

УДК 616.155.392-036.11-074

**СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ
ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОСТРЫХ ЛЕЙКОЗОВ
(ОБЗОР, ЧАСТЬ 1)****С. А. Ходулева, Д. В. Кравченко****Гомельский государственный медицинский университет**

В обзоре дана краткая историческая справка развития лейкологии, представлены эпидемиология, этиопатогенез и основные клинические проявления острых лейкозов. Подробно изложены диагностические критерии верификации диагноза острого лейкоза и его варианта на основании данных морфологического, цитохимического, иммунологического и цитогенетического методов исследования. Даны современные направления в классификации острых лейкозов с учетом молекулярно-биологического анализа. Представлены молекулярно-генетические прогностические факторы при лимфобластных и нелимфобластных вариантах острого лейкоза.

Ключевые слова: острый лейкоз, бластные клетки, цитохимия, иммунология, цитогенетика.

**PRESENT-DAY ASPECTS
OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF ACUTE LEUKEMIAS
(REVIEW, PART 1)****S. A. Hoduleva, D. V. Kravchenko****Gomel State Medical University**

In the review there is some historical information about the development of leukosology. The epidemiology, etiopathogenesis and the main clinical manifestations of acute leukemia diagnostics have been also given. The diagnostic criteria of diagnosis verification of acute leukemia and its variants based on the data of morphologic, cytochemical, immunological and cytogenetic methods of investigation have been expounded. The present-day ways to classify acute leukemias subject to molecular biological analysis have been given. The molecular genetic predictors in lymphoblastic and non-lymphoblastic variants of acute leukemia have been presented.

Key words: acute leukemia, blast cells, cytochemistry, immunology, cytogenetics.

Острый лейкоз (ОЛ) — злокачественная опухоль кроветворной ткани, характеризующаяся замещением нормального костного мозга незрелыми бластными клетками без дальнейшей их дифференциации в нормальные зрелые клетки крови. Термин «лейкемия» (лейкоз) был введен в 1856 г. немецким патологом Р. Вирховом, который методом световой микроскопии описал избыточное количество белых кровяных телец у больных с гепатоспленомегалией и изменением цвета и консистенции крови. Диагноз острого лейкоза впервые был поставлен русскими и немецкими врачами Е. Freidreich (1857), К. Славянским (1867), В. Kussner (1876), которые сообщили о быстро прогрессирующем течении лейкозного процесса с характерными клиническими проявлениями. В 1877 г. П. Эрлих разработал способ окраски мазков крови, что позволило ему детально описать патологические клетки при ОЛ. Но лишь в 1889 г. после анализа В. Эбштейном 17 наблюдений острого течения лейкоза ОЛ был признан самостоятельной нозологической формой [1, 2, 3]. Терапия ОЛ изначально складывалась из симптоматических мер, что только облегчало состояние больных. Предпринимались попытки лечения мышьяком, кото-

рые не принесли результатов. До 40-х гг. XX в. выживаемость больных ОЛ оставалась крайне низкой. Начиная с 1948 г., отмечается значительный прогресс в лечении ОЛ, что связано с широким внедрением в лечебную практику цитостатических препаратов.

На долю острых лейкозов приходится около 3 % среди всех злокачественных опухолей человека, среди гемобластозов — 1/3. Заболеваемость ОЛ составляет 3–5 случаев на 100 тыс. человек в год. В детском возрасте в 80–90 % случаев диагностируется лимфобластный вариант ОЛ (ОЛЛ), в то время как у взрослых пациентов соотношение нелимфобластных (миелоидных) и лимфобластных лейкозов в среднем составляет 6/1. Прогресс в лечении ОЛ, благодаря использованию программной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтической стволовой клетки позволяет достигнуть выздоровления (безрецидивная ремиссия более 5 лет) у 30–40 % взрослых пациентов с ОЛЛ и у 15–20 % — с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) и до 90 % у детей с ОЛЛ [1–5].

В настоящее время общепризнанной считается клоновая теория патогенеза ОЛ, согласно которой лейкозные клетки являются потомством одной мутировавшей гемопоэтической

клетки-предшественницы. Мутация родоначальной клетки происходит под влиянием различных этиологических факторов (радиация, химические вещества, вирусы, ионизирующее излучение и др.) и заключается в обширном повреждении ДНК, генетического аппарата клетки. В результате этого в лейкозных клетках происходит нарушение процессов пролиферации и дифференцировки. Одна мутировавшая клетка после деления дает огромное количество бластных клеток, и при их общем числе 10¹² и более начинаются клинические проявления заболевания [2, 3, 4]. Основные клинические синдромы ОЛ: гиперпластический, геморрагический, анемический, инфекционно-токсический.

С целью объединения морфологических и цитохимических основ дифференциации ОЛ в 1976 г. франко-американо-британской группой гематологов была разработана FAB-классификация ОЛ, пересмотренная и дополненная в 1991 г. в соответствии с которой ОЛ разделены на две большие группы: нелимфобластные (миелоидные) и лимфобластные лейкозы. Данная классификация до сих пор остается наиболее распространенной и широко используемой в клинической практике за исключением классификации ОЛЛ, основанной исключительно на морфологических отличиях бластных клеток, в связи с отсутствием ее прогностической значимости. ОЛЛ со зрелым В-фенотипом (Л3) относится к группе неходжкинских лимфом [1, 2, 4].

FAB-классификация ОЛ (1976 г., 1991 г.)

Нелимфобластные (миелоидные) лейкозы:

M0 — острый миелобластный лейкоз с минимальной миелоидной дифференцировкой (3–5 %);

M1 — острый миелобластный лейкоз без признаков созревания бластов (15–25 %);

M2 — острый миелобластный лейкоз с признаками созревания клеток (25–35 %);

M3 — острый промиелоцитарный лейкоз (6–10 %);

M3м (подтип) — микрогранулярный промиелоцитарный лейкоз;

M4 — острый миеломонобластный (миеломоноцитарный) лейкоз (15–17 %);

M5 — острый монобластный (моноцитарный) лейкоз (3–8 %);

M5а (подтип) — без созревания клеток;

M5б (подтип) — с частичным созреванием клеток;

M6 — острый эритромиелоз (эритролейкоз) (4–6 %);

M7 — острый мегакариобластный лейкоз (2–5 %);

Лимфобластные лейкозы:

Л1 — острый микролимфобластный лейкоз;

Л2 — острый лимфобластный лейкоз;

Л3 — острый макролимфобластный лейкоз (типа лимфомы Беркитта).

В 1999 г. международной группой экспертов была создана новая классификация гематологических опухолей — классификация ВОЗ, согласно которой варианты ОЛ дифференцируются с учетом их генотипа, иммунофенотипа, возникновения после предшествующей химиорадиотерапии [4, 6, 7]. Так, ОМЛ в этой классификации подразделяется на четыре категории: 1) ОМЛ, ассоциированный со стабильно выявляемыми транслокациями; 2) ОМЛ с мультилинейной дисплазией; 3) ОМЛ после предшествующей химиотерапии; 4) другие формы ОМЛ.

В первую категорию включены следующие лейкозы: ОМЛ с транслокацией (8;21) (q22; q22) и химерным транскриптом AML1-ETO; ОМЛ с инверсией 16 (p13;q22) или транслокацией (16;16) (p13;q22) и химерным транскриптом CBFbeta-MYH1 и увеличением числа аномальных эозинофилов; острые промиелоцитарные лейкозы с транслокацией (15;17) (q22;q12) и химерным транскриптом PML-RARα и другими транслокациями; ОМЛ с аномалиями 23 сегмента длинного плеча 11 хромосомы (11q23) или тандемными повторами MLL-гена.

Во вторую категорию входят ОМЛ, которые морфологически характеризуются мультилинейной дисплазией костного мозга, развившиеся либо на фоне предшествующего миелодиспластического синдрома, миелопролиферативного заболевания либо как первичные лейкозы.

К третьей категории относят ОМЛ, возникшие после терапии алкилирующими препаратами, ингибиторами топоизомеразы II и после других видов химиолучевого воздействия.

Четвертая категория представляет собой фактически FAB-классификацию (M0–M7), в которую также включены острый базофильный лейкоз, острый миелофиброз и миелоидная саркома [1, 2, 4, 6, 8, 11].

В связи с ограниченной доступностью молекулярно-генетического исследования данная классификация ОЛ пока не получила широкого применения в клинической практике.

В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ (1999 г.), основным диагностическим критерием ОЛ является обнаружение бластных клеток в костном мозге (КМ) более 25 % [2, 4, 5, 9]. В световом микроскопе при окраске мазка КМ или периферической крови (ПК) по Романовскому-Гимзе бластные клетки характеризуются нежно-сетчатой структурой ядерного хроматина, базофилией цитоплазмы и присутствием в ядре четко очерченных голубоватых ядрышек. Морфологический метод при диагностике ОЛ является лидирующим, однако он позволяет определить принадлежность опухолевых клеток к миелоидной или лимфоидной линиям кроветворения лишь в 70 % случаев при обнаружении азурофильной

зернистости и палочек Ауэра у миелобластов. Для более точной дифференцировки необходимы другие диагностические подходы: иммунофенотипирование, цитохимическое, цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования.

Картина ПК при ОЛ вариабельна. В большинстве случаев выявляется анемия, тромбоцитопения и нейтропения. Анемия обычно нормохромная, нормоцитарная, гипорегенераторная, более выражена при ОМЛ (в частности, при М6), чем при ОЛЛ. Глубокая инициальная тромбоцитопения особенно характерна для острого промиелоцитарного лейкоза (М3). В 1–2 % случаев при ОМЛ наблюдается тромбоцитоз. Количество лейкоцитов может колебаться в достаточно широких пределах — от $1,0 \times 10^9/\text{л}$ до $100,0 \times 10^9/\text{л}$ и более. Зачастую в ПК определяется феномен «провала»: отсутствие промежуточных форм между бластными клетками и зрелыми нейтрофильными гранулоцитами. Хотелось бы обратить внимание на то, что в 6 % случаев инициальные проявления ОЛЛ в детском возрасте, по данным анализа ПК, характеризуются исключительно лимфоцитозом [8, 12].

В 60-е гг. прошлого века наряду с морфологическим методом диагностики ОЛ получает свое развитие цитохимический метод исследования. И уже в 70-е гг. морфологические и цитохимические характеристики бластных клеток становятся основным критерием лабораторной диагностики варианта ОЛ. Благодаря цитохимии удается охарактеризовать линейную направленность дифференцировки лейкозных клеток ОМЛ (гранулоцитарная, моноцитарная, эритроидная линии) и определить ее степень.

Цитохимические реакции, используемые для дифференциальной диагностики варианта ОЛ, включают: 1) выявление миелопероксидазы (МПО) и (или) липидов (ЛП) в реакции с суданом черным; 2) исследование активности неспецифических эстераз (альфа-нафтилацетатэстераза (АНАЭ) и (или) альфа-нафтилбутиратэстераза (АНБЭ)) с оценкой чувствительности к ингибированию фторидом натрия; 3) ШИК-реакции с гликогеном; 4) кислой фосфатазы (КФ).

ШИК-реакция позволяет отдифференцировать ОЛЛ от ОМЛ: при ОЛЛ выявляется гранулярный продукт реакции, при ОМЛ — диффузная реакция. МПО и ЛП — высокоспецифичные маркеры миелоидной дифференцировки, выявление которых необходимо для подтверждения ОМЛ. Выявление НЭ (чувствительной к фториду натрия) указывает на моноцитарную природу лейкозных клеток. Определение КФ может указывать на Т-клеточный ОЛЛ (90 % случаев) или на М3-вариант ОМЛ. При ОЛЛ у всех типов лимфобластов реакции на ЛП, МПО, НЭ являются отрицательными [5–9].

Открытие в конце 70-х гг. XX в. на поверхности гемопозитических клеток специфических антигенов явилось новым этапом в диагностике ОЛ с использованием метода иммунофенотипирования бластных клеток. К настоящему времени на мембране и в цитоплазме гемопозитических клеток определено более 150 специфических белков-антигенов, сгруппированных в так называемые кластеры дифференцировки (CD). Каждый из CD-антигенов с помощью моноклональных антител выявляется на нормальных гемопозитических клетках соответствующей линейной принадлежности и на определенных стадиях дифференцировки. Обнаружение одномоментной экспрессии на клетке антигенов, в норме вместе не встречающихся, свидетельствует об aberrантном (лейкемическом) иммунофенотипе [2, 4].

К задачам иммунофенотипирования как современного метода диагностики можно отнести следующие: 1) подтверждение диагноза; 2) установление варианта ОЛ в том случае, когда цитоморфологический метод не достаточно информативен (например, при установлении диагноза ОМЛ с минимальной дифференцировкой — М0-вариант); 3) определение бифенотипических и билинейных вариантов острых лейкозов; 4) характеристика aberrантного иммунофенотипа в дебюте заболевания с целью дальнейшего мониторинга минимальной остаточной популяции клеток в период ремиссии острого лейкоза; 5) выделение прогностических групп [7, 8].

Бластные клетки считаются позитивными по экспрессии того или иного антигена, если 20 % и более экспрессируют его. К антигенам, определяемым на клетках лимфоидной принадлежности, относят CD 1, CD 2, CD 3, CD 4, CD 5, CD 7, CD 8, CD 9, CD 10, CD 19, CD 20, CD 22, CD 23, CD 56, CD 57; CD79a, миелоидной — CD 11, CD 13, CD 14, CD 15, CD 33, CD 36, CD 41, CD 42, CD 65. Определенное сочетание указанных антигенов на бластных клетках, позволяет разделять ОЛ в рамках лимфоидной линии дифференцировки на несколько субвариантов [2, 8, 9, 11]. В настоящее время широкое применение получила классификация ОЛЛ, разработанная в 1995 году Европейской группой по иммунологической характеристике лейкозий (European Group for the Immunological characterisation of Leukemias, EGIL) (таблица 1) [11].

Для ОЛЛ иммунофенотипирование стало особенно принципиальным диагностическим методом, поскольку программы лечения различных подтипов ОЛЛ существенно различаются. Для ОЛЛ В-линии факторами определения тактики лечения являются возраст, инициальный лейкоцитоз и цитогенетические аномалии. Для Т-клеточного ОЛЛ нет признаков, влияющих на выбор терапии, он сам по себе является прогностически неблагоприятным и тре-

бует более интенсивного лечения. Дифференцированный подход к терапии различных иммунофенотипических вариантов ОЛЛ позволил до-

биться значительных успехов как в достижении полных ремиссий, так и получении длительной выживаемости больных [5, 7, 9, 11, 12].

Таблица 1 — Иммунологическая классификация ОЛЛ (EGIL, 1995)

ОЛЛ Т-линии: CD3+ цитоплазматический или мембранный; большинство случаев: ТdT+, HLA-DR-, CD34-, но эти маркеры не играют роли в диагностике и классификации	
про-Т-ОЛЛ (Т I)	CD7
пре-Т-ОЛЛ (Т II)	CD2 и/или CD5 и/или CD8
кортикальный Т-ОЛЛ (Т III)	CD1a+
зрелый Т-ОЛЛ (Т IV)	CD3+ мембранный CD1a-
ОЛЛ В-линии: CD19+ и (или) CD79a+ и (или) CD22+ цитоплазматический; экспрессия не менее чем двух из трех пан-В-клеточных маркеров; большинство случаев ТdT+ и HLA-DR+, зрелый В-ОЛЛ часто ТdT-	
про-В-ОЛЛ (В I)	Нет экспрессии других маркеров
Common-ОЛЛ (В II)	CD10+
пре-В-ОЛЛ (В III)	цитоплазматический IgM+
зрелый В-ОЛЛ (В IV)	цитоплазматический или поверхностный каппа+ или ламбда+-цепи Ig

Для подтверждения миелоидной (гранулоцитарной и моноцитарной) природы лейкоза наиболее распространенными и широко применяемыми являются антигены кластеров CD13 и CD33. Оценка этих маркеров позволяет подтвердить миелоидную природу бластных клеток в 98 % случаев ОМЛ [7].

Использование стандартной панели моноклональных антител в 1–2 % не имеет признаков линейной дифференцировки и попадает в группу острого недифференцированного лей-

коза (ОНДЛ), что представляет собой достаточно серьезную проблему на современном этапе диагностики и лечения ОЛ.

В 20–35 % случаев ОМЛ или ОЛЛ встречается бифенотипический ОЛ, диагноз которого устанавливается в тех ситуациях, когда при иммунофенотипировании на мембране этих клеток экспрессируются принципиально значимые маркеры (как лимфоидные, так и миелоидные) в сумме 2 и более баллов для каждой из присутствующих линий (таблица 2).

Таблица 2 — Диагностика бифенотипического острого лейкоза (по А. И. Воробьеву, 2002)

Направленность дифференцировки клеток	0,5 балла	1 балл	2 балла
Миелоидная	CD11b, CD11, CD15	CD33, CD13, CD14	МПО
В-лимфоидная	ТdT, реарранжировка генов тяжелой цепи Ig	CD10, CD19, CD24	cCD22, ц-m
Т-лимфоидная	ТdT, CD7	CD2, CD5, реарранжировка генов Т-клеточных рецепторов	cCD3

Примечание. С — цитоплазматический антиген; МПО — миелопероксидаза; ТdT — терминальная дезоксирибонуклеотидил трансфераза.

Прогностическая значимость aberrантной экспрессии маркеров при острых лейкозах пока недостаточно ясна. Существуют данные, например, что обнаружение миелоидных маркеров как при В-клеточном, так и при Т-клеточном ОЛЛ не влияет на результаты лечения [3]. И, наоборот, наличие лимфоидных маркеров при ОМЛ является неблагоприятным фактором в плане терапии. С другой стороны, есть публикации, доказывающие, что выявление CD2, CD7 антигенов на миелоидных клетках свидетельствует о благоприятном течении ОМЛ [13, 14, 15]. Результаты лечения бифенотипических ОЛ существенно хуже, нежели ОЛЛ или ОМЛ.

Заключительный этап диагностики ОЛ включает цитогенетическое и молекулярно-биологическое исследования бластных клеток, позволяющие оценить состояние хромосомного аппарата. Практическое значение цитогенетического анализа при острых лейкозах в последнее десятилетие стало общепризнанным, поскольку его данные позволяют уточнить вариант заболевания, проводить динамическое наблюдение за больным в период ремиссии и (или) рецидива, оценивать прогноз. Последнее особенно важно для планирования адекватной, в том числе и высокодозовой терапии.

Аномалии кариотипа (числовые и структурные) выявляются примерно у 60–80 % пациентов с ОЛ. В настоящий момент установлено влияние определенных цитогенетических aberrаций на течение и прогноз различных вариантов ОЛ (основные из них представлены в таблице 3). Например, инверсия 16 хромосомы часто определяется у больных с миеломонобластным лейкозом и высокой эозинофилией в костном мозге (более 3 %), транслокация (15, 17) — типичный маркер острого промиелоцитарного лейкоза, транслокация (8; 21) — определяется у 40 % больных с М2-вариантом острого миелоидного лейкоза. Данные транслокации характеризуют группу благоприятного прогноза при ОМЛ. Для ОМЛ с t (8; 21) и t (15; 17) созданы программы дифференцированного лечения, которые позволяют практически у 70 % пациентов добиться длительной безрецидивной ремиссии [7, 15].

Вторичные лейкозы, индуцированные химиотерапией и (или) радиотерапией, чаще всего характеризуются изменениями 5 и 7 пар хромосом, аномалиями q23 сегмента 11 хромосомы и свидетельствуют о крайне неблагоприятном прогнозе в плане выхода в ремиссию [15].

При ОЛЛ принципиальным является обнаружение транслокации (9;22) BCR/ABL и аномалии региона 11q23 или (4; 11) как факторов резко неблагоприятного прогноза. К группе с хорошим прогнозом относится транслокация t (12; 21) TEL/AML1 и гипердиплоидии [18]. Лейкозы с t (9; 22) (q34; q11) (Ph-позитивные) составляют до 5 % ОЛЛ у детей и 15–30 % у взрослых. Данная транслокация как и при хроническом миелолейкозе приводит к обмену между участками q34

хромосомы 9 и q11 хромосомы 22. Участок гена ABL (abelson proto-oncogene, 9q34) транслоцируется в BCR-ген (breakpoint cluster region gene, 22q11), образуя химерный ген BCR/ABL. Его производным является белок с тирозинкиназной активностью, которая значительно превышает активность нормального белка ABL и является ключевым звеном в патогенезе острых лейкозов с t (9; 22) (q34; q11). В зависимости от точки разрыва гена BCR может синтезироваться химерный белок с молекулярной массой 210-kD (характерен для хронического миелолейкоза) или 190-kD (характерен для ОЛЛ). Оба белка можно определить с помощью полимеразной цепной реакции. Ph-позитивный ОЛЛ является прямым показанием к проведению аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, так как частота достижения полных ремиссий при использовании стандартных схем полихимиотерапии при данном варианте ОЛЛ колеблется от 50 до 75 % при продолжительности их менее 10 месяцев, а 3-летняя выживаемость составляет 5–20 % как у детей, так и у взрослых [2, 13–16].

Выявление клональных аномалий, характерных для клеток опухоли конкретного пациента, позволяет отслеживать эти клетки в динамике заболевания на молекулярно-генетическом уровне и определять минимальную резидуальную клеточную популяцию. Идентификация и молекулярная характеристика генов, поврежденных в результате хромосомных изменений, приводит к пониманию молекулярных основ злокачественной трансформации и к разработке в дальнейшем направленной терапии.

Таблица 3 — Цитогенетические аномалии при ОЛ

Цитогенетический маркер	Связь с FAB-типом	Прогноз
ОМЛ		
t [8;21]	M2	Благоприятный
t [15;17] (с образцов. PML-RARa гена)	M3	Благоприятный
inv(16) (p13;q22) и ее вариант t[16;16]	M4	Благоприятный
Нормальный кариотип	Разные	Средний
inv (3) (q21;q26) / t [3;3] (q21; q26)	M1, M4	Неблагоприятный
11q23	M4, M5	Неблагоприятный
t [6;9] (p23; q34)	Разные	Неблагоприятный
t [8;16] (p11; p13)	Разные	Неблагоприятный
Моносомия (-7) и делеция 7q-	Разные	Неблагоприятный
Трисомия (+8) и (+13)	Разные	Неблагоприятный
Моносомия(-5) и делеция 5q-	Разные	Неблагоприятный
ОЛЛ		
Гиперплоидия	Разные	Благоприятный
t [12; 21] с образцов. гена TEL/AML1	Разные	Благоприятный
t (9; 22)	Common-ОЛЛ	Неблагоприятный
t [9; 11] у детей больше 10 лет	Разные	Неблагоприятный
t [4; 11]; t [8; 14]; t [2; 8]; t [8; 22]	В-Олл	Неблагоприятный

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая онкогематология. Острые лейкозы / М. А. Волкова. — М.: Медицина, 2001. — Гл. 6. — С. 96–161.
2. Руководство по гематологии: в 3 т. / А. И. Воробьев [и др.]; под общ. ред. А. И. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2002. — Т. 1. — 530 с.
3. Основы клинической гематологии. Острые лейкозы / В. Г. Радченко. — СПб.: Диалект, 2003. — Гл. 5. — С. 92–107.
4. Гематология. Острые лейкозы: новейший справочник / К. М. Абдулкадыров. — М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2004. — Гл. 16. — С. 402–460.
5. Ключи к диагностике острых лейкозов / В. М. Погорелов, Г. И. Козинец // Гематология и трансфузиология. — 2008. — № 5. — С. 27–31.
6. Принципы и возможности стандартизации морфоцитохимической диагностики острых лейкозов / В. М. Погорелов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2006. — № 7. — С. 20–22.
7. Betz, B. L. Acute myeloid leukemia diagnosis in the 21st century / B. L. Betz // Arch Pathol Lab Med. — 2010. — Vol. 34, № 10. — P. 1427–1433.
8. Коленкова, Г. В. Маркеры острого лейкоза в диагностике и прогнозе заболевания у детей / Г. В. Коленкова // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 28–35.
9. Modern diagnostics in acute leukemias / T. Haferlach [et al.] // Crit Rev Oncol Hematol. — 2005. — Vol. 56, № 2. — P. 223–234.
10. Френкель, М. А. Современная диагностика острых лейкозов / М. А. Френкель // Клиническая лабораторная диагностика. — 1999. — № 1. — С. 25–32.
11. Предложения для иммунологической классификации острых лейкозов / М. К. Бене [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 1997. — Т. 42, № 6. — С. 43–45.
12. Совершенствование комплексной диагностики острых лейкозов у детей в Республике Беларусь / О. В. Алейникова [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2002. — Т. 47, № 2. — С. 42–44.
13. Molecular markers in hematology and oncology / A. Schmidt // Praxis (Bern 1994). — 2010. — Vol. 99, № 19. — P. 1143–1452.
14. Molecular methods for diagnostics and assessment of treatment effectiveness in modern pediatric hemato-oncology / M. Dawidowska [et al.] // Postepy Biochem. — 2006. — Vol. 52, № 4. — P. 408–416.
15. Molecular genetics in acute myeloid leukemia / U. Bacher [et al.] // Curr Opin Oncol. — 2010. — Vol. 22, № 6. — P. 646–655.
16. Karyotyping, FISH and PCR in acute lymphoblastic leukemia: competing or complementary diagnostics? / L. Olde Nordkamp [et al.] // J Pediatr Hematol Oncol. — 2009. — Vol 31, № 12. — P. 930–935.
17. Molecular diagnostics of malignant disorders / M. G. Rose [et al.] // Clin Adv Hematol Oncol. — 2004. — Vol 10, № 2. — P. 650–660.
18. Critical study of prognostic factors in childhood acute lymphoblastic leukemia: differences in outcome are poorly explained by the most significant prognostic variables / J. Donadieu [et al.] // British Journal of Hematology. — 1998. — Vol. 102. — P. 729–739.

Поступила 15.12.2010

УДК 612.796.071:577

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СПОРТСМЕНОВ

Ю. Э. Питкевич

Республиканский центр спортивной медицины, г. Минск

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Показаны основные современные направления развития и применения вариабельности сердечного ритма в спорте высших достижений. Представлены результаты исследований, полученных на базе Республиканского центра спортивной медицины. Подчеркнута необходимость стандартизации процедуры обследования.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, спортсмены, «Омега-С».

HEART RATE VARIABILITY IN SPORTSMEN

Yu. Ae. Pitkevich

Republican Centre of Sport Medicine, Minsk

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

The fundamental modern directions of development and application of heart rate variability in elite sport have been shown. The results of the researches carried out in the Republican Centre of Sport Medicine have been presented. The necessity for the standardization of the examination procedure has been underlined.

Key words: heart rate variability, sportsmen, «Omega-S».

За последние пять десятилетий, прошедших от предложения использовать анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР) в клинической, космической, экспериментальной медицине, интерес к данному методу не снижается, и оценка ВСР находит все более широкое развитие как в Республике Беларусь, в России, так и за рубежом. Метод ВСР основан на детекции QRS-комплексов, измерении временных интервалов между R-зубцами электрокардиограммы, построении динамических рядов кардиоинтервалов с последующим математическим анализом [1, 2].

В соответствии с разработками, выводами и положениями отечественных исследователей (Советского Союза) анализ вариабельности сердечного ритма рассматривается в качестве

метода оценки состояния механизмов регуляции, в частности, общей активности регуляторных механизмов, нейрогуморальной регуляции деятельности сердца, соотношения активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы [1].

Методологический базис ВСР основан на трех концепциях [1]:

1. Колебания сердечного ритма можно рассматривать с позиций общего адаптационного синдрома, а систему кровообращения — как индикатор адаптивных реакций целостного организма.

Оценивать ВСР следует как результат взаимодействия многоконтурной, иерархически организованной многоуровневой системы управления физиологическими функциями, доминирующая