0001). Зі збільшенням віку зниження МЩКТ стає виразнішим (коефіцієнт = –0,081, p < 0,0001). Чоловіки демонструють менше зниження МЩКТ порівняно з жінками (коефіцієнт = 0,515, p < 0,0001).

На останньому етапі аналізу проведено оцінку частоти та характеру ускладнень (**Табл. 2**). Наведені дані характеризують кількість імплантатів, кожен транспедикулярний гвинт чи міжтіловий імплантат, що дає змогу значною мірою об'єктивізувати аналіз.

Детальніший аналіз характеру ускладнень у групах пацієнтів дав змогу зробити такі висновки.

У групі з початково нормальними показниками 25-(ОН)D₃ нестабільність гвинтів не зареєстровано в жодний термін спостереження. У трьох пацієнтів відзначено зміщення міжтілових імплантатів, але детальний аналіз виявив грубе порушення рекомендацій щодо післяопераційного режиму, що могло бути причиною цього явища (слід урахувати, що для цієї групи характерний молодший вік і, відповідно, активніший спосіб життя). Зміщення, зареєстровані через 2 міс після операції, не прогресували та не потребували хірургічної корекції.

У групі SRD зареєстровано розхитування чотирьох гвинтів ступеня G1 у двох пацієнтів. При динамічному спостереженні інтенсивність цього явища не прогресувала, хірургічна корекція не знадобилася. Зафіксовано три випадки зміщення міжтілових імплантатів у межах тіла хребця через 6 міс спостереження. В одному випадку зміщення підсилювалося до ступеня G2, за даними контрольного огляду на 8-й місяць. Надалі негативної динаміки не відзначено, хірургічна корекція не знадобилася.

Таблиця 2. Частота й характер післяопераційних ускладнень, пов'язаних із встановленням імплантатів

Показник	0–6 міс			0–12 міс		
	NNC	SRD	NNT	NNC	SRD	NNT
Гвинти						
G0	44	256	251	44	256	239
G1	–	4	10	–	4	14
G2	–	–	2	–	–	5
G3	–	–	1	–	–	4
G4	–	–	–	–	–	2
Кейджі						
G0	25	85	62	25	85	60
G1	2	3	3	2	2	3
G2	1	–	1	1	1	2
G3	–	–	1	–	–	1
Хірургічна корекція	0	0	2	0	0	6

У групі NNT зареєстровано найбільшу частоту ускладнень. Через 6 міс післяопераційного періоду відзначено розхитування 13 гвинтів та зміщення 5 кейджів, двом пацієнтам виконані ревізійні хірургічні втручання. Ще через 6 міс кількість зсувів кейджів збільшилася до 6, а кількість випадків розхитування гвинтів – до 25. Проведено 6 ревізійних операцій.

Більшість із зазначених ускладнень не мали клінічних виявів. Наприклад, зміщення кейджа в межах тіла хребця найчастіше не супроводжувалося симптомами та не впливало негативно на стан пацієнта. Розхитування гвинта ступеня G1 зазвичай є радіологічною знахідкою, яка не потребує клінічного втручання. Однак слід урахувати, що багато хірургів не рекомендують своїм пацієнтам виконання контрольної СКТ, що може обмежувати виявлення таких ускладнень. Тому отримані нами дані можуть значно перевищувати результати інших досліджень, присвячених ускладненням, через ретельніший радіологічний моніторинг.

Проведений аналіз дав змогу встановити деякі факти, мало висвітлені в літературі. Установлено, що адекватна корекція рівня 25-(ОН)D₃ дає змогу зупинити процес розхитування гвинтів, що позбавляє від потреби проведення ревізійної хірургії. Недостатня кількість вітаміну D₃ може призвести до дислокації міжтілових імплантатів у пізній післяопераційний період, що класично вважається нехарактерним для хірургічних втручань, які розглядаються.

Статистичний аналіз дав підставу для висновку, що корекція рівня 25-(ОН)D₃ із використанням «Солемакс®» суттєво знижує ризик післяопераційних ускладнень. Протягом перших 6 міс післяопераційного періоду ризик розхитування гвинтів зменшився на 69,84 % (відношення шансів (ВШ) – 0,3016), а ризик зміщення міжтілових імплантатів – на 56,2 % (ВШ – 0,438). За перший рік спостереження зниження ризику становило 85,06 % (ВШ – 0,1494) для розхитування гвинтів та 64,7% (ВШ – 0,353) для PLIF-імплантатів. Проте очевидно, що таке зниження ризиків не може бути зумовлене лише позитивним впливом 25-(ОН)D₃ на МЩКТ, оскільки зміни цього параметра за аналізований період не досягають таких виразних значень. Імовірно, виявлена закономірність пов'язана зі складнішими механізмами, деякі з яких розглянуто нижче.

Клінічний випадок

Пацієнт С., 59 років, переніс хірургічне втручання щодо нестабільності сегмента L5-S1 на тлі Spina bifida S1. Виконано міжтіловий корпорорез із використанням PEEK-кейджа та транспедикулярною фіксацією рівня L5-S1. При встановленні гвинтів відзначено пухкість кісткової тканини. Показник МЩКТ тіла хребця L1 становив 85 HU. Рівень 25-(ОН)D₃ через 10 днів після хірургічного втручання – 18,7 нмоль/л. Пацієнту рекомендовано пройти обстеження для заперечення остеопору та за потреби розпочати курс терапії.

Через 4 міс після операції під час контрольного огляду виявлено початкові вияви нестабільності гвинтів G1 у тілі хребця S1 (**Рис. 6Б**). Пацієнт надав результати DEXA-дослідження, які свідчили про початкові ознаки остеопенії, а також висновок ендокринолога про відсутність потреби в специфічній терапії. Через 8 міс після операції через появу ниючих болів у післяопераційній ділянці пацієнту виконано контрольну КТ (**Рис. 6В**). Виявлено прогресування нестабільності гвинтів до ступеня G2. На 11-й місяць проведено ревізійне хірургічне втручання. Виконано заміну гвинтів на гвинти більшого діаметра з імпрегнацією їх поліметилметакрилатом, а також установлення додаткових гвинтів у крила клубової кістки для підсилення фіксації.

Обговорення

При оцінці ступеня ефективності застосування вітаміну D₃ для профілактики ускладнень, пов'язаних зі встановленням імплантатів, для адекватного трактування отриманих результатів наводимо коротку характеристику його біологічних ефектів і вплив на кісткову систему. Відомо, що близько 80–90 % вітаміну D₃ синтезується в шкірі під впливом ультрафіолету, а 10–20 % надходить з їжі [30]. Зазначене співвідношення залежить від низки чинників (спосіб життя, клімат, широта проживання, пігментація шкіри, вік та дієтичні звички). Так, у жителів країн, розташованих на високій широті (Скандинавські країни та Канада), шкірний синтез вітаміну D₃ знижується в осінньо-зимовий період, і співвідношення може змінитися в бік їжі. Зазначено, що максимальна інтенсивність синтезу відбувається за прямого впливу сонячних променів у середині дня (оптимальний діапазон – 295–315 нм (спектр В)) [31].

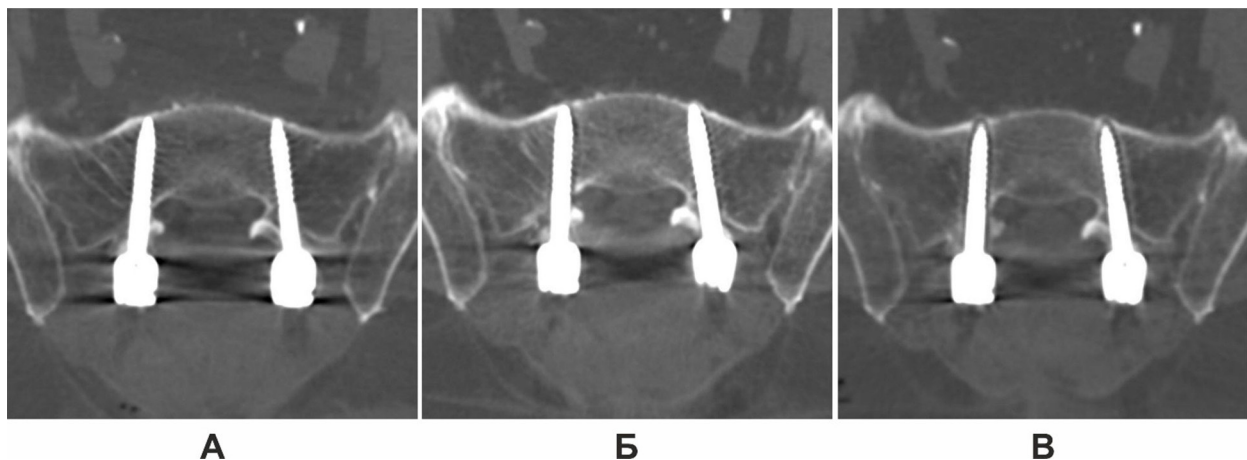


Рис. 6. Результати СКТ пацієнта С.: А – через 3 дні після хірургічного втручання; Б – через 4 міс; В – через 8 міс

Попередником вітаміну D у шкірі є 7-дегідрохолестерин – похідне холестерину, що міститься переважно в глибоких шарах епідермісу. Вплив ультрафіолетового випромінювання спричинює фотохімічну реакцію, що призводить до розриву зв'язку між 9-м і 10-м атомами вуглецю в кільці 7-дегідрохолестерину з формуванням нестабільної сполуки превітаміну D₃, тому протягом декількох годин під дією температури тіла відбувається її термічна ізомеризація, що спричинює утворення стабільної сполуки – вітаміну D₃ (холекальциферолу). Низка досліджень демонструє, що при надлишку ультрафіолетового випромінювання спектра В превітамін D₃ може перетворюватися на інші метаболіти, такі як токсистерол або лумістерол, які спочатку не беруть участь у кальцієвому обміні, але мають антиоксидантні властивості [32, 33]. Цей механізм запобігає надмірному утворенню вітаміну D₃ [34]. Щоб більша частина шкіри піддається впливу сонця, то більше вітаміну D₃ утворюється, при цьому дослідження показують, що вплив ультрафіолетового випромінювання спектру В навіть на 5 % шкірних покривів (наприклад обличчя та кисті рук) значущо впливає на рівень 25(OH)D у сироватці крові [35, 36]. Сонцезахисні креми зі SPF ≥ 50 знижують синтез вітаміну D₃ на 75–90 % [37]. Крім того, меланін у шкірі поглинає ультрафіолетове випромінювання, знижуючи його доступність для синтезу вітаміну D₃, тому в осіб із темною шкірою (фототип V та VI) процес синтезу відбувається повільніше [38]. З віком рівень 7-дегідрохолестерину в епідермісі знижується, що призводить до зменшення синтезу вітаміну D₃. Тому особи похилого віку вразливіші до дефіциту вітаміну D, особливо за низького впливу сонячного світла [39].

Другий шлях надходження холекальциферолу в організм – аліментарний, переважно з їжею тваринного походження, але зазначено, що адекватного споживання вітаміну D важко досягти за стандартного раціону, що в низці країн компенсується продуктами, багатими вітаміном D, чи використанням біологічних добавок [40, 41]. Дослідження D.R. Fraser демонструють, що вітамін D₃, синтезований в організмі, порівняно з тим, який надійшов екзогенно, має вищу біологічну активність [42].

Після потрапляння в кровотік вітамін D₃ практично відразу зв'язується з транспортними білками, що забезпечує його захист від деградації та підтримання концентрації в кровотоці. Понад 85 % холекальциферолу транспортується вітаміно-D-зв'язувальним білком (Vitamin D-Binding Protein (DBP)), який має високу афінність не лише до вітаміну D, а й до його гідроксильованих форм [43, 44]. Близько 15 % транспортується альбуміном, але через менш специфічний зв'язок цей вид транспорту забезпечує швидше використання вітаміну D клітинами [45]. Менше ніж 1 % вітаміну D₃ перебуває у вільній формі, яку вважають біологічно активною та здатною, проникаючи в клітини, активувати експресію генів, що беруть участь у регуляції кальцієвого обміну, імунної відповіді, проліферації та диференціюванні [46].

Печінка є ключовим органом початкового етапу метаболізму вітаміну D₃. Холекальциферол, пов'язаний із DBP, доставляється до печінки через порталну вену або системний кровотік. Комплекс «DBP-вітамін D₃» розпізнається рецепторами на мембрані гепатоцитів, у результаті відбувається ендоцитоз, що забезпечує потрапляння вітаміну D₃ усередину клітини, де він

піддається гідроксильованню під дією ферменту 25-гідроксилази (CYP2R1). Цей процес спричиняє утворення 25-гідроксिवітаміну D₃ (25(OH)D₃), який є основною циркулюючою формою вітаміну [47]. Утворений 25(OH)D₃ зв'язується з DBP і повертається в кровотік, звідки направляється в нирки для подальшої активації або потрапляє до депо, переважно жирової тканини [43]. Саме рівень 25(OH)D₃ використовують як маркер статусу вітаміну D в організмі, оскільки він відображує сумарне надходження вітаміну D₃ зі шкіри та їжі, але має вкрай низьку біологічну активність [44].

Наступний етап метаболізму полягає в гідроксильованні біологічно малоактивного кальцидіолу (25(OH)D₃) із формуванням кальцитріолу (1,25(OH)₂D₃) – активної форми вітаміну D₃, що виконує ключові біологічні функції в організмі в контексті аналізованих нами процесів. Процес трансформації відбувається під дією ферменту 1 α -гідроксилази (CYP27B1). В умовах відносного гомеостазу близько 85–90 % 1,25(OH)₂D₃ синтезується в нирках, а 10–15 % – в інших тканинах, переважно кістковій, хрящовій та сполучній. Установлено, що відновлення кісткової структури, наприклад, унаслідок травми, може значно змінювати співвідношення в бік локальної трансформації. Через ниркові артеріоли до епітелію проксимальних звивистих каналців кальцидіол транспортується у вигляді комплексу DBP-25(OH)D₃. Тут за участю рецепторів мегаліну та кубіліну відбувається ендоцитоз, а гідроксильовання 25(OH)D₃ у 1 α -позиції – внутрішньоклітинно. CYP27B1, будучи ключовим ферментом активації вітаміну D₃, є важливою точкою регуляції цього процесу за допомогою механізмів позитивного та негативного зворотного зв'язку [48]. Так, пряма стимуляція експресії гена CYP27B1 у клітинах проксимальних каналців нирок спостерігається при гіпофосфатемії та під впливом паратиреоїдного гормону (ПТГ). Високий рівень кальцію може як прямо інгібувати активність ферменту CYP27B1 у клітинах проксимальних каналців нирок, так і опосередковано, стимулюючи кальцій-чутливі рецептори (CaSR) на клітинах парашитоподібних залоз, що призводить до пригнічення секреції ПТГ [49].

Зазначено, що кальцитріол, синтезований у нирках, має переважно системну дію. Так, у кишечнику 1,25(OH)₂D₃ відіграє ключову роль у збільшенні всмоктування кальцію та фосфатів. Кальцитріол проникає в клітини епітелію тонкого кишечника (переважно в дванадцятипалій та порожній кишках) і зв'язується з рецепторами вітаміну D (VDR), розташованими в ядрі. Комплекс кальцитріолу та VDR активує експресію генів, відповідальних за синтез низки транспортних білків: кальбіндину (Calbindin-D) – білка, що зв'язує кальцій і транспортує його через цитоплазму ентероцитів від апікальної мембрани до базолатеральної; TRPV6 (канал кальцію) – канал на апікальній мембрані ентероцитів, крізь який кальцій надходить у клітину з просвіту кишечника; PMCA1b (кальцієвий насос) – білок на базолатеральній мембрані, який активно транспортує кальцій із клітини в кров; NaPi-котранспортера IIb (натрій-фосфатного транспортера, що переносить фосфати з просвіту кишечника в клітину разом із йонами натрію тощо [50]. Крім того, 1,25(OH)₂D₃ підвищує реабсорбцію кальцію та фосфатів у проксимальних каналцях, знижуючи їх виведення із сечею, регулює функції імунних клітин (макрофагів, Т-лімфоцитів, дендритних клітин), модулюючи запальну відповідь, пригнічує

синтез прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-6 і фактора некрозу пухлини- α (ФНП- α)), бере участь у регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, пригнічує експресію гена реніну в юкстагломерулярних клітинах нирок, що призводить до зниження продукції ангіотензину II, який спричинює вазоконстрикцію та підвищення артеріального тиску, поліпшує функцію ендотелію, збільшуючи синтез оксиду азоту, що сприяє розширенню судин, інгібує мінералізацію судинної стінки, зменшуючи експресію остеопонтину та β -глікану й збільшуючи продукцію матричного Gla-білка (MGP), поліпшує скоротливість серця за рахунок модуляції внутрішньоклітинного кальцію [51, 52].

У контексті аналізованої проблеми значно більший інтерес становить локальний синтез $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у кістковій тканині, оскільки нирковий кальцитріол відіграє провідну роль у забезпеченні кістки кальцієм та фосфатами через системний кальцієво-фосфорний гомеостаз, а локальний $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ важливий для тонкого регулювання процесів ремоделювання та відновлення кістки. Після потрапляння з кровоносного русла у вигляді DBP-25(OH) D_3 кальцидіол трансформується в кальцитріол у всіх основних типах клітин кісткової тканини (остеобластах, остеокластах та остеocyтах) за допомогою ферменту CYP27B1 [53]. Основний механізм внутрішньоклітинного транспорту комплексу DBP-25(OH) D_3 реалізується за участю мегаліну, який експресується переважно в остеocyтах та остеобластах кісткової тканини. Низка досліджень демонструють значне вікове зниження рівня мегаліну в тканинах, переважно клітинах проксимальних каналців нирок, що зменшує доступність субстрату для синтезу $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ за рахунок зниження резорбції з крові DBP-25(OH) D_3 [54]. Схожа динаміка в кістковій тканині не доведена, але верифіковано загальне вікове зниження активності остеобластів та остеocyтів, що може опосередковано впливати на внутрішньоклітинний транспорт DBP-25(OH) D_3 . Крім того, зареєстровано вікове зниження системної активності CYP27B1, що має принципове значення для розвитку остеопорозу. Низка експериментальних досліджень на тваринах демонструють практично лінійну кореляцію рівня вікового зниження активності CYP27B1 у кістковій тканині та зменшення МЩКТ [55, 56].

На відміну від ниркової паренхіми, де експресія CYP27B1 регулюється системними чинниками, у кістковій тканині основними стимуляторами експресії цього ферменту є механічне навантаження, пошкодження кісткової тканини та запальна реакція [57]. Ці локальні стимули активують CYP27B1, сприяючи синтезу кальцитріолу, який бере участь у локальній регуляції кісткового метаболізму й забезпечує певну автономність як адаптивних, так і репаративних процесів [58].

Відомо, що кісткова тканина здатна динамічно реагувати на прикладання механічних зусиль у фізіологічних межах. Фактично мікроархітектоніка кістки визначається звичними навантаженнями, підтримуючи баланс між міцністю та економією маси [59]. Трабекулярна структура губчастої речовини хребця згідно з принципом Вольфа досить чітко відображає вектори компресії та розтягування, що виникають при осьових і бічних навантаженнях [60]. Базовим структурно-функціональним елементом

кісткової тканини, відповідальним за її ремоделювання у відповідь на механічне навантаження, є остеocyти, клітини, розташовані в лакунах усередині мінерального матриксу та з'єднані за допомогою каналцевої системи, виповненої інтерстиціальною рідиною. При механічному навантаженні на кістку відбувається її мікрореформація, що спричинює рух інтерстиціальної рідини крізь каналці, що оточують відростки остеocyтів. Це зумовлює активацію механорецепторів та іонних каналів, запускаючи каскад внутрішньоклітинних сигналів, основними з яких є Wnt/ β -катеніновий шлях, простагландини (PGE $_2$) та оксид азоту, що спричиняє стимуляцію остеобластів, розташованих поблизу, збільшуючи експресію CYP27B1 [61, 62]ote>.

При механічному пошкодженні кісткової тканини запускається складний процес, який полягає в запальній реакції та ремоделюванні, спрямованих на відновлення структури й функції кістки. Початковим етапом патофізіологічного процесу є вироблення остеобластами та макрофагами прозапальних медіаторів (ІЛ-1 β і ФНП- α), які стимулюють експресію CYP27B1 у клітинах кісткової тканини. Підвищений синтез кальцитріолу прискорює процеси ремоделювання пошкодженої кістки за рахунок стимуляції остеобластів та синтезу кісткового матриксу, тоді як активація остеокластів за допомогою системи RANKL/OPG спрямована на видалення пошкодженої тканини [63,64].

Кальцитріол, що синтезується локально в кістковій тканині, має потужний протизапальний ефект. При взаємодії з VDR він пригнічує експресію генів, що кодують ключові прозапальні цитокіни (ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6), одночасно стимулюючи вироблення протизапальних цитокінів (ІЛ-10 і трансформувальний фактор росту- β). Під його впливом змінюється поляризація макрофагів із прозапального фенотипу (M1) на протизапальний (M2). Крім того, кальцитріол пригнічує активацію Th17-клітин, які продукують ІЛ-17, що пов'язують із руйнуванням кісткової тканини [65]. Кальцитріол також відіграє важливу роль у регуляції остеокластогенезу: він знижує експресію RANKL та водночас підсилює синтез остеопротегерину (OPG), який зв'язує RANKL та перешкоджає його взаємодії з RANK-рецептором, обмежуючи активність остеокластів [66]. Це дає змогу збалансувати запальну реакцію на початковому етапі, забезпечуючи остеоліз ушкоджених структур, але запобігаючи надмірному руйнуванню кістки та переходу запалення в хронічну фазу. Таким чином, кальцитріол протидіє гіперактивації остеокластів, характерній для хронічного запалення, і сприяє збереженню кісткової маси, підтримуючи баланс між резорбцією та відновленням кісткової тканини [67]. Цей механізм особливо важливий для запобігання руйнівним наслідкам тривалого запального процесу.

Наведений вище спрощений механізм біологічної активності вітаміну D у кістковій тканині, як у фізіологічних умовах, так і за патології обґрунтовує патогенетичний підхід до корекції його дефіциту при хірургічній стабілізації хребта з використанням імплантатів. З патофізіологічного погляду процес імплантації полягає в пошкодженні кісткової тканини, запальній відповіді та перерозподілі навантаження. Розглянемо цей процес на прикладі транспедикулярної стабілізації. При встановленні транспедикулярних гвинтів відбувається механічне руйнування

трабекулярної та меншою мірою кортикальної кістки, що спричинює локальну реакцію тканин (активацію остеокластів, остеобластів та імунних клітин, що запускає ремоделювання кістки). У відповідь на пошкодження виділяються прозапальні медіатори (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6), які активують остеокластогенез і залучають макрофаги та інші імунні клітини. Запальний процес відіграє подвійну роль: з одного боку, він готує ділянку контакту для подальшого загоєння та остеointegraції, з другого – надмірна активація може призвести до збільшення резорбції кістки та зниження стабільності гвинтів [68]. Крім того, установлення транспедикулярних гвинтів змінює біомеханічні умови в хребті: гвинти беруть на себе частину навантаження, перерозподіляючи її між кісткою та імплантатом [69]. Це потребує адаптації кісткової тканини навколо гвинтів, що виявляється підсиленою активацією остеобластів для формування нової кісткової тканини та забезпечення стабільності конструкції [70].

У контексті аналізованої проблеми, ґрунтуючись на сучасних дослідженнях, присвячених патофізіології кісткової тканини, можна дійти висновку про те, що стабільність спондилодезу більшою мірою визначається адекватною реакцією кісткової тканини на імплантацію, а не абсолютними показниками її мінеральної щільності. Так, навіть за низької МЩКТ успішна остеointegraція та адаптивне ремоделювання можуть забезпечити достатню стабільність за умови адекватного розподілу навантаження, тоді як при нормальній мінеральній щільності, але недостатній реакції кістки на імплантацію, ризик нестабільності конструкції є високим. Це підтверджується як результатами нашого дослідження, так і даними інших авторів, але з огляду на клінічну значущість потребує подальшого всебічного вивчення [71, 72].

Загалом отримані нами дані демонструють доцільність корекції рівня вітаміну D у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на хребті з установкою різних типів імплантатів (систем транспедикулярної фіксації та кейджів для міжтілового корпоралезу). Це підтверджують дані нечисленних досліджень. Так, Yong Xu та співавт. провели аналіз ефективності застосування 1,25(OH) $_2$ D $_3$ після виконання TLIF (трансфорамінальної поперекової міжтілової фіксації) [73]. Автори зазначають, що через 6 міс після операції рівень міжтілової консолідації становив 76,19 % у групі пацієнтів, які отримували терапію, та 43,48 % у групі порівняння ($p = 0,03$). Подальші спостереження виявили показники 95,24 і 65,22 % відповідно ($p = 0,02$). Крім того, у пацієнтів, які приймали 1,25(OH) $_2$ D $_3$, показники ODI (Oswestry Disability Index) на всіх етапах спостереження були статистично значно нижчими, ніж у групі порівняння. V.M. Ravindra та співавт. наводять результати проспективного обсерваційного дослідження частоти і швидкості консолідації та стабільності спондилодезу в пацієнтів, які перенесли планове хірургічне втручання з використанням транспедикулярних гвинтів [74]. При порівнянні груп пацієнтів із дефіцитом вітаміну D (<20 нг/мл), його недостатністю (20–30 нг/мл) та нормальним рівнем (>30 нг/мл) виявлено значне збільшення медіани часу до досягнення консолідації (12, 8 та 6 міс відповідно, $p = 0,001$). Крім того, багатofакторний аналіз з урахуванням віку, статі та довжини зони зрощення показав, що дефіцит вітаміну D є незалежним чинником, асоційованим із

недосягненням адекватного кісткового зрощення. Аналогічні результати отримали інші дослідники [75, 76].

Аналіз наявних у літературі даних показав, що низка досліджень присвячена впливу вихідного рівня вітаміну D, а також його корекції на загальну ефективність планового спінального хірургічного втручання, що визначає якість життя та оцінюється за допомогою спеціалізованих опитувальників. Так, Hao-Wei Xu та співавт. на підставі оцінки результатів лікування 360 пацієнтів, яким була виконана установка PLIF або TLIF у комбінації з транспедикулярними гвинтами, установили, що доопераційний дефіцит 25(OH)D $_3$ асоціюється з гіршими показниками за візуальною аналоговою шкалою (VAS), опитувальником японської асоціації ортопедів (JOA) та ODI у ранній післяопераційний період [77]. Схожі дані отримали Tae-Hwan Kim та співавт. [78]. Дослідники провели аналіз результатів лікування 31 пацієнтки, які перенесли декомпресивно-стабілізувальне втручання на поперековому відділі хребта з приводу стенозу хребтового каналу. Результати лікування оцінювали з використанням анкети якості життя EuroQol-5D і ODI. Установлено, що в післяопераційний період корекція рівня 25(OH)D $_3$ статистично значуще корелювала із суб'єктивною оцінкою результатів проведеної хірургічної корекції.

Зазначений феномен стосується іншого аспекту впливу вітаміну D, який не розглядається в цьому дослідженні. Відомо, що стабільність хребтнорухового сегмента як у нормі, так і після хірургічного втручання визначається станом кісткових структур, але значною мірою – станом зв'язкового апарату [79]. Ступінь впливу останнього обернено пропорційна жорсткості застосованої фіксації, але практично завжди робить певний внесок у забезпечення стабільності [80]. Основним компонентом, що визначає механічні властивості зв'язкового апарату хребта людини, є колагени I та III типу (COL1 і COL3) та еластин (ELN), вміст яких у зв'язках відрізняється. Так, у задньому лігаментозному комплексі, що має найбільший вплив на стабільність хребтнорухового сегмента, співвідношення COL1, COL3 та ELN становить у ligamentum supraspinale – 90–95, 5–10 і <5 % відповідно, у ligamentum interspinale – 70–80, 20–30 та 5–10 %, у ligamentum flavum – 20–30, 5–10 і 60–70 %, у ligamentum longitudinale posterius – 80–85, 10–15 та 5 % [81].

Низка досліджень демонструють, що при травмах зв'язкового апарату, неминучих при хірургічному втручанні, рівень вітаміну D часто є критичним чинником, що визначає швидкість і якість регенерації [82]. Вітамін D активує VDR фібробластів, підсилюючи їхню проліферативну активність, збільшує експресію генів, які кодують COL1, COL3 та ELN, що сприяє відновленню структури пошкоджених зв'язок, інгібує активність колагеназ, зберігаючи цілісність зв'язок і запобігаючи їх деградації, стимулює ангіогенез через вироблення судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), що забезпечує надходження кисню та поживних речовин до пошкоджених тканин і прискорює загоєння. Крім того, вітамін D регулює активність матриксних металопротеїназ та їхніх інгібіторів, що спричинює збалансоване руйнування пошкодженого матриксу й синтез нового, сприяє диференціюванню мезенхімальних стовбурових клітин у фібробластоподібні клітини, збільшуючи

їхню участь у регенерації, модулює імунну відповідь, захищаючи зону ушкодження від вторинної інфекції та створюючи сприятливе середовище для загоєння [83]. Ці механізми мають значний опосередкований вплив як на ефективність спондилодезу, так і на загальний результат хірургічного втручання.

Одним із найефективніших підходів до підсилення впливу вітаміну D на кісткову тканину, за даними сучасних досліджень, є його застосування разом із вітаміном K₂ [84,85]. Вітамін K₂ (менахінон, МК) є жиророзчинним вітаміном, що відіграє ключову роль у регуляції кальцієвого обміну, підтримці нормального метаболізму кісткової тканини та серцево-судинної системи. Основні джерела менахінонів – ферментовані продукти (наприклад, натто, сир, квашена капуста) і продукти тваринного походження (ячний жовток, печінка, жирна риба). Вітамін K₂ існує в декількох формах, з яких найбільше значення мають МК-4 і МК-7, що відрізняються за метаболічною активністю і біодоступністю. МК-4 – єдина форма менахінону, яка синтезується в організмі. Субстратом синтезу є філохінон – вітамін K₁, що надходить з їжею, переважно із зелених листових овочів (шпинат, броколі, капуста) і рослинних олій. Основними ферментами, які беруть участь у перетворенні K₁ на МК-4, є NAD(P)H-редуктази та ізопреноїдтрансферази, а процес відбувається безпосередньо в тканинах, де МК-4 виконує ключові біологічні функції. Особливістю МК-4 є його висока біодоступність, короткий період напіввиведення, рівень у тканинах залежить від наявності вітаміну K₁ у раціоні. Надходячи лише аліментарним шляхом, МК-7 має довгий ланцюг із 7 ізопреноїдних одиниць, що забезпечує високу стабільність і період напіввиведення близько 72 год, що робить його особливо ефективним при регулярному прийомі низьких доз, оскільки він накопичується в організмі [86].

Основний механізм впливу МК на метаболізм кісткової тканини, що обґрунтовує його застосування разом із вітаміном D₃, полягає в активації остеокальцину – білка, що бере участь у мінералізації кісткової тканини. Остеокальцин синтезується остеобластами в неактивній формі, а МК відіграє ключову роль у його активації, будучи кофактором ферменту γ-глутамілкарбоксилази, який приєднує γ-карбоксильні групи до залишків глутамінової кислоти. Активована форма остеокальцину має високу афінність до кальцію та кристалів гідроксіапатиту (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂) – основного мінерального компонента кісткової тканини. Після зв'язування з цими компонентами остеокальцин інтегрується в мінеральну матрицю, виконуючи стабілізаційну функцію та забезпечуючи структурну міцність кістки. Цей процес сприяє ефективній мінералізації кісткової тканини та підтримці її механічної стійкості [87].

Крім цього, МК знижує ризик кальцифікації судин, зберігаючи їхню еластичність і запобігаючи розвитку атеросклерозу. Ключову роль у запобіганні відкладенню солей кальцію в м'яких тканинах відіграє матричний Gla-протеїн (MGP) – білок, який синтезується переважно гладком'язовими клітинами судин, хондроцитами та клітинами кісткової тканини. Його експресія регулюється вітаміном D за допомогою зв'язування з VDR, що підсилює транскрипцію гена й збільшує синтез мРНК MGP. Активація MGP здійснюється в ендоплазматичному ретикулумі клітин γ-глутамілкарбоксилазою, яка використовує

вітамін K₂ як кофактор. Після γ-карбоксилювання активованій MGP транспортується з клітини в міжклітинний матрикс, де він зв'яже іони кальцію, запобігаючи їх осадженню та утворенню кристалів гідроксіапатиту в м'яких тканинах [88]. Зв'язані активованим MGP іони кальцію повертаються в кровотік завдяки роботі специфічних клітинних транспортних систем. Voltage-gated calcium channels (VGCC) забезпечують пасивний вхід кальцію в клітини за градієнтом концентрації, тоді як Plasma Membrane Ca²⁺-ATPase (PMCA) активно виводить кальцій із клітин ендотелію в кровотік. Цей процес підтримує кальцієвий баланс, запобігає патологічній кальцифікації судин та зберігає їхню функціональну цілісність, забезпечуючи еластичність судинних стінок і знижуючи ризик атеросклерозу [89].

Таким чином, крім явного синергізму при забезпеченні нормального метаболізму кісткової тканини, комбіноване застосування вітаміну D₃ і МК є значно безпечнішим, особливо щодо запобігання патологічній кальцифікації м'яких тканин та оптимального розподілу кальцію в організмі. При прийомі D₃ без K₂ існує ризик збільшення рівня вільного кальцію, який не може бути ефективно перерозподілений у кісткову тканину, тоді як їхнє спільне використання створює збалансовану систему регуляції кальцієвого обміну, мінімізуючи ризики [90].

Наведені вище дані, отримані в дослідженнях *in vitro*, підтверджені в клінічній практиці. Так, Jun Iwamoto та співавт. провели оцінку впливу комбінованого застосування вітамінів D₃ і K₂ на МЩКТ поперекового відділу хребта в жінок із верифікованим остеопорозом у постменопаузі [91]. У дослідженні взяли участь 92 пацієнтки з остеопорозом, що перебували в постменопаузі понад 5 років, віком від 55 до 81 року. Їх рандомізували на чотири групи лікування: перша група отримувала вітамін D₃, друга група – вітамін K₂, третя група – вітаміни D₃ та K₂, четверта – лактат кальцію. Установлено, що прийом як вітаміну D₃, так і вітаміну K₂ протягом 2 років значно збільшував МЩКТ поперекового відділу хребта, тоді як прийом кальцію призводив до значного зниження цього показника. Комбіноване застосування вітамінів D₃ і K₂ сприяло значному збільшенню МЩКТ поперекового відділу хребта, яке було виразнішим порівняно з монотерапією вітамінами D₃ і K₂. Схоже за дизайном дослідження провели Takahisa Ushiroyama та співавт. [92]. Учасників (172 жінки віком 55–81 рік, які мали за даними вимірювання МЩКТ ознаки остеопорозу або остеопенії) розподілили на 4 статистично рівноцінні групи, що отримували вітамін K₂, вітамін D₃, комбіновану терапію вітамінами K₂ і D₃, а група порівняння – лише дієтологічну підтримку (надавали рекомендації щодо збільшення споживання продуктів, багатих на вітаміни D₃ та K₂, вживання 800–1000 мг кальцію на день, переважно молочних продуктів (молоко, йогурт) і мінеральних добавок, регулярні фізичні вправи середньої інтенсивності та перебування впродовж не менше ніж 15 хв на день під прямими сонячними проміннями). У 45,2 % пацієнток групи комбінованої терапії зареєстрували значний приріст МЩКТ, у групі прийому K₂ – у 9,4 %, у групі прийому D₃ – у 23,3 %. Учасниці групи порівняння не продемонстрували значного поліпшення МЩКТ, у деяких випадках відзначено навіть зниження аналізованого показника. Схожі дані наводять інші дослідники [93–95].

Ми розглянули лише невелику частину біологічних ефектів, що свідчать про клінічну значущість корекції рівня вітаміну D₃ у пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання на хребті з використанням імплантатів. Вплив вітаміну D₃ на частоту запальних ускладнень, інтенсивність больових відчуттів, швидкість реабілітації та інші аспекти в цьому дослідженні не вивчали. Однак ці питання потребують аналізу, оскільки вони істотно впливають на якість життя пацієнтів і результати надання медичної допомоги. Подальше вивчення цих аспектів може розширити розуміння ролі вітаміну D₃ у післяопераційний період та сприятиме оптимізації підходів до лікування пацієнтів.

Висновки

Зареєстровано високу частоту дефіциту вітаміну D та зниження МЩКТ у пацієнтів, яким виконують планові хірургічні втручання на хребті з використанням імплантатів. Виявлено значущу кореляцію між рівнем 25-(ОН)D₃ і станом кісткової тканини.

Корекція рівня вітаміну D₃ із використанням «Солемакс®» продемонструвала виразний лабораторний ефект: через 4 міс прийому рівень 25-(ОН)D₃ у всіх пацієнтів досяг референтних значень, що свідчить про ефективність цієї терапії.

Регулярний прийом «Солемакс®» у післяопераційний період позитивно впливає на стан кісткової тканини. Це підтверджується збільшенням МЩКТ у пацієнтів, які отримували корекцію, тоді як у групі порівняння зареєстрували зниження цього показника.

Статистично значуще зниження частоти ускладнень, пов'язаних з імплантатами, зафіксовано в пацієнтів, які отримували «Солемакс®», починаючи з раннього післяопераційного періоду. Регулярний прийом дав змогу знизити ризик розхитування гвинтів на 69,84 %, ризик зміщення міжтілових імплантатів – на 56,2 % при аналізі даних за перші 6 міс після хірургічного втручання. Через 1 рік спостереження зниження ризику становило 85,06 % для розхитування гвинтів та 64,7 % для PLIF-імплантатів.

Отримані результати свідчать про те, що стабільність спондилодезу визначається переважно якісною адаптивною реакцією кісткової тканини на імплантацію, а не абсолютними значеннями її мінеральної щільності. Використання збалансованої комбінації вітамінів D₃ та K₂ значно оптимізує терапевтичний ефект, знижує ризик післяопераційних ускладнень і поліпшує клінічні результати.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Компанія надала досліджуваний препарат як пробну партію. Фінансової підтримки від компанії не було.

Дизайн дослідження обрано авторами.

Аналіз даних і формулювання висновків проведено лише авторами. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. Thimbleby H. Technology and the future of healthcare. *J Public Health Res.* 2013;2(3):e28. doi: 10.4081/jphr.2013.e28
2. Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, et al. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved

- health outcomes. *Lancet* (London, England). 2015;385 Suppl 2:S11. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60806-6
3. Meara JG, Leather AJ, Hagander L, Alkire BC, Alonso N, Ameh EA, et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet* (London, England). 2015;386(9993):569-624. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60160-X
4. Kobayashi K, Ando K, Nishida Y, Ishiguro N, Imagama S. Epidemiological trends in spine surgery over 10 years in a multicenter database. *Eur Spine J.* 2018;27(8):1698-1703. doi: 10.1007/s00586-018-5513-4
5. Rajaei SS, Bae HW, Kanim LE, Delamarter RB. Spinal fusion in the United States: analysis of trends from 1998 to 2008. *Spine* (Phila Pa 1976). 2012;37(1):67-76. doi: 10.1097/BRS.0b013e31820cccfc
6. Reiserer MJ, Pumberger M, Shue J, Girardi FP, Hughes AP. Trends in lumbar spinal fusion-a literature review. *Journal of spine surgery* (Hong Kong). 2020;6(4):752-761. doi: 10.21037/jss-20-492
7. Johnson WC, Seifi A. Trends of the neurosurgical economy in the United States. *J Clin Neurosci.* 2018;53:20-26. doi: 10.1016/j.jocn.2018.04.041
8. Gertzbein SD, Robbins SE. Accuracy of pedicular screw placement in vivo. *Spine* (Phila Pa 1976). 1990;15(1):11-14. doi: 10.1097/00007632-199001000-00004
9. Baky FJ, Milbrandt T, Echternacht S, Stans AA, Shaughnessy WJ, Larson AN. Intraoperative Computed Tomography-Guided Navigation for Pediatric Spine Patients Reduced Return to Operating Room for Screw Malposition Compared With Freehand/Fluoroscopic Techniques. *Spine deformity.* 2019;7(4):577-581. doi: 10.1016/j.jsp.2018.11.012
10. Budu A, Sims-Williams H, Radatz M, Bacon A, Bhattacharyya D, Athanassacopoulos M, et al. Comparison of Navigated versus Fluoroscopic-Guided Pedicle Screw Placement Accuracy and Complication Rate. *World Neurosurg.* 2020;144:e541-e545. doi: 10.1016/j.wneu.2020.08.207
11. Theologou M, Theologou T, Zevgaridis D, Skoulios N, Matejic S, Tsonidis C. Pedicle screw placement accuracy impact and comparison between grading systems. *Surg Neurol Int.* 2017;8:131. doi: 10.4103/sni.sni_85_17
12. Kwon WK, Theologis AA, Kim JH, Moon HJ. Lumbar fusion surgery in the era of an aging society: analysis of a nationwide population cohort with minimum 8-year follow-up. *Spine J.* 2024;24(8):1378-1387. doi: 10.1016/j.spinee.2024.03.003
13. Oria AAE, Sheha E, Zavras A, John P, Fitch AA, An HS, et al. CT Osteoabsorptiometry Assessment of Subchondral Bone Density Predicts Intervertebral Implant Subsidence in a Human ACDF Cadaver Model. *Global Spine J.* 2023;13(5):1374-1383. doi: 10.1177/21925682211034845
14. Li JC, Yang ZQ, Xie TH, Song ZT, Song YM, Zeng JC. Deterioration of the fixation segment's stress distribution and the strength reduction of screw holding position together cause screw loosening in ALSR fixed OLIF patients with poor BMD. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:922848. doi: 10.3389/fbioe.2022.922848
15. Jeong C, Ha J, Yoo JI, Lee YK, Kim JH, Ha YC, et al. Effects of Bazedoxifene/Vitamin D Combination Therapy on Serum Vitamin D Levels and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Osteopenia: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Metab.* 2023;30(2):189-199. doi: 10.11005/jbm.2023.30.2.189
16. Hamzah H, Huwae T, Chodidjah C. Association between Vitamin D and Calcium Level and BMD Alteration in Post-Menopausal Osteoporosis Patients Treated with Bisphosphonate Therapy for at Least 1 Year in Saiful Anwar Hospital Malang. *Indonesian Journal of Cancer Chemoprevention.* 2022.
17. Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 2022;14(7). doi: 10.3390/nu14071483
18. Michalski AS, Besler BA, Michalak GJ, Boyd SK. CT-based internal density calibration for opportunistic skeletal assessment using abdominal CT scans. *Med Eng Phys.* 2020;78:55-63. doi: 10.1016/j.medengphy.2020.01.009
19. Berger-Groch J, Thiesen DM, Ntalos D, Grossterlinden

- LG, Hesse E, Fensky F, et al. Determination of bone density in patients with sacral fractures via CT scan. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research : OTSR*. 2018;104(7):1037-1041. doi: 10.1016/j.otsr.2018.07.022
20. Cansu A, Atasoy D, Eyuboglu I, Karkucak M. Diagnostic efficacy of routine contrast-enhanced abdominal CT for the assessment of osteoporosis in the Turkish population. *Turk J Med Sci*. 2020;50(1):110-116. doi: 10.3906/sag-1906-34
 21. Gausden EB, Nwachukwu BU, Schreiber JJ, Lorch DG, Lane JM. Opportunistic Use of CT Imaging for Osteoporosis Screening and Bone Density Assessment: A Qualitative Systematic Review. *J Bone Joint Surg Am*. 2017;99(18):1580-1590. doi: 10.2106/JBJS.16.00749
 22. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109(8):1907-1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290
 23. Bokov A, Pavlova S, Bulkin A, Aleynik A, Mlyavych S. Potential contribution of pedicle screw design to loosening rate in patients with degenerative diseases of the lumbar spine: An observational study. *World J Orthop*. 2021;12(5):310-319. doi: 10.5312/wjo.v12.i5.310
 24. Chen CH, Chen DC, Huang HM, Chuang HY, Hsu WL, Cho DY, et al. Level-based analysis of screw loosening with cortical bone trajectory screws in patients with lumbar degenerative disease. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(40):e22186. doi: 10.1097/MD.00000000000022186
 25. Pearson HB, Dobbs CJ, Grantham E, Niebur GL, Chappuis JL, Boerckel JD. Intraoperative biomechanics of lumbar pedicle screw loosening following successful arthrodesis. *J Orthop Res*. 2017;35(12):2673-2681. doi: 10.1002/jor.23575
 26. Tanioka S, Ishida F, Kuraishi K, Tanaka K, Shimomasa S, Suzuki H, et al. A Novel Radiologic Assessment of Screw Loosening Focusing on Spatial Position Change of Screws Using an Iterative Closest Point Algorithm with Stereolithography Data: Technical Note. *World Neurosurg*. 2019;124:171-177. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.209
 27. Hou Y, Shi H, Shi H, Zhao T, Shi J, Shi G. A meta-analysis of risk factors for cage migration after lumbar fusion surgery. *World Neurosurg*. 2023;18:100152. doi: 10.1016/j.wnsx.2023.100152
 28. Li H, Wang H, Zhu Y, Ding W, Wang Q. Incidence and risk factors of posterior cage migration following decompression and instrumented fusion for degenerative lumbar disorders. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(33):e7804. doi: 10.1097/MD.0000000000007804
 29. Zhou ZJ, Xia P, Zhao FD, Fang XQ, Fan SW, Zhang JF. Endplate injury as a risk factor for cage retropulsion following transforaminal lumbar interbody fusion: An analysis of 1052 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(5):e24005. doi: 10.1097/MD.00000000000024005
 30. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res*. 2015;6(6):793-804. doi: 10.1016/j.jare.2014.01.011
 31. Young AR, Morgan KA, Harrison GI, Lawrence KP, Petersen B, Wulf HC, et al. A revised action spectrum for vitamin D synthesis by suberythemal UV radiation exposure in humans in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021;118(40). doi: 10.1073/pnas.2015867118
 32. Chairprasongsuk A, Janjetovic Z, Kim TK, Jarrett SG, D'Orazio JA, Holick MF, et al. Protective effects of novel derivatives of vitamin D(3) and lumisterol against UVB-induced damage in human keratinocytes involve activation of Nrf2 and p53 defense mechanisms. *Redox Biol*. 2019;24:101206. doi: 10.1016/j.redox.2019.101206
 33. Slominski A, Kim TK, Zmijewski MA, Janjetovic Z, Li W, Chen J, et al. Novel vitamin D photoproducts and their precursors in the skin. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):7-19. doi: 10.4161/derm.23938
 34. Tuckey RC, Li W, Ma D, Cheng CYS, Wang KM, Kim TK, et al. CYP27A1 acts on the pre-vitamin D3 photoproduct, lumisterol, producing biologically active hydroxy-metabolites. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018;181:1-10. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.02.008
 35. Guzikowski J, Krzyscin J, Czerwinska A, Raszevska W. Adequate vitamin D(3) skin synthesis versus erythema risk in the Northern Hemisphere midlatitudes. *J Photochem Photobiol B*. 2018;179:54-65. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2018.01.004
 36. Osmancevic A, Sandstrom K, Gillstedt M, Landin-Wilhelmsen K, Larko O, Wennberg Larko AM, et al. Vitamin D production after UVB exposure - a comparison of exposed skin regions. *J Photochem Photobiol B*. 2015;143:38-43. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.12.026
 37. Libon F, Courtois J, Le Goff C, Lukas P, Fabregat-Cabello N, Seidel L, et al. Sunscreens block cutaneous vitamin D production with only a minimal effect on circulating 25-hydroxyvitamin D. *Archives of osteoporosis*. 2017;12(1):66. doi: 10.1007/s11657-017-0361-0
 38. Libon F, Cavalier E, Nikkels AF. Skin color is relevant to vitamin D synthesis. *Dermatology*. 2013;227(3):250-254. doi: 10.1159/000354750
 39. Shin MH, Lee Y, Kim MK, Lee DH, Chung JH. UV increases skin-derived 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) production, leading to MMP-1 expression by altering the balance of vitamin D and cholesterol synthesis from 7-dehydrocholesterol. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019;195:105449. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105449
 40. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *Int J Vitam Nutr Res*. 2022;92(2):118-125. doi: 10.1024/0300-9831/a000733
 41. Roseland JM, Phillips KM, Patterson KY, Pehrsson PR, Taylor CL. Vitamin D in Foods. In: Feldman D, editor. *Vitamin D: Academic Press*; 2018. p. 41-77.
 42. Fraser DR. Physiological significance of vitamin D produced in skin compared with oral vitamin D. *J Nutr Sci*. 2022;11:e13. doi: 10.1017/jns.2022.11
 43. Bouillon R, Schuit F, Antonio L, Rastinejad F. Vitamin D Binding Protein: A Historic Overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:910. doi: 10.3389/fendo.2019.00910
 44. Bikle DD, Schwartz J. Vitamin D Binding Protein, Total and Free Vitamin D Levels in Different Physiological and Pathophysiological Conditions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:317. doi: 10.3389/fendo.2019.00317
 45. Chun RF, Peercy BE, Orwoll ES, Nielson CM, Adams JS, Hewison M. Vitamin D and DBP: the free hormone hypothesis revisited. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144 Pt A:132-137. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.012
 46. Kotake-Nara E, Komba S, Hase M. Uptake of Vitamins D(2), D(3), D(4), D(5), D(6), and D(7) Solubilized in Mixed Micelles by Human Intestinal Cells, Caco-2, an Enhancing Effect of Lysophosphatidylcholine on the Cellular Uptake, and Estimation of Vitamins D' Biological Activities. *Nutrients*. 2021;13(4). doi: 10.3390/nu13041126
 47. Thacher TD, Fischer PR, Singh RJ, Roizen J, Levine MA. CYP2R1 Mutations Impair Generation of 25-hydroxyvitamin D and Cause an Atypical Form of Vitamin D Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(7):E1005-1013. doi: 10.1210/jc.2015-1746
 48. Willnow TE, Nykjaer A. Pathways for kidney-specific uptake of the steroid hormone 25-hydroxyvitamin D3. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(3):255-260. doi: 10.1097/00041433-200206000-00004
 49. Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, et al. 25-hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(6):2967-2972. doi: 10.1210/jcem.87.6.8604
 50. Balesaria S, Sangha S, Walters JR. Human duodenum responses to vitamin D metabolites of TRPV6 and other genes involved in calcium absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;297(6):G1193-1197. doi: 10.1152/ajpgi.00237.2009
 51. Xu J, Yang J, Chen J, Luo Q, Zhang Q, Zhang H. Vitamin D alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via regulation of the renin-angiotensin system. *Molecular medicine reports*. 2017;16(5):7432-7438. doi: 10.3892/mmr.2017.7546
 52. Jia J, Tao X, Tian Z, Liu J, Ye X, Zhan Y. Vitamin D receptor deficiency increases systolic blood pressure by upregulating the renin-angiotensin system and autophagy. *Experimental and therapeutic medicine*. 2022;23(4):314. doi: 10.3892/etm.2022.11243
 53. Qiao W, Yu S, Sun H, Chen L, Wang R, Wu X, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D insufficiency accelerates age-

- related bone loss by increasing oxidative stress and cell senescence. *Am J Transl Res.* 2020;12(2):507-518
54. Kuwata N, Mukohda H, Uchida H, Takamatsu R, Binici MM, Yamada T, et al. Renal Endocytic Regulation of Vitamin D Metabolism during Maturation and Aging in Laying Hens. *Animals (Basel).* 2024;14(3). doi: 10.3390/ani14030502
 55. Zhao J, Zhou G, Yang J, Pan J, Sha B, Luo M, et al. Effects of resveratrol in an animal model of osteoporosis: a meta-analysis of preclinical evidence. *Front Nutr.* 2023;10:1234756. doi: 10.3389/fnut.2023.1234756
 56. Kim S, Jang S, Ahn J, Lee S, Lee O. Analysis of type I osteoporosis animal models using synchrotron radiation. *Microsc Res Tech.* 2022;85(1):364-372. doi: 10.1002/jemt.23911
 57. Pierce JL, Sharma AK, Roberts RL, Yu K, Irsik DL, Choudhary V, et al. The Glucocorticoid Receptor in Osterix-Expressing Cells Regulates Bone Mass, Bone Marrow Adipose Tissue, and Systemic Metabolism in Female Mice During Aging. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research.* 2022;37(2):285-302. doi: 10.1002/jbmr.4468
 58. Turner AG, Hanrath MA, Morris HA, Atkins GJ, Anderson PH. The local production of 1,25(OH)2D3 promotes osteoblast and osteocyte maturation. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144 Pt A:114-118. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.003
 59. Sittichokechaiwut A. Dynamic mechanical stimulation for bone tissue engineering (Doctoral dissertation, University of Sheffield). 2010. <https://etheses.whiterose.ac.uk/id/eprint/14959/>
 60. Hammer A. The paradox of Wolff's theories. *Ir J Med Sci.* 2015;184(1):13-22. doi: 10.1007/s11845-014-1070-y
 61. Kramer I, Halleux C, Keller H, Pegurri M, Gooi JH, Weber PB, Feng JQ, Bonewald LF, Kneissel M. Osteocyte Wnt/beta-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol.* 2010 Jun;30(12):3071-85. doi: 10.1128/MCB.01428-09
 62. Izumi M, Nobuhiko N, Junko S, Taiji A. Apoptosis of primary murine osteocytes stimulated by mechanical force depends on nitric oxide production. The Proceedings of the Bioengineering Conference Annual Meeting of BED/JSME. 2019;32:2F33. doi: 10.1299/jsmebio.2019.32.2F33
 63. Liang B, Wang H, Wu D, Wang Z. Macrophage M1/M2 polarization dynamically adapts to changes in microenvironment and modulates alveolar bone remodeling after dental implantation. *J Leukoc Biol.* 2021;110(3):433-447. doi: 10.1002/JLB.1MA0121-001R
 64. Potocka-Baklaczek M, Sakowicz-Burkiewicz M, Kuczkowski J, Pawelczyk T, Stankiewicz C, Sierszen W, et al. Expression of TNF-alpha, OPG, IL-1beta and the presence of the measles virus RNA in the stapes of the patients with otosclerosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(8):1907-1912. doi: 10.1007/s00405-014-3008-4
 65. Vijayendra Chary A, Hemalatha R. Effect of 1,25(OH)2D3 and 25(OH)D3 on FOXP3, IgE Receptors and Vitamin D Regulating Enzymes Expression in Lymphocyte Cell Lines. *Austin Immunol.* 2016; 1(2): 1010. <https://austinpublishinggroup.com/austin-immunology/fulltext/ai-v1-id1010.php>
 66. Bi CS, Wang J, Qu HL, Li X, Tian BM, Ge S, et al. Calcitriol suppresses lipopolysaccharide-induced alveolar bone damage in rats by regulating T helper cell subset polarization. *J Periodontal Res.* 2019;54(6):612-623. doi: 10.1111/jre.12661
 67. Gil A, Plaza-Diaz J, Mesa MD. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72(2):87-95. doi: 10.1159/000486536
 68. Fonseca M, Costa L, Pinheiro AD, Aguiar TD, Quinelato V, Bonato L, Almeida FD, Granjeiro J, Casado P. Peri-implant mucosae inflammation during osseointegration is correlated with low levels of epidermal growth factor/epidermal growth factor receptor in the peri-implant mucosae. *International Journal of Growth Factors and Stem Cells in Dentistry.* 2018 Jan 1;1(1):17.
 69. Didier P, Piotrowski B, Le Coz G, Laheurte P. Topology optimization for the control of load transfer at the bone-implant interface: a preliminary numerical study. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 2020;23(sup1):S82-4. doi: 10.1080/10255842.2020.1812167
 70. Vandergugten S, Cornelis MA, Mahy P, Nyssen-Behets C. Microradiographic and histological evaluation of the bone-screw and bone-plate interface of orthodontic miniplates in patients. *Eur J Orthod.* 2015;37(3):325-329. doi: 10.1093/ejo/cju051
 71. Liu P, Zhou B, Chen F, Dai Z, Kang Y. Effect of Trabecular Microstructure of Spinous Process on Spinal Fusion and Clinical Outcomes After Posterior Lumbar Interbody Fusion: Bone Surface/Total Volume as Independent Favorable Indicator for Fusion Success. *World Neurosurg.* 2020;136:e204-e213. doi: 10.1016/j.wneu.2019.12.115
 72. Ishimoto T, Yamada K, Takahashi H, Takahata M, Ito M, Hanawa T, et al. Trabecular health of vertebrae based on anisotropy in trabecular architecture and collagen/apatite micro-arrangement after implantation of intervertebral fusion cages in the sheep spine. *Bone.* 2018;108:25-33. doi: 10.1016/j.bone.2017.12.012
 73. Xu Y, Zhou M, Liu H, Zhang Q, Hu Z, Zhang N, Ren Y. [Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on posterior transforaminal lumbar interbody fusion in patients with osteoporosis and lumbar disc degenerative disease]. *Zhongguo Xue Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi.* 2014 Aug;28(8):969-72. Chinese.
 74. Ravindra VM, Godzik J, Dailey AT, Schmidt MH, Bisson EF, Hood RS, et al. Vitamin D Levels and 1-Year Fusion Outcomes in Elective Spine Surgery: A Prospective Observational Study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40(19):1536-1541. doi: 10.1097/BRS.0000000000001041
 75. Kerezoudis P, Rinaldo L, Drazin D, Kallmes D, Krauss W, Hassoon A, et al. Association Between Vitamin D Deficiency and Outcomes Following Spinal Fusion Surgery: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2016;95:71-76. doi: 10.1016/j.wneu.2016.07.074
 76. Mayo BC, Massel DH, Yacob A, Narain AS, Hijji FY, Jenkins NW, et al. A Review of Vitamin D in Spinal Surgery: Deficiency Screening, Treatment, and Outcomes. *International journal of spine surgery.* 2020;14(3):447-454. doi: 10.14444/7059
 77. Xu HW, Shen B, Hu T, Zhao WD, Wu DS, Wang SJ. Preoperative vitamin D status and its effects on short-term clinical outcomes in lumbar spine surgery. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association.* 2020;25(5):787-792. doi: 10.1016/j.jos.2019.10.011
 78. Kim TH, Yoon JY, Lee BH, Jung HS, Park MS, Park JO, et al. Changes in vitamin D status after surgery in female patients with lumbar spinal stenosis and its clinical significance. *Spine (Phila Pa 1976).* 2012;37(21):E1326-1330. doi: 10.1097/BRS.0b013e318268ff05
 79. Wang W, Kong C, Pan F, Wang Y, Wu X, Pei B, et al. Biomechanical comparative analysis of effects of dynamic and rigid fusion on lumbar motion with different sagittal parameters: An in vitro study. *Front Bioeng Biotechnol.* 2022;10:943092. doi: 10.3389/fbioe.2022.943092
 80. Korkmaz M, Akgul T, Sariyilmaz K, Ozkunt O, Dikici F, Yazicioglu O. Effectiveness of posterior structures in the development of proximal junctional kyphosis following posterior instrumentation: A biomechanical study in a sheep spine model. *Acta Orthop Traumatol Turc.* 2019;53(5):385-389. doi: 10.1016/j.aott.2019.01.003
 81. Henninger HB, Ellis BJ, Scott SA, Weiss JA. Contributions of elastic fibers, collagen, and extracellular matrix to the multiaxial mechanics of ligament. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2019;99:118-126. doi: 10.1016/j.jmbbm.2019.07.018
 82. Qiu J, Choi CY, Man GC, He X, Yu M, Cao M, Wang Q, Ng JP, Yung PS, Ong MT. Serum vitamin D insufficiency is correlated with quadriceps neuromuscular functions in patients with anterior cruciate ligament injury: A preliminary study. *Asia Pac J Sports Med Arthrosc Rehabil Technol.* 2024 Jan 16;35:76-80. doi: 10.1016/j.asmart.2023.11.001
 83. Yashiro M, Ohya M, Mima T, Nakashima Y, Kawakami K, Yamamoto S, et al. Active vitamin D and vitamin D analogs stimulate fibroblast growth factor 23 production in osteocyte-like cells via the vitamin D receptor. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;182:113139. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113139
 84. Hu L, Ji J, Li D, Meng J, Yu B. The combined effect of

- vitamin K and calcium on bone mineral density in humans: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2021;16(1):592. doi: 10.1186/s13018-021-02728-4
85. Kuang X, Liu C, Guo X, Li K, Deng Q, Li D. The combination effect of vitamin K and vitamin D on human bone quality: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Funct*. 2020;11(4):3280-3297. doi: 10.1039/c9fo03063h
 86. Bus K, Szterk A. Relationship between Structure and Biological Activity of Various Vitamin K Forms. *Foods*. 2021;10(12). doi: 10.3390/foods10123136
 87. Schroder M, Riksen EA, He J, Skallerud BH, Moller ME, Lian AM, et al. Vitamin K2 Modulates Vitamin D-Induced Mechanical Properties of Human 3D Bone Spheroids In Vitro. *JBMR Plus*. 2020;4(9):e10394. doi: 10.1002/jbm4.10394
 88. Nicoll R, McLaren Howard J, Henein M. Cardiovascular Calcification and Bone: A Comparison of the Effects of Dietary and Serum Vitamin K and its Dependent Proteins. *International Cardiovascular Forum Journal*. 2015;4:6. doi: 10.17987/icfj.v4i0.119
 89. Bkaily G, Jacques D. Calcium Homeostasis, Transporters, and Blockers in Health and Diseases of the Cardiovascular System. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10). doi: 10.3390/ijms24108803
 90. El Asmar MS, Naoum JJ, Arbid EJ. Vitamin k dependent proteins and the role of vitamin k2 in the modulation of vascular calcification: a review. *Oman Med J*. 2014;29(3):172-177. doi: 10.5001/omj.2014.44
 91. Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D3 and vitamin K2 on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association*. 2000;5(6):546-551. doi: 10.1007/s007760070003
 92. Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas*. 2002;41(3):211-221. doi: 10.1016/s0378-5122(01)00275-4
 93. Yasui T, Miyatani Y, Tomita J, Yamada M, Uemura H, Miura M, et al. Effect of vitamin K2 treatment on carboxylation of osteocalcin in early postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(8):455-459. doi: 10.1080/09513590600900402
 94. Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, Schaafsma A, van den Heuvel EG, Papaioannou N, et al. Changes in parameters of bone metabolism in postmenopausal women following a 12-month intervention period using dairy products enriched with calcium, vitamin D, and phylloquinone (vitamin K(1)) or menaquinone-7 (vitamin K (2)): the Postmenopausal Health Study II. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(4):251-262. doi: 10.1007/s00223-012-9571-z
 95. Rusu ME, Bigman G, Ryan AS, Popa DS. Investigating the Effects and Mechanisms of Combined Vitamin D and K Supplementation in Postmenopausal Women: An Up-to-Date Comprehensive Review of Clinical Studies. *Nutrients*. 2024;16(14). doi: 10.3390/nu16142356