

УДК 549.6.04

**Я.В.Ганіткевич<sup>1</sup>, В.О.Дяків, О.Л.Яновицька**

*Львів. Державний медичний університет ім. Данила Галицького<sup>1</sup>,  
Державний університет ім. Івана Франка*

### **ФРАКТАЛЬНА ПРИРОДА ТА МЕХАНІЗМ САМОРИЙНАЦІЇ ЖОВЧЕВИХ КАМІНЦІВ В ОНТОГЕНЕЗІ РЕГЕНЕРОВАНИХ КОНКРЕМЕНТІВ**

**Стан проблеми.** В останні роки у зв'язку з широким застосуванням при лікуванні жовчнокам'яної хвороби методів ударнохвильової літотрипсії актуальною стала розробка ефективних способів фрагментації жовчевих камінців (ЖК) [6, 7, 11, 14]. Досі залишаються не з'ясованими умови, за яких відбувається роздрібнення камінця [10]. За результатами досліджень руйнації модельних камінців [8] встановлена лише пряма кореляція порогової енергії роздрібнення з їхніми розмірами: при однаковій силі удару ймовірність руйнації конкрементів діаметром 30 мм у два рази менша, ніж камінця розміром 20 мм. Проте відмінності в мікроструктурі та речовинному складі конкрементів не дозволяють однозначно застосовувати фізичні закони для ефективного керування хвилею літотриптера. Згідно даних [10], жодна з радіологічних, сонографічних чи фізико-хімічних характеристик не вказала на чітку кореляцію з ймовірністю подрібнення камінця.

У роботі [11] наведені результати, які вказують на те, що роль порожнин у процесах літотриптичної фрагментації ЖК досі залишається не з'ясованою. Методом високошвидкісного сканування процесів руйнації ЖК (10000 кадрів/с) встановлено, що найімовірнішим місцем дії ударної хвилі є тріщини в мікроструктурі конкрементів. Тоді рідина (жовч) займає ці тріщини. Але наступні хвилі в межах цих тріщин утворюють порожнини, які розфокусовують силу удару. Це пояснюється тим, що жовч (особливо літогенна) є високов'язкою рідиною і не встигає протягом короткого інтервалу часу між ударами хвиль заповнити простір порожнини. Через це є меншою ефективність літотрипсії жовчевих камінців, у порівнянні з ударнохвильовою руйнацією ниркових чи сечових: сеча є значно менш в'язкою біорідиною.

Принципово новим підходом до вирішення цієї проблеми є висунута нами гіпотеза фрактального механізму формування жовчевих камінців [4]. За даними [1], для міцелярних літогенних біорідин, до яких належить жовч, притаманний фрактальний тип кристалізації, що описується теорією фракталів Мандельброта [9]. Фрактальна кристалізація холестерину є первинним пусковим механізмом каменеутворення, який призводить до формування тримірних холестеринових дендритів. В подальшому дендрити розкристалізовувались у сфероліт-дендритові агрегати або камінці ІІІ типу [2]. Ріст жовчевого камінця за таким механізмом контролюється рівнем пересичення жовчі неміцелярним холестерином і критичним розміром камінця: камінець росте до тих пір, доки кількість неміцелярного холестерину не порушує суцільності кристалізаційного дворику. Звідси випливає, що для того, щоб камінець продовжував свій ріст за фрактальним механізмом, необхідне пропорційне до його розмірів зростання рівня пересичення жовчі холестерином. Коли ж ця умова не виконується і великий за розмірами камінець припиняє свій ріст, то в

умовах латентного (прихованого) пересичення найбільш імовірним є зародження нового центру фрактальної агрегації (нового камінця).

При кількарразовому повторенні такого алгоритму зародження та росту камінців у гепатобіліарній системі людини можуть формуватися численні асоціації ЖК [3, 13]. Загалом холестеринові жовчеві камінці представляють собою метастабільні квазікристалічні утворення, мікроструктура й морфологія яких еволюціонує та змінюється. Внаслідок нерівноважності внутрішньої будови ЖК при ізоляції від зовнішнього середовища у камінці відбувається перекристалізація первинної сфероліт-дендритної структури [5]. Формуються порожнини перекристалізації, що наслідують певні первинні елементи будови. Ці порожнини ніколи не зустрічаються у вигляді кулі чи іншої ізометричної фігури, які б наслідували, скажімо, морфологію камінця. Водночас їх радіальна орієнтація та зіркоподібна морфологія вказують на формування шляхом наслідування найбільш вразливих напрямків у ЖК, що були “закладені” у первинний період їх формування.

Деяко по-іншому поводять себе порожнини, які виникають природним шляхом у гепатобіліарній системі людини. Внаслідок перекристалізації вершини зіркоподібних порожнин можуть досягти поверхні камінця. У цей момент цілком можливо прогнозувати самовільну руйнацію ЖК. Саме цей випадок є предметом розгляду в даній роботі.

**Методика досліджень.** Видалені при холецистектомії ЖК від хворого Д. описані як одна парастерична асоціація. Визначалась загальна кількість камінців, маса, об'єм, максимальний, мінімальний та середній розмір кожного конкремента. Далі ЖК підлягали загальному біомінералогічному та морфологічному опису: колір, форма, тип поверхні, кількість граней, інші морфологічні характеристики. Морфологія ЖК та холестеринових агрегатів вивчалася візуально. Макроскопічно визначали текстурні характеристики ЖК: кількість прошарків, напрямків росту, порожнин. Методами оптичної мікроскопії вивчалися тонкі особливості мікроструктури кристалічних агрегатів. Для цього ЖК розколювали у напрямку максимального діаметра. Речовинний склад кожної з виділених ділянок діагностований рентгенодифракційним методом.

Досліджувана вибірка складалася з 40 індивідів різної розмірності. За лінійними розмірами ( $L$ ), масою ( $M$ ) та об'ємом ( $V$ ) камінці поділені на чотири групи:

- 1) дрібні ( $L$  – до 1 см;  $M$  – до 500 мг;  $V$  – до 500 мм<sup>3</sup>);
- 2) середні ( $L$  – 1-1,5 см;  $M$  – 0,5-1,5 г;  $V$  – 0,5-1,5 см<sup>3</sup>);
- 3) великі ( $L$  – 1,5-2 см;  $M$  – 1,5-4,5 г;  $V$  – 1,5-4,5 см<sup>3</sup>);
- 4) дуже великі ( $L$  – понад 2 см;  $M$  – понад 4,5 г;  $V$  – понад 4,5 см<sup>3</sup>).

До 1-ї групи віднесений 21 камінець розміром від 2 до 8 мм, до 2-ї групи – 14 конкрементів розміром менше 1,5 см, до 3-ї – 3 камінці від 1,5 до 2 см, до 4-ї – 2 камінці розміром 2 і 2,5 см.

**Морфологічна та мікроструктурна характеристика жовчевих камінців.**

Зовні усі камінці вкриті кіркою червонувато-коричневого кольору з матовим блиском. За виключенням одного камінця розміром 2 см зі слабзорозвиненими фасетками, всі індивіди асиметричні, гострокутні, форма їх нагадує псевдотетраедр. Грані таких псевдотетраедрів часто не рівні, а ввігнуті до середини, в центрі є чорна смоляно-блискуча западина з мікросхідчастою поверхнею, що являє собою проступання підкіркового прошарку.

Після численних зламів зразків можна бачити їхню внутрішню зональну будову. Максимальну кількість зон мають камінці 3-ї та 4-ї груп розмірності. Вже на перший погляд можна було виділити щонайменше 6 концентричних зон, кожна з яких мала свої структурні особливості.

На рис.1 зображено онтогенез регенованого камінця, що має всі 6 виділених ділянок.

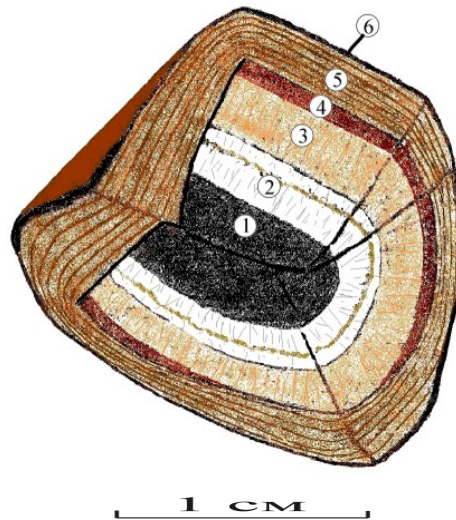


Рис.1. Онтогенез регенованого уламка первинного жовчевого камінця з виділеними ділянками

В центрі виділяється **ділянка 1** потужністю 2 мм, представлена дрібнозернистими зростками білірубінату кальцію та ангідриду холестерину, видовжена, клиноподібна за формою, забарвлена від темно-бурого до чорного кольору з бурим відтінком та пористою структурою. По периферії ця ділянка інкрустується слабоццементованим чисто білірубінат-кальцієвим прошарком, який майже викришується при розколюванні камінця. Цей прошарок чіткою границею відмежовує ділянку 1 від наступного шару білого кольору. На рентгенограмі наявний кальциєвий дифракційний максимум (0,303 нм).

Потужність **ділянки 2** також біля 2 мм. Для неї характерна чітка радіально-промениста орієнтація агрегату, а білі з перламутровим відблиском лусочки ангідриду холестерину утворюють складну структуру своєрідних “ялинок”, що радіально розходяться в межах усього простору ділянки на відстані 1,3 мм від її “підшови”. “Покрівлею” виділеної ділянки є смужка шириною біля 0,2 мм з темно-

бурим забарвленням цих же холестеринових лусочок, пігментованих білірубінатом кальцію, структура яких в межах смужки не змінена.

Найбільш потужна **ділянка 3** – від 2,1 до 3 мм. Її колір коричневий. З попередньою ділянкою вона має чітку межу. В будові її відзначається радіально-промениста слабовиражена ребристість і концентрична зональність чи смугастість (чергування ясно-коричневих і чорних мікросмужок). Ці мікросмужки витримані в кольорі, неперервні, потужність кожної менше 0,1 мм.

Границя між 3-ю та **4-ю ділянками** не дуже чітко проявлена, однак може бути проведена за більш насиченим коричнево-бурим відтінком (чи зростанням вмісту білірубінату кальцію). Потужність 4-ї ділянки біля 0,7 мм, однак вона не витримана і в напрямку вершин та ребер камінця виклинюється. Мікроструктура кристалів холестерину характеризується радіально-променистою орієнтацією. В “покрівлі” прошарку забарвлення стає найбільш насиченим темно-коричневим.

Усі перелічені чотири зони мають у межах камінця лише три напрямки, по яких спостерігається їх концентрично-зональне поширення. В одному напрямку є чітка поверхня, що проходить перпендикулярно до зон і різко їх відрізає. Це поверхня незгідного нашарування.

Границя між 4-ю та **5-ю ділянками** найбільш чітка та контрастна: на темно-коричневу поверхню у трьох вищезгаданих напрямках згідно нарастають субпаралельні строкаті ясно-коричневі мікропрошарки з чітко вираженою концентричною зональністю, яка витримана і неперервна. У четвертому (торцовому) напрямку прошарки 5-ї ділянки нарастають перпендикулярно до виходів чотирьох попередніх ділянок. Її потужність досить помітно коливається від 2 до 4 мм. На вершинних і реберних “згинах” спостерігається збільшення потужності мікрозон від 0,1 до 0,2 мм.



Рис.2. Онтогенез первинного жовчевого камінця, який не зазнав саморуїнації у гепато-біліарній системі

**6-та ділянка** найменш потужна (до 0,2 мм), білірубінат-кальцієва, густо-коричневого забарвлення, зі смоляним блиском, досить однорідна в розрізі, згідно наростає на попередню. Характеризується чітко проявленою шкаралупчастістю: при найменшому фізичному впливі (подряпині, ударі) прошарки відокремлюються від камінця.

Аналогічні виділені ділянки прослідковуються в онтогенезі всіх камінців з ознаками огранення: всі вони мають фрагменти 1, 2 і 3-ої або 2-ї й 3-ї ділянок, які обросли шарами 5-ої й 6-ої ділянок. З вищеописаного можна зробити висновок про 2 стадії розвитку цих камінців. Характер співвідношення внутрішніх чотирьох і двох зовнішніх ділянок свідчить про те, що ці камінці являють собою регенеровані уламки раніше зруйнованого в гепатобіліарній системі людини камінця.

Для ізометричного камінця також прослідковуються всі вищеописані ділянки, хоча характер взаємовідношень між ними дещо відмінний (див. рис. 2).

Центральна, **1-а ділянка**, дещо потужніша – до 3-3,5 мм, менш інтенсивно забарвлена. Дрібнозернисті зростки ангідриту холестерину наскрізь кородовані хрестоподібною порожниною в ядерній частині. Промені цієї порожнини “вклинюються” й у **2-у ділянку**, проте далі не поширюються. Найглибший такий пустотний промінь сягнув на відстань до 2,6 мм від центру (загальний діаметр камінця 2 см). **3-я й 4-а ділянки** за морфоструктурними характеристиками принципово не відрізняються від описаних аналогічних утворень регенерованих уламків. Проте **4-а й 5-а ділянки** не формують незгідного наростання в жодному з напрямків. **6-а ділянка** повністю подібна до описаної в онтогенезі регенерованих уламків. Загалом цей камінець можна охарактеризувати як сфероліт-дендритний із витриманою в усіх напрямках зональністю. На основі останніх фактів його можна вважати *первинним*.

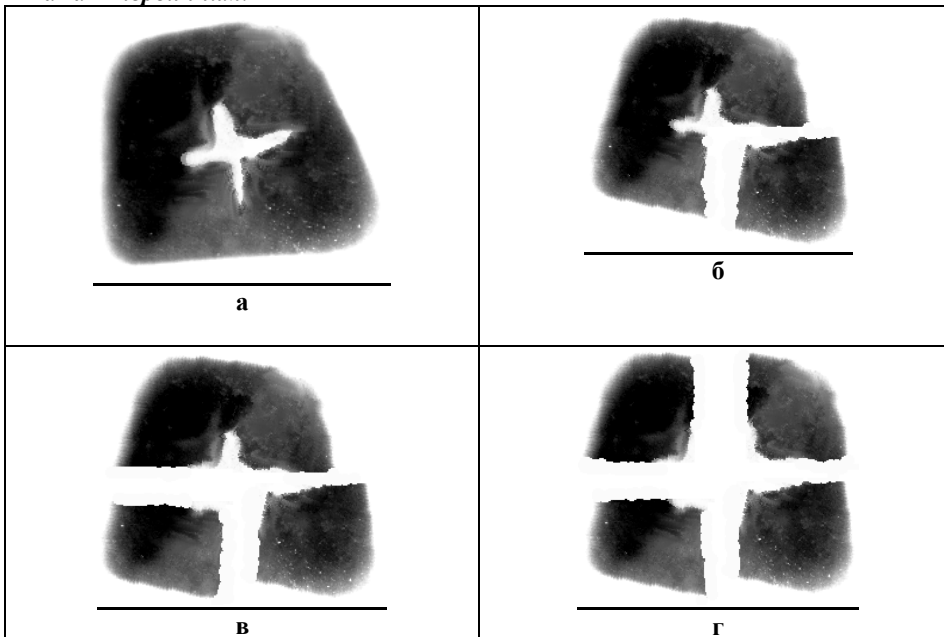


Рис.3. Стадії саморуйнації жовчевого камінця з порожниною

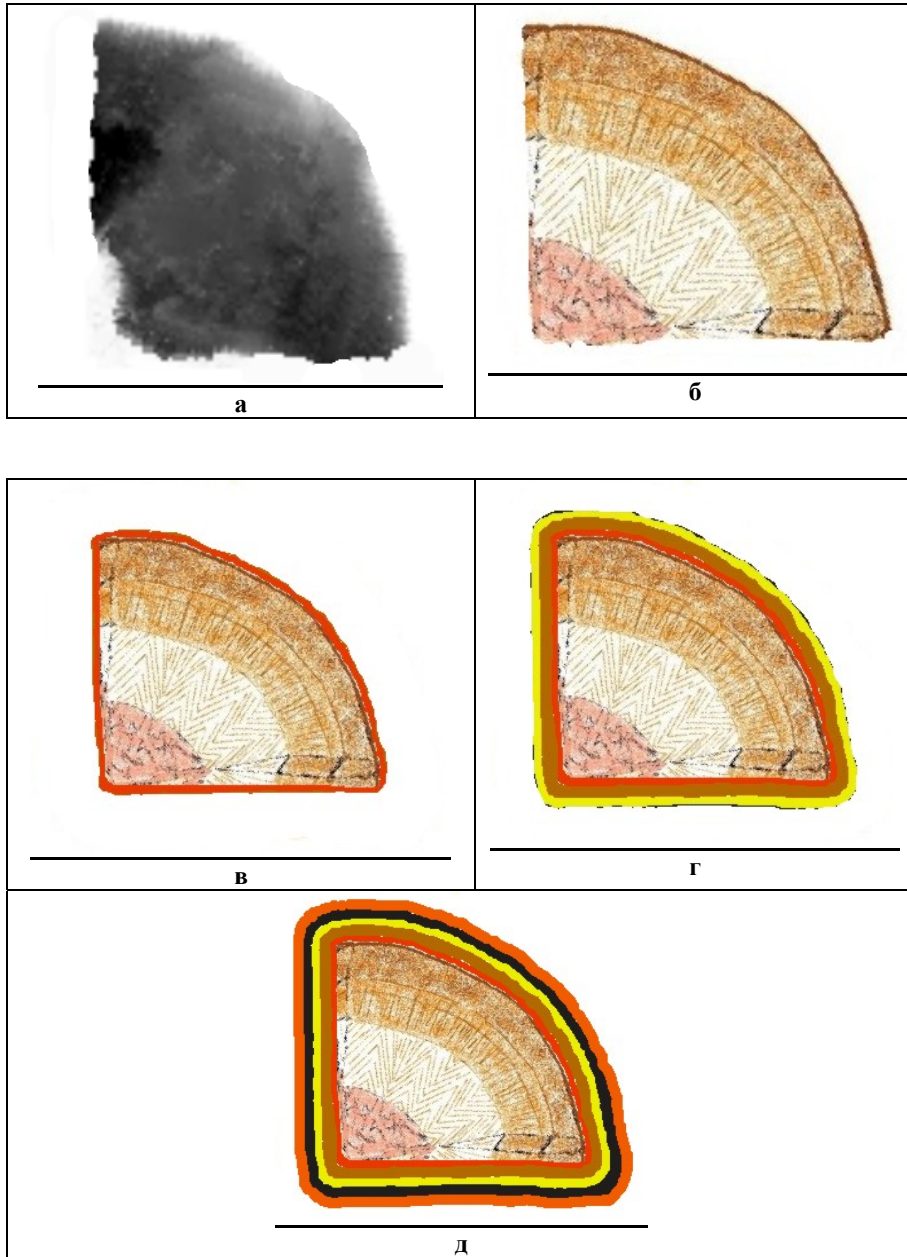


Рис.4. Стадії регенерації уламка жовчевого камінця

**Механізм саморуйнації жовчевих камінців та регенерації уламків.** Проведені дослідження онтогенезу первинних жовчевих камінців та їх регенованих уламків дозволяють нам запропонувати наступний механізм саморуйнації конкрементів.

- 1) Перекристалізація сфероліт-дендритної мікроструктури фасеткових ЖК призводить до формування порожнин (септаріїв), які на рентгенотопограмах мають вигляд зірочок. Для променів зірочок по відношенню до поверхні фасеток притаманна субперпендикулярна орієнтація (рис. 3,а).
- 2) У тих просторових напрямках ЖК, де промені зірочок найбільш розвинені – близькі до поверхні конкремента, відбувається самовільна фрагментація та вивільнення уламка (рис. 3,б).
- 3) Надламаний конкремент продовжує руйнуватися внаслідок механічного впливу оточуючих камінців та продовження перекристалізації по раніше закладених напрямках променів зірочок (рис. 3,в та 3,г). Поверхня зламів є нерегулярною.
- 4) Внаслідок міжкамінцевих взаємодій та адгезії компонентів жовчі нерегулярна поверхня уламків стає дзеркально гладкою.
- 5) В умовах недосичення жовчі холестерином відбувається подальший літоліз уламків конкрементів аж до їх повного зникнення. Коли ж жовч літогенна, то відбувається регенерація зруйнованих уламків (рис. 4,а-д).

**Висновки.** Нам вдалося виявити в описаній асоціації жовчевих камінців цікавий випадок, що вказує на механізм їх саморуйнування та підтверджує висловлену нами раніше гіпотезу фрактального механізму розвитку конкрементів. Внаслідок перекристалізації сфероліт-дендритних холестеринових агрегатів формуються зіркоподібні септарії з радіальною орієнтацією. Коли ці септарії досягають поверхні, відбувається *саморуйнація первинного жовчевого камінця*. У жовчному міхурі з'являється асоціація уламків, які в умовах літогенної жовчі регенерують свій ріст та набувають здебільшого псевдотетраедричного габітусу з загостреними вершинами та ребрами.

- 
1. Ведмеденко Е.Ю., Кувичка І.Н., Курик М.В. Взаимосвязь мицеллярности биожидкостей и их фрактальной кристаллизации // Письма в ЖТФ. 1992. **18**, № 5. С. 67-69.
  2. Ганіткевич Я.В. Типи жовчевих холестеринових конкрементів та деякі закономірності їх формування // Лікар. збірн. Нов. сер. Львів, 1996. Т.3. С. 32-38.
  3. Ганіткевич Я.В., Дяків В.О., Матковський О.І. Біомінералогічна модель міжкамінцевих (міжфрактальних) взаємодій у багаточисельних асоціаціях жовчевих камінців // Вісник Львів. ун-ту. Серія геол. 1999. Вип. 13. С. 106-115.
  4. Дяків В.А., Ганіткевич Я.В. Фрактальный механизм роста желчных камней // Новые направления в гепатологии : Тез. докл. Фальк-симпозиума № 92. С-Пб., 1996. Т.2. С.138.
  5. Дяків В.О. Рентгенотопографічне вивчення орієнтацій порожнин у мікроструктурній будові фасеткових жовчевих камінців // Вісник Львів. ун-ту. Серія геол. 1999. Вип. 13. С. 121-125.

6. *Arends T.W., Nemcek A.A., Rege R.V., Nahrwold D.L.* The effect of volume and number on fragmentation of gallstones by lithotripsy // *J. Surg. Res.* 1990. **48**, № 4. P. 279-283.
7. *Choudhuri G., Agarwal D.K., Phadke R.V. et al.* Brittleness of gallstones to lithotripsy: effect of physicochemical and ultrastructural characteristics // *Eur. J. Clin. Invest.* 1994. **24**, № 1. P. 22-27.
8. *Lobentzner H., Neubrand M., Hermeking H., Sauerbruch T.* In vitro study to elucidate the physical laws concerning the fragmentation of both solitary and multiple artificial stones // *Clin. Invest.* 1993. **71**, № 11. P. 882-887.
9. *Mandelbrot B.B.* Fractal geometry of nature. San Francisco, 1982.
10. *Neubrand M., Greinwald I., Lobentzner H. et al.* Physical laws of cholesterol gallstone fragmentation // *Eur. J. Clin. Invest.* 1997. **27**, № 3. P. 234-241.
11. *Sass W., Dreyer H.P., Kettermann S., Seifert J.* The role of cavitation activity in fragmentation processes by lithotripters // *J. Stone. Dis.* 1992. **4**, № 3. P. 193-207.
12. *Takeda K.* Disintegration effects of sodium hexametaphosphate on the structure of human gallstones with special reference to soft x-ray finding // *Fukuoka Acta Med.* 1970. V.40. P. 404-426.
13. *Wolpers C., Hofmann A.F.* Solitary versus multiple cholesterol gallbladder stones. Mechanisms of formation and growth // *Clin. Investig.* 1993. **71**, № 6. P. 423-434.
14. *Zeman R.K., Davros W.J., Goldberg J.A. et al.* Gallstone lithotripsy: results when number of stones is excluded as a criterion for treatment // *Am. J. Roentgenol.* 1991. **157**, № 4. P. 747-752.

**Ya.V.Hanitkevych, V.O.Dyakiv, O.L.Yanovytska**

**FRACTAL NATURE AND SELF-DISINTEGRATION MECHANISM  
OF GALLSTONES IN ONTOGENESIS OF REGENERATED CONCREMENTS**

In paper describes a case of spontaneous destruction and regeneration of gallstones debris. Based on described before fractal growing of stones theory way of self-destruction of stones is offered.

*Стаття надійшла до редколегії 04.04.1999*