

© Коллектив авторов, 2007

Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова, А.Н. Горайнова,
А.В. Еремеева, Н.В. Сагова

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОКАЛЬЦИТОНИНОВОГО ТЕСТА В ДЕТСКОЙ НЕФРОЛОГИИ

ГОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Москва

В структуре заболеваний органов мочевой системы у детей больные с микробно-воспалительными заболеваниями составляют 70–80%. Высокая распространенность данной патологии у детей, трудности дифференциальной диагностики между инфекцией нижних и верхних мочевых путей требуют поиска новых диагностических тестов, способствующих улучшению диагностики пиелонефрита (ПН). К сожалению, далеко не во всех случаях клинико-анамнестические и общепринятые лабораторные методы исследования помогают установить правильный диагноз. При инфекции мочевой системы (ИМС) у детей нередко в крови отсутствуют или имеются сомнительные уровни стандартных маркеров воспаления (лейкоцитоз, увеличение содержания С-реактивного белка – СРБ). В связи с этим актуальным становится использование тестов, способных в остром периоде заболевания решить вопрос об уровне поражения (почка, мочевые пути), и, соответственно, позволяющих определить оптимальные сроки начала и длительность антибиотикотерапии. К таким специфическим маркерам бактериального воспаления в настоящее время относят прокальцитонин (ПКТ) – прогормон кальцитонина (КТ) [1, 2].

ПКТ был впервые описан Le Moulllec J.M. и соавт. в 1984 г. ПКТ является полипептидом, состоящим из 116 аминокислот с молекулярной массой 14,5 кДа. Он образуется в нейроэндокринных клетках человека и в обычных условиях подвергается последующему расщеплению на 3 молекулы – КТ (32 аминокислотных остатков), катакальцина (21 аминокислотный остаток) и М-концевого пептида (57 аминокислотных остатков). Имеется 4 гена, отвечающих за продукцию КТ: три расположены на коротком плече хромосомы 11 и один (amylin) – на коротком плече хромосомы 12 [3, 4]. В физиологических условиях основная функция ПКТ – образование КТ, регулирующего метаболизм костной ткани и кальция, ингибирующего резорбцию кости остеокластами. Ранее предполагали, что КТ имеет исключительно тиреоидное происхождение и играет важную роль в костном гомеостазе. Однако было выявлено, что после тиреоидэктомии у человека не

происходит нарушений гомеостаза кальция, а плотность кости в большинстве случаев остается прежней. Согласно традиционным представлениям, предшественники КТ вырабатываются главным образом в нейроэндокринных С-клетках щитовидной железы (ЩЖ). В отсутствии инфекции экстратиреоидная транскрипция CALC-I гена подавлена и ограничивается селективной экспрессией в нейроэндокринных клетках, обнаруживаемых главным образом в ЩЖ и легком. В этих нейроэндокринных клетках синтезируется зрелый гормон, который накапливается в специальных секреторных гранулах. При системном воспалительном процессе ПКТ, вероятно, продуцируется тканями вне ЩЖ. Это подтверждается тем, что у пациентов, предварительно подвергавшихся тотальной тиреоидэктомии, обнаруживали высокие уровни ПКТ при тяжелой инфекции [5, 6].

Первые исследования клиницистов посвящены изучению роли ПКТ как возможного маркера злокачественных новообразований. Vohuon и соавт. [7] показали повышение уровня ПКТ у больных с метастатическим раком ЩЖ. Авторами были получены моноклональные антитела к ПКТ, а также разработан радиоиммунометрический тест для определения его концентрации в крови. В настоящее время для проведения теста рекомбинантный ПКТ получают в больших количествах из *E. coli*. Разработаны чувствительные и специфичные методы измерения концентрации ПКТ в крови.

На сегодняшний день доступными являются тесты фирмы Brahms AG, Berlin, Германия, к которым относятся полуколичественный тест BRAHMS PCT-Q, иммунолюцинометрические тесты BRAHMS PCT LIA, BRAHMS PCT sensitive LIA и иммунофлуоресцентный тест BRAHMS PCT KRYPTOR [8].

BRAHMS PCT-Q – это иммунохроматографический тест для полуколичественного определения ПКТ. Эта тестовая система не нуждается в калибровке и в дополнительной аппаратуре а, следовательно, может использоваться у постели больного. Результат оценивается через 30 мин. Тест основан на использовании моноклональных мышинных анти-катакальци-

новых антител, конъюгированных с коллоидным золотом (метка) и поликлональных антикальцитониновых антител (плотная фаза). Данная тест-система позволяет полуколичественно определять ПКТ в диапазоне 0,5–10 нг/мл и ее используют для диагностики и контроля проводимой терапии острых бактериальных инфекций и сепсиса.

BRAHMS PCT LIA и BRAHMS PCT sensitive LIA – иммунолюминометрические тесты для количественного определения концентрации ПКТ в сыворотке и плазме крови в диапазоне концентраций соответственно 0,5–1000 нг/мл и 0,05–20 нг/мл. В тестах используются два антиген-специфичных моноклональных антитела, которые связывают ПКТ. Результат оценивается по интенсивности сигнала люминесценции, который прямо пропорционален концентрации ПКТ в образце [8].

В тесте BRAHMS PCT KRYPTOR используется технология TRACE, основанная на нерадиоактивной передаче энергии. Эта передача происходит между двумя флуоресцентными метками, при этом энергия, образуемая при формировании комплекса антиген-антитело, усиливается и может быть измерена. При помощи данного теста ПКТ можно определять в диапазоне 0,02–5000 нг/мл.

Активно исследовать ПКТ начали в начале 90-х годов, появились работы, подтверждающие, что этот прогормон является специфическим маркером бактериальной инфекции. Было доказано, что у больных с воспалительным процессом концентрация ПКТ значительно выше, чем при новообразованиях. У больных с наиболее высокими уровнями ПКТ в крови развивались такие осложнения, как сепсис и септический шок [7].

В педиатрической практике первые работы были посвящены исследованию уровня ПКТ в крови детей с менингитом. Assicot M. и соавт. [9], обследовав 75 детей с менингитом, выявили, что повышение уровня ПКТ в крови более 2 нг/мл является 100% подтверждением бактериальной этиологии менингита. Сегодня большое количество исследователей в разных странах изучают роль ПКТ в качестве маркера тяжелой инфекции, а также как медиатора системного воспаления. При обострении системной красной волчанки, ревматизма, других болезней соединительной ткани или при воспалительных заболеваниях органов пищеварения значения ПКТ остаются все время низкими в отличие от других маркеров воспаления (СОЭ, СРБ, ИЛ6). При тяжелой бактериальной, грибковой инфекции, а также паразитарной инвазии происходит резкое увеличение выработки ПКТ без повышения уровня КТ. В то же время при вирусных и нетяжелых бактериальных инфекциях, большинстве онкологических, аутоиммунных и аллергических заболеваниях уровень ПКТ обычно не изменяется или повышается незначительно. Установлена высокая корреляция между уровнем ПКТ и выраженностью воспалительной реакции. Уровень ПКТ выше 2 нг/мл

с высокой вероятностью свидетельствует о тяжелой бактериальной или грибковой инфекции, а концентрация более 10 нг/мл наблюдается почти исключительно у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком [8]. Уровень ПКТ в сыворотке крови существенно увеличивается при тяжелой генерализованной бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции с наличием системных проявлений. При тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения уровень ПКТ не повышается или увеличивается только умеренно. Локальные бактериальные инфекции без системных проявлений также вызывают лишь небольшое увеличение уровней ПКТ (0,3–1,5 нг/мл). В связи с этим ПКТ был предложен как показатель тяжелой инфекции или сепсиса [8]. При вирусной инфекции, как и в случае диффузных заболеваний соединительной ткани, ПКТ повышается, если присоединилась суперинфекция. Это преимущество принципиально отличает ПКТ от других диагностических маркеров воспалительного процесса. Показано, что при вирусных менингитах у взрослых и детей содержание ПКТ в плазме менее 1 нг/мл. Высокие уровни ПКТ отмечены при пневмококковой пневмонии у детей, особенно в случае бактериемии. Пневмонии вирусной этиологии сопровождаются низкими показателями ПКТ, даже в случаях тяжелой гипоксии.

Исследования по определению уровня ПКТ в нефрологической практике с целью проведения дифференциальной диагностики между ИМС и ПН появились несколько позже. В работе Pecile Paolo и соавт. [10] оценивался уровень ПКТ в сыворотке крови у детей с первым эпизодом фебрильной лихорадки и симптомами ИМС. Для подтверждения вовлечения в воспалительный процесс почечной паренхимы всем детям проводилась статическая нефросцинтиграфия с ^{99m}DMSA в момент активности микробно-воспалительного процесса и через 6 месяцев после лечения. На основании результатов обследования 100 детей в возрасте от 1 мес до 13 лет было показано, что уровень ПКТ был значительно выше при остром ПН (4,48±5,84 нг/мл), чем при ИМС без повреждения почечной паренхимы (0,44±0,30 нг/мл). При этом средний уровень СРБ у детей с ПН был 106±68,8 мг/л, а у пациентов с ИМС – 36,4±26 мг/л. Чувствительность прокальцитонинового теста для диагностики ПН составила 83,3%, а специфичность – 93,6%. Уровень СРБ имел чувствительность 94,4%, однако его специфичность составила только 31,9%. Выявлена высокая корреляционная связь между уровнем ПКТ и степенью поражения почечной паренхимы. Авторы делают вывод, что уровень ПКТ в сыворотке крови является чувствительным и специфичным тестом для диагностики острого ПН у детей.

Французские исследователи Bigot S. и соавт. [11] определяли уровень ПКТ и СРБ у детей с ИМС. После проведения нефросцинтиграфии с ^{99m}DMSA дети были разделены на 2 группы. 1-ю группу сос-

тавили дети с вовлечением в воспалительный процесс почечной паренхимы (45%), 2-ю – больные без изменений показателей нефросцинтиграфии (55%). Было выявлено, что в 1-й группе уровень ПКТ был достоверно ($p < 0,001$) выше (5,4 нг/мл), чем во 2-й (0,4 нг/мл). Уровни СРБ также имели достоверные ($p < 0,001$) различия по группам (99,1 мг/л и 44,6 мг/л соответственно). Чувствительность ПКТ как маркера повреждения почечной паренхимы составила 100%, а специфичность – 87%. Для СРБ данные показатели составили 94% и 30% соответственно. Авторы делают вывод, что наиболее чувствительным маркером микробно-воспалительного процесса в почечной ткани является ПКТ.

Сходное исследование проведено Akarsu S. и соавт. [12]. При обследовании 76 детей с ИМС оценивали диагностическую ценность ПКТ и цитокинов (IL1 β , IL6, TNF α). Всем детям повторно проводилась нефросцинтиграфия с ^{99m}DMSA. Выявлено, что в группе детей с ПН уровни ПКТ и изученных цитокинов были достоверно ($p < 0,001$) выше, чем у больных с инфекцией нижних мочевых путей. Исследователи пришли к выводу, что ПКТ и цитокины (IL1 β , IL6, TNF α) могут быть использованы как точные маркеры вовлечения в воспалительный процесс паренхимы почек.

Другие работы указывают на более низкую чувствительность и специфичность ПКТ у детей с ИМС [13]. Обследовано 33 ребенка от 1 года до 11 лет, госпитализированных с диагнозом острый ПН. При этом уровень ПКТ у детей с изменениями на нефросцинтиграфии с ^{99m}DMSA составил $1,23 \pm 1,17$ нг/мл, без изменений на нефросцинтиграфии – $0,767 \pm 0,64$ нг/мл. Чувствительность показателя при уровне ПКТ 0,96 нг/мл составила 86,4%, а специфичность – 36,4%.

В последние годы повышение уровня ПКТ у детей раннего возраста с ИМС рассматривается как маркер пузырно-мочеточникового рефлюкса (ПМР), что, по мнению авторов, позволяет дифференцированно назначать проведение цистоуретрографии данной группе пациентов [14]. В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 136 детей в возрасте от 1 мес до 4 лет, показано, что частота выявления среди них ПМР составила 25%. Медиана концентрации ПКТ была выше у детей с ПМР, нежели без него. У 9% детей с ПМР III–IV степени уровень ПКТ составил 1,2 нг/мл. По данным авторов, повышение ПКТ и наличие ПМР тяжелой степени совпало в 95% случаев, а повышенный уровень ПКТ выявлен в 85% случаев при всех ПМР и в 92% случаев при ПМР III–IV степени. Чувствительность теста (высокий уровень ПКТ) составила 85%. Авторы сделали вывод о том, что прокальцитониновый тест можно использовать как дополнительный тест для решения вопроса о необходимости проведения цистографии детям первых лет жизни, перенесших первый эпизод ИМС.

В дальнейшем авторы опубликовали результаты исследования 398 пациентов из 8 европейских

центров. На данной выборке количество детей с ПМР осталось на прежнем уровне и составило 25%. Средний уровень ПКТ у детей без ПМР составил 0,7 нг/мл, у больных с ПМР – 1,6 нг/мл, выявлена высокая корреляция между уровнем ПКТ более 0,5 нг/мл и наличием ПМР у ребенка. Чувствительность теста для общей группы составила 75%, для детей с ПМР I–III степени – 95%, для больных с ПМР IV степени – 100%. Авторы указывают на то, что определение уровня ПКТ у детей с первым эпизодом фебрильной лихорадки позволяет выбрать группу наибольшего риска по развитию ПМР, а следовательно избежать около трети «ненужных» цистографий [15].

Последние зарубежные данные указывают на то, что высокий уровень ПКТ в крови является маркером бактериального воспалительного процесса в почечной ткани и при первом эпизоде ИМС с высокой лихорадкой служит показанием для проведения в дальнейшем уретроцистографии с целью исключения ПМР [16, 17].

В настоящее время появились работы российских ученых по использованию прокальцитонинового теста. Старовойтова Е.В. [18] проводила сравнительный анализ маркеров бактериального воспаления (количество лейкоцитов, уровень СРБ) и ПКТ у детей с острой лихорадкой при заболеваниях легких, желудочно-кишечного тракта и почек. Автор пришла к выводу, что ПКТ является диагностически ценным показателем для дифференциальной диагностики бактериального и вирусного воспаления. В работе приводятся результаты обследования 27 детей с ИМС (13 с ПН, 14 с инфекцией нижних мочевых путей). При оценке у них уровня лейкоцитоза достоверных различий не получено, показатели СРБ имели тенденцию к более высоким значениям у больных ПН. Отмечено, что среди рассматриваемых маркеров воспаления наибольшей специфичностью (92%) и положительным прогностическим значением (85%) является уровень ПКТ выше 2 нг/л. При ИМС высокий уровень ПКТ свидетельствует о вовлечении в процесс паренхимы почек.

Кафедрой педиатрии РМАПО, работающей на базе многопрофильной Тушинской детской городской больницы Москвы, определение уровня ПКТ широко используется для диагностики тяжелых инфекций в отделении нефрологии и трех отделениях реанимации (общей, инфекционной и для новорожденных детей). Результаты наших исследований подтверждают диагностическую значимость ПКТ теста для выявления бактериального воспаления при соматических заболеваниях у детей.

Таким образом, использование прокальцитонинового теста возможно для проведения дифференциального диагноза в следующих клинических ситуациях:

- инфекционная и неинфекционная этиология заболевания;
- заболевания бактериальной и вирусной этиологии;

- острые бактериальные инфекции и хронические воспалительные процессы при аутоиммунных заболеваниях;

- бактериальные и грибковые осложнения при различных заболеваниях.

Необходимо отметить, что ПКТ не является маркером инфекции как таковой, поскольку при небактериальных инфекциях и инфекциях без системных проявлений концентрация ПКТ увеличивается незначительно или находится в пределах нормальных значений. При тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения уровни ПКТ не увеличиваются или умеренно повышаются. Локальные бактериальные инфекции без системных проявлений сопровождаются лишь небольшим увеличением уровней ПКТ (0,3–1,5 нг/мл). Поэтому сначала ПКТ в основном использовался только как индикатор тяжелой системной инфекции или сепсиса.

С учетом того, что прокальцитониновый тест используется как маркер тяжелого бактериального воспаления, то с его помощью возможны следующие диагностические и лечебные мероприятия:

- ранняя (в первые 6–12 ч) диагностика септического течения заболевания (в том числе и уросепсиса);
- своевременное назначение адекватной антибактериальной терапии;
- ранняя диагностика инфекционных осложнений у больных с хирургическими заболеваниями; у пациентов в условиях интенсивной терапии; у больных, длительно находящихся на искусственной вентиляции легких; у пациентов с нейтропенией, получающих иммуносупрессивную терапию;
- ежедневный мониторинг уровня ПКТ в плазме позволяет прогнозировать исход заболевания.

Появившаяся после регистрации в Российской Федерации тестов BRAHMS PCT sensitive LIA и BRAHMS PCT KRYPTOR возможность измерения ПКТ в низких диапазонах концентраций (начиная

с 0,05 нг/мл) сегодня позволяет распознать клинически значимую бактериальную инфекцию на самых ранних стадиях, мониторировать ее течение и управлять антибактериальной терапией (АБТ). В ряде клинических исследований было показано, что измерение низких концентраций ПКТ позволяет эффективно контролировать назначение антибиотиков при инфекциях нижних дыхательных путей (ИНДП) и внебольничных пневмониях (ВП) [19–21].

Был разработан алгоритм назначения и отмены АБТ: ее рекомендуется отменять, если уровень ПКТ снизился менее 0,25 нг/мл, и в обязательном порядке ее следует прекращать при снижении ПКТ менее 0,1 нг/мл. Данный алгоритм позволил не назначать АБТ 50% пациентам с ИНДП. При этом исход был такой же, что и в контрольной группе, где АБТ традиционно назначали всем пациентам. У пациентов с ВП удалось снизить среднюю длительность курса АБТ с 12 до 5 дней при одинаковом исходе.

Сохраняющийся повышенный уровень ПКТ в сыворотке крови в течение продолжительного времени свидетельствует о неблагоприятном течении болезни и неадекватности проводимой терапии. Введение количественного измерения ПКТ, особенно в диапазоне низких концентраций, в диагностику и алгоритм терапии позволяет рано начать лечение и более целенаправленно использовать клинические и финансовые ресурсы. Становится возможным подбор длительности АБТ в каждом отдельном клиническом случае не эмпирически, а с подтверждением необходимости назначения или отмены. Это ведет к снижению длительности АБТ и, как следствие, к снижению затрат на дорогостоящие антибиотики. Большая чувствительность и специфичность метода определения ПКТ по сравнению с другими лабораторными показателями позволяют все шире использовать метод определения ПКТ в практике педиатра.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 38: 483–493.
2. Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. Berlin : Brahms Diagnostica, 1996 : 3–41.
3. Le Moullec JM, Jullienne A, Chenais J. et al. The complete sequence of human procalcitonin. *FEBS.* 1984; 167: 93–97.
4. Hoovers JMN, Redeker E, Speleman F. High-Resolution Chromosomal Localization of the Human Calcitonin/CGRP/IAPP Gene Family Members. *Genomics.* 1993; 15: 525–529.
5. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993; 341: 515–518.
6. Dandona P., Nix D., Wilson M. F. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1994; 79: 16.
7. Bohuon C. A Brief history of procalcitonin. *Intensive*

Care Medicine. 2000; 26: S146–S147.

8. Meisner M. Procalcitonin – a new, innovative infection parameter. *Biochemical and clinical aspects.* Georg Thieme Verlag. Stuttgart, New York, 2000.

9. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993; 341: 515–518.

10. Pecile P., Miorin E., Romanello C. et al. Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics.* 2004; 114(2): 249–254.

11. Bigot S., Leblond P., Foucher C. et al. Usefulness of procalcitonin for the diagnosis of acute pyelonephritis in children. *Arch Pediatr.* 2005; 12 (7):1075–80.

12. Akarsu S., Yilmaz E. et al. Proinflammatory cytokines and procalcitonin in children with acute pyelonephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2005; 20 (10): 1445–8.

13. Kazdal H.Z., Koyun M., Aydn F. et al. Accurate diagnosis of acute pyelonephritis: How helpful is procalcitonin?

Nucl. Med. Commun. 2006;27 (9):715–21.

14. *Leroy S., Adamsbaum C., Marc E. et al.* Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. *Pediatrics.* 2005;116(5): 1261–1263.

15. *Leroy S., Romanello C., Galetto-Lacour A. et al.* Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J. Pediatr.* 2007;150 (1): 89–95.

16. *Pecile P., Romanello C.* Procalcitonin and pyelonephritis in children. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007;20 (1): 83–87.

17. *Hellerstein S.* Acute urinary tract infection--evaluation and treatment. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006;18(2): 134–138.

18. *Старовойтова Е. В.* Значение уровня прокальцитони-

нина крови при дифференциальной диагностике бактериальных и вирусных инфекций у лихорадящих детей. Автореф. дисс. канд. мед. наук. М., 2007.

19. *Stolz D., Bingisser R.* Procalcitonin test can reduce antibiotic use in COPD. *J. Fam. Pract.* 2007;56 (4): 273.

20. *Schuetz P., Christ-Crain M., Wolbers M. et al.* Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv. Res.* 2007;7 (1): 102.

21. *Muller B., Harbarth S., Stolz D. et al.* Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infect. Dis.* 2007; 710.

© Коллектив авторов, 2007

С.О. Ключников, Е.С. Гнетнева, Н.Л. Нечаева

ВИТАМИН А И β-КАРОТИН: ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Кафедра детских болезней № 3 РГМУ, Москва

Трудно найти ребенка, особенно младшего возраста, который хоть раз в год не перенес бы острое респираторное заболевание. Именно в процессе сложного взаимодействия между макроорганизмом и множеством вирусно-бактериальных ассоциаций постепенно формируется иммунная система. Степень ее реактивности нередко становится наиболее значимым условием, определяющим характер последующей заболеваемости ребенка. Усилия многих ученых, практических врачей и организаторов здравоохранения направлены на разработку и реализацию методов повышения резистентности организма ребенка, профилактику различных заболеваний. Одним из весьма эффективных способов профилактики является вакцинация [1].

Достаточно хорошо известно, что дети с разным исходным состоянием здоровья имеют различные особенности иммунных реакций, что во многом определяет и изменения в поствакцинальный период. Анализ клинических проявлений поствакцинального периода свидетельствует о том, что основной проблемой является развитие различных инфекций или обострение фоновых заболеваний у ребенка после прививки. По данным НИИ детских инфекций Росздрава, осложненное течение поствакцинального периода достоверно чаще развивается у часто болеющих детей (37,8%), при отягощенном аллергоанамнезе (20,9%), при поражениях ЦНС, тогда как у здоровых детей не превышает 2,1% [2].

Фундаментальные научные исследования свидетельствуют о принципиальной роли в состоянии здоровья организма генетических факторов. Хорошо известны и не менее значимы так называемые «предрасполагающие» факторы, в том числе осложненное течение внутриутробного периода (гипоксия), искусственное вскармливание, социальные, неблагоприятные экологические условия и др. Скрупулезному описанию этих обстоятельств посвящены многие десятки и даже сотни диссертационных исследований [3].

Среди предрасполагающих факторов особое значение сегодня приобретает нерациональное питание. Не вызывает сомнений, что условием, способствующим развитию целого ряда заболеваний, может оказаться дефицит какого-либо жизненно важного микронутриента. Так, многочисленными исследованиями, выполненными в различных странах на протяжении последних десятилетий, убедительно доказана роль витамина А в целом ряде физиологических процессов организма человека: острота зрения, клеточный рост и дифференцировка, эмбриогенез, иммунный ответ. Витамин А принимает участие в синтезе стероидных гормонов (включая прогестерон), сперматогенезе, является антагонистом гормона щитовидной железы – тироксина [4, 5].

Витамин А относится к жирорастворимым витаминам и включает ряд близких по структуре соединений: ретинол (витамин А-спирт, витамин А₁, аксерофтол); дегидро-ретинол (витамин А₂); рети-