

Гематология

Тромб: 14 сантиметров
за полторы минуты

с. 51

Психиатрия

Где живет
либидо

с. 28

Информационные технологии

Программисты решили,
что понимают все языки

с. 33

Физиология

25 Mg

удваивает
силы человека

с. 84



ИССЛЕДОВАНИЯ

Микрофотография
кровеносного сосуда легкого;
просвет сосуда заполнен уже
сформировавшимся тромбом



Другие материалы рубрики

Физика элементарных частиц

Супероткрытие:
то ли опровергающее теорию
Альберта Эйнштейна,
то ли просто ошибочное

60

Нейробиология

Даже короткая встреча
с доминантным самцом
оставляет отпечаток
на психике новичка
на всю его жизнь

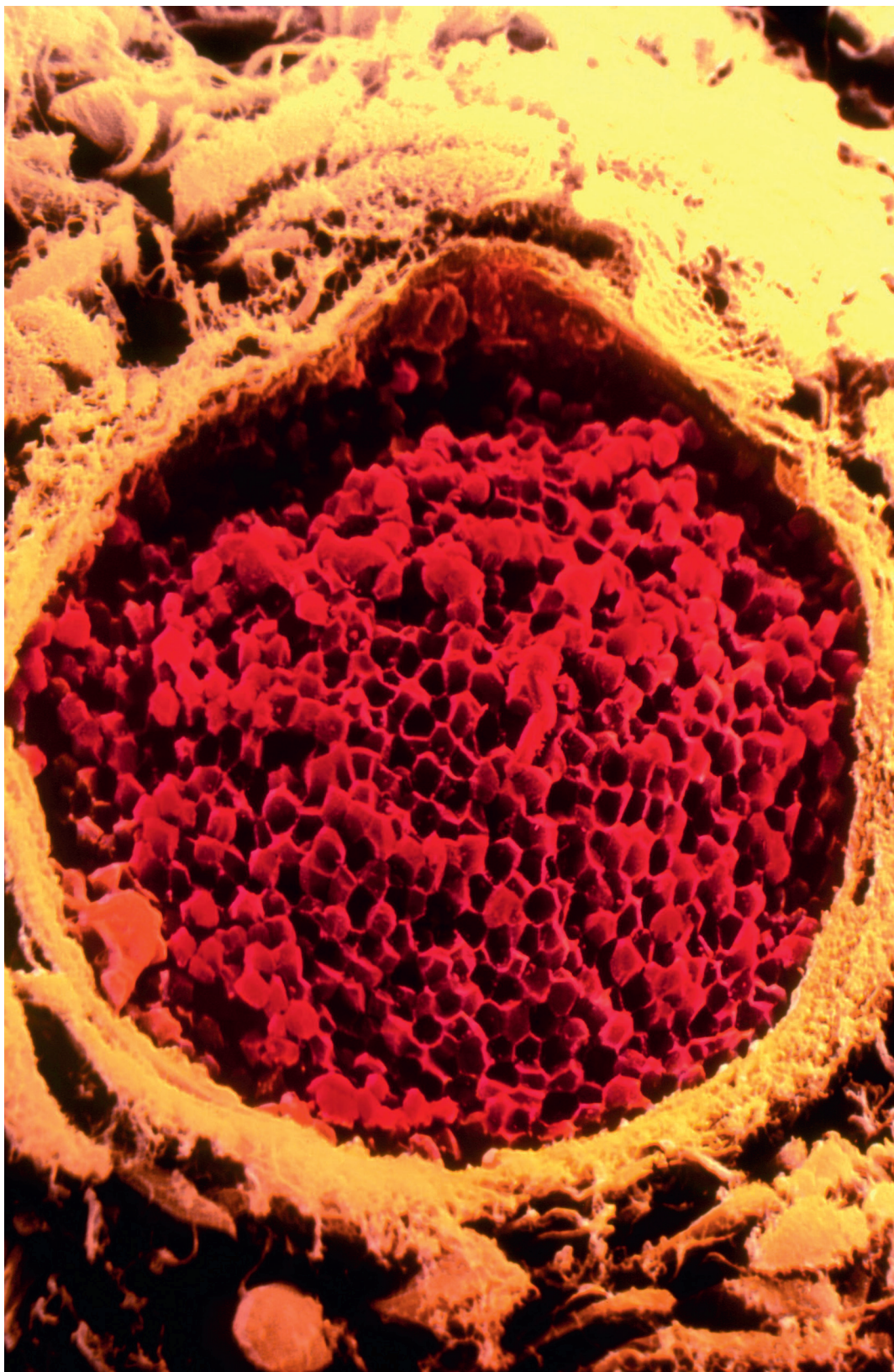
64

Юриспруденция



DIOMEDIA/Alamy

67



Гематология

Как теоретическая физика трактует явление свертывания крови

→
с.54

текст:

Георгий Гурия,
*профессор, доктор физико-
математических наук,
Гематологический научный
центр Минздравоцразвития*

Тромбы убивают, в том числе и совершенно внезапно, гораздо больше людей, чем какие бы то ни было другие обстоятельства. Поэтому так важно понимать, каким образом тромбы возникают в сосудистом русле. Группа физиков решила проанализировать это с точки зрения законов термодинамики.

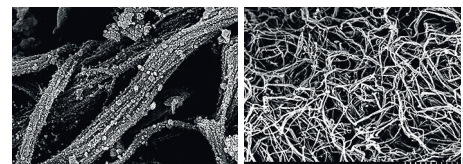
к образованию фибрин-полимерной сети (FP). Последняя и образует трехмерную нитчатую сетевую структуру, в которой в дальнейшем запутываются клетки крови, формируя тромб (рис. 2).

Примечательно, что наработка тромбина (IIa) управляется целым каскадом реакций (рис. 1). Красным на рис. 1 выделены основные петли положительных обратных связей. Нарушения (в том числе генетические), проявляющиеся в отсутствии или дефиците циркулирующих в крови неактивных факторов системы свертывания, как правило, серьезно сказываются на заживлении ран. Скажем, отсутствие (или дефицит) VIII-фактора приводит к известному с древности заболеванию — гемофилии А. Дефицит IX фактора проявляется в виде гемофилии В. И в том, и в другом случае общий коэффициент усиления сигнала значительно меньше, чем был бы в норме в схожей ситуации, так как и VIII и IX факторы непосредственно задействованы в петлях положительных обратных связей (рис. 1).

Зеленым цветом символами А и В выделены каналы активации основного биохимического каскада по так называемому внутреннему (А) и внешнему (В) пути. В первом случае речь идет о соприкосновении с кровью любой отрицательно заряженной поверхности, на которой XII фактор системы свертывания способен трансформироваться в свою активную форму XIIa. Символом В условно обозначены молекулы тканевого фактора, попадание которых в кровотоки, скажем, из раневой поверхности, влечет за собой конверсию VII-фактора в его активную форму VIIa с последующим ускорением реакции 10ex, обеспечивающей превращение X-фактора в его активную форму Xa.

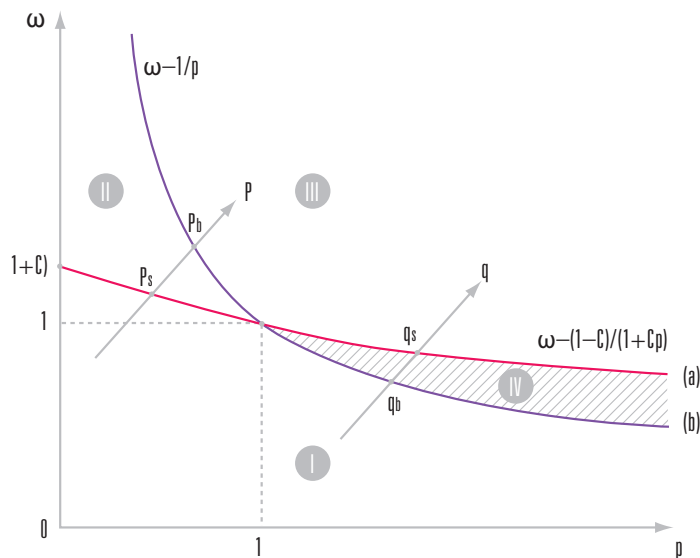
Примечательно, что схема, представленная на рис. 1 в виде двудольного графа, изоморфно отображается в систему обыкновенных

рис. 2
Структура фибриновых сетей (на левой фотографии увеличение в 10 раз больше, чем на правой)



Георгий Гурин

рис. 3
Диаграмма агрегатного состояния крови^[5]



Александра Давыдова

дифференциальных уравнений вида:

$$\begin{aligned} \dot{Z}_n &= -(\sum \mu_n^m E_m) \cdot Z_n - q_n (Z_n - Z_n^0), \\ \dot{E}_n &= (\sum \mu_n^m E_m) \cdot Z_n - k_n E_n \end{aligned} \quad (1)$$

где символами Z_n и E_n обозначены концентрации неактивных и активных форм факторов системы свертывания крови.

Рассматриваемая система имеет стационарное решение, отвечает состояниям, когда все факторы свертывания циркулируют в крови в форме своих неактивных зимогенов с концентрацией $Z_n = Z_n^0$, а все активные факторы отсутствуют $E_n = E_n^0 = 0$. Это решение соответствует жидкому состоянию крови.

Не составляет труда найти и достаточное условие дестабилизации жидкого состояния, выполнение которого с неизбежностью влечет за собой взрывную наработку тромбина. Оно имеет вид:

$$\varepsilon_2^{10} \varepsilon_9^{10} \varepsilon_9^{11} \varepsilon_{11b}^2 > 1, \quad (2)$$

где $\varepsilon_n^m = \mu_n^m Z_n^0 / k_n$

Условие (2) в частности показывает, что концентрации неактивных факторов II, X, IX, и XI входят в него мультипликативно. Из чего следует, что в принципе дефицит одного из них может компенсиро-

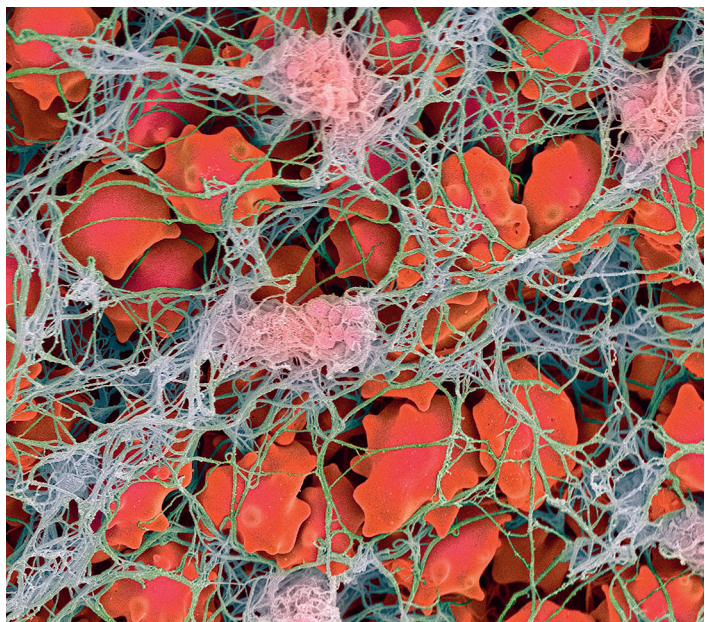
ваться избытком любого другого. Другое очевидное следствие: скорости инактивации активных форм вышеперечисленных факторов, определяемые величинами k_2, k_{10}, k_9, k_{11} , тоже входят в это выражение (2) мультипликативно. А так как процессы инактивации определяются в основном молекулами антитромбина III (АТIII), то в выражении (2) в знаменателе неявно стоит четвертая степень концентрации АТIII. Тем самым из неравенства (2) становится очевидным, что потеря устойчивости жидкого состояния должна с неизбежностью последовать при достаточном уменьшении концентрации АТIII. А поскольку зависимость левой части выражения (2) от концентрации АТIII является степенной с высоким показателем -4 , становится понятным, почему на практике коррекция активности АТIII должна производиться максимально нежно (за счет введения инфузатом гепарина или фраксипарина).

Кровь как взрывчатка Удалось аналитически провести исследование и для некоторых модифицированных моделей системы свертывания крови. Типичная диаграмма состояния представлена на рис. 3. Параметрическая пло-



Science Photo Library/Diomedea

На волокне фильтра представлены слипающиеся эритроциты



Science Photo Library/Diomedea

Эритроциты, запутавшиеся в фибриновой сети



DIOMEDIA/Alamy

Крупный тромб, возникший при тромбозе глубоких вен

кость разбивается двумя кривыми на четыре области. Область I соответствует абсолютной устойчивости жидкого состояния крови (любые возмущения релаксируют). Область II отвечает состояниям, в которых стационарная концентрация тромбина постепенно должна увеличиваться по мере удаления изображающей точки от красной линии. Область III отвечает полностью свернувшейся крови. Самый большой интерес представляет область IV. При значениях параметров системы, принадлежащих данной области, система должна находиться в метастабильном состоянии.

Это значит, что при значениях параметров из области IV жидкое состояние крови устойчиво лишь по отношению к возмущениям, не превышающим по амплитуде определенного порогового уровня (для величины последнего найдено явное выражение). Запороговые возмущения способны вызывать взрывную наработку тромбина.

Именно в пределах физиологической нормы состояния системы свертывания крови должны быть метастабильными. То есть кровь должна быть жидкой, но одновременно готовой к свертыванию, если этого потребуют особые обстоятельства.

Такое заключение незамедлительно ставит кровь не в один ряд с различными по реологии жидкостями, а заставляет смотреть на нее как на субстанцию особого рода^[2], аналогичную по свойствам жидкой взрывчатке: всякое критическое возмущение способно спровоцировать пороговую смену агрегатного состояния. А так как и сама величина порога активации стремится к нулю по мере приближения изображающей точки к красной границе области IV, то класс внешних возмущений, способных спровоцировать тромбообразование, будет расширяться.

Достижение красной границы соответствует абсолютной потере устойчивости регуляции. Аналогич-

ные состояния в теории фазовых переходов лежат на кривых, называемых спинодалями.

С учетом давления Сама мысль, что в крови может иметь место нечто похожее на спинодальный распад, сильно тонизирует. Открытие этого факта, как и построение диаграммы (рис. 3)^[1], дало автору основание задуматься более глубоко над тем, какого рода возмущения способны в принципе подрывать систему свертывания крови.

Обсуждение проблемы с ведущими клиницистами, профессором Зиновием Баркаганом (1925–2006) и академиком Андреем Воробьевым привело к убеждению, что одного кинетического анализа реакционных превращений в системе свертывания крови совершенно недостаточно для понимания причин внезапного внутрисосудистого тромбообразования у человека.

Различные яды, лекарственные средства и химические агенты могут непосредственно влиять на способность крови к свертыванию. Но все клиницисты в один голос говорят, что внезапное падение артериального давления способно вызвать как внутрисосудистое диссеминированное свертывание, так и инсульт.

Это означает, что давление каким-то образом должно быть вовлечено в процессы регуляции агрегатного состояния крови. А поскольку распределение давления по системе кровообращения весьма прихотливое, то следовало начать с тех сосудов, органов и тканей, где риск тромбообразования наибольший.

Шампанское и метель Наибольшее внимание, конечно, стоило уделить склерозированным сосудам, то есть сосудам с бляшками. Физическая причина того, почему бляшки представляются тромбогенноопасными, долгое время была неочевидна. Разговоры о турбулентности кровотока и нарушении эластичности сосудистых стенок

были всего лишь разговорами.

Проблема была сдвинута с мертвой точки благодаря активности двух сотрудников моей лаборатории — Александра Гузевых^[3] и Сергея Шевкопляса^[4].

Выяснилось, что повышенная тромбогенность внутрисосудистых бляшек непосредственно связана с тем, что в их окрестности в кровотоке возникают вторичные течения, своего рода застойные зоны, способные накапливать тромбогенно опасные факторы свертывания крови. Существенно облегчается нуклеация, ведущая к множественному микротромбообразованию, которое внешне напоминает объемное вскипание шампанского или внезапно налетевшую метель, переходящую в буран.

С помощью ультразвуковых исследований аспиранты Светлана Узлова и Константин Гурия установили, что наблюдаемые акустически структуры в крови действительно обуславливаются появлением в крови фибриновых сгустков^[5].

При многих патологиях, например, при мерцательной аритмии, врачам удается наблюдать не только солидные тромбы, но и всевозможные тени и нити в различных отделах системы кровообращения, в том числе в левом желудочке и правом предсердии. В свете полученных результатов эти ранее считавшиеся фантомными явления сегодня следует рассматривать как прогностически значимые, с высокой вероятностью свидетельствующие о развитии прогрессирующего нарушения гемостаза. А поскольку после многих операций на сосудах у врачей есть основания опасаться нежелательных последствий, обусловленных повышенной активностью системы свертывания крови в лежащих ниже по течению отделах кровообращения, то использование ультразвуковых средств для неинвазивного мониторинга опасных районов представляется необходимым. **Н—а**

Литература

[1] Г.Т. Гурия. Макроскопическое структурообразование в динамике крови в свете теории неравновесных структур. МГУ 2002 г., диссертация на соискание степени д.ф.-м.н.

[2] Blut ist ein ganz besonderer Saft [Goethe JW (1906) Faust, Part 1 (trans: Swanwick A). George Routledge & Sons, London, Part I].

[3] А.П. Гузевых. Пороговая гидродинамическая активация внутрисосудистого тромбообразования. 2000, диссертация на соискание степени к.ф.-м.н.

[4] С.С. Шевкопляс. Экспериментальное изучение пространственного тромбообразования в интенсивных потоках in vitro. МФТИ, 2000, магистерская диссертация.

[5] Uzlova S.G., Guria K.G., Guria G.Th. Acoustic determination of early stages of intravascular blood coagulation. // Philosophical Transactions of Royal Society A 2008; 366(1880), p.3649–3661.

Дополнительно

1. Математика и нелинейная механика. Т. 3. Асимптотические методы в теории нелинейных колебаний / Н.Н. Боголюбов, Ю. А. Митропольский. – М.: Наука, 2005.

2. E. Schrödinger. What is Life? The Physical Aspect of the Living Cell – Cambridge: University Press, 1944.

3. Г. Хакен, «Синергетика», М: Мир, 1980.

4. Ю.Л. Климонтович Введение в физику открытых систем. М.: Янус-К, 2002.

5. Guria G.Th., Herrero M.A., Zlobina K.E. A Mathematical model of blood coagulation induced by activation sources. Discrete and Continuous Dynamic Systems // DCDS-A, 2009, V. 25, N. 1, pp. 175–194; Guria G.Th., Herrero M.A., Zlobina K.E. Ultrasound detection of externally induced microthrombi cloud formatio: a theoretical study. J.Eng.Math. V. 66, N 1–3, pp. 293–310.