

**Методические рекомендации по применению биологического паспорта
с целью мониторинга функционального состояния спортсменов и
антидопингового контроля**

Москва 2013

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр.
Введение.....	3
1. Понятие о биологическом паспорте спортсменов.....	5
2. Особенности гематологического модуля биологического паспорта спортсменов.....	17
3. Особенности стероидного модуля биологического паспорта спортсменов.....	24
4. Особенности эндокринного модуля биологического паспорта спортсменов.....	29
5. Принципы использования параметров биологического паспорта для мониторинга функционального состояния спортсменов.....	30
Заключение.....	32

Введение

Биологический паспорт спортсмена (БПС) представляет собой электронный документ, в котором хранятся индивидуальные данные многократного лабораторного тестирования биологических жидкостей спортсмена. Существенные различия между результатами в разные периоды времени могут свидетельствовать о приеме спортсменом запрещенных препаратов, даже если допинг-проба не дала положительный результат.

В основу биологического паспорта спортсмена положен принцип мониторинга на долгосрочной основе стабильных биологических маркеров (уровень гемоглобина, гемоглобиновая масса, количество эритроцитов), изменение которых происходит в результате применения допинга или патологических изменений в организме.

Паспорт состоит из трех модулей: гематологического, стероидного и эндокринного. Гематологический модуль посвящен параметрам крови и позволяет отследить влияние на ее кислородную емкость. В специальную компьютерную программу заносятся все показатели крови спортсмена (гемоглобин, ретикулоциты, гематокрит и др.), индивидуальные данные человека (пол, возраст, национальность и др.), на основании чего программа устанавливает границы физиологических значений параметров крови для данного спортсмена.

Второй модуль – стероидный. Принцип действия тот же самый – оценить влияние стероидов на функциональные возможности человека при помощи отслеживания и контроля определенных маркеров. Это же касается и эндокринного модуля: здесь оценивается влияние на эндокринную систему в целом, в большей степени это связано с соматотропным гормоном и эритропоэтином.

Вместе с тем, биологический паспорт может применяться и в практике спортивного врача для оценки изменений в функциональном состоянии

спортсменов. В данном случае специалисты могут ориентироваться на лабильные показатели БПС, которые изменяются под воздействием физических нагрузок, пребывания в среднегорье и заболеваний. Например, Поскольку уровень гемоглобина не всегда объективно отражает степень воздействия гипоксической тренировки на физическую работоспособность спортсмена (уровень гемоглобина может не меняться), с недавнего времени начали использовать дополнительный показатель крови – гемоглобиновую массу, которая может вырасти за один цикл гипоксической тренировки на 4-8%. Оптимизированный метод определения гемоглобиновой массы путем ингаляции фиксированной порции угарного газа (СО) имеет погрешность в 1.1% – 2.2% и может быть с успехом применен в рутинной практике, как для мониторинга эффективности гипоксической тренировки, так и для косвенного определения фактов применения гемотрансфузии у спортсменов.

Таким образом, применение биологического паспорта с целью мониторинга функционального состояния спортсменов и антидопингового контроля может существенно повысить эффективность подготовки спортсменов и снизить количество желающих применить допинг.

1. Понятие о биологическом паспорте спортсменов

Биологический паспорт спортсмена (БПС) – это индивидуальный электронный документ, в который заносятся данные конкретного спортсмена. Эти данные могут быть использованы для выявления фактов применения допинга. В основу БПС положен принцип мониторинга на долгосрочной основе биологических маркеров, изменение которых происходит в результате применения допинга или патологических изменений в организме.

Поскольку любая программа борьбы с допингом преследует в качестве основных целей соблюдение принципа честных соревнований (fair-play) и охрану здоровья спортсменов, введение БПС представляется чрезвычайно важным решением, которое будет иметь серьезный положительный эффект.

БПС предназначен для сбора и отслеживания информации: регистрация измерений биологических маркеров на долгосрочной основе, индивидуальные данные спортсмена (например, возраст и пол), история его нахождения на значительных высотах над уровнем моря, применение медицинских препаратов, даты участия в спортивных соревнованиях и т.д. Таким образом, БПС представляет собой надлежащим образом составленный реестр серийных данных, позволяющий проводить их анализ и выявлять характерные признаки патологии или допинга по биологическим маркерам. Вся информация заносится в биологический паспорт последовательно по мере ее поступления.

На протяжении более четырех десятилетий стратегия борьбы с допингом почти исключительно строилась на попытках обнаружить допинговые вещества в биологических жидкостях спортсмена. Эта борьба велась с переменным успехом. Постоянное появление новых препаратов в результате гонки биотехнологий со стороны фармацевтических компаний, а также непрерывное совершенствование технологий допинга с применением последних достижений медицины наглядно продемонстрировали пределы возможностей такой стратегии борьбы.

В частности, это стало очевидным в 1990-х годах с появлением эритропоэтина (ЭПО), полученного с помощью рекомбинантных генетических технологий. Поскольку старые методы не обеспечивали эффективную борьбу с ЭПО, ряд спортивных федераций (в частности, Международная федерация лыжного спорта и Международный союз велосипедистов), преследуя цели сохранения видимости “fair-play” и охраны здоровья спортсменов, установили ограничения по маркерам модифицированного эритроцитопоеза, и в случае превышения нормы количества эритроцитов в крови временно отстраняли спортсмена от соревнований.

В концептуальном плане БПС можно считать результатом применения различных антидопинговых мер: введение в 1990-х годах рядом спортивных федераций ограничений по косвенным маркерам; медицинский мониторинг на долгосрочной основе, введенный медицинскими комиссиями некоторых спортивных федераций в тот же период; применение так называемых «стероидных профилей» спортсмена, предполагающих проведение масс-спектрометрии изотопного состава и т.д.

В последние годы стали применяться маркеры допинга, выявляющие сразу несколько параметров; стали учитываться предыдущие показатели спортсмена для определения пределов его организма, то есть спортсмен становится эталоном для самого себя; учитываются гетерогенные факторы, такие как пол и возраст, а также возможные искажающие факторы, например, нахождение на большой высоте над уровнем моря; принимаются унифицированные протоколы взятия, транспортировки и анализа проб; используются внешние системы контроля качества для большей уверенности в правильности полученных результатов; разрабатываются и утверждаются технологии вероятностных заключений с целью оценки степени доказанности вины спортсмена. Все эти изначально разрозненные меры в

конечном итоге и были сведены в то, что теперь мы называем биологическим паспортом спортсмена.

БПС представляет собой новую парадигму в анти-допинговой борьбе. Мониторинг биологических параметров в течение всей спортивной карьеры является концепцией, которая применима к любому виду спорта. В тех видах спорта, в которых уже стал внедряться БПС, его положительный эффект уже вполне очевиден.

Если спортсмен в последнее время имеет показатели, значительно отличающиеся от тех, что фиксировались у него обычно, контрольные органы имеют основания для подозрений в возможном применении допинга или наличии каких-либо изменений в его организме, что может быть выявлено в результате полного медицинского обследования. В обоих случаях имеются серьезные основания для того, чтобы отстранить спортсмена от соревнований на короткий срок, как правило, на две недели. Хотя это правило проведения соревнований пока еще не утверждено компетентными спортивными органами, ученые, занимающиеся этой проблемой, единодушны в том, что с введением БПС оно должно стать официальной нормой.

Если медицинское обследование не выявило наличия какой-либо патологии, единственным объяснением необычно большого расхождения показателей в БПС остается применение допинга. В таком случае информация, содержащаяся в БПС, является достаточной для возбуждения дисциплинарной процедуры в отношении спортсмена, уличенного в применении допинга.

Наконец, спортсмен может использовать свой БПС для доказательства своей невиновности, представив нормальные профили биологических маркеров. Если отрицательный результат прямого допинг-теста не обязательно является синонимом «чистоты» спортсмена, так как некоторые прямые тесты не могут обеспечить стопроцентную вероятность обнаружения

и имеют малое временное окно, предъявление биологического паспорта в начале соревнований свидетельствует о том, что спортсмен участвует в них в своем естественном физиологическом состоянии. С принятием такого правила соревнований ни один спортсмен не сможет предъявить показатели, значительно отличающиеся от базовых показателей своего организма и, таким образом, эффект от применения допинга станет настолько мал, что «игра не будет стоить свеч».

БПС состоит из нескольких модулей, находящихся на разных стадиях внедрения. Наиболее разработанным на сегодняшний день модулем является Гематологический паспорт спортсмена (ГПС). ГПС – это документ, в который заносятся полученные на основании длительных наблюдений показатели маркеров модифицированного эритропоза, что позволяет обнаружить попытку спортсмена искусственным образом улучшить насыщаемость мышц кислородом. Сегодня более 800 элитных велосипедистов имеют ГПС под контролем Международного союза велосипедистов.

Следующим модулем биологического паспорта является Эндокринологический паспорт спортсмена (ЭПС), основанный на описании гормонов, вырабатываемых эндокринной системой. В частности, подмодулем ЭПС может быть Стероидный паспорт спортсмена (СПС), состоящий из данных длительного мониторинга стероидных профилей для выявления случаев искусственного повышения уровня тестостерона или его прогормонов. Все три модуля подробно описаны ниже. Новые маркеры, относящиеся к научным исследованиям в области протеомики, геномики, метаболомики, метабономики, транскриптомики, в настоящее время находятся на стадии изучения и в ближайшем будущем могут быть включены в БПС.

Преимуществом БПС является то, что утверждение и введение нового маркера происходит раз и навсегда. Напротив, при прямом обнаружении

допингового препарата должен быть разработан и утвержден специальный тест для каждого нового вещества, имеющего допинговый потенциал. Например, с большой определенностью можно утверждать, что БПС будет весьма эффективен в борьбе с применением новых поколений рекомбинантного ЭПО, в то время как никто не может гарантировать эффективность прямых тестов в подобных случаях.

Существует несколько условий, которым должен отвечать биологический маркер для того, чтобы быть включенным в БПС.

Во-первых, измерение маркера предполагает применение стандартных процедур в соответствии с разрешенными законом протоколами. Коль скоро в сфере судебной медицины сбор доказательств является обязанностью контрольных органов, последние должны показать законность и надежность применяемых процедур. Это чрезвычайно важный для БПС аспект, потому что расчет ожидаемых отклонений маркеров имеет в данном случае решающее значение. Поскольку применение различных протоколов приводит к отклонениям различной степени, эти протоколы в полной мере должны быть включены в БПС. В последние годы много было сделано для того, чтобы найти разумный компромисс между жесткой стандартизацией, сводящей до минимума ожидаемые отклонения биологических маркеров, и очевидными сложностями практического плана при внедрении паспортов. Для БПС разработаны особые протоколы взятия, транспортировки и анализа биологических проб.

Во-вторых, маркер должен обладать восприимчивостью к применению допинга, доказанную в длительных клинических испытаниях. В частности, соотношение между восприимчивостью - способностью маркера обнаруживать допинг в организме, который подвергся воздействию допинга (показатель в процентах верных позитивных проб) – и избирательностью – способностью маркера не обнаруживать допинг в организме, который не подвергся воздействию допинга (1 минус показатель в процентах ложных

позитивных проб) – должно быть проверено на большом количестве анализов. Эмпирические данные, полученные в результате анализа отрицательных проб, имеют первостепенное значение, потому что здесь требуется высокая избирательность применяемой методики обнаружения допинга, чтобы избежать ложных обвинений «чистых» спортсменов.

В-третьих, необходимо знать, какими могут быть компоненты отклонений маркеров в тех условиях, в которых будут применяться данные протоколы. Известны маркеры, демонстрирующие высокую стабильность результатов при измерениях на одном человеке; другими словами, они имеют небольшие границы отклонений внутри одного организма. Мониторинг маркеров в течение определенного периода времени чрезвычайно интересен как раз тогда, когда границы их отклонений внутри одного организма значительно меньше, чем у разных людей. Эффективность длительного мониторинга должна устанавливаться по результатам длительных клинических исследований, предполагающих измерение соотношения отклонений внутри одного организма и отклонений у разных людей.

В-четвертых, люди могут существенно отличаться друг от друга, однако границы отклонений маркеров при измерениях на разных людях могут быть значительно сокращены, если будут четко установлены факторы, оказывающие влияние на поведение маркера. Например, мужчины имеют более высокие значения маркера «гемоглобин» (HGB), чем женщины. Таким образом, необходимо определить параметры влияния на маркер таких гетерогенных факторов, как возраст и пол спортсмена. Известны также некоторые факторы, связанные с этнической принадлежностью и генетической природой человека, которые оказывают влияние на значение биологических маркеров, используемых в БПС, однако эти факторы на данный момент не учитываются из соображений охраны частной жизни. Существуют также так называемые искажающие факторы, которые могут оказать влияние на значение маркера, но не относятся ни к применению

допинга, ни к возникновению патологии организма. Например, нахождение на большой высоте над уровнем моря является фактором, приводящим к тем же результатам, что и кровяной допинг, поскольку может стимулировать эритропоэз. Изучение искажающих факторов, природа которых может быть различной при проведении различных тестов, как правило, приводит к сокращению границ отклонений маркеров внутри одного организма.

Обработка информации, содержащейся в БПС, является типичной проблемой оценки научных показателей при наличии определенных сомнений. В ходе проведения клинических исследований добровольцы принимают вещество с допинговыми свойствами, после чего измеряется изменение биологических маркеров: принятие допинга (причина) приводит к изменению параметров (следствие).

Цель БПС – установить факт применения допинга спортсменом или наличие патологии в его организме путем мониторинга измерений биологических маркеров. В отличие от клинических исследований, подобная проблема решается не от причины к следствию, а от следствия к причине, и единственно возможным логическим методом рассуждений может быть в данном случае метод, основанный на теории вероятностей Байеса.

Если спортсмен применил переливание крови (причина), значение биологического маркера HGB увеличивается (следствие). При наличии модели, полученной на основании эмпирических данных длительных клинических исследований, которая устанавливает связь между причиной и следствием, можно применить теорему Байеса для продвижения в обратном направлении (то есть от следствия к причине) и таким образом установить, является ли повышение уровня гемоглобина результатом переливания крови, или же оно было вызвано естественными отклонениями его уровня в организме.

В частности, причинная связь между применением допинга (причина) и вызванным допингом изменением величины маркера (следствие) может быть

рассчитана и представлена графически в виде вероятностной графической сети, которую принято называть «байесовская сеть».

Применение теории вероятностей Байеса позволяет анти-допинговым органам, во-первых, учитывать естественные отклонения биологических маркеров (с помощью математических методов расчета вероятностей), во-вторых, учитывать многообразие причин и искажающих факторов (с помощью гибкого и выверенного графического изображения). Эффективность такой методики заключается в том, что она основана на эмпирических тестах, которые проводятся на большом количестве людей в соответствии с разрешенными законом протоколами.

В БПС заносятся результаты тестирования данного спортсмена, что позволяет установить индивидуальные границы по каждому биологическому маркеру. После занесения в паспорт новых данных применяются байесовские методы вероятностного анализа для того, чтобы спрогнозировать возможные результаты следующего тестирования. Таким образом, работа ведется последовательно. После занесения в БПС результатов очередного теста появляется возможность сравнивать эти показатели не с показателями других людей, а сравнивать индивидуальные показатели одного спортсмена, то есть спортсмен выступает в роли эталона для самого себя. В любой момент (например, при проведении тестирования непосредственно перед соревнованиями) можно предсказать ожидаемые показатели всех биологических маркеров на основании информации, занесенной в БПС.

В области судебной медицины чрезвычайно важно обеспечивать высокую избирательность для того, чтобы был соблюден принцип презумпции невиновности, и не были выдвинуты ложные обвинения. В связи с этим первым шагом в процессе принятия решения является определение индивидуальных порогов с высокой степенью избирательности. Как правило, устанавливается избирательность 99% с порогом значения 0,5 и 99,5 перцентилей прогнозируемых отклонений биологических маркеров. Любое

значение ниже 0.5 и выше 99.5 рассматривается как превышающее пороговое значение и обуславливает проведение тщательного медицинского обследования.

Важно отметить, что индивидуальные эталонные уровни должны быть установлены до того, как будет проведено следующее тестирование.

Следует также отметить, что превышающий порог результат теста и/или необычно большие границы отклонений маркеров, указанные в БПС не свидетельствуют о применении допинга. Во-первых, потому что правило принятия решения, описанное выше, основывается не на истинной вероятности применения допинга, а на том, насколько профиль отличается от того, который можно было бы ожидать у здорового спортсмена. Это концептуальное положение хорошо известно в судебной медицине при оценке уровня доказанности: наказывать человека, применяя только высокий уровень избирательности, - это свойственный статистическим заключениям софизм, к которому приводит неверное понимание принципа множественности тестов. На самом деле увеличение количества анти-допинговых тестов повышает возможность уличить виновного спортсмена, только если вам будет сопутствовать удача.

Во-вторых, допинг не является единственно возможной причиной, которой можно объяснить отклонение от нормы. Прежде всего, следует исключить возможность возникновения патологии. Например, в гематологии известно, что такие факторы как возраст и этническое происхождение могут влиять на изменение состава крови у разных людей, а различия, как правило, составляют несколько процентов. Помня об этом, не следует увеличивать степень избирательности выше 99%, потому что пропорциональное соотношение спортсменов, имеющих определенные особенности организма, может значительно превышать 1% и остаться вне поля зрения при наличии слишком допустимого порога.

Для сравнения, в медицине эталонные уровни, которые применяются в конкретном тесте или с конкретным биологическим маркером, как правило, составляют 95%, что является стандартным параметром. Тщательное изучение БПС проводится экспертной комиссией с целью установления причин отклонения от нормы. На время работы комиссии, как правило, спортсмен отстраняется от участия в соревнованиях в соответствии с правилами их проведения. Экспертная комиссия состоит из специалистов в области гематологии для изучения маркеров, занесенных в гематологический паспорт спортсмена (ГПС) и эндокринологов для изучения маркеров, занесенных в эндокринологический паспорт спортсмена (ЭПС). Задача экспертной комиссии заключается не только в том, чтобы обеспечить право спортсмена на высококвалифицированное обследование до того, как ему будет предъявлено обвинение в применении запрещенных средств, но и в том, чтобы убедиться, что все возможные факторы и причины были тщательно рассмотрены.

С введением БПС уместным правилом принятия решения является правило Байеса. Правило Байеса – это правило уточнения степени убежденности в чем-то, когда поступают новые данные, требующие принятия во внимание; в нашем случае речь идет о результатах тестирования на допинг. В процессе получения новых данных, которые могут быть использованы для доказательства вины спортсмена, применяется теорема Байеса. Она позволяет уточнить вероятность априори применения допинга и определить вероятность апостериори. Точная оценка частотности применения допинга (то есть пропорционального соотношения спортсменов, применивших допинг, к общему количеству спортсменов), как правило, используется в качестве вероятности априори применения допинга.

Допустим, что в нашем распоряжении есть только один тест, позволяющий легко обнаружить допинговое вещество, который может быть использован для оценки частотности применения допинга. Приведем пример,

показывающий обратное. Предположим, что перед стартом крупной велогонки было проверено 200 гонщиков. Уровень гематокрита для выносливых мужчин белой расы, живущих на небольшой высоте над уровнем моря, составляет в среднем 44% со стандартным отклонением 2.7%. Таким образом, среди спортсменов с частотностью применения допинга, равной нулю, менее 4% будут иметь естественный гематокрит выше 49%. Далее допустим, что в 152 из 200 полученных результатов уровень гематокрита оказался выше 49%. Коль скоро 48 велосипедистов имеют уровень гематокрита ниже 49%, только 2 гонщика должны были бы иметь гематокрит выше 49%. Таким образом, грубая оценка частотности применения допинга выглядит следующим образом: $(152-2)/200=75\%$. Конечно, мы намеренно привели упрощенный и утрированный пример, в то время как в научной литературе описаны значительно более эффективные методики оценки частотности применения допинга.

Смена парадигмы, происходящая сегодня в борьбе с допингом, происходит в соответствии с той же логикой рассуждений, что и в судебной медицине в целом, которая отходит от устаревших представлений об абсолютной уверенности и безгрешности и переходит на эмпирическую и вероятностную базу, которую легче отстаивать в суде. Одна из главных задач ученых в области судебной медицины – рекомендации компетентным инстанциям относительно значения сделанных выводов с точки зрения оценки сомнений, связанных с влиянием на доказательную базу различных привходящих факторов.

Многие ученые в области судебной медицины считают, что лучше всего для этого подходят теория вероятностей и правило Байеса, являющиеся концептуальными основами их рассуждений. В противоположность тому, что могло бы показаться на первый взгляд, ученые в области судебной медицины не считают, что в вероятностных рассуждениях цифровые значения важны сами по себе. На самом деле важным здесь является то, что

теория вероятностей позволяет сформулировать разумные правила умозаключений для проверки логических следствий определенных предложений. В частности, для БПС вероятностные графические сети, во-первых, позволяют построить модель естественных отклонений биологических маркеров (при помощи формального математического подхода, основанного на вероятностях), а во-вторых, позволяют учесть множественность искажающих причин и следствий (при помощи гибкого и выверенного графического представления).

Перспективы

В последнее время спортсмены и их окружение часто прибегают к помощи передовых методик для искусственного улучшения спортивных показателей, использование которых часто невозможно определить традиционным тестированием. В связи с этим планируется, что все большую роль в борьбе с допингом в спорте будут играть неаналитические методы, а именно биологический паспорт спортсмена. В этой связи уже в 2013 году планируется завершить работу по валидации методик стероидного модуля и начать его активное использование. К 2014 г. будет введен в действие эндокринный модуль. Однако, по словам Всемирного антидопингового агентства, методы непрямого анализа, такие как биологический паспорт, не должны вытеснить традиционные прямые методы. Для эффективной борьбы с допингом необходимо сочетание стандартных методик определения запрещенной субстанции в биологических жидкостях и новых научно обоснованных неаналитических методов.

2. Особенности гематологического модуля биологического паспорта спортсменов

Всемирное антидопинговое агентство (ВАДА), международная независимая организация по борьбе с допингом в спорте, официально начала работу над программой биологического паспорта спортсмена (БПС) в 2002 году. Основным документ, определяющий основы деятельности в этой области, «Руководство по биопаспорту» вступило в силу 1 декабря 2009 г., сразу же после одобрения Исполнительным комитетом ВАДА.

Основным принципом программы является наблюдение на протяжении длительного периода времени за биологическими показателями спортсмена, чтобы обеспечить косвенное обнаружение использования запрещенных субстанций или методов, в отличие от традиционного прямого нахождения запрещенных субстанций в пробах спортсмена. При использовании биологического паспорта выявляется не сама субстанция, а следы ее присутствия в организме спортсмена, поскольку эффект от воздействия вещества может наблюдаться значительно дольше, чем его присутствие БПС состоит из нескольких модулей, находящихся на разных стадиях внедрения. Наиболее разработанным модулем на сегодняшний день является Гематологический паспорт спортсмена (ГПС).

Гематологический паспорт

Основу ГПС составляют данные, полученные на основании длительного анализа значений показателей крови спортсмена (гемоглобин, ретикулоциты, гематокрит, а также некоторые сводные индексы, рассчитанные по многим показателям крови).

ГПС позволяет обнаружить любую форму рекомбинантного ЭПО, а также любую форму переливания крови или манипуляций с составом крови. Всемирное антидопинговое агентство зарегистрировало следующие параметры, которые заносятся в ГПС:

- HCT: hematocrit (гематокрит)
- HGB: hemoglobin (гемоглобин)
- RBC: red blood cells count (количество эритроцитов)

- RET%: the percentage of reticulocyte (процентное содержание ретикулоцитов)
- RET#: reticulocytes count (количество ретикулоцитов)
- MCV: mean corpuscular volume (средний объем эритроцита)
- MCH: mean corpuscular hemoglobin (средний эритроцитный гемоглобин)
- MCHC: mean corpuscular hemoglobin concentration (средняя концентрация корпускулярного гемоглобина).

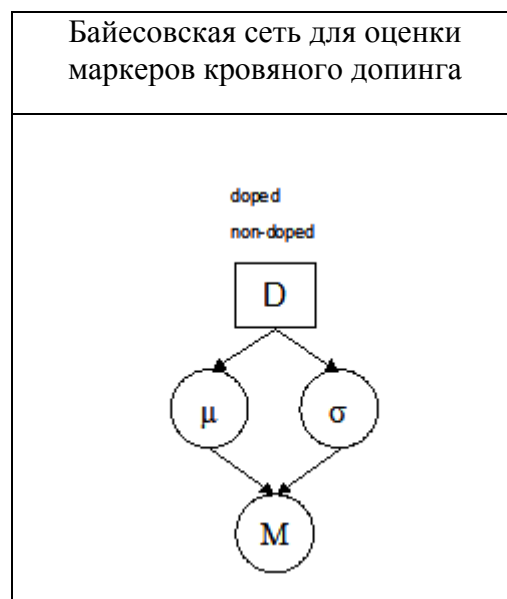
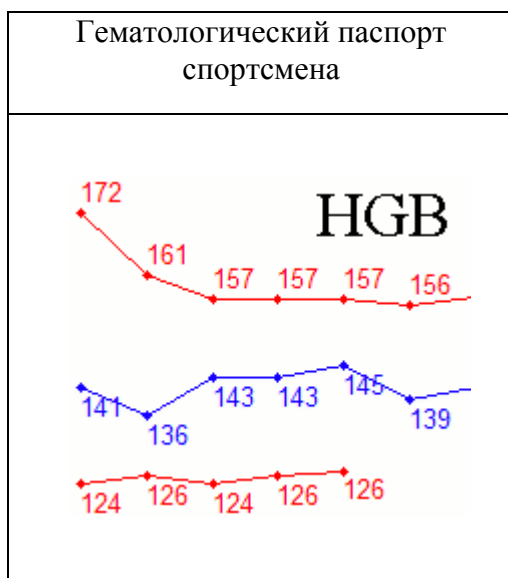
Эти параметры измеряются на основании гемограммы проб крови спортсмена. Наконец, из всей совокупности перечисленных параметров выводятся многопараметральные маркеры «OFF-score» (индекс стимулирования) и ABPS (атипичный показатель профиля крови).

Несмотря на то, что все параметры получают по результатам анализов проб крови спортсмена, только маркеры HGB и OFF-score сегодня отвечают условиям, позволяющим наложить на спортсмена санкции. Остальные биологические маркеры используются комиссией независимых экспертов в качестве дополнительных показателей для того, чтобы отличить кровяной допинг, испорченную пробу крови (например, в результате гемолиза) и/или диагностику патологии в организме.

При принятии решения комиссия должна учесть шесть гетерогенных искажающих факторов, занесенных в ГПС:

- пол (постоянный фактор)
- этническое происхождение (постоянный фактор)
- возраст (постоянный фактор)
- высота над уровнем моря (фактор, меняющийся при каждом измерении)
- вид спорта (постоянный фактор)
- используемая технология (фактор, меняющийся при каждом измерении).

ГПС – единственный модуль БПС, уже использующийся сегодня в постоянной практике нескольких спортивных федераций.



Обработка данных для биологического (гематологического) паспорта спортсмена в России происходит в два этапа. После получения НП «РУСАДА» данных анализов крови от лаборатории, специалист по работе с биопаспортом проводит предварительную экспертизу данных для выявления «подозрительных» проб, которые в дальнейшем обрабатываются в специально разработанной швейцарской антидопинговой лабораторией компьютерной программе.

В данную программу заносятся все показатели крови спортсмена, его индивидуальные данные (пол, возраст, национальность и др.), на основании чего программа устанавливает границы физиологических значений параметров крови для данного спортсмена. Анализ данных в программе позволяет наглядно увидеть возможные отклонения кровяных показателей от предполагаемых для данного спортсмена значений, что является косвенным признаком возможного использования запрещенных веществ и (или) запрещенных методов.

На втором этапе, в случае, если графики, указывают на значительные колебания относительно границ, установленных для конкретного спортсмена, все имеющиеся данные профиля направляются на рассмотрение экспертам-гематологам, которые дают заключение, являются ли выявленные изменения результатом какого-либо заболевания или другого физиологического состояния, либо, с высокой вероятностью, вызваны воздействием извне (эритропоэтин/гемотрансфузия).

За 2010-11 гг. НП «РУСАДА» собрано 5400 проб крови для работы по гематологическому паспорту (2400 проб в 2010 г. и 3000 проб в 2011 г.). Все данные прошли первичную оценку специалистом НП «РУСАДА», выявлены спортсмены с отклонениями в анализах, требующие более тщательного изучения, их параметры внесены в программу. По результатам предварительной экспертизы данных были выявлены спортсмены с отклонениями в профиле (в соответствии с построенными графиками), требующие последующего тестирования с целью выявления употребления запрещенной субстанции, на основании чего было осуществлено планирование целевого тестирования на 2011-2012 гг. Профилей, прямо свидетельствующих о применении запрещенных субстанций или методов, на данном этапе не выявлено.

В 2011 г. создана группа российских экспертов-гематологов, которые участвовали в рассмотрении дела спортсмена, инициированного международной спортивной федерацией. Заключение, данное российскими гематологами, соответствовало выводам, сделанным международным экспертом в области спортивной гематологии. Ниже приведены примеры графиков показателей крови, построенных в программе швейцарской антидопинговой лаборатории (рис. 1-3).

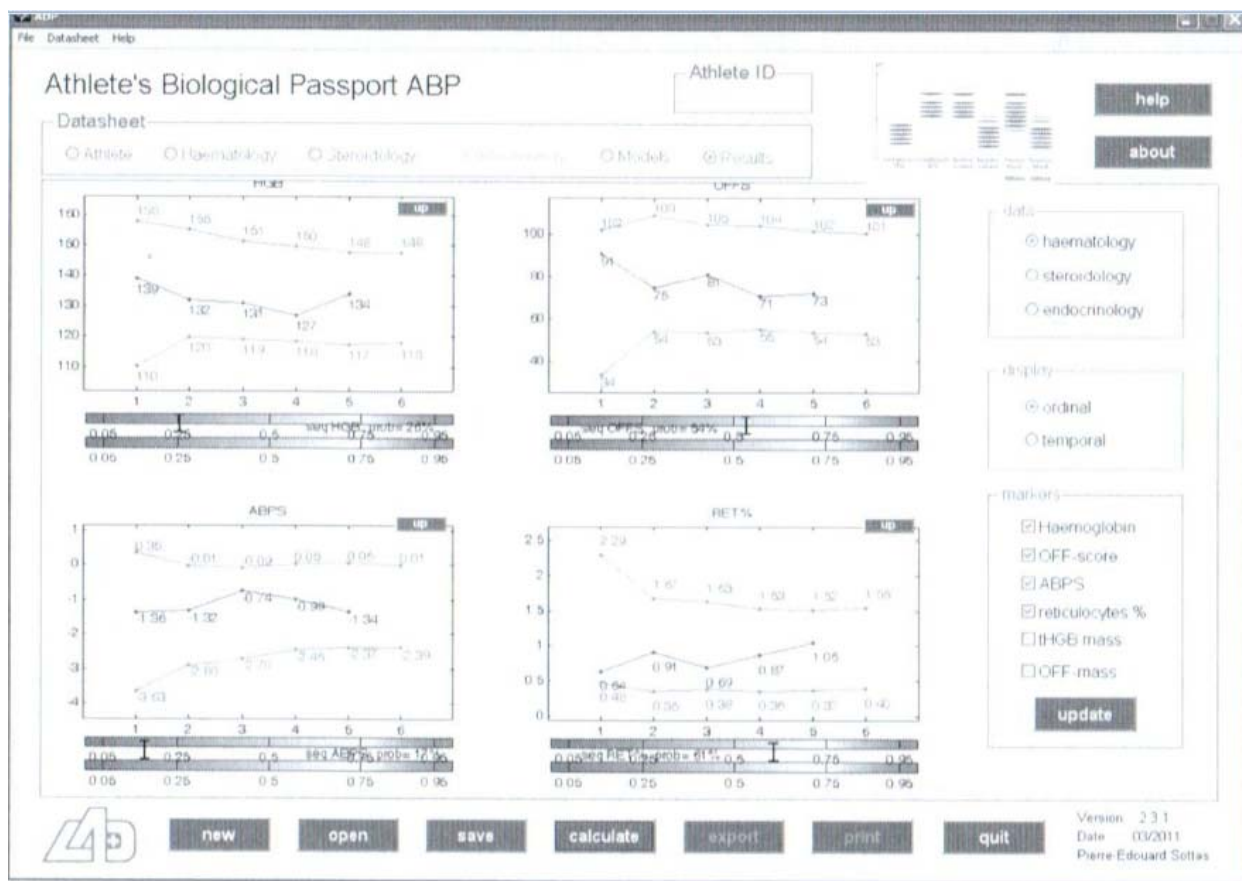


Рис. 1. Профиль без отклонений.

Из рисунка 1 можно видеть, что все показатели не выходят за границы ряда предполагаемых максимальных и минимальных индивидуальных значений, в пределах которых должны находиться показатели спортсмена в нормальном физиологическом состоянии.

Начиная с 2009 года, ВАДА проводит переработку и обновление Руководства по биопаспорту для оптимизации работы и улучшения эффективности программы. С 01.01.2012 вступила в силу новая версия Руководства по биопаспорту 3.0, которая за истекший период 2012 г. была доработана и вступила в силу в апреле 2012 под номером 3.1. НП «РУСАДА» на дальнейших этапах планирует сузить круг спортсменов, рискованных по использованию ЭПО/гемотрансфузий (с учетом сформулированных

критериев) для повышения частоты тестирования данной группы и эффективности работы в программе биопаспорта.

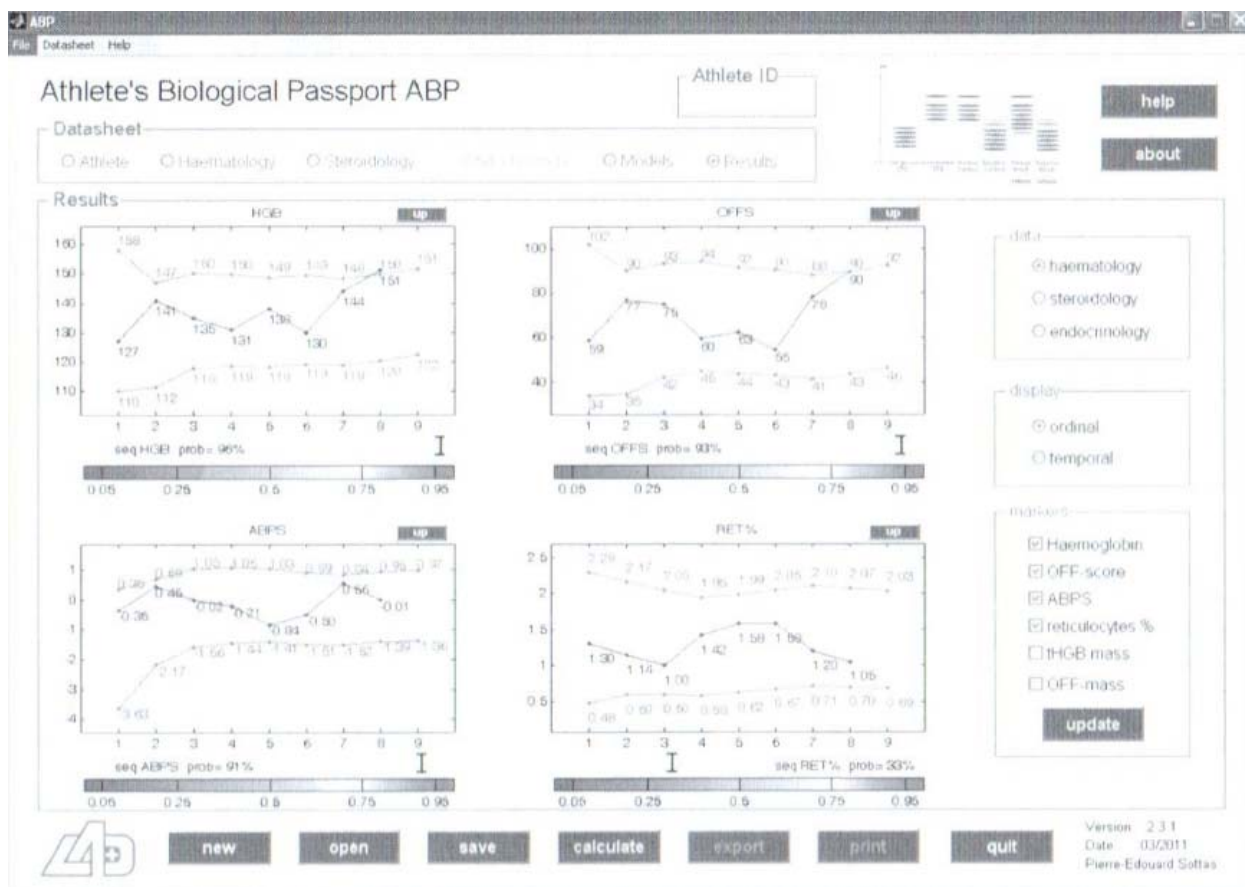


Рис. 2. Профиль, свидетельствующий о возможном применении запрещенного вещества или метода (эритропоэтин/гемотранфузия), требующий дальнейшего наблюдения.

Из рисунка 2 можно видеть, что все показатели находятся в ряду предполагаемых максимальных и минимальных индивидуальных значений, однако прослеживаются разнонаправленные колебания значений гемоглобина и ретикулоцитов, а также сложносоставного показателя ABPS, что может свидетельствовать о возможном применении малых доз ЭПО.



Рис. 3. Профиль, свидетельствующий о явном применении запрещенного вещества или метода (эритропоэтин/гемотрансфузия).

На рисунке 3 четко видны резко изменяющиеся во времени значения гемоглобина и ретикулоцитов, выходящие за пределы индивидуально установленных пределов, а также показателя ABPS с достоверностью 100%. Такой профиль требует передачи на рассмотрение эксперту-гематологу и открытия дела по возможному нарушению антидопинговых правил.

3. Особенности стероидного модуля биологического паспорта спортсменов

Стероидный паспорт спортсмена (СПС) – это модуль БПС, в котором собрана информация о маркерах измененного метаболизма эндогенных стероидов в пробах мочи. СПС позволяет обнаруживать допинг с применением тестостерона и его прекурсоров, а также препаратов, которые действуют как антагонисты рецепторов эстрогена и ингибиторы ароматазы.

Эти показатели у здорового индивида остаются относительно постоянными в течение всей жизни. Исследуется концентрация тестостерона, эпитестостерона, андростерона, дигидротестостерона и их метаболитов, а также определенных соотношений этих гормонов и метаболитов.

Возникновение отклонений этих показателей позволяет доказать применение запрещенной субстанции без непосредственного обнаружения её в моче спортсмена.

Применение стероидных гормонов и их субстратов в качестве допинга используется в основном в скоростно-силовых видах спорта. НП «РУСАДА» с 2010 г. ведет отбор проб для дальнейшего использования полученных данных в рамках СПС после его официального вступления в действие. Введение стероидного паспорта, валидация методик определения и расчета показателей с целью использования СПС для целевого тестирования и принятия санкций ожидается в ноябре 2013 г.

Пока нет четких стандартов, но в той форме, которой все разрабатывается, вероятность ошибки будет сведена к минимуму. После семи тестирований точность показателей составит 99 процентов. Здесь же обычный математический алгоритм: чем больше проб будет накоплено в истории спортсмена, тем более явными будут все показатели. Но минимум – это семь заборов. Тогда, если спортсмен здоров и если у него нет эндокринных патологий, вероятность ошибки будет сведена к нулю.

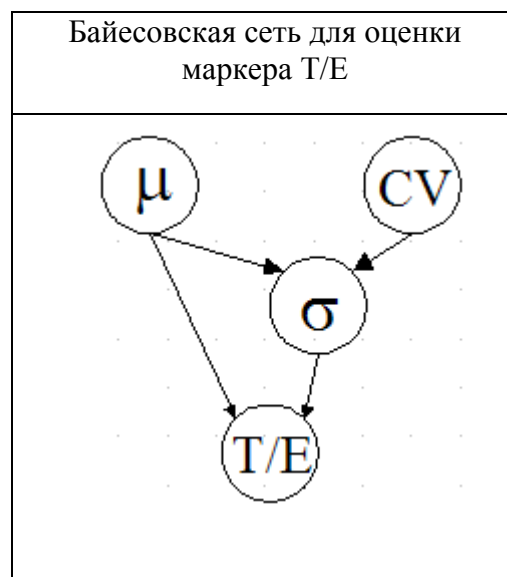
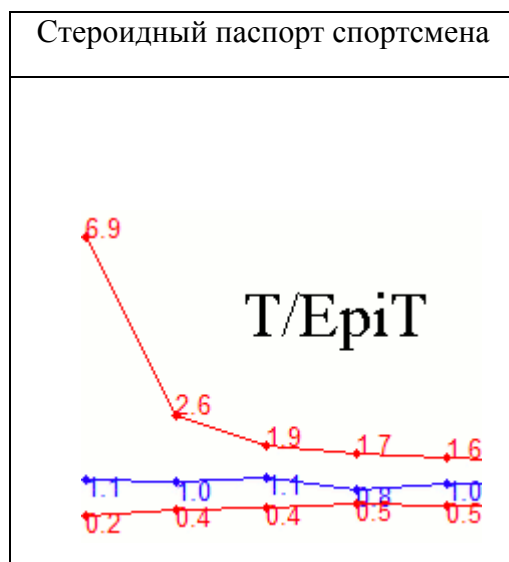
СПС содержит 6 основных параметров:

- Т: тестостерон
- ЕpiТ: эпитестостерон
- А: андростерон
- Е: этиохоланолон
- 5 альфа-диол: 5 альфа-андростенедиол
- 5 бета-диол: 5 бета-андростенедиол

к которым могут быть добавлены:

- DHT: дигидротестостерон
- DHEA: дегидроэпиандростерон

На основании анализа этих параметров составляются отчеты Т/ЕpiТ, А/Е, 5 alpha-diol/5 beta-diol, А/Т. За исключением отчета Т/ЕpiТ, который уже используется для выявления спортсменов, принимающих тестостерон, СПС находится в настоящее время на стадии пилотного проекта.



Стероидные показатели

По современным представлениям, анаболическими стероидами (АС) называют класс фармакологических препаратов, которые по химической структуре и фармакологическому действию близки к тестостерону и являются его производными с ослабленным андрогенным и усиленным анаболическим эффектами.

Практически все они имеют общие механизмы фармакологического действия. АС повышают пластические и энергетические процессы в организме человека, при этом усиливаются функция клеточного дыхания и кислородтранспортная функция крови, так как общее количество и крови и эритроцитов увеличивается. В отличие от кортикостероидов. АС снижают агрегацию и адгезию тромбоцитов, т. е. слипание и образование тромбоцитарных пробок в микрососудах, а также свёртываемость крови, что улучшает микроциркуляцию при интенсивной физической работе.

Побочные эффекты при применении АС выражаются в уменьшении количества сперматозоидов, вплоть до аспермии и уменьшении их подвижности. Вирилизм по мужскому типу индивидуален среди мужчин и среди женщин-спортсменок. Акне и отеки, особенно кушингоидные отеки лица, отмечены неоднократно среди атлетов-тяжеловесов на фоне приема ими анаболических стероидов.

Достоверен рост агрессивности и раздражительности вплоть до немотивированных столкновений на тренировках на максимуме приема. Умеренное снижение уровня интеллектуального самоконтроля носит необратимый характер при использовании АС в пубертатном периоде от 13 до 18 лет.

Таким образом, проблема контроля за приёмом допингов в спорте требует самых совершенных методов экспертизы, так как спортсмен, уличенный в приёме допинга, подлежит дисквалификации и лишению наград. В некоторых странах приём допинга спортсменом карается даже тюремным заключением. Причины запрета анаболических стероидов

Допингом, по мнению Всемирного антидопингового агентства (ВАДА), считается назначение спортсменам лекарств и манипуляций с ними, а также применение маскирующих агентов с целью сокрытия использования допингов.

В связи с этим вводятся следующие категорические требования:

1. Присутствие запрещенных субстанций или их метаболитов или маркеров в пробе, взятой у спортсмена.

2. Персональной обязанностью каждого спортсмена является исключение возможности попадания запрещенных субстанций в его/ее организм. Спортсмены несут ответственность за любую запрещенную субстанцию или ее метаболит, или маркер, обнаруженные во взятых из их организмов пробах. Соответственно нет необходимости доказывать факт намерения, ошибки, халатности или осознания спортсменом того, что он использовал допинг.

3. Не имеет значения, принесло ли какие-либо результаты использование запрещенной субстанции или запрещенного метода. Важен сам факт их применения или даже попытки к этому, что само по себе является нарушением антидопинговых правил.

4. Отказ или уклонение от сдачи проб спортсменом без уважительных причин после того, как он был об этом проинформирован.

5. Нарушения существующих требований относительно доступности спортсмена для взятия у него проб в период отсутствия соревнований, включая непредоставление информации о своем местонахождении и пропуски очередных тестирований (проверок).

6. Фальсификация или попытка фальсификации в любой сфере допинг-контроля.

7. Обладание запрещенными субстанциями и методами.

8. Распространение любой запрещенной субстанции или запрещенного метода.

9. Назначение или попытка назначения спортсмену любой запрещенной субстанции или запрещенного метода.

В настоящее время допинговый контроль проводится как в учебно-тренировочном процессе, так и на соревнованиях ВАДА, основанным 10 ноября 1999 г. ВАДА унифицировало антидопинговые правила под номинацией международного стандарта, включающего кодекс, организацию и правила работы антидопинговых лабораторий (МС ВАДА). В рамках МС чётко названы допинговые препараты.

ВАДА ввело систему «терапевтических исключений» (TUE) в качестве разрешительной практики применения рецептурных лекарственных средств, и постоянный контроль за местонахождением спортсменов (ADAMS), включая организацию и постоянное проведение внесоревновательного тестирования спортсменов из различных стран мира, так как важнейшими задачами ВАДА являются направление усилий в борьбе с допингами в глобальном масштабе, постоянная работа (4 заседания комиссии в год) по совершенствованию списка запрещенных препаратов, распределение денежных средств, ассигнованных на научные разработки в области борьбы с допингом.

4. Особенности эндокринного модуля биологического паспорта спортсменов

В дополнение к стероидному профилю по результатам анализа мочи, эндокринологический паспорт спортсмена (ЭПС) содержит информацию о маркерах наличия в крови избыточного количества гормонов роста.

Такие маркеры как

- insulin-like growth factor 1 (IGF-1; инсулиноподобный фактор роста (ИПФР)),
- type-3 pro-collagen (P-III-P; проколлаген 3-го типа),
- insulin-like growth factor binding protein 2 IGFBP-2; связывающий ИПФР белок 2-го типа),
- insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3; связывающий ИПФР белок 3-го типа),
- carboxyterminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP; карбокситерминальный телопептид коллагена типа I)

продемонстрировали в длительных клинических испытаниях способность обнаруживать применение гормонов роста. Эта работа еще находится на стадии разработки в сети лабораторий, аккредитованных ВАДА. Введение эндокринологического паспорта, валидация методик определения и расчета показателей с целью использования ЭПС для целевого тестирования и принятия санкций ожидается в конце 2013 г. – начале 2014 г.

5. Принципы использования параметров биологического паспорта для мониторинга функционального состояния спортсменов

Из практикуемого гематологического модуля биологического паспорта спортсмена можно выделить один показатель – гемоглобиновую массу, анализ которой в течение длительного времени может позволить осуществлять эффективный мониторинг функционального состояния. Особенно это актуально в видах спорта на выносливость.

Поскольку уровень гемоглобина не всегда объективно отражает степень воздействия гипоксической тренировки на физическую работоспособность спортсмена (уровень гемоглобина может не меняться), с недавнего времени начали использовать дополнительный показатель крови – гемоглобиновую массу, которая может вырасти за один цикл гипоксической тренировки на 4-8%.

Оптимизированный метод определения гемоглобиновой массы путем ингаляции фиксированной порции угарного газа (СО) имеет погрешность в 1.1% – 2.2% и может быть с успехом применен в рутинной практике, как для мониторинга эффективности гипоксической тренировки, так и для косвенного определения фактов применения гемотрансфузии у спортсменов.

Особенности оценки гемоглобиновой массы:

1. Гемоглобиновая масса может увеличиваться значительно лишь у тех спортсменов, у которых исходные значения гемоглобиновой масса невысокие.
2. Гемоглобиновая масса повышается в основном после пребывания (тренировки и проживания) на высоте более 2100-2500 м над уровнем моря (при условии пребывания в гипоксических условиях не менее 12 часов в сутки на протяжении от 3 недель и

дольше). В условиях низкогорья изменения в гемоглобиновой массе незначительны.

3. Рост гемоглобиновой массы лимитирован, в основном наблюдается в юном возрасте; это генетически детерминированный признак.
4. После возвращения спортсменов с тренировки в условиях среднегорья на уровень моря значения гемоглобиновой массы приходят к исходным данным. Таким образом, увеличение гемоглобиновой массы – это транзиторное состояние.
5. Рост гемоглобиновой массы положительно коррелирует с повышением аэробных возможностей человека, а значит, этот показатель может применяться для оценки эффективности гипоксической тренировки.
6. Гемоглобиновая масса – это устойчивый показатель при отсутствии тренировочного процесса. Таким образом, измерение гемоглобиновой массы для оценки тренировочного эффекта в спортивной практике является обоснованным подходом.

Заключение

Основной целью ведения биологического паспорта спортсмена является наблюдение на протяжении длительного периода времени за биологическими показателями спортсмена, чтобы обеспечить косвенное обнаружение использования запрещенных субстанций или методов, в отличие от традиционного прямого нахождения запрещенных субстанций в пробах спортсмена.

Паспорт состоит из трех модулей: гематологического, стероидного и эндокринного. Гематологический модуль посвящен параметрам крови и позволяет отследить влияние на ее кислородную емкость. В специальную компьютерную программу заносятся все показатели крови спортсмена (гемоглобин, ретикулоциты, гематокрит и др.), индивидуальные данные человека (пол, возраст, национальность и др.), на основании чего программа устанавливает границы физиологических значений параметров крови для данного спортсмена. Второй модуль – стероидный. Принцип действия тот же самый – оценить влияние стероидов на функциональные возможности человека при помощи отслеживания и контроля определенных маркеров. Это же касается и эндокринного модуля: здесь оценивается влияние на эндокринную систему в целом, в большей степени это связано с соматотропным гормоном и эритропоэтином. Вместе с тем, биологический паспорт может применяться и в практике спортивного врача для оценки изменений в функциональном состоянии спортсменов. В данном случае специалисты могут ориентироваться на лабильные показатели БПС, которые изменяются под воздействием физических нагрузок, пребывания в среднегорье и заболеваний. Таким образом, применение биологического паспорта с целью мониторинга функционального состояния спортсменов и антидопингового контроля может существенно повысить эффективность подготовки спортсменов и снизить количество желающих применить допинг.