

УДК 616-003.236+616.366-002-053.2/6

© Н. В. Лагунова, О. Д. Лебедева, 2012.

## ПРИМЕНЕНИЕ ТЕОРИИ ФРАКТАЛЬНОГО РОСТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЖЕЛЧИ У ДЕТЕЙ С ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В ПЕРИОДЕ РЕМИССИИ

**Н. В. Лагунова, О. Д. Лебедева**

*Кафедра педиатрии с курсом детских инфекционных болезней (зав. кафедрой – проф. Н.В. Лагунова), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского», г. Симферополь.*

### FRACTAL GROWTH THEORY AS THERAPY ESTIMATION FOR CHILDREN WITH INFLAMMATED HEPATOBILIAR DISORDERS

N. V. Lagunova, O. D. Lebedyeva

#### SUMMARY

The main positions of fractal growth theory in biological medium and changes of physico-chemical composition of bile in children with inflammatory disorders of hepatobiliar system in remission are presented. An analysis of comparative estimation of fractal size of bile crystals in children with chronic cholecystitis, chronic viral hepatitis B and C in comparison with control group has been performed.

### ЗАСТОСУВАННЯ ТЕОРІЇ ФРАКТАЛЬНОГО РОСТУ ДЛЯ ОЦІНКИ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЖОВЧІ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАПАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В ПЕРІОДІ РЕМІСІЇ

Н. В. Лагунова, О. Д. Лебедева

#### РЕЗЮМЕ

В статті викладені основні положення теорії фрактального росту в біологічних середовищах та зміни фізико-хімічного складу жовчі у дітей із запальними ураженнями гепатобіліарної системи в періоді ремісії. Наведено аналіз порівняльної оцінки фрактальної розмірності кристалів жовчі у дітей з хронічним холециститом, хронічними вірусними гепатитами В і С в порівнянні з групою контролю.

**Ключевые слова:** фрактальный рост, физико-химический состав, воспалительные заболевания, гепатобилиарная система, дети.

Заболевания органов гепатобилиарной зоны привлекают к себе все большее внимание гастроэнтерологов из-за неуклонного роста заболеваемости среди детского и взрослого населения. Интерес к исследованиям по данной теме связан с высокой распространённостью данной патологии как у взрослых, так и у детей, а также наличием различной тактики диагностики и нерациональной малоэффективной терапии. Нарушение физиологических процессов желчеотделения существенно снижает качество жизни больных детей и приводит к патологии не только системы желчеоттока, но и сопутствующих органов.

За последние годы чётко прослеживается тенденция роста и значительного «омоложения» гепатобилиарной патологии. Распространённость заболеваний желчевыводящих путей среди детского населения Украины за последние 5 лет выросла почти в 2 раза и составляет от 26,6 до 45,5 на 1000 детского населения в зависимости от региона. Это связано с улучшением диагностики, настороженностью врачей на эту патологию, возросшим ростом влияния стрессорного фактора в детском возрасте, приводящего к нарушению тонуса структур желчевыделения, в итоге – к нарушению процессов оттока желчи – к холес-

тазу. Значение данной патологии определяется не только медицинскими, но и социальными аспектами, в связи с частотой ее выявляемости в трудоспособном возрасте и высокими показателями временной и стойкой нетрудоспособности, причины которой могут находиться в детском возрасте. Таким образом, эффективность терапии воспалительной патологии желчевыделительной системы имеет не только большое клиническое, но и социальное значение.

Пристальное изучение патологии желчевыделительной системы определяется и сложностью многих вопросов этиологии и патогенеза нарушения нормального оттока желчи в детском возрасте. При воспалительном поражении паренхимы печени нарушение желчной секреции может быть обнаружено не только в гепатоцитах, но и в каналах, протоках или во внутриспечёночных желчных ходах. При этом нарушается работа мембранных транспортных механизмов желчных кислот и других компонентов желчи, изменяя ее литогенные свойства. Еще в 1963 году Массберг высказал гипотезу о том, что повышенное давление в желчевыводящих путях в ряде случаев обуславливает поражение и гибель гепатоцитов с последующей гипертрансаминаземией, усугубляя

течение хронического воспалительного процесса в паренхиме печени [2,4,5].

На современном этапе изучены основные патогенетические механизмы развития нарушения реологии желчи и формирования билиарного сладжа, а также уточнены различные факторы, способствующие его развитию, в первую очередь синтеза литогенной желчи клетками печени. Открытие мицеллярной теории строения желчи и законов транспорта холестерина и желчных кислот дает возможность диагностировать изменение литогенных свойств желчи на доклиническом этапе и связать изменение её физико-химических свойств во временном показателе, и значит, связать качественные изменения свойств желчи с изменением её кинематики и создать систему доклинических диагностических критериев (морфологических и физико-химических) холестатических нарушений в группе детей с воспалительными заболеваниями гепатобилиарной зоны в период ремиссии [1, 6, 7].

Среди кристаллических структур желчи, являющихся объектом нашего изучения, интерес представляют микрокристаллы, возникающие в биологических жидкостях. Так, в процессе ранней диагностики холестатических заболеваний у детей, медиками анализируются микрокристаллы желчи. Ряд заболеваний сопровождается некоторыми нестационарными и квазистационарными явлениями в органах, приводящими к возникновению жидких и твердых кристаллических фаз [1, 11]. В природном разнообразии кристаллов, образовавшихся в биологической среде – желчи, можно обнаружить структуры, похожие на фракталы. Так как для них уже наработаны компьютерные модели формирования, возможно, удастся объяснить особенности роста биологической кристаллической фазы, измерить её и соизмерить её фрактальный размер со степенью выраженности холестатических изменений у детей [3, 8, 9].

Закономерности раннего появления жидкокристаллических фаз и регистрация недопустимых в здоровой желчи твердокристаллических кристаллов объясняет теория фрактального роста. На поверхности растущего кристалла возникает особый слой частиц, которые кристалл адсорбирует из питающей биологической среды. Частицы «ползают» по поверхности кристалла, пока не найдут своего места фиксации на растущих гранях. Наличие адсорбционного слоя вносит в процесс кристаллизации определенные особенности. Благодаря идеально регулярному строению кристалл должен нарастать идеальными плоскими слоями – ритмично, слой за слоем [3, 8, 9, 10, 11].

Процесс роста кристалла в желчи, как и в природе, может приводить к образованию расползающихся разреженных структур, называемых фрактальными. Выход из «пространства хаоса» подсказан природой в виде существования фрактальной теории, что

мы и применяли в наших исследованиях [8, 11].

Среди многих новых идей и подходов центральное место занимает фрактальная структура или фрактал. Что же такое фрактал? При наблюдении определенных объектов с возрастающим увеличением можно видеть, что они проявляют повторяющийся на разных уровнях рисунок. Таким образом, одна и та же структура наблюдается и повторяется в любом масштабе. Фрактальный объект может, например, выглядеть совершенно одинаково независимо от того, наблюдаем ли мы его в метровом, миллиметровом или микронном (одной миллионной доли метра) масштабе. Этим свойством обладают многие природные объекты, что и было показано в результате нашей работы. Инвариантность по отношению к масштабу является свойством фрактальных объектов. Подобно тому, как круглые тела симметричны относительно оси вращения, фракталы симметричны относительно центра растяжения, или изменения масштаба [8, 9].

Методы исследования кристаллов в поляризованном свете успешно применяют не только в минералогии, металлографии, геологии, стекольной промышленности, но с недавних пор и в медицине. В настоящее время поляризационная микроскопия достигла такого уровня, который позволяет проводить не только качественную, но и количественную оценку, позволяет описать регулярные фазы биологических сред, в частности, желчи на самых ранних (доклинической стадии) этапах развития камнеобразования, а также применить параметры изменения фрактального роста регулярных фаз желчи как критерий эффективности лечения патологии желчевыделительной системы и прогнозировать её течение [1, 2, 6, 8, 9, 11]. Поиск путей решения этих вопросов и является предметом нашего исследования.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящая работа основана на результатах биохимических, биофизических и микроскопических методов исследования 47 детей с воспалительной патологией гепатобилиарной зоны в периоде ремиссии. В группу исследуемых детей вошли 15 детей с хроническим холециститом в стадии ремиссии, 17 детей с хроническим вирусным гепатитом В в стадии ремиссии и 15 детей с хроническим вирусным гепатитом С в стадии ремиссии. Группу контроля составили 20 относительно здоровых детей, у которых не были выявлены нарушения функции желчединамики. Все группы детей были сопоставимы по полу и возрасту.

Для оценки состояния обследуемых больных применялись стандартизованные клиническо-лабораторные методы исследования. Для оценки изменения физико-химических свойств желчи нами были применены микроскопические методы исследования в прямом и поляризованном свете, которые определялись целью и задачами работы.

Для исследования литогенных свойств желчи проводилось классическое дуоденальное зондирование с последующим определением биохимических и биофизических параметров пузырной желчи порции В. Для биофизической оценки состояния желчи в работе применялся метод микроскопии в поляризованном свете, который позволяет проводить морфокинетический анализ фазового состава желчи. В качестве диагностических параметров при анализе фазового состава желчи выступают кинематика процессов агрегации во временном показателе и морфология возникающих при этом структур. Микроскопия пузырной желчи у обследованных детей в поляризованном свете проводилась нами через 1 час, 3 часа и 24 часа после приготовления препарата, согласно общепринятым законам кристаллизации. Цифровой морфометр измерял фрактальную размерность кристаллов желчи геометрическим методом по формуле, согласно которой фрактальная размерность границы  $D$  определяется как тангенс угла наклона зависимости квадрата периметра  $L^2$  от площади  $S$ , построенной в двойных логарифмических координатах.

$$D = \frac{\text{const} + \ln L^2}{\ln S}$$

где  $D$  – фрактальная размерность;  $L$  – периметр;  $S$  – площадь.

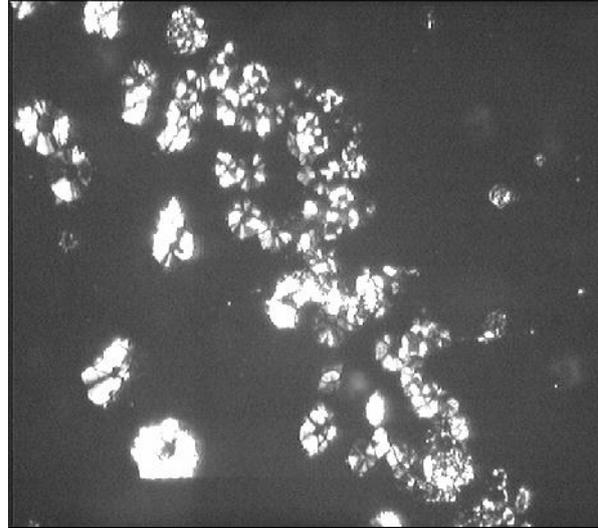
Техническая поддержка исследовательской работы осуществлялась с помощью наблюдательного поляризационного микроскопа «Leitz Ortolux 2 Pol3k». Для сохранения изображения препарата и его последующего анализа применялась цветная камера: CCD камера ПЗС (прибор с зарядовой связью). Захват кадров для записи в компьютер производился с помощью видео-тюнера AVERMEDIA с разрешением 640 : 480 пикселей. Техническая аппаратура и компьютерные программы математической обработки сертифицированы и разрешены к применению на территории Украины.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

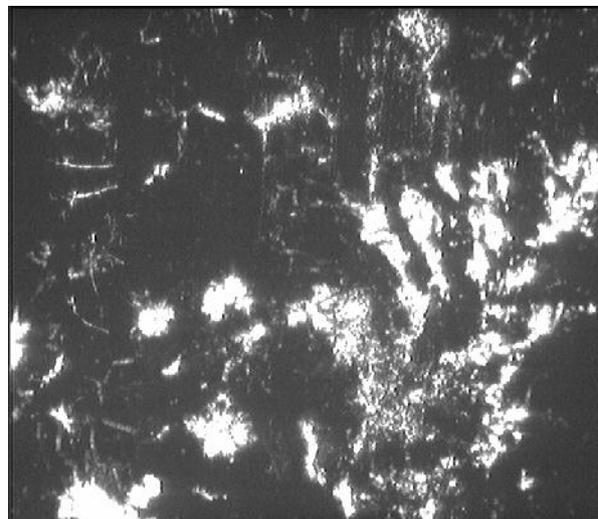
При сравнении биохимических данных желчи у детей с воспалительными поражениями гепатобилиарной области в периоде ремиссии и группы контроля мы установили, что у данных категорий детей отсутствовали нарушения биохимического состава желчи. Оценка микроскопического исследования желчи в поляризованном свете детей с воспалительными поражениями гепатобилиарной системы в периоде ремиссии продемонстрировала нарушения физико-химических характеристик желчной среды, которые расценивались нами как начальные доклинические проявления холелитиаза. Для оценки количественной характеристики фазового состава желчи мы применили теорию фрактального роста кристаллов. В качестве диагностических параметров при анализе фазового состава желчи выступали кинематика

процессов агрегации во временном показателе и морфология возникающих при этом структур.

В результате исследования желчи пузырной порции детей из группы контроля дендритный (нормальный) тип кристаллизации желчи отмечен нами у всех детей (100,0%), причем появление единичных оптически активных жидкокристаллических фаз наблюдалось не ранее трёх часов с момента приготовления препарата.



**Рис. 1.** Микроскопия в поляризованном свете желчи порции В у больного с хроническим холециститом в стадии ремиссии, X70, время экспозиции 1 час.



**Рис. 2.** Микроскопия в поляризованном свете желчи порции В у больного с хроническим холециститом в стадии ремиссии, X70, время экспозиции 3 часа.

При проведении микроскопии желчи в поляризованном свете детей с воспалительными поражениями гепатобилиарной зоны в 100% случаев мы выявили дисклинационный (патологический) тип кристаллизации, причём характерная структурная неоднородность желчи наблюдалась уже в первый час пос-

ле приготовления препарата. Начало роста твёрдокристаллических структур определялось уже через три часа после приготовления препарата, что свидетельствовало о патологической (ускоренной) кинетике процессов агрегации. Через 24 часа в препарате определялся завершённый рост твёрдокристаллической структуры кристалла, что позволяло определить его фрактальную размерность.

Кинематика кристаллообразования и морфология жидко- и твёрдокристаллических фаз у детей с хроническим холециститом в стадии ремиссии представлены на рис. 1, 2.

Как видно на рис. 1, через 1 час экспозиции препарата при микроскопии в поляризованном свете регистрируется неоднородность строения желчи в виде большого количества оптически активных сферолитов.

На рис. 2 представлен пример структурного перехода строения желчи порции В типа «мицеллярный раствор – жидкий кристалл – твердый кристалл»

(дисклинационный тип кристаллизации желчи), характеризующийся началом роста твёрдокристаллических структур.

При сравнительном анализе фазового состава желчи у всех детей с хроническим гепатитом независимо от типа вируса были выявлены аналогичные нарушения кинематики процессов агрегации и морфологии, возникающих при этом регулярных твёрдокристаллических структур, как и в группе детей с хроническим холециститом.

Количество твердых кристаллов, образовавшихся через 24 часа после приготовления препаратов, регистрировалось в меньшем количестве, чем у детей из группы с хроническим холециститом, но твёрдокристаллические фазы отмечались более высокой фрактальной размерностью, что по нашему мнению отражает степень выраженности холестаза.

Данные фрактальной размерности кристаллов желчи обследованных нами больных представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Фрактальная размерность кристаллов желчи у детей воспалительными заболеваниями гепатобилиарной зоны в стадии ремиссии ( $M \pm m$ )**

Группы детей	Количество обработанных фракталов	$D_{min}$	$D_{max}$	$D_{сред}$
Хронический холецистит, n = 15	117,87 ± 2,99 P>0,05	1,12 ± 0,08 P<0,05	1,33 ± 0,08 P<0,05	1,22 ± 0,07 P<0,05
Хронический гепатит В и С, n = 32	11,25 ± 0,46 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	1,15 ± 0,03 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	1,31 ± 0,02 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05	1,23 ± 0,02 P<0,05 P <sub>1</sub> >0,05
Контроль, n = 20	120,70 ± 3,80	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01	0,02 ± 0,01

Примечание: P – достоверность различия с аналогичными показателями группы контроля; P<sub>1</sub> – достоверность различия с группой с хроническим холециститом.

### ВЫВОДЫ

Учитывая результаты проведенного сравнительного комплексного исследования физико-химических свойств пузырьной порции желчи у детей с воспалительными заболеваниями гепатобилиарной системы, мы пришли к заключению, применяя законы фрактального роста, что у данных категорий больных при отсутствии клинических симптомов холестаза и нормальных показателей биохимии желчи, при проведении поляризационной микроскопии с определением фрактальной размерности кристаллов желчи, наблюдаются ранние признаки холестатических нарушений, которые проявляются в следующем:

1) у детей с воспалительной патологией гепатобилиарной системы регистрируется патологический (дисклинационный) тип кристаллизации и отмечается временной сдвиг процессов агрегации на ранний период развития регулярных фаз биологической среды;

2) у детей с хроническим вирусным гепатитом независимо от вируса количество твердых кристаллов, образовавшихся через 24 часа после приготовления препаратов, регистрировалось в меньшем количестве, чем у детей из группы с хроническим холециститом, но твёрдокристаллические фазы отмечались более высокой фрактальной размерностью, что по нашему мнению отражает степень выраженности холестаза;

3) проведенная оценка количественной характеристики регулярных фаз желчи с применением законов фрактального роста кристаллов позволила сделать вывод, что фрактальная размерность кристаллических структур, возникших через 24 часа после экспозиции препарата, достоверно выше в группе детей с воспалительными заболеваниями в периоде ремиссии в сравнении с группой контроля (P<0,05).

## ЛИТЕРАТУРА

1. А. с. 1209168 Украина, МКИ, Поляризиционное оптическое исследование фазового состава желчи / Е. В. Кононенко, Е. В. Залецкий, В. М. Лисиенко, Р. И. Минц. – № 1054; Бюл. № 52.
2. Белоусов Ю. В. Жовчокам'яна хвороба / Ю. В. Белоусов, В. І. Малковський // Медицина дитинства / под. ред. П. С. Мощича. – К.: Здоров'я, 1994. – С. 517-528.
3. Волошин А. В. Об эстетике фракталов и фрактальности искусства / Волошин А. В. // Синергическая парадигма. Линейное мышление в науке и искусстве. – М.: Прогресс-Традиция, 2002. – С. 213-246.
4. Грызунов В. В. Возможности применения теории надежности и фрактального анализа в медицинском прогнозировании / В. В. Грызунов // Клиническая медицина и патофизиология. – 1996. – № 1. – С. 61-64.
5. Дяків В. О. Мікроструктурна будова жовчевих камінців та роль фрактальної кристалізації у їх формуванні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. геол. наук: спец. 04.00.20 «Мінералогія, кристалографія» / В. О. Дяків. – Львів, 1999. – 23 с.
6. Електронна мікроскопія холестазу при жовчокам'яній хворобі, ускладненій холедохолітазом / М. П. Павловський, М. П. Попик, Т. І. Шахова, В. І. Ковалишин // Практична медицина. – 2003. – Т. 9, № 1. – С. 43-48.
7. Исследование кристаллических структур желчи в диагностике состава желчных камней и прогнозировании возможности их растворения / П. М. Постолов, А. В. Быхов, С. Г. Мишин [и др.] // Врач. – 2001. – № 3. – С. 53-55.
8. Костенко А. П. Физико-химические свойства желчи при заболеваниях желчевыводящих путей / А. П. Костенко // Врачебное дело. – 1990. – № 11. – С. 89.
9. Мейланов Р. П. Концепции фрактала в естествознании: докл. на заседании През. Дагест. науч. центра РАН. – Махачкала: Институт проблем геометрии, 2002.
10. Тихоплав В. Ю. Гармония Хаоса, или Фрактальная реальность / В. Ю. Тихоплав, Т. С. Тихоплав. – СПб.: ИД «Весь», 2003.
11. Урицкий В. М. Фрактальные структуры и процессы в биологии: (обзор) // Биомедицинская информатика и эниология. – 1995. – № 4 – С. 84-129.