

УДК 616-08-039.73

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.16.6.2020.216504>Литовченко А.Н.¹, Белозеров И.В.¹, Олейник Г.А.², Литовченко Е.Ю.¹¹ Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна, медичинський факультет, г. Харків, Україна² Харківська медичинська академія послєдипломного образования, г. Харків, Україна

Витамин D и ожоговая травма

Резюме. Дефицит витамина D является характерным для общей популяции населения. Он также отмечается у 40–70 % пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. Витамин D обладает широким спектром плейотропных эффектов на различные процессы и системы, включая иммунную воспалительную реакцию. Низкие уровни витамина D у критических больных ассоциируются с более частым развитием сепсиса, респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности, повышенной летальностью. Клиническое понимание гиповитаминоза D остается не совсем оцененным, и поэтому он часто игнорируется в острых клинических ситуациях, включая ожоговую травму, при которой существует ряд факторов, способствующих развитию и длительному сохранению дефицита витамина D. Хотя исследования по изучению уровня витамина D у пациентов с ожогами ограничены, было показано, что содержание витамина D снижается после термической травмы. Цель данного обзора — выяснение текущего понимания роли витамина D у больных с термической травмой, влияния уровня витамина D на результаты лечения в разные периоды ожоговой болезни, возможности и необходимости коррекции гиповитаминоза D у данной категории больных. В работе проанализирована возможность улучшения результатов лечения ожоговой травмы, предотвращения ряда осложнений ожоговой болезни путем коррекции уровня витамина D.

Ключевые слова: витамин D; холекальциферол; эргокальциферол; дефицит витамина D; ожоги; термическая травма; сепсис; обзор

Дефицит витамина D в настоящее время является значительной проблемой здравоохранения. Всего 10 лет назад потенциальная связь между острыми заболеваниями и витамином D, который хорошо известен своей ролью в кальциевом и костном гомеостазе, считалась довольно абсурдной — как этот гормон может иметь непосредственное отношение к интенсивной терапии? Фактически в настоящее время выясняется, что высокая распространенность дефицита витамина D у критически больных взрослых и детей в сочетании с плейотропным действием витамина D действительно может иметь большое значение в этой группе пациентов [1].

Дефицит витамина D обычно определяется как уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови ниже 20 нг/мл (равно 50 нмоль/л) и отмечается у 40–70 % пациентов отделений реанимации и интенсив-

ной терапии (ОРИТ) [1]. Более 1 миллиарда населения планеты имеет пониженный уровень витамина D [2]. Исследования R.N. Dickerson et al. показали, что 76 % пациентов, госпитализированных в травматологическое отделение реанимации и интенсивной терапии, имеют дефицит или тяжелый дефицит витамина D [3].

Быстрое падение концентрации циркулирующего 25(OH)D при критических состояниях возможно из-за нарушения обмена веществ, значительной инфузионно-трансфузионной терапии (ИТТ), снижения синтеза белка, связывающего витамин D (VDBP), вследствие дисфункции печени, экстравазации жидкости, вызванной повышенной проницаемостью сосудов, почечных потерь витамина D, снижения почечной и увеличения тканевой конверсии 25(OH)D₃ до 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)D₃) [1, 4–7].

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostojnij»), 2020

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Литовченко Анатолий Николаевич, ассистент кафедры хирургических болезней, оперативной хирургии и топографической анатомии, Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна, площа Свободи, 4, г. Харків, 61022, Україна; e-mail: combustiolog@gmail.com

For correspondence: Anatolii Lytovchenko, assistant of Department of Surgical Diseases, Operative Surgery and Topographical Anatomy, N. Karazin Kharkiv National University, Svo-body sq., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: combustiolog@gmail.com

В нескольких исследованиях было выявлено, что дефицит витамина D ассоциируется с большей тяжестью заболевания, вероятностью развития инфекционных осложнений, в том числе и сепсиса, развитием острой почечной, дыхательной недостаточности, более длительным проведением искусственной вентиляции легких, повышением времени пребывания как в стационаре, так и в ОРИТ, повышенным уровнем летальности у детей и у взрослых в критическом состоянии [1, 3, 8, 9].

В настоящее время витамин D получает все более широкое признание благодаря своим обширным биологическим эффектам. В действительности он не просто витамин или пищевая добавка, а предшественник сильнодействующего стероидного гормона, влияющего на широкий спектр клеточных функций в органах (регулирует более 1000 генов, а также является важным регулятором иммунной системы), которые очень важны при критических заболеваниях, и может оказывать полезные эффекты при остром воспалении, внутрибольничной инфекции, дыхательной недостаточности, кардиогенном шоке и миопатиях [1, 10]. Ожоговые же пациенты подвергаются особому и даже долгосрочному риску из-за необходимости длительного время после травмы избегать попадания прямых солнечных лучей на кожу [11, 12].

Несмотря на это, клиническое понимание гиповитаминоза D остается не совсем оцененным, и поэтому он часто игнорируется в острых клинических ситуациях, включая ожоговую травму. Литература, исследующая дефицит витамина D и его последствия у пациентов с ожогами, ограничена. После термического поражения пациенты склонны к развитию гиповитаминоза D, и влияние низкого уровня витамина D на краткосрочные и отдаленные результаты лечения больных с термической травмой относительно неизвестно.

Цель этого обзора — выяснить текущее понимание роли витамина D у больных с термической травмой, влияние уровня витамина D на результаты лечения в разные периоды ожоговой болезни, возможность и необходимость коррекции гиповитаминоза D у данной категории больных.

Солнечный свет и питание являются основными источниками витамина D у людей. Солнечное ультрафиолетовое излучение проникает в кожу, превращая 7-дегидрохолестерин (7-DHC) в превитамин D₃ (pre-D₃), который впоследствии превращается в витамин D₃ — холекальциферол [13–15]. Разумное пребывание на солнце может обеспечить достаточное количество витамина D₃, который накапливается в жировой ткани и выделяется зимой, когда не может быть произведен. Обычно достаточно воздействия солнечных лучей на руки и ноги два раза в неделю с 10 до 3 часов дня в течение 5–30 минут (в зависимости от времени суток, времени года, широты и пигментации кожи). Воздействие одной минимальной эритемной дозы при ношении только купального костюма эквивалентно приему приблизительно 20 000 МЕ витамина D₂ [13].

Витамин D₂ (эргокальциферол) содержится в некоторых пищевых продуктах (жирная рыба, грибы, яичный желток) и обогащенных пищевых продуктах, включая злаки, сыр и молоко [13, 14].

Холекальциферол из кожи и эргокальциферол из кишечника венозным кровотоком доставляются в печень связанными с VDBP и альбумином. В печени они гидроксилируются до 25(OH)D, или кальцидиола [13–15]. Необходимо отметить, что для всасывания эргокальциферола в кишечнике необходима желчь.

25-гидроксивитамин D является основным циркулирующим метаболитом витамина D, и его уровень наилучшим образом отражает статус витамина D в организме человека. Именно он используется для определения статуса витамина D у пациента [8].

Затем 25(OH)D метаболизируется ферментом 25-гидроксивитамин D-1 α -гидроксилазой в почках до активной формы витамина D — 1,25-дигидроксивитамина D (1,25(OH)₂D), или кальцитриола, который затем транспортируется к различным клеткам-мишеням и тканям, где взаимодействует с внутриклеточными рецепторами витамина D (VDR — vitamin D receptor), чтобы оказывать транскрипционные эффекты. Выработка 1,25-дигидроксивитамина D в почках строго регулируется уровнем гормона паращитовидной железы в плазме и уровнями кальция и фосфора в сыворотке крови [13–15].

Классически витамин D связан со здоровьем опорно-двигательного аппарата, принимая участие в поддержании гомеостаза кальция и минерализации костной ткани, уменьшая риск мышечной слабости, остеопении, остеопороза, переломов. Но, кроме этого, он также обладает целым рядом неклассических плейотропных эффектов [13, 16].

Витамин D оказывает большинство своих физиологических эффектов через 1,25(OH)₂D, связываясь с рецепторами витамина D. Анализ экспрессии генов 53 различных тканей более чем 500 доноров-людей показал экспрессию генов VDR в более чем половине образцов, включая жировую ткань, надпочечники, мочевой пузырь, толстую кишку, фибробласты, почки, печень, легкие, лимфоциты, гипофиз и кожу [11]. Соответственно, действие витамина D не ограничивается скелетной системой. Возможно, он защищает мышцы от быстрого истощения, оказывает защитное действие от острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома, вентилятор-ассоциированной пневмонии, обладает возможным антиаритмогенным воздействием на сердце, а также, влияя на иммунную систему, способствует защите от сепсиса, нозокомиальной инфекции [1].

С учетом такого плейотропного действия витамина D изучение его роли у тяжелых пациентов, в том числе и с тяжелыми ожогами, является предметом растущего интереса ученых и клиницистов.

Хотя исследования по изучению уровня витамина D у пациентов с ожогами ограничены, было показано, что содержание витамина D снижается после термической травмы [17–19]. Это может происхо-

дить в результате первичного эффекта травмы, вторичной реакции на саму травму, а также в результате лечения, такого как инфузионно-трансфузионная терапия, или длительного ношения компрессионной одежды [11].

При тяжелой термической травме развиваются постоянные нарушения иммунных, воспалительных, физиологических реакций одновременно, что влечет за собой стойкое воспаление, иммуносупрессию, синдром катаболизма, развитие синдрома «после интенсивной терапии» (ПИТ-синдром, PICS — Post-intensive care syndrome) [20]. Эти процессы включают и снижение уровня циркулирующего витамина D и его белковых носителей — VDВР и альбумина [18].

Возможными причинами дефицита витамина D у ожоговых пациентов могут быть [11]:

- системная воспалительная реакция;
- повышенная утилизация витамина D пораженными тканями;
- скомпрометированная целостность сосудов и сдвиг жидкости в сторону интерстициального пространства;
- капиллярная утечка VDВР и альбумина;
- ИТГ и гемодилюция;
- сниженное употребление витамина D с пищей;
- нарушение всасывания витамина D;
- органная дисфункция и нарушенный метаболизм;
- хирургические операции (кровотечение);
- длительный постельный режим, неподвижность;
- значительно ограниченное время пребывания на солнце — как в результате длительного нахождения в стационаре, так и после выписки: протоколы лечения рубцов подразумевают длительное время избегать прямого попадания солнечных лучей на кожу;
- длительное ношение компрессионной одежды;
- нарушение метаболизма витамина D в рубцовой ткани.

Таким образом, у больных с термической травмой имеется ряд причин для развития дефицита витамина D, и ряд исследований показал, что такой дефицит все-таки развивается. Но возникает следующий вопрос: влияет ли гиповитаминоз D на исходы лечения пациентов с ожоговой травмой?

В последнее время состояние костной ткани было признано важным для пациентов ОРИТ, и ряд данных свидетельствует о нарушении состояния костей и высоким риске переломов у данной группы больных [19, 21, 22]. В дополнение к основной болезни при критических состояниях имеется ряд факторов, наносящих вред опорно-двигательному аппарату различными способами: иммобилизация, воспаление, множественные эндокринные изменения, гиперкатаболизм, приводящий к атрофии мышц, недостаточное питание, некоторые лекарства — все это способствует нарушению хрупкого баланса между образованием костной ткани и ее резорбцией [23, 24].

Кроме того, выявлено, что кожа обожженного пациента, как в области рубца, так и с нормально вы-

глядящей прилегающей кожей, преобразует 7-дегидрохолестерин в превитамин D₃ в 4–5 раз медленнее, чем нормальная кожа, а уровень циркулирующего 25(OH)D хронически низок [25]. В коже после аутодермопластики также было обнаружено заметное снижение уровня 7-дегидрохолестерина [13]. Таким образом, ожоговая травма приводит к истощению кальция, неспособности костей усваивать избыточный кальций и дефициту витамина D [25].

Имеется несколько работ, исследующих влияние витамина D на отдаленные результаты, в том числе и состояние костной ткани у обожженных. Так, A.F. Rousseau et al. показали, что низкие уровни витамина D в сыворотке, остеопения, мышечная слабость у пациентов с тяжелыми ожогами могут сохраняться не менее 1 года после выздоровления. Прием витамина D₃ был безопасным и эффективным для коррекции гиповитаминоза у взрослых ожоговых больных. При комбинации приема витамина D₃ с кальцием был обнаружен положительный эффект на состояние мышц (значительное повышение силы квадрицепса), однако не было достоверной разницы в состоянии костной ткани по сравнению с контрольной группой [19].

Исследование R. Terzi et al. также показало значительное снижение уровня 25(OH)D, плотности костной ткани у пациентов через 1 год после ожогов средней площадью 30 % поверхности тела (п.т.). Была также выявлена отрицательная корреляция между уровнем витамина D и тяжестью рубцов согласно модифицированной Ванкуверской шкале. Авторы рекомендуют обратить внимание на показатели витамина D в крови пациентов, имеющих высокий балл по шкале рубцов [26].

Дети, выздоровевшие после ожогов свыше 40 % п.т., имеют хроническое снижение минеральной плотности костной ткани, повышенный риск переломов и наличие остеопороза во взрослом возрасте [27–29]. Сывороточный уровень 25(OH)D был ниже у данной группы детей даже через 7 лет после получения травмы и коррелировал с уровнем минеральной плотности костей. Это позволило авторам сделать вывод, что понижение уровня витамина D может играть роль в хроническом снижении плотности костной ткани, отмечавшейся у детей данной категории [29]. Данные результаты подтверждают важность мониторинга состояния костей у педиатрических больных после ожогов и необходимость и пользу витамина D для снижения риска переломов у детей после выписки из стационара [28].

Очень мало исследований, посвященных влиянию уровня витамина D на исходы лечения больных с тяжелой термической травмой, да и вообще критических больных.

Исследование B. Vlay et al. показало более длительное пребывание в стационаре и в ОРИТ, более высокую частоту осложнений (сепсис, пневмония, сердечно-сосудистые осложнения, неприживление трансплантатов) у ожоговых пациентов с низким содержанием витамина D. Необходимо отметить, что низкие уровни

витамина D были у пациентов до травмы, а не вследствие ожога: 79,6 % пациентов, участвовавших в исследовании, при поступлении в стационар имели уровень витамина D в крови ниже нормы [30].

Хотя VITDAL-ICU, крупнейшее проспективное интервенционное исследование, включающее 480 критически больных пациентов, не продемонстрировало общего положительного эффекта от приема витамина D в высоких дозах (540 000 МЕ перорального холекальциферола) в общей популяции ОРИТ, значительно сниженный риск смертности в течение 28 дней наблюдался в подгруппе пациентов с тяжелым дефицитом 25(OH)D — < 12 нг/мл (30 нмоль/л) [31].

Высокие дозы витамина D₃ ассоциировались со снижением 28-дневной смертности в смешанной популяции тяжелобольных взрослых с дефицитом витамина D при исключении пациентов, которые умерли или были выписаны в течение 7 дней после включения в исследование [32].

А.В. Braun et al. выявили, что дефицит 25(OH)D на момент начала ИТТ является важным предиктором летальности пациентов в критическом состоянии независимо от причины смерти [33].

R.V. Moraes et al. также показали, что низкие уровни витамина D при поступлении в ОРИТ являются независимым фактором риска смерти у критически больных пациентов. Дефицит витамина D при поступлении в ОРИТ может иметь причинно-следственную связь с летальностью и служить показанием для восполнения дефицита витамина D у критически больных пациентов. Уровень витамина D 12 нг/мл при госпитализации является граничным для стратификации риска смерти среди больных в критическом состоянии [34].

Пациенты, которые принимали витамин D до поступления в стационар, имели более краткое пребывание в ОРИТ, меньшее количество дней искусственной вентиляции легких и более низкие показатели смертности [35]. Это также подтверждает важность и полезность витамина D для тяжелых больных, в том числе и с тяжелой термической травмой.

Сепсис является еще одной проблемой и лидирующей причиной смерти у больных с тяжелой термической травмой.

P. Vipul et al. исследовали влияние витамина D на результаты лечения 88 пациентов, госпитализированных в ОРИТ с сепсисом. Исследование проводилось в течение 24 часов с момента поступления. Дефицит витамина D выявлен у 73,9 % пациентов. У больных с положительным результатом лечения уровни витамина D были значительно выше, чем у пациентов с летальным исходом. При сравнении продолжительности пребывания в стационаре с уровнями витамина D обнаружена статистически значимая обратная зависимость между уровнем витамина D и продолжительностью пребывания в больнице. Авторы делают вывод, что дефицит витамина D приводит к повышенному риску смертности среди больных с сепсисом, а также к более длительному пребыванию в стационаре. Однако нет ответа, сможет ли коррекция

дефицита витамина D улучшить результаты лечения данной категории пациентов [36].

K. Amrein et al. исследовали связь статуса витамина D с сезонностью, летальностью, включая сепсис у больных в критическом состоянии. Выявлено, что низкие уровни витамина D широко распространены при критических заболеваниях, с выраженными сезонными колебаниями. Статус 25(OH)D в значительной степени связан с общей смертностью в стационаре, в том числе и у септических пациентов. Самая низкая летальность отмечена при уровне витамина D между 20 и 40 нг/мл. Летальный сепсис произошел только у пациентов с уровнем 25(OH)D < 30 нг/мл. Оптимальная точка отсчета 25(OH)D для госпитальной смертности составляла 15 нг/мл [37]. Эти выводы важны, потому что дефицит витамина D является состоянием, которое можно легко вылечить. По сравнению с другими дополнительными вмешательствами, используемыми при интенсивной терапии в целом и при сепсисе в частности, добавка витамина D является простой, недорогой и безопасной терапией [37].

Дефицит витамина D не только ассоциируется с повышенной летальностью у пациентов ОРИТ, но также является фактором риска развития инфекционных осложнений и сепсиса у критически больных [38].

Одним из осложнений тяжелой ожоговой травмы может быть развитие у пациентов острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

R.C. Dancer et al. исследовали связь дефицита витамина D с развитием и тяжестью течения ОРДС в клинике и эксперименте [39]. Дефицит витамина D часто встречался у пациентов с ОРДС. Гиповитаминоз D, по-видимому, способствует развитию этого состояния, и следует разработать подходы к коррекции дефицита витамина D у пациентов с риском развития ОРДС [39].

In vitro витамин D оказывает трофическое действие на первичные клетки альвеолярного эпителия человека, затрагивая более 600 генов. В мышинной модели интратрахеального липополисахаридного заражения дефицит витамина D, вызванный диетой, приводил к чрезмерному воспалению альвеол, повреждению эпителия и гипоксии. Отсутствие VDR в эпителиальном барьере легких, по-видимому, нарушает его защиту, приводя к более тяжелому повреждению легких, вызванному липополисахаридом (ЛПС). Кроме того, лечение витамином D облегчало вызванное ЛПС повреждение легких и сохраняло функцию альвеолярного барьера [39]. Авторы делают вывод, что витамин D может быть потенциальной терапевтической стратегией при остром повреждении легких и остром респираторном дистресс-синдроме [39].

A.R. Martineau et al. исследовали общее влияние приема витамина D на риск развития острой инфекции дыхательных путей. В результате оценки 25 подходящих рандомизированных контролируемых исследований (всего 11 321 участник в возрасте от 0 до 95 лет) было выявлено, что добавки витамина D снижали риск острой инфекции дыхательных путей у всех участников. В анализе подгрупп защитные эффекты наблюдались у

лиц, получавших витамин D ежедневно или еженедельно, без дополнительных болюсных доз. Среди тех, кто получал витамин D ежедневно или еженедельно, защитные эффекты были сильнее у пациентов с базовыми уровнями $25(\text{OH})\text{D} < 25$ нмоль/л, чем у пациентов с базовыми уровнями витамина D ≥ 25 нмоль/л. Авторы сделали вывод, что добавка витамина D была безопасной и защищала от острой инфекции дыхательных путей в целом. Пациенты с дефицитом витамина D и те, кто не получал болюсные дозы, испытывали наибольшую пользу от указанной терапии [40].

Выраженный гиперметаболический ответ на ожоговую травму ассоциируется с инсулинорезистентностью и гипергликемией, что значительно способствует повышению летальности и времени пребывания в стационаре в этой группе пациентов. Этот ответ присутствует у всех травмированных, хирургических или критически больных пациентов, но тяжесть, продолжительность и величина уникальны для ожоговых пациентов [41].

S. Tao et al. предположили, что окислительный стресс может быть основной причиной резистентности к инсулину в клетках с дефицитом витамина D. Истощение витамина D посредством стабильного молчания 1α -гидроксилазы в L02-гепатоцитах приводило к значительной продукции активных форм кислорода и повреждению ДНК. Такие эффекты были почти полностью сведены на нет лечением ацетилцистеином, известным антиоксидантом. Примечательно, что резистентность к инсулину также была устранена при лечении ацетилцистеином в гепатоцитах L02 с истощенной 1α -гидроксилазой. Авторы делают вывод, что вызванная дефицитом витамина D резистентность к инсулину, возможно, вызвана окислительным стрессом в гепатоцитах L02 [42].

Концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ может быстро падать как в течение начальной фазы тяжелого острого заболевания, так и в процессе его лечения.

При хорошем соблюдении режима приема витамина D ежедневное потребление в диапазоне от 1000 до 4000 МЕ в течение двух-трех месяцев должно достичь целевого уровня витамина D. Альтернативный подход необходим для оптимизации уровня витамина D у пациентов в критическом состоянии с дефицитом витамина D. Ясно то, что ежедневное введение низких витаминных добавок (400–4000 МЕ/день) не восстановит уровни в благоприятные сроки. Вместо этого клиницистам нужно будет рассмотреть вопрос о дозах в диапазоне от 50 000 до 600 000 МЕ (ударная, или шоковая, терапия), в зависимости от исходного уровня и веса [43].

K. Amrein et al. в экспериментальном исследовании показали, что высокая доза перорального холекальциферола (540 000 МЕ нагрузочной дозы) способна быстро восполнить дефицит витамина D у большинства пациентов [44]. Однако для оценки влияния витамина D на смертность, частоту сепсиса и другие клинически значимые результаты у пациентов в критическом состоянии срочно требуются адекватные проспективные рандомизированные исследования [44].

В настоящее время использование критической дозы витамина D для быстрого восстановления его уровней с последующим регулярным добавлением становится необходимым при критических состояниях. С учетом того, что высокие дозы могут вызывать гиперкальциемию, гиперкальциурию или нефрокальциноз, нагрузочные дозы витамина D не могут быть рекомендованы детям в критическом состоянии без данных клинических испытаний [43].

Возможные побочные эффекты после приема высоких доз витамина D включают более высокий риск переломов, падений и легкой гиперкальциемии. Симптомы в основном связаны с последствиями гиперкальциемии. Интоксикация витамином D может быть вызвана высоким потреблением ($> 50\,000$ МЕ в день) и обычно связана с гиперкальциемией и гиперфосфатемией. Тем не менее потребление 10 000 МЕ витамина D_3 в день в течение 5 месяцев считается безопасным [45].

У пациентов ОРПТ побочные эффекты развиваются очень редко, сообщений о развитии интоксикации витамином D не было [1].

В заключение следует отметить, что дефицит витамина D широко распространен и связан с неблагоприятными исходами во всем мире у детей и взрослых, находящихся в критическом состоянии. Более того, представляется реальным, что дефицит витамина D является важным фактором неблагоприятных результатов во время и после острых заболеваний. Если так, общий эффект витамина D может быть небольшим, но даже минимальное влияние недорогого лечения на важные клинические результаты с очень низким уровнем побочных эффектов может оказаться переломным моментом в интенсивной терапии [9].

Термические травмы также влияют на уровень витамина D. Хотя данных мало, витамин D чаще всего обнаруживается в дефиците у пациентов с ожогами и потенциально может влиять на краткосрочные и отдаленные результаты их лечения. С учетом очень малого количества исследований по витамину D у больных с тяжелой термической травмой необходимы дальнейшие исследования, которые могут пролить свет на данную проблему и, возможно, помогут улучшить исходы лечения данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Amrein K., Papinutti A., Mathew E., Vila G., Parekh D. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa. *Endocrine connections*. 2018. 7 (12). R304-R315. Doi: 10.1530/EC-18-0184.
2. Wood C.L., Cheetham T.D. Vitamin D: increasing supplement use among at-risk groups (NICE guideline PH56). *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.* 2016. 101 (1). 43-5. Doi: 10.1136/archdischild-2015-308299.

3. Dickerson R.N., Van Cleve J.R., Swanson J.M., Maish G.O. III, Minard G., Croce M.A., Brown R.O. Vitamin D Deficiency in critically ill patients with traumatic injuries *Burns & Trauma*. 2016. 4 (1). 1-9. Doi: <https://doi.org/10.1186/s41038-016-0054-8>.
4. Lee P. Vitamin D metabolism and Deficiency in critical illness. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 25 (5). 769-81. Doi: [10.1016/j.beem.2011.03.001](https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.03.001).
5. Quraishi S.A., Camargo C.A. Jr. Vitamin D in acute stress and critical illness. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2012. 15 (6). 625-34. Doi: [10.1097/MCO.0b013e328358fc2b](https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328358fc2b).
6. Nair P., Lee P., Reynolds C., Nguyen N.D., Myburgh J., Eisman J.A., Center J.R. Significant perturbation of vitamin D-parathyroid-calcium axis and adverse clinical outcomes in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2013. 39 (2). 267-74. Doi: [10.1007/s00134-012-2713-y](https://doi.org/10.1007/s00134-012-2713-y).
7. Czarnik T., Czarnik A., Gawda R., Gawor M., Piwoda M., Marszalski M. et al. Vitamin D kinetics in the acute phase of critical illness: A prospective observational study. *J. Crit. Care.* 2018. 43. 294-299. Doi: [10.1016/j.jcrc.2017.09.179](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.09.179).
8. Amrein K., Parekh D., Westphal S., Preiser J., Berghold A., Riedl R. et al. Effect of high-dose vitamin D₃ on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D Deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled Double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study). *BMJ Open.* 2019. 9 (11). e031083. Doi: [10.1136/bmjopen-2019-031083](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031083).
9. Martucci G., Amrein K., Nei J. Vitamin D Deficiency in ICU patients. *ICU Management & Practice.* 2019. 2. 114-116.
10. Colotta F., Jansson B., Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J. Autoimmun.* 2017. 85. 78-97. Doi: [10.1016/j.jaut.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007).
11. Al-Tarrah K., Hewison M., Moiem N., Lord J.M. Vitamin D status and its influence on outcomes following major burn injury and critical illness. *Burns Trauma.* 2018. 6. 11. Doi: [10.1186/s41038-018-0113-4](https://doi.org/10.1186/s41038-018-0113-4).
12. Rech M.A., Colon Hidalgo D., Larson J., Zavala S., Mosier M. Vitamin D in burn-injured patients. *Burns.* 2019. 45 (1). 32-41. Doi: [10.1016/j.burns.2018.04.015](https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.04.015).
13. Holick M.F. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007. 357 (3). 266-81.
14. Bouillon R., De Groot L., Jameson J. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrinology.* 2001. 1010-1028.
15. DeLuca H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. 80 (6). 1689-1696.
16. Christakos S., Dhawan P., Verstuyf A., Verlinden L., Carmeliet G. Vitamin D. Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol. Rev.* 2016. 96 (1). 365-408. Doi: [10.1152/physrev.00014.2015](https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015).
17. Rousseau A.F., Damas P., Ledoux D., Cavalier E. Effect of cholecalciferol recommended Daily allowances on vitamin D status and fibroblast growth factor-23: an observational study in acute burn patients. *Burns.* 2014. 40 (5). 865-70. Doi: [10.1016/j.burns.2013.11.015](https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.11.015).
18. Rousseau A.F., Damas P., Ledoux D., Lukas P., Carlisi A., Le Goff C., Gadisseur R., Cavalier E. Vitamin D status after a high Dose of cholecalciferol in healthy and burn subjects. *Burns.* 2015. 41 (5). 1028-1034. Doi: [10.1016/j.burns.2014.11.011](https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.11.011).
19. Rousseau A.F., Foidart-Desalle M., Ledoux D., Remy C., Croisier J.L., Damas P., Cavalier E. Effects of cholecalciferol supplementation and optimized calcium intakes on vitamin D status, muscle strength and bone health: a one-year pilot randomized controlled trial in adults with severe burns. *Burns.* 2015. 41 (2). 317-25. Doi: [10.1016/j.burns.2014.07.005](https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.07.005).
20. Gentile L.F., Cuenca A.G., Efron P.A., Ang D., Bihorac A., McKinley B.A., Moldawer L.L., Moore F.A. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. 72 (6). 1491-501. Doi: [10.1097/TA.0b013e318256e000](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256e000).
21. Orford N., Cattigan C., Brennan S.L., Kotowicz M., Pasco J., Cooper D.J. The association between critical illness and changes in bone turnover in adults: a systematic review. *Osteoporos. Int.* 2014. 25 (10). 2335-46. Doi: [10.1007/s00198-014-2734-1](https://doi.org/10.1007/s00198-014-2734-1).
22. Orford N.R., Bailey M., Bellomo R., Pasco J.A., Cattigan C., Elderkin T., Brennan-Olsen S.L., Cooper D.J., Kotowicz M.A. The association of time and medications with changes in bone mineral Density in the 2 years after critical illness. *Crit. Care.* 2017. 21 (1). 69. Doi: [10.1186/s13054-017-1657-6](https://doi.org/10.1186/s13054-017-1657-6).
23. Grimm G., Vila G., Bieglmayer C., Riedl M., Luger A., Clodi M. Changes in osteopontin and in biomarkers of bone turnover During human endotoxemia. *Bone.* 2010. 47 (2). 388-91. Doi: [10.1016/j.bone.2010.04.602](https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.04.602).
24. Griffith D.M., Walsh T.S. Bone loss During critical illness: a skeleton in the closet for the intensive care unit survivor? *Crit. Care Med.* 2011. 39 (6). 1554-1556. Doi: [10.1097/CCM.0b013e318215beb4](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318215beb4).
25. Klein G.L. Burns. Where Has All the Calcium (and Vitamin D) Gone? *Adv. Nutr.* 2011. 2 (6). 457-462.
26. Terzi R., Güven M. Bone Mineral Density After Burn Injury and Its Relation to the Characteristics of Scar Tissue. *J. Burn Care Res.* 2016. 37 (3). e263-267. Doi: [10.1097/BCR.0000000000000241](https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000241).
27. Mayes T., Gottschlich M., Scanlon J., Warden G.D. Four-year review of burns as an etiologic factor in the Development of long bone fractures in pediatric patients. *J. Burn Care Rehabil.* 2003. 24 (5). 279-84. Doi: [10.1097/01.BCR.0000085844.84144.E0](https://doi.org/10.1097/01.BCR.0000085844.84144.E0).
28. Mayes T., Gottschlich M.M., Khoury J., Kagan R.J. Investigation of Bone Health Subsequent to Vitamin D Supplementation in Children Following Burn Injury. *Nutr. Clin. Pract.* 2015. 30 (6). 830-7. Doi: [10.1177/0884533615587720](https://doi.org/10.1177/0884533615587720).
29. Klein G.L., Langman C.B., Herndon D.N. Vitamin D Depletion following burn injury in children: a possible factor in post-burn osteopenia. *J. Trauma.* 2002. 52 (2). 346-50. Doi: [10.1097/00005373-200202000-00022](https://doi.org/10.1097/00005373-200202000-00022).
30. Blay B., Thomas S., Coffey R., Jones L., Murphy C.V. Low Vitamin D Level on Admission for Burn Injury Is Associated With Increased Length of Stay. *J. Burn Care Res.* 2017. 38 (1). e8-e13. Doi: [10.1097/BCR.0000000000000445](https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000445).
31. Amrein K., Schnedl C., Holl A., Riedl R., Christopher K.B., Pachler C. et al. Effect of high-dose vitamin D₃ on hospital length of stay in critically ill patients with vitamin D Deficiency: the VITdAL-ICU randomized clinical trial. *JAMA.* 2014. 312 (15). 1520-1530. Doi: [10.1001/jama.2014.13204](https://doi.org/10.1001/jama.2014.13204).
32. Martucci G., McNally D., Parekh D., Zajic P., Tuzzolino F., Arcadipane A., Christopher K.B., Dobnig H., Amrein K. Trying to identify who may benefit most from future vitamin D intervention trials: a post hoc analysis from the VITDAL-ICU study excluding the early Deaths. *Crit. Care.* 2019. 23 (1). 200. Doi: [10.1186/s13054-019-2472-z](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2472-z).
33. Braun A.B., Gibbons F.K., Litonjua A.A., Giovannucci E., Christopher K.B. Low serum 25-hydroxyvitamin D at critical care initiation is associated with increased mortality. *Crit. Care Med.* 2012. 40 (1). 63-72. Doi: [10.1097/CCM.0b013e31822d74f3](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d74f3).
34. Moraes R.B., Friedman G., Wawrzyniak I.C. et al. Vitamin D Deficiency is independently associated with mortality among

critically ill patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015. 70 (5). 326–332. Doi: 10.6061/clinics/2015 (05)04.

35. Leclair T.R., Zakai N., Bunn J.Y., Gianni M., Heyland D.K., Ardren S.S., Stapleton R.D. Vitamin D Supplementation in Mechanically Ventilated Patients in the Medical Intensive Care Unit. *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2019. 43 (8). 1037–1043. Doi: 10.1002/jpen.1520.

36. Vipul P., Shuchi C., Avinash A., Manish G., Sukriti K., Ved P. Correlation of Serum Vitamin D Level with Mortality in Patients with Sepsis. *Indian. J. Crit. Care Med.* 2017. 21 (4). 199–204. Doi: 10.4103/ijccm.IJCCM_192_16.

37. Amrein K., Zajic P., Schnedl C. et al. Vitamin D status and its association with season, hospital and sepsis mortality in critical illness. *Crit. Care*. 2014. 18 (2). R47. Doi: 10.1186/cc13790.

38. de Haan K., Groeneveld A.B., De Geus H.R., Egal M., Struijs A. Vitamin D Deficiency as a risk factor for infection, sepsis and mortality in the critically ill: systematic review and meta-analysis. *Crit. Care*. 2014. 18 (6). 660. Doi: 10.1186/s13054-014-0660-4.

39. Dancer R.C., Parekh D., Lax S., D'Souza V., Zheng S., Bassford C.R. et al. Vitamin D Deficiency contributes Directly to the acute respiratory Distress syndrome (ARDS). *Thorax*. 2015. 70 (7). 617–24. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2014-206680.

40. Martineau A.R., Jolliffe D.A., Hooper R.L. et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systema-

tic review and meta-analysis of individual participant Data. *BMJ*. 2017. 356. i6583. Published 2017 Feb 15. Doi: 10.1136/bmj.i6583.

41. Gauglitz G.G., Herndon D.N., Jeschke M.G. Insulin resistance postburn: underlying mechanisms and current therapeutic strategies. *J. Burn Care Res.* 2008. 29 (5). 683–94. Doi: 10.1097/BCR.0b013e31818481ce.

42. Tao S., Yuan Q., Mao L., Chen F.L., Ji F., Cui Z.H. Vitamin D Deficiency causes insulin resistance by provoking oxidative stress in hepatocytes. *Oncotarget*. 2017. 8 (40). 67605–67613. Doi: 10.18632/oncotarget.18754.

43. McNally J.D. Vitamin D as a modifiable risk factor in critical illness: questions and answers provided by observational studies. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2014. 90 (2). 99–101. Doi: 10.1016/j.jpmed.2013.12.002.

44. Amrein K., Sourij H., Wagner G., Holl A., Pieber T.R., Smolle K.H., Stojakovic T., Schnedl C., Dobnig H. Short-term effects of high-dose oral vitamin D₃ in critically ill vitamin D Deficient patients: a randomized, Double-blind, placebo-controlled pilot study. *Crit. Care*. 2011. 15. R104.

45. Vieth R. Vitamin D toxicity, policy, and science. *J. Bone Miner. Res.* 2007. 22 (2). 64–68. Doi: 10.1359/jbmr.07s221.

Получено/Received 21.08.2020

Рецензировано/Revised 03.09.2020

Принято в печать/Accepted 10.09.2020 ■

Литовченко А.М.¹, Белозьоров І.В.¹, Олійник Г.А.², Литовченко О.Ю.¹

¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, медичний факультет, м. Харків, Україна

² Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Вітамін D і опікова травма

Резюме. Дефіцит вітаміну D є характерним для загальної популяції населення. Він також виявляється у 40–70 % пацієнтів відділень реанімації та інтенсивної терапії. Вітамін D має широкий спектр плейотропних ефектів на різні процеси і системи, включаючи імунну запальну реакцію. Низькі рівні вітаміну D у критичних хворих асоціюються з більш частим розвитком сепсису, респіраторного дистрес-синдрому, поліорганної недостатності, підвищеною летальністю. Клінічне розуміння гіповітамінозу D залишається не зовсім оціненим, і тому він часто ігнорується в гострих клінічних ситуаціях, включаючи опікову травму, при якій існує низка факторів, що сприяють розвитку і тривалому збереженню дефіциту вітаміну D. Хоча дослідження щодо вивчення рів-

ня вітаміну D у пацієнтів з опіками обмежені, було показано, що рівні вітаміну D знижуються після термічної травми. Мета даного огляду — з'ясування поточного розуміння ролі вітаміну D у хворих із термічною травмою, впливу рівня вітаміну D на результати лікування в різні періоди опікової хвороби, можливості й необхідності корекції гіповітамінозу D у даній категорії хворих. У роботі виконано аналіз можливостей поліпшення результатів лікування опікової травми, запобігання низці ускладнень опікової хвороби шляхом корекції рівня вітаміну D.

Ключові слова: вітамін D; холекальциферол; ергокальциферол; дефіцит вітаміну D; опіки; опікова травма; сепсис; огляд

A.M. Lytovchenko¹, I.V. Beloziorov¹, G.A. Oliynyk², O.Yu. Lytovchenko¹

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv State Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Vitamin D and burn injury

Abstract. The Deficiency of vitamin D is common in the general population. It is also noted in 40–70 % of critical patients in the intensive care units. Vitamin D has a wide range of pleiotropic effects on various processes and systems, including the immune-inflammatory response. Low level of vitamin D in critical patients is associated with more frequent Development of sepsis, respiratory Distress syndrome, multiple organ failure, and increased mortality. The clinical understanding of hypovitaminosis D remains underestimated and therefore is often ignored in acute clinical situations, including burn injury, in which several factors contribute to the Development and long-term maintenance of vitamin D Deficiency. Although studies on the level of

vitamin D in burn patients are limited, vitamin D levels have been shown to Decline after thermal injury. Clarification of the current understanding of the role of vitamin D in patients with thermal injury, the effect of vitamin D level on treatment outcomes at Different periods of burn Disease, and the possibility and necessity of correcting of hypovitaminosis D in this category of patients is the goal of this review. The article analyzes the possibility of improving the results of the treatment of burn injury, preventing several complications of burn Disease by correcting the level of vitamin D.

Keywords: vitamin D; cholecalciferol; ergocalciferol; vitamin D Deficiency; burns; burn injury; sepsis; review