

<https://doi.org/10.25512/DIR.2020.14.4.01>

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ГЕПАТОБИЛИСЦИНТИГРАФИИ

*А. В. Матвеев – [ORCID: 0000-0002-6082-8067]

к. ф. н., доцент

*Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского
644077 Российская Федерация, г. Омск, пр. Мира, 55А***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:**

- гепатобилиарная система
- динамическая сцинтиграфия
- фармакокинетическое моделирование
- радиофармпрепарат

АННОТАЦИЯ:

Цель: разработать фармакокинетическую модель и осуществить моделирование кинетики радиофармпрепаратов в организме человека при функциональном исследовании гепатобилиарной системы с помощью метода динамической сцинтиграфии.

Материалы и методы: в работе использованы метод камерного моделирования фармакокинетики лекарственных препаратов (фармакокинетическое моделирование) и результаты динамической сцинтиграфии гепатобилиарной системы пациента с холедохолитиазом до и после выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии для идентификации модельных параметров.

Результаты: предложены различные способы идентификации параметров модели на основе количественных данных гепатобилисцинтиграфии. Приведены и проанализированы результаты фармакокинетического моделирования для динамической сцинтиграфии гепатобилиарной системы в случаях не визуализирующегося желчного пузыря (четырёхкамерная модель) и визуализирующегося желчного пузыря со стимуляцией его опорожнения (пятикамерная модель).

Заключение: представленные в статье результаты фармакокинетического моделирования (рассчитанные количественные параметры и кривые «Активность-время») хорошо согласуются с клиническими данными динамической сцинтиграфии гепатобилиарной системы в норме и при патологии. Из сравнительного анализа модельных кривых «Активность-время» для разных зон интереса обосновано время стимуляции опорожнения желчного пузыря, которое в норме должно составлять 35-40 мин. от начала исследования.

Для цитирования. Матвеев А. В. «ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИНАМИЧЕСКОЙ ГЕПАТОБИЛИСЦИНТИГРАФИИ». Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ, 2020; 14(4):9–17

PHARMACOKINETIC MODELING IN DYNAMIC HEPATOBILISCIPTIGRAPHY

*Matveev A.V. – [ORCID: 0000-0002-6082-8067]

PhD

*Dostoevsky Omsk State University
55A, Mira ave. Omsk, Russian Federation, 644077***KEY-WORDS:**

- hepatobiliary system
- dynamic scintigraphy
- pharmacokinetic modeling
- radiopharmaceutical

ABSTRACT:

Aim: was to develop a pharmacokinetic model and simulate the kinetics of radiopharmaceuticals in the human body for the functional study of the hepatobiliary system using the dynamic scintigraphy method.

Materials and methods: the paper uses the method of compartmental modeling of drug pharmacokinetics (pharmacokinetic modeling) and results of dynamic scintigraphy of the hepatobiliary system of a patient with choledocholithiasis before and after endoscopic papillosphincterotomy to identify model parameters.

Results: various methods of model parameters identification based on quantitative data of hepatobilsintigraphy are proposed. Results of pharmacokinetic modeling for dynamic scintigraphy of the hepatobiliary system in cases of non-visualizing gallbladder (four-compartment model) and visualizing gallbladder with stimulation of its emptying (five-compartment model) are presented and analyzed.

Conclusion: results of pharmacokinetic modeling presented in the article (calculated quantitative parameters and time activity curves) are in good agreement with the clinical data of dynamic scintigraphy of the hepatobiliary system in normal and pathological conditions. From the comparative analysis of model time activity curves for different zones of interest, the time of stimulation of gallbladder emptying is justified, which normally should be 35-40 min from the beginning of the study.

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to) Матвеев Александр Викторович (Matveev Alexander V.) e-mail: matav@mail.ru

Введение

Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы (ДСГС, гепатобилисцинтиграфия, гепатохолесцинтиграфия) представляет собой комплексное исследование, включающее оценку функционального состояния печени, проходимости желчных путей, концентрационной и двигательной функции желчного пузыря [1,2]. Эта система успешно исследуется с помощью производных иминодиуксусной кислоты, меченных радионуклидом ^{99m}Tc (рис. 1).

В практической медицине нашли применение три радиофармпрепарата (РФП) с наиболее оптимальными фармакокинетическими характеристиками: ^{99m}Tc-БРОМЕЗИДА или [2,4,6-триметил-3-бром-фенил-карбамоилметил] иминодиуксусная кислота («Диамед», Россия), ^{99m}Tc-ДИДА или N[2,6-диэтил-фенил-карбамоилметил] иминодиуксусная кислота (SOLCO, Швейцария), ^{99m}Tc-ТИДА или [2,4,5-триметил-фенил-карбамоилметил] иминодиуксусная кислота («Hoechst», Германия) [1]. РФП вводится внутривенно (A₀=1,7-2 МБк/кг), связывается с альбумином в крови, поглощается печенью и выделяется в желчь без изменения своей химической структуры, после чего накапливается в желчном пузыре и выделяется в тонкий кишечник [3,4].

Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы выполняется на эмиссионном томографе или гамма-камере. Запись производят в режиме 1 кадр/мин. в течение 90 минут.

Для стимуляции желчеоттока и опорожнения желчного пузыря пациенту во время исследования внутривенно вводят холецистокинин или дают желчегонный завтрак. Относительно времени стимуляции существуют две точки зрения [1]. Согласно одной из них, стимуляция должна осуществляться на 60-й мин., согласно другой – на 30-й минуте исследования.

Оценка функции гепатобилиарной системы проводится по стандартным показателям, определяемым по кривым «Активность-время» с зон интереса, вклю-

чающих сердце, печень, желчный пузырь (при его наличии), холедох и верхний отдел тонкого кишечника [1]. Некоторые из этих кривых приведены на рисунке 2. Из многих количественных параметров ДСГС наиболее информативными являются период полувыведения РФП из крови, время максимального накопления и период полувыведения РФП из печени, время максимального накопления и период полувыведения РФП из холедоха и другие. Огромное значение для оценки этих параметров имеет фармакокинетическое моделирование, которое должно учитывать, по возможности, все основные особенности процедуры исследования: свойства используемого РФП, зоны интереса, наличие или отсутствие желчного пузыря, время стимуляции и т.д.

Так как РФП являются лекарственными препаратами, то для описания их кинетики могут применяться все методы моделирования, используемые в фармакологии [5]. Однако они имеют много специфических свойств: наличие в составе радионуклида с малым периодом полураспада, отсутствие фармакодинамических свойств, ускоренное выведение из крови, отсутствие связи с белками крови, тропность к конкретному органу или ткани, введение в очень малых дозах (измеряются активностью) и т.д. В связи с этим в практике ядерной медицины хорошо зарекомендовали себя простые камерные модели, которые описывают кинетику РФП системой линейных однородных дифференциальных уравнений первого порядка с постоянными коэффициентами – транспортными константами, не зависящими от времени [6].

С помощью простых камерных моделей можно анализировать кинетику РФП при обследовании функционального состояния различных органов и систем. Результатом обработки является идентификация транспортных констант аналитически или при помощи численных методов [7]. При использовании линейного камерного анализа предполагается, что транспорт РФП осуществляется только посредством биохими-

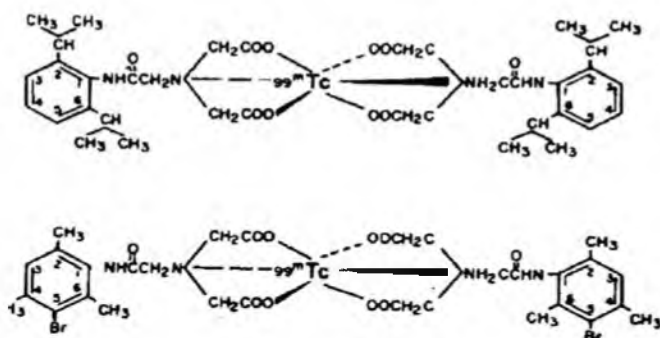


Рис. 1. Структурные формулы дизофенина (верхняя) и меврофенина (нижняя), меченных радионуклидом ^{99m}Tc [1].

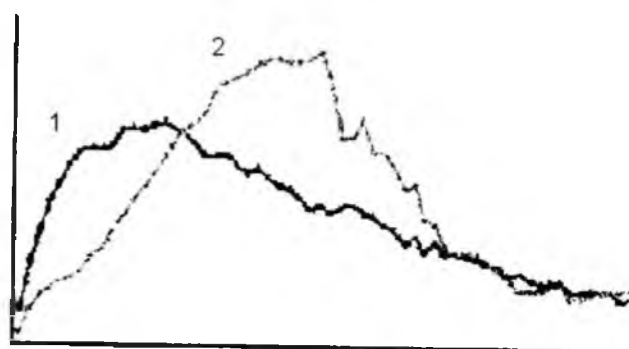


Рис. 2. Кривые «Активность-время» с области печени (1) и желчного пузыря (2) [1].

ческих реакций первого порядка, когда скорость изменения количества РФП прямо пропорциональна его количеству в камере-источнике, и перемешивание РФП происходит мгновенно (простая фармакокинетика). Это дает возможность проследить изменения скинтиграфических изображений во времени для оценки функций гепатобилиарной системы, а также рассчитать соответствующие количественные показатели, характеризующие разные функции исследуемых органов и тканей этой системы. Однако сложность применения такого моделирования на практике заключается в двух аспектах [8]. С одной стороны – в чрезмерном упрощении анатомо-физиологических особенностей организма при разбиении его на камеры, что может приводить к потере или искажению значимой для диагностики информации. С другой стороны – в излишнем учете всех возможных взаимосвязей функционирования органов и систем, что, наоборот, приведет к появлению избыточного количества абсолютно бесполезных для клинической интерпретации математических данных либо модель становится вообще неразрешимой.

Целью нашей работы стало создание математической модели кинетики гепатотропных РФП в организме человека при функциональном исследовании гепатобилиарной системы в норме и патологии с помощью метода динамической скинтиграфии.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

- 1) разработать модель кинетики РФП с камерами, соответствующими 5-ти основным зонам интереса при гепатобилисцинтиграфии;
- 2) идентифицировать модельные параметры межкамерных коммуникаций (транспортные константы) на основе количественных данных ДСГС;
- 3) осуществить фармакокинетическое моделирование на основе разработанной модели в среде программирования Microsoft Visual C++.

Данная модель должна удовлетворять требованиям, сформулированным выше, и адекватно описывать фармакокинетику РФП в случаях невизуализирующегося желчного пузыря и визуализирующегося желчного пузыря со стимуляцией его опорожнения.

Фармакокинетическая модель и особенности моделирования

Для описания кинетики РФП с учетом выделения зон интереса при проведении ДСГС мы разработали пятикамерную модель (рис. 3).

Данная модель включает в себя камеру плазмы крови (Haema), камеру печени (Jecur), камеру желчного пузыря (Vesica), камеру холедоха (Choledoch) и камеру тонкого кишечника (Intestinum). Функции удержания относительной активности ($0 \leq A/A_0 \leq 1$) в камерах обозначены нами как F_H, F_J, F_C, F_I, F_V , соответственно.

На рисунке 3 также показаны кинетические параметры межкамерных коммуникаций $K_{HJ}, K_{JC}, K_{CI}, K_{JV}, K_{VC}$. С фармакокинетической точки зрения эти параметры

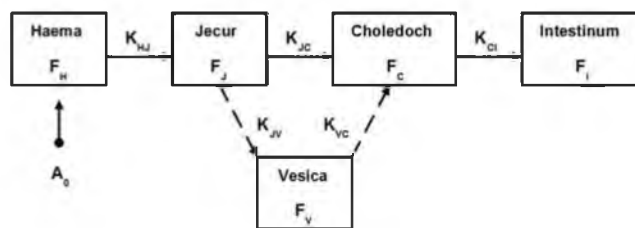


Рис. 3. Иллюстрация фармакокинетической модели.

задают удельные скорости обмена РФП между соседними камерами (направление показано стрелками) и носят название транспортных констант (поскольку в данном случае не зависят от времени) [5]. Транспортные константы имеют и клинико-диагностическое значение, например параметр K_{HJ} отражает поглощательную функцию печени и задает скорость очищения крови от РФП (клиренс). Они связаны со стандартными показателями ДСГС, определяемыми по кривым «Активность-время» [8].

Также в данной модели мы учли радиоактивный распад изотопа ^{99m}Tc в составе используемого РФП, постоянная распада которого $\lambda = 0,0019 \text{ мин}^{-1}$.

Сначала рассмотрим особенности моделирования при ДСГС у пациентов с отсутствием регистрации активности РФП в зоне желчного пузыря. Такая ситуация нередко встречается при остром холецистите, обострении хронического холецистита либо при удаленном желчном пузыре вообще (постхолецистэктомический синдром) [9]. В этом случае РФП не попадает в камеру желчного пузыря ($K_{JV}=0, K_{VC}=0$) и модель становится четырехкамерной. Математическая интерпретация четырехкамерной модели сводится к системе четырех линейных однородных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами:

$$\begin{cases} \frac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HJ} + \lambda)F_H(t), \\ \frac{dF_J(t)}{dt} = K_{HJ}F_H(t) - (K_{JC} + \lambda)F_J(t), \\ \frac{dF_C(t)}{dt} = K_{JC}F_J(t) - (K_{CI} + \lambda)F_C(t), \\ \frac{dF_I(t)}{dt} = K_{CI}F_C(t) - \lambda F_I(t) \end{cases} \quad (1)$$

и с начальными условиями для функций относительной активности в камерах:

$$F_H(0)=1, F_J(0)=0, F_C(0)=0, F_I(0)=0. \quad (2)$$

Система (1) с условиями (2) представляет собой задачу Коши, решение которой может быть найдено аналитически:

$$\begin{aligned}
 F_H &= \exp(-K_{HJ}t) \cdot \exp(-\lambda t) \\
 F_J &= \frac{K_{HJ} \exp(-\lambda t)}{K_{HJ} - K_{JC}} \{ \exp(-K_{JC}t) - \exp(-K_{HJ}t) \} \\
 F_I &= \frac{K_{HJ} K_{JC} \exp(-\lambda t)}{(K_{HJ} - K_{JC})(K_{JC} - K_{CI})} \{ 1 - \exp(-K_{CI}t) \} - \\
 &\quad \frac{K_{HJ} K_{JC} \exp(-\lambda t)}{(K_{HJ} - K_{JC})(K_{HJ} - K_{CI})} \{ \exp(-K_{CI}t) - \exp(-K_{HJ}t) \} \\
 F_C &= \frac{K_{HJ} K_{JC} \exp(-\lambda t)}{(K_{HJ} - K_{JC})(K_{JC} - K_{CI})} \{ \exp(-K_{CI}t) - \exp(-K_{JC}t) \} - \\
 &\quad \frac{K_{HJ} K_{CI} \exp(-\lambda t)}{(K_{HJ} - K_{JC})(K_{JC} - K_{CI})} \{ 1 - \exp(-K_{JC}t) \} + \frac{K_{JC} K_{CI} \exp(-\lambda t)}{(K_{HJ} - K_{JC})(K_{HJ} - K_{CI})} \{ 1 - \exp(-K_{HJ}t) \}
 \end{aligned} \tag{3}$$

Выражения (3) с идентифицированными на основе клинических данных ДСГС транспортными константами K_{HJ} , K_{JC} , K_{CI} далее использовались нами для построения кривых «Активность-время» в зонах интереса (камерах модели). Значения транспортных констант отражают индивидуальную фармакокинетику РФП в организме каждого пациента. Они зависят от целого ряда анатомо-физиологических и биохимических характеристик организма, наличия заболеваний гепатобилиарной системы и т.д. В нашей работе идентификация транспортных констант осуществлялась разными способами. Рассмотрим их.

Константа K_{HJ} может быть определена по клиническому графику клиренса крови. Прологарифмировав первое выражение (3), получим: $\ln(F_H) = -(K_{HJ} + \lambda)t$. В полулогарифмической шкале координат, график этой зависимости – прямая, и K_{HJ} определяется как $K_{HJ} = -\text{tg}(\alpha) - \lambda$, т.е. тангенс угла наклона этой прямой к оси времени, взятый с противоположным знаком. Если же клинический график построен в виде экспоненциальной зависимости, то α – это аналогичный угол наклона касательной, проведенной к графику клиренса крови на начальном участке, т.к. $dF_H/dt(t=0) = -(K_{HJ} + \lambda) = \text{tg}(\alpha)$. Определить K_{HJ} можно также по тангенсу угла наклона касательной на начальном участке к клиническому графику гепатограммы, т.к. $dF_J/dt(t=0) = K_{HJ} = \text{tg}(\alpha)$. Еще один способ идентификации константы K_{HJ} возможен через эффективный период полувыведения РФП из крови ТН, который может быть легко определен по клиническому графику клиренса крови или эмпирической формуле [10]: $3/T_H = \lg(A_5/A_{15})$, где A_5 и A_{15} – это активности выведения РФП на 5 и 15 минутах, соответственно. Из первого выражения (3) нетрудно получить, что $K_{HJ} = \ln 2/T_H - \lambda$.

Константу K_{JC} также можно определить несколькими способами. Так как $K_{JC} < K_{HJ}$, то оценить значение K_{JC} можно, аппроксимируя экспонентой нисходящий участок клинического графика гепатограммы, поскольку согласно второму выражению (3) на этом участке зависимость близка к $\exp(-K_{JC}t)$. Также K_{JC} может быть определена через время достижения максимального значения F_J , которое легко определить по клинической гепатограмме (t_J^{\max}). Решив простое уравнение $dF_J/dt(t = t_J^{\max}) = 0$, получим

$$t_J^{\max} = \ln \left(\frac{K_{HJ} + \lambda}{K_{JC} + \lambda} \right) / (K_{HJ} - K_{JC}) \tag{4}$$

При известных значениях K_{HJ} , λ и t_J^{\max} из выражения (4) может быть найдено значение K_{JC} . Еще один способ идентификации константы K_{JC} возможен через эффективный период полувыведения РФП из печени T_J , который легко определяется по клинической гепатограмме. В этом случае используется приближенная формула, которую можно получить из второго выражения (3) при условии, если $K_{JC} < K_{HJ}$ и F_J^{\max} близко к единице:

$$T_J \approx t_J^{\max} + \ln 2 / (K_{JC} + \lambda)$$

Константа K_{CI} может быть идентифицирована аналогичными способами с использованием выражений (3). Например, через период полувыведения РФП из холедоха T_C и время его максимального накопления в холедохе t_C^{\max} , которые легко определить по клинической кривой. В этом случае используется приближенная формула:

$$T_C \approx t_C^{\max} + \ln 2 / (K_{CI} + \lambda)$$

при условии, если $K_{CI} < K_{JC} < K_{HJ}$ и F_C^{\max} близко к единице. Или, взяв производную по времени от третьего выражения (3) и приравняв ее к нулю $dF_C/dt(t = t_C^{\max}) = 0$, при известных значениях первых двух констант K_{HJ} , K_{JC} и t_C^{\max} получаем трансцендентное уравнение относительно K_{CI} , решение которого возможно численными методами.

В случае если мы имеем клинический набор точек регистрации активности с области печени и/или холедоха в разные моменты времени t_i , то задача идентификации транспортных констант может быть решена методом наименьших квадратов. Данный способ рассмотрен и применен для расчета транспортных констант в нашей работе [11] с использованием функционала невязки, минимизация которого осуществлялась с помощью метода Хука-Дживса [12].

Наличие желчного пузыря (пятая камера) и диагностика его функциональности вносит особенности в моделирование, должны быть учтены два этапа процедуры (до и после стимуляции опорожнения желчного пузыря). Первый этап заключается во внутривенном введении РФП, захвате его печенью и последующему накоплению вместе с желчью в камере желчного пузыря до стимуляции его опорожнения, т.е. при $0 \leq t \leq t_0$, где t_0 – время стимуляции опорожнения желчного пузыря. В этом случае $K_{HJ} > 0$, $K_{JV} > 0$ (рис. 3). Также желчь с РФП частично попадает в холедох, однако этим количеством активности в камере холедоха на первом этапе можно пренебречь, полагая $K_{JC} = 0$. Кроме того, как следует из рисунка 3, на первом этапе $K_{VC} = 0$ и $K_{CI} = 0$.

Математическая интерпретация первого этапа пятикамерного моделирования сводится к следующей системе трех линейных однородных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами:

$$\begin{cases} \frac{dF_V(t)}{dt} = -(K_{VC} + \lambda)F_V(t), \\ \frac{dF_J(t)}{dt} = -(K_{JC} + \lambda)F_J(t), \\ \frac{dF_C(t)}{dt} = K_{VC}F_V(t) + K_{JC}F_J(t) - (K_{CI} + \lambda)F_C(t), \\ \frac{dF_I(t)}{dt} = K_{CI}F_C(t) - \lambda F_I(t) \end{cases} \quad (5)$$

и с начальными условиями для функций относительной активности в камерах:

$$F_H(0)=1, F_J(0)=0, F_V(0)=0. \quad (6)$$

Решение задачи Коши (5)-(6) имеет вид:

$$\begin{aligned} F_H &= \exp(-K_{HI}t) \cdot \exp(-\lambda t) \\ F_J &= \frac{K_{HI} \exp(-\lambda t)}{K_{HI} - K_{JV}} \{ \exp(-K_{JV}t) - \exp(-K_{HI}t) \} \\ F_V &= \frac{K_{HI} \exp(-\lambda t)}{K_{HI} - K_{JV}} \{ 1 - \exp(-K_{JV}t) \} - \frac{K_{JV} \exp(-\lambda t)}{K_{HI} - K_{JV}} \{ 1 - \exp(-K_{HI}t) \} \end{aligned} \quad (7)$$

Согласно методике исследования [1] и выражениям (7) к концу первого этапа (в момент стимуляции при $t=t_0$) активность РФП в желчном пузыре достигает своего максимального значения $F_V(t_0)=F_V^{max}$. Накопленную активность РФП в печени при $t=t_0$ обозначим, как $F_J(t_0)=F_J^0$.

Второй этап диагностики (при $t \geq t_0$) заключается в стимуляции опорожнения желчного пузыря, активном его сокращении и изгнании содержимого в холедох и последующем накоплении РФП в тонком кишечнике. На этом этапе $K_{J0}=0$, $K_{VC}>0$, $K_{CI}>0$. Так как при $t \geq t_0$ клиренс крови уже почти отсутствует, то полагаем также $K_{HI}=0$. Однако в печени к моменту стимуляции может оставаться значительная доля активности РФП, транспорт которого после сокращения желчного пузыря будет осуществляться непосредственно в камеру холедоха, т.е. $K_{JC}>0$.

Математическая интерпретация второго этапа пятикамерного моделирования сводится к системе четырех линейных однородных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами:

$$\begin{cases} \frac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HI} + \lambda)F_H(t), \\ \frac{dF_J(t)}{dt} = K_{HI}F_H(t) - (K_{JV} + \lambda)F_J(t), \\ \frac{dF_V(t)}{dt} = K_{JV}F_J(t) - \lambda F_V(t) \end{cases} \quad (8)$$

и с начальными условиями для функций относительной активности в камерах:

$$F_V(t_0)=F_V^{max}, F_J(t_0)=F_J^0, F_C(t_0)=0, F_I(t_0)=0. \quad (9)$$

Решение задачи Коши (8)-(9) имеет вид:

$$\begin{aligned} F_V &= F_V^{max} \exp(-K_{VC}(t-t_0)) \cdot \exp(-\lambda(t-t_0)) \\ F_J &= F_J^0 \exp(-K_{JC}(t-t_0)) \cdot \exp(-\lambda(t-t_0)) \\ F_C &= \frac{F_V^{max} K_{VC} \exp(-\lambda(t-t_0))}{K_{VC} - K_{CI}} \{ \exp(-K_{CI}(t-t_0)) - \exp(-K_{VC}(t-t_0)) \} + \\ &\quad \frac{F_J^0 K_{JC} \exp(-\lambda(t-t_0))}{K_{JC} - K_{CI}} \{ \exp(-K_{CI}(t-t_0)) - \exp(-K_{JC}(t-t_0)) \} \\ F_I &= F_V^{max} \exp(-\lambda(t-t_0)) \left\{ \frac{K_{CI} \exp(-K_{VC}(t-t_0)) - K_{VC} \exp(-K_{CI}(t-t_0))}{K_{VC} - K_{CI}} + 1 \right\} + \\ &\quad F_J^0 \exp(-\lambda(t-t_0)) \left\{ \frac{K_{CI} \exp(-K_{JC}(t-t_0)) - K_{JC} \exp(-K_{CI}(t-t_0))}{K_{JC} - K_{CI}} + 1 \right\} \end{aligned} \quad (10)$$

Выражения (7) и (10) с идентифицированными на основе клинических данных ДСГС транспортными константами K_{HI} , K_{JC} , K_{CI} , K_{JV} , K_{VC} далее использовались нами для построения кривых «Активность-время» в зонах интереса (камерах модели). Идентификация транспортных констант пятикамерной модели осуществлялась способами аналогичными четырехкамерной модели.

Результаты и их обсуждение

В качестве примера четырехкамерного моделирования рассмотрим функциональные исследования гепатобилиарной системы у больного желчно-каменной болезнью с холедохолитиазом [13-15].

В результате проведения ДСГС у данного пациента были диагностированы отклонения от нормы количественных параметров (патология) и изменение визуальной картины скинтиграмм, свидетельствующие о нарушении желчевыделительной функции печени и проходимости холедоха.

После выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) и удаления конкрементов холедоха вновь проведенная ДСГС наглядно продемонстрировала быструю нормализацию функций гепатобилиарной системы (норма).

В **таблице 1** представлены количественные параметры ДСГС для данного пациента T_H , t_J^{max} , T_J , t_C^{max} , T_C , а также соответствующие им модельные параметры (выделены полужирным шрифтом) – идентифицированные транспортные константы четырехкамерной модели K_{HI} , K_{JC} , K_{CI} и относительные максимальные значения накопленной активности РФП F_J^{max} , F_C^{max} в обоих случаях. Кроме того, в таблице представлены клинические показатели нормы для некоторых параметров, взятые нами из работ [1, 16].

На **рисунке 4а** представлены клинические скинтиграммы и кривые «Активность-время», снятые в процессе ДСГС с области печени (черный цвет) и холедоха (синий цвет) [13, 14]. Кривая клиренса крови изображена красным цветом.

На рисунке 4б представлены кривые «Активность-время», рассчитанные в результате моделирования по выражениям (3) для камеры крови (красная пунктирная линия), печени (черная сплошная), холедоха (синяя штриховая) и камеры тонкого кишечника (зеленая штрих-пунктирная линия). Значения транспортных констант, необходимые для расчета кривых

«Активность-время», были взяты из таблицы. Анализ полученных результатов показал, что в рамках четырехкамерного моделирования достигнуто хорошее соответствие модельных кривых «Активность-время» их клиническому виду (рис. 4). Рассчитанные параметры модели также хорошо согласуются с клиническими значениями параметров ДСГС (табл. 1).

Таблица 1. Значения клинических и соответствующих им модельных параметров ДСГС у пациента с холедохолитиазом до и после выполнения ЭПСТ

Параметр	До ЭПСТ (патология)	После ЭПСТ (норма)	Клинические показатели нормы
T_H , мин	6,9	4,5	< 5
F_I^{\max} , отн. ед.	0,46	0,54	—
t_I^{\max} , мин	13	10	8 – 12
T_J , мин	35	28	26 – 30
F_C^{\max} , отн. ед.	0,49	0,25	—
t_C^{\max} , мин	40	20	20 – 26
T_C , мин	88	43	35 – 50
K_{HJ} , мин ⁻¹	0,100	0,150	—
K_{JC} , мин ⁻¹	0,055	0,060	—
K_{CI} , мин ⁻¹	0,020	0,095	—

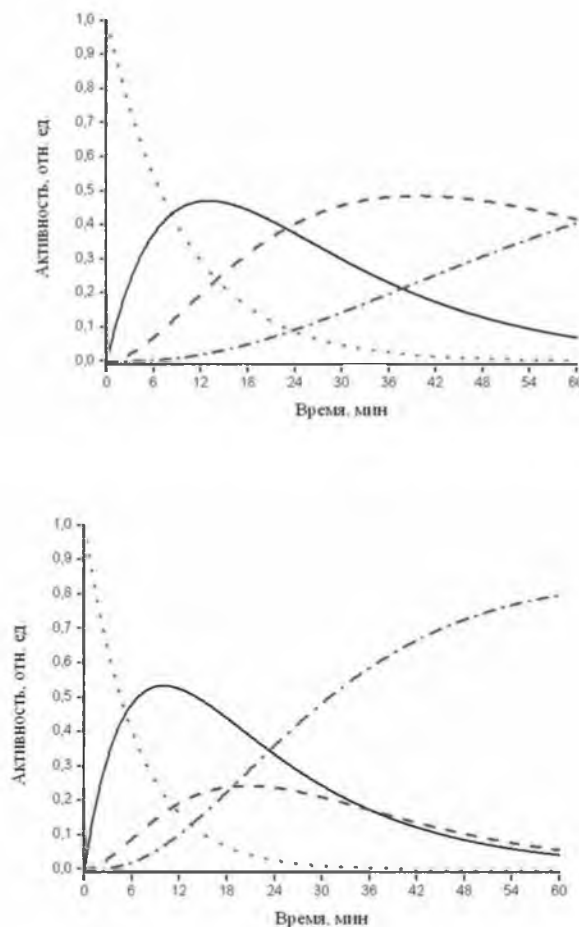
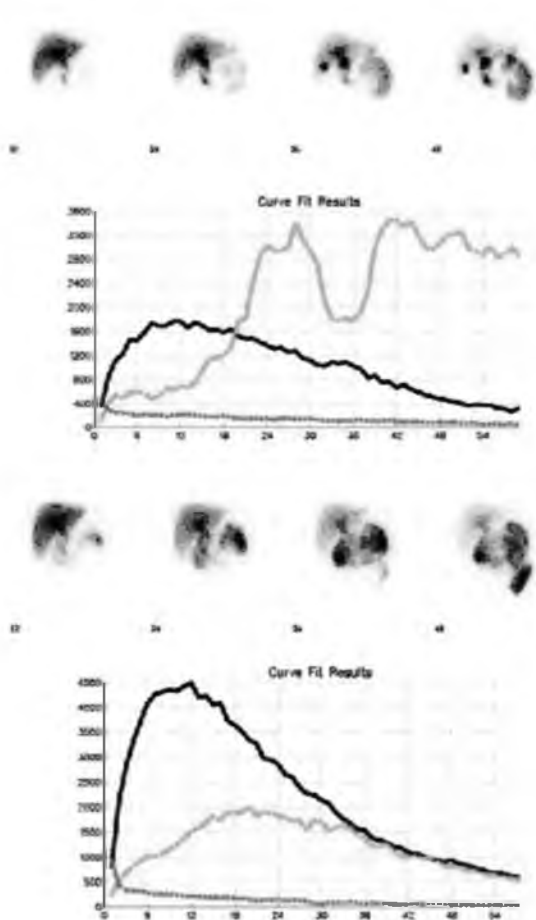


Рис. 4. Кривые «Активность-время», полученные при проведении ДСГС (а) и в результате моделирования (б), до (сверху) и после выполнения ЭПСТ (снизу). Пояснения даны в тексте.

До выполнения ЭПСТ у пациента наблюдается следующая картина (патология):

1. Замедлен клиренс крови и снижена поглотительная функция печени, идентифицированное значение константы клиренса $K_{HJ}=0,1 \text{ мин}^{-1}$, что соответствует эффективному периоду полувыведения РФП из крови $T_H=\ln 2/(K_{HJ}+\lambda) \approx 6,9 \text{ мин}$ (выше нормы);
2. Снижена выделительная функция печени, идентифицированное значение константы выделения $K_{JC}=0,055 \text{ мин}^{-1}$, рассчитанное по модельной гепатограмме значение максимальной активности в печени $F_{J^{\max}}=0,46$ отн. ед., им соответствуют значения времени максимального накопления $t_{J^{\max}}=13 \text{ мин}$ (выше нормы) и эффективного периода полувыведения РФП из печени $T_J=35 \text{ мин}$ (выше нормы);
3. Нарушена проходимость холедоха, идентифицированное значение константы выделения $K_{CS}=0,02 \text{ мин}^{-1}$, рассчитанное значение максимальной активности в холедохе $F_{C^{\max}}=0,49$ отн. ед. ($F_{C^{\max}} > F_{J^{\max}}$), им соответствуют значения $t_{C^{\max}}=40 \text{ мин}$ и $T_C=88 \text{ мин}$ (выше нормы).

После выполнения ЭПСТ все клинические количественные параметры ДСГС приобретают нормальные значения (табл. 1). О восстановлении проходимости холедоха также свидетельствует достигнутое в рамках моделирования соотношение $F_{C^{\max}} < F_{J^{\max}}$ и совместный вид кривых «Активность-время» для печени и холедоха (рис. 4 сниз).

Кроме того, мы рассчитали зависимость «Активность-время» для камеры тонкого кишечника, которая отсутствует в результатах ДСГС (рис. 4б).

До выполнения ЭПСТ поступление значительной порции РФП в кишечник (20%, как принято в ДСГС) достигается в нашей модели только ко времени $t=37 \text{ мин}$ от начала исследования, тогда как после выполнения

ЭПСТ и восстановления проходимости холедоха это значение уменьшается до $t=17 \text{ мин}$, что также свидетельствует о нормализации функций гепатобилиарной системы.

В качестве примера пятикамерного моделирования со стимуляцией опорожнения желчного пузыря рассмотрим исследование гепатобилиарной системы в норме. Так как относительно времени стимуляции t_0 нет единого мнения, мы провели расчеты кривых «Активность-время» для двух значений $t_0=60$ и 30 мин . Идентификация транспортных констант модели осуществлялась на основе количественных параметров ДСГС и клинических показателей нормы, приведенных в табл. Рассчитанные по выражениям (7) и (10) кривые «Активность-время» представлены на рисунке 5. Обозначения кривых аналогичны рисунку 4б. Кривая для камеры желчного пузыря изображена штрих-дипунктирной линией.

Анализ полученных результатов показал, что кривые клиренса крови и гепатограммы идентичны соответствующим кривым на рисунке 4б в норме, так как количественные данные для них аналогичны данным четырехкамерной модели, при этом мы предположили равенство констант $K_{JH}=K_{JC}$. Отметим, что при нормальном функционировании гепатобилиарной системы весь РФП выводится из плазмы крови не позднее 35-40 мин от начала исследования (рис. 5а). Поэтому целесообразно стимулировать опорожнение желчного пузыря на 35-40 мин исследования. К этому времени у здорового человека РФП в достаточном количестве (>60%) накапливается в желчном пузыре.

Однако при патологии гепатобилиарной системы значения транспортных констант ниже нормы (табл. 1) и время стимуляции целесообразно увеличить до

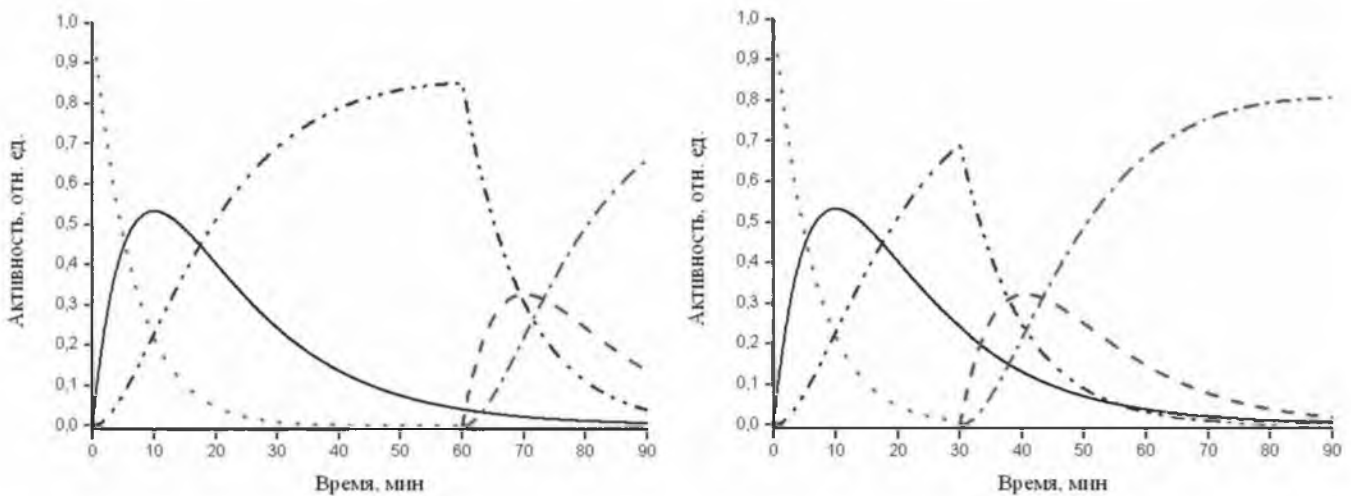


Рис. 5. Кривые «Активность-время», рассчитанные при времени стимуляции 60 мин (а) и 30 мин (б) от начала исследования. Пояснения даны в тексте.

50-60 мин. При $t_0=60$ мин мы получили значения $FV^{max}=0,85$ отн. ед., $FJ^0=0,04$ отн. ед., при $t_0=30$ мин – $FV^{max}=0,69$ отн. ед., $FJ^0=0,24$ отн. ед.

При $t > t_0$ начинается активное сокращение желчного пузыря и поступление РФП с желчью сначала в холедох и через несколько минут в кишечник (соответствующие константы $K_{vc} \approx 0,10 \text{ мин}^{-1}$, $K_{ci} = 0,095 \text{ мин}^{-1}$). Поступление значительной порции РФП в кишечник (20%) достигается в пятикамерной модели ко времени $t - t_0 = 9$ мин от начала стимуляции желчного пузыря (клинический показатель нормы – примерно 7 мин. [1]).

Следует также отметить, что при времени стимуляции $t_0=35-40$ мин в нашей модели достигается максимальное значение накопленной активности РФП в кишечнике при $t \approx 90$ мин (рис. 5б), а это время в ДСГС принято считать временем окончания исследования [1]. Кроме того, при данном значении времени стимуляции РФП из других камер модели почти полностью выводится к концу исследования.

Заключение

В данной статье мы разработали математическую модель кинетики радиофармпрепарата в организме человека при функциональном исследовании гепатобилиарной системы в норме и патологии с помощью метода динамической сцинтиграфии.

Представлены два варианта математической модели – четырехкамерная модель транспорта гепатотропного радиофармпрепарата в случае невизуализирующегося желчного пузыря и пятикамерная модель в случае

визуализирующегося желчного пузыря со стимуляцией желчеоттока.

Предложены разные способы идентификации модельных параметров (транспортных констант) на основе количественных данных динамической сцинтиграфии гепатобилиарной системы.

В рамках четырехкамерной модели для пациента с холедохолитиазом идентифицированы транспортные константы и построены кривые «Активность-время» для всех камер модели (зон интереса) до (патология) и после выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии (норма). В рамках пятикамерной модели рассчитаны и проанализированы основные количественные параметры динамической сцинтиграфии гепатобилиарной системы при нормальном функционировании гепатобилиарной системы со стимуляцией желчеоттока при 60 и 30 минутах.

Из сравнительного анализа модельных кривых «Активность-время» для разных зон интереса обосновано время стимуляции опорожнения желчного пузыря, которое в норме должно составлять 35-40 минут от начала исследования.

Представленные в статье результаты фармакокинетического моделирования (рассчитанные количественные параметры и кривые «Активность-время») хорошо согласуются с клиническими данными динамической сцинтиграфии гепатобилиарной системы, позволяют связать их с определенными функциональными характеристиками гепатобилиарной системы, показателями гемодинамики и дать, таким образом, их более объективную интерпретацию. ■

Список литературы

1. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. В 2-х томах. Т.2. (Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова). Томск: STT, 2010; 418.
2. Rassam F., Zhang T., Cieslak K.P. et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and ^{99m}Tc -mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. *European Radiology*. 2019; 29: 5063-5072.
3. Lambie H., Cook A.M., Scarsbrook A.F. et al. Tc^{99m} -hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy in clinical practice. *Clinical Radiology*. 2011; 66: 1094-1105.
4. Gupta M., Choudhury P.S., Singh S., Hazarika D. Liver functional volumetry by Tc^{99m} mebrofenin hepatobiliary scintigraphy before major liver resection: A game changer. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 33: 277-283.
5. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Изд-во РАМН, 2003; 208.
6. Беллман Р. Математические методы в медицине.

(Пер. с англ. А.П. Асаченкова, Н.А. Шальной; под ред. Л.Н. Белых). М.: Мир, 1987; 200.

7. Котина Е.Д. Программный комплекс «Диагностика» для обработки радионуклидных исследований. *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2010; 2: 100–113.

8. Матвеев А.В., Корнеева М.Ю. Особенности моделирования кинетики радиофармпрепаратов при функциональном исследовании гепатобилиарной системы. *Вестник Омского университета*. 2015; 3: 42-51.

9. Юсупова А.Ф., Валиуллина Н.М., Одинцова А.Х. Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы в диагностике постхолестецистэктомического синдрома. *Казанский медицинский журнал*. 2007; 88 (1): 44-46.

10. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. (2-е изд., перераб. и доп.). М.: Медицина, 1988; 304.

11. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Фармакокинетика

ческое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза. *Вестник Омского университета*. 2014; 4: 57-64.

12. Хук Р., Дживс Т.А. Прямой поиск решения для числовых и статистических проблем. М.: Мир, 1961; 219.

13. Кудряшова Н.Е. Радионуклидная диагностика при неотложных состояниях: Дисс. докт. мед. наук. М., 2009; 325.

14. Кудряшова Н.Е., Ермолов А.С., Иванов П.А. и др. Гепатобилисцинтиграфия в диагностике механической

желтухи. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2007; 3: 39-45.

15. Рогаль М.Л., Новиков С.В., Магомедбеков М.М. и др. Выбор тактики хирургического лечения больных с острым холециститом, осложненным холедохолитиазом. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2018; 4: 41-45.

16. Хубутия М.Ш., Кудряшова Н.Е., Синякова О.Г. и др. Применение радиоизотопных методик исследования при подготовке больных к трансплантации печени и в послеоперационном периоде. *Трансплантология*. 2010; 1: 5-10.

References

1. National guide on radionuclide diagnostics. In 2 volumes. Vol. 2. (Ed. by Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov). Tomsk: STT, 2010; 418 [In Russ].

2. Rassam F, Zhang T, Cieslak KP et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and ^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. *European Radiology*. 2019; 29: 5063-5072.

3. Lambie H, Cook AM, Scarsbrook AF et al. Tc^{99m}-hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy in clinical practice. *Clinical Radiology*. 2011; 66: 1094-1105.

4. Gupta M, Choudhury PS, Singh S, Hazarika D. Liver functional volumetry by Tc-99m mebrofenin hepatobiliary scintigraphy before major liver resection: A game changer. *Indian Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 33: 277-283.

5. Sergienko VI, Dzhelliff R, Bondareva IB. Applied pharmacokinetics: main provisions and clinical application. М.: Izd-vo RAMN, 2003; 208 [In Russ].

6. Bellman R. Mathematical methods in medicine. (Ed. by L.N. Belykh). М.: Mir, 1987; 200 [In Russ].

7. Kotina ED. Program complex «Diagnostics» for processing radionuclide research. *Vestnik of Saint Petersburg University*. 2010; 2: 100-113 [In Russ].

8. Matveev AV, Korneeva MYu. Features of modeling of kinetics of radiopharmaceuticals in functional research of the hepatobiliary system. *Herald of Omsk University*. 2015; 3: 42-51 [In Russ].

9. Yusupova AF, Valiullina NM, Odincova AH. Dynamic

scintigraphy of the hepatobiliary system in the diagnosis of postcholecystectomy syndrome. *Kazan Medical Journal*. 2007; 88 (1): 44-46 [In Russ].

10. Hazanov AI. Functional diagnostics of liver diseases, 2nd ed. М.: Medicina, 1988; 304 [In Russ].

11. Matveev AV, Noskovec DYU. Pharmacokinetic modeling and dosimetric planning of radioiodine therapy of thyrotoxicosis. *Herald of Omsk University*. 2014; 4: 57-64 [In Russ].

12. Huk R, Dzhivs TA. Direct search for solutions to numerical and statistical problems. М.: Mir, 1961; 219 [In Russ].

13. Kudryashova NE. Radionuclide diagnostics in emergency conditions. Dr. med. sci. diss.. Moscow. 2009; 325 [In Russ].

14. Kudryashova NE, Ermolov AS, Ivanov PA et al. Hepatobiliscintigraphy in the diagnosis of mechanical jaundice. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2007; 3: 39-45 [In Russ].

15. Rogal' ML, Novikov SV, Magomedbekov MM et al. Choice of surgical treatment tactics for patients with acute cholecystitis complicated by choledocholithiasis. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2018; 4: 41-45 [In Russ].

16. Hubutiya MSh, Kudryashova NE, Sinyakova OG et al. Use of radionuclide studies in the preparation of patients for liver transplantation and in the postoperative period. *Transplantologiya*. 2010; 1: 5-10 [In Russ].