

## МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

А.В. Матвеев

Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского, Омск

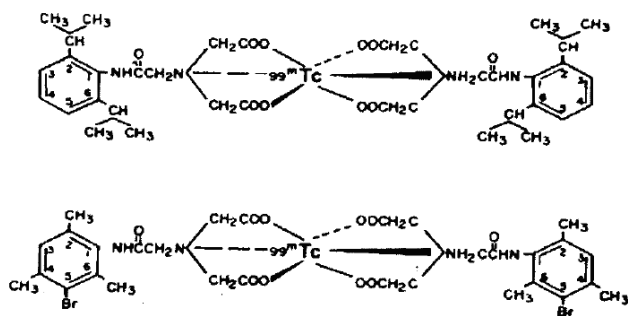
Рассмотрены особенности камерного моделирования и разработана математическая модель кинетики радиофармацевтических препаратов в организме человека при функциональном исследовании гепатобилиарной системы методом динамической сцинтиграфии. Предложены различные способы идентификации параметров модели на основе количественных данных гепатобилисцинтиграфии. Приведены и проанализированы результаты фармакокинетического моделирования в случаях невизуализирующегося желчного пузыря (четырёхкамерная модель) и визуализирующегося желчного пузыря со стимуляцией его опорожнения (пятикамерная модель).

Ключевые слова: *гепатобилиарная система, радиофармпрепараты, фармакокинетика, моделирование, динамическая сцинтиграфия*

### Введение

Длительное время для оценки функционального состояния гепатобилиарной системы использовалась радиоизотопная гепатография с бенгальской розовой, меченой  $^{131}\text{I}$ . Способность гепатоцитов захватывать и выводить внутривенно введенные краски была выявлена еще в 1901 г. [1]. В 1923 г. научно обоснована возможность использования бенгальской розовой в качестве теста для оценки функции печени [2]. Новое развитие данный тест получил в связи с появлением меченой бенгальской розовой [3]. Метод последовательной регистрации распределения радиоактивной краски в печени и желчевыводящих путях с помощью детекторов был предложен в 1963 г. [4]. Однако возможности данного метода в распознавании органических изменений гепатобилиарной системы оказались низкими при относительно высоких дозовых нагрузках и большой продолжительности исследования. В последующие го-

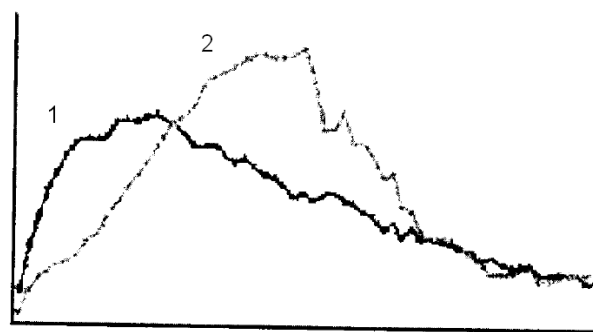
ды в связи с внедрением генератора  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  в клиническую практику была синтезирована целая серия гепатотропных радиофармпрепаратов (РФП), меченных  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  и аналогичных по своему поведению в организме красителям. Меченый тетрациклин, тиоловые комплексы, аминные соединения, комплексы с аминокислотами и производные иминодиацетиловых кислот (IDA, рис. 1) стали широко применяться в мировой медицине. С появлением гамма-камеры стали проводить динамическую сцинтиграфию гепатобилиарной системы (ДСГС, гепатобилисцинтиграфия, гепатохолесцинтиграфия). Была показана возможность ДСГС с производными IDA в выявлении и уточнении форм очаговых поражений печени [5], жизнеспособности печеночного трансплантата [6]. Наиболее достоверным показателем считается фракция выброса желчного пузыря, отражающая его контрактильную способность в ответ на холинергический раздражитель [7]. Обосновывается значение ДСГС в оценке проходимости



**Рис. 1.** Структурные формулы дизофенина (верхняя) и мекрофенина (нижняя), меченных радионуклидом  $^{99m}\text{Tc}$  [14]

холедоха у больных с желтухой, определяющая показания к эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) [8, 9]. Гепатобилисцинтиграфия также имеет большое значение в оценке функции билиарного тракта после резекции кист печени [10] и в диагностике постхолецистэктомического синдрома [11]. До настоящего времени ДСГС остается высокоэффективным методом оценки функционального состояния пересаженной печени, печени с метастазами до оперативного лечения и функции желчного пузыря при остром холецистите [12]. Разработаны методики совместной диагностики функционального состояния гепатобилиарной системы, моторно-эвакуаторной функции желудка и дуоденогастрального рефлюкса с помощью компьютерной ДСГС [13].

ДСГС представляет собой комплексное исследование, включающее оценку функционального состояния печени, проходимости желчных путей, концентрационной и двигательной функции желчного пузыря [14, 15]. В практической медицине нашли применение три РФП с оптимальными фармакокинетическими характеристиками:  $^{99m}\text{Tc}$ -Бромезида или [2,4,6-триметил-3-бром-фенил-карбамоилметил] иминодиуксусная кислота («Диамед», Россия),  $^{99m}\text{Tc}$ -Дида или N[2,6-диэтил-фенил-карбамоилметил] иминодиуксусная кислота (SOLCO, Швейцария),  $^{99m}\text{Tc}$ -Тида или [2,4,5-триметил-фенил-карбамоилметил] иминодиуксусная кислота (Hoechst, Германия) [14]. РФП вводится внутривенно ( $A_0=1,7\text{--}2$  МБк/кг), связывается с альбумином в крови, поглощается печенью и выделяется в желчь без изменения своей химической структуры, после чего накапливается в



**Рис. 2.** Кривые активность–время области печени (1) и желчного пузыря (2) [14]

желчном пузыре и выделяется в двенадцатиперстную кишку [16, 17].

ДСГС выполняется на эмиссионном томографе или гамма-камере. Запись производят в режиме 1 кадр/мин в течение 90 мин. 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 [14]. Согласно одной из них, стимуляция должна осуществляться на 60-й мин, согласно другой – на 30-й мин исследования. Оценка функции гепатобилиарной системы проводится по стандартным показателям, определяемым по кривым активность–время с зон интереса, включающих сердце, печень, желчный пузырь (при его наличии), холедох и верхний отдел тонкой кишки [14]. Некоторые из этих кривых приведены на рис. 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 [18]. Однако они имеют много специфических свойств [19]: на-

личие 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 [20].

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 [21]. При использовании линейного камерного анализа предполагается, что транспорт РФП осуществляется только посредством биохимических 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 сцинтиграфических 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 [22]. 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 неидентифицируемой.

Одновременно с развитием ядерной медицины в мире и появлением огромного количества гепатотропных РФП во второй половине XX века многими зарубежными авторами были предложены фармакокинетические модели для

функциональных исследованиях гепатобилиарной системы, в том числе методом динамической сцинтиграфии. Для интерпретации результатов измерений рассматривались разнообразные варианты математических моделей транспорта РФП [23–27]. Например, модели с камерой внесосудистого (интерстициального) пространства предполагают взаимообмен РФП между сосудистым и внесосудистым пространством и печенью, а также почками, если данная камера имеется [23, 24]. В моделях с обратным выбросом части РФП из печени в кровь учтен возврат РФП в камеру кровеносного русла с помощью обратной транспортной константы [23, 25]. Предложены модели, в которых печень представлена двумя камерами: камера паренхимы и камера внутривнутрипеченочных желчных протоков [23, 24]. Существуют модели интегральной свертки, основанные на деконволюционном анализе, с определением среднего времени прохождения РФП через печень [26, 27]. Предлагались также и некамерные модели кинетики [23]. Данные модели позволили более или менее хорошо описать кинетику и рассчитать количественные фармакокинетические характеристики гепатотропных РФП в организме лабораторных животных и человека в соответствии с уровнем развития техники того времени.

В отечественной литературе математических моделей кинетики РФП при исследовании гепатобилиарной системы предложено значительно меньше, вероятно, в связи с более медленным уровнем развития ядерной медицины в нашей стране. Например, в работе [28] рассмотрена фармакокинетическая модель транспорта РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -Бромезида при ДСГС и применена для интерпретации результатов измерений в случае нефункционирующего желчного пузыря. Однако математических моделей кинетики гепатотропных РФП, применяемых при исследовании гепатобилиарной системы со стимуляцией опорожнения желчного пузыря, в доступной отечественной литературе мы не нашли.

Целью нашей работы стало создание математической модели кинетики гепатотропных РФП в организме человека при функциональном исследовании гепатобилиарной системы в норме и патологии методом динамической сцинтиграфии, а также идентификация модельных параметров межкамерных коммуникаций (транспортных констант) на основе количественных данных ДСГС. 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.

### Модель кинетики и особенности моделирования

Для описания кинетики РФП с учетом выделения зон интереса при проведении ДСГС мы разработали пятикамерную модель (см. рис. 3). Данная модель включает в себя камеру плазмы крови (обозначена номером 1), камеру печени (2), камеру холедоха (3), камеру тонкой кишки (4) и камеру желчного пузыря (5). Функции удержания относительной активности ( $0 \leq A/A_0 \leq 1$ ) в камерах обозначены нами как  $F_1, F_2, F_3, F_4, F_5$ , соответственно. На рис. 3 также показаны кинетические параметры межкамерных коммуникаций  $K_{12}, K_{23}, K_{34}, K_{25}, K_{53}$ . С фармакокинетической точки зрения эти параметры задают удельные скорости обмена РФП между соседними камерами (направление показано стрелками) и несут название транспортных констант (поскольку в данном случае не зависят от времени) [18]. Транспортные константы имеют и клинико-диагностическое значение, например параметр  $K_{12}$  отражает поглотительную функцию печени и задает скорость очищения крови от РФП (клиренс). Они связаны со стандартными показателями ДСГС, определяемыми по кривым активность-время [22]. Также в данной модели мы учли радиоактивный распад изотопа  $^{99m}\text{Tc}$  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 желч-

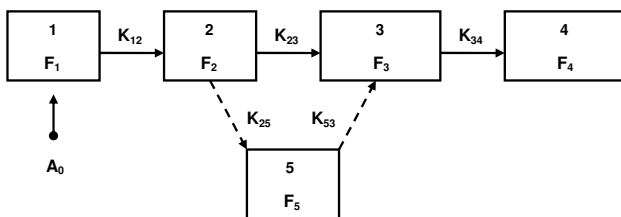


Рис. 3. Схема фармакокинетической модели

ного пузыря. Такая ситуация нередко встречается при остром холецистите, обострении хронического холецистита либо при удаленном желчном пузыре вообще (постхолецистэктомический синдром) [11]. В этом случае РФП не попадает в камеру желчного пузыря ( $K_{25}=0, K_{53}=0$ ) и модель становится четырехкамерной. Математическая интерпретация четырехкамерной модели сводится к системе четырех линейных однородных дифференциальных уравнений с постоянными коэффициентами:

$$\begin{aligned} \frac{dF_1(t)}{dt} &= -(K_{12} + \lambda)F_1(t), \\ \frac{dF_2(t)}{dt} &= K_{12}F_1(t) - (K_{23} + \lambda)F_2(t), \\ \frac{dF_3(t)}{dt} &= K_{23}F_2(t) - (K_{34} + \lambda)F_3(t), \\ \frac{dF_4(t)}{dt} &= K_{34}F_3(t) - \lambda F_4(t) \end{aligned} \quad (1)$$

и с начальными условиями для функций относительной активности в камерах:

$$F_1(0)=1, F_2(0)=0, F_3(0)=0, F_4(0)=0. \quad (2)$$

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

$$\begin{aligned} F_1 &= \exp(-K_{12}t) \cdot \exp(-\lambda t), \\ F_2 &= \frac{K_{12} \exp(-\lambda t)}{K_{12} - K_{23}} \{\exp(-K_{23}t) - \exp(-K_{12}t)\}, \\ F_3 &= \frac{K_{12} K_{23} \exp(-\lambda t)}{(K_{12} - K_{23})(K_{23} - K_{34})} \{\exp(-K_{34}t) - \exp(-K_{23}t)\} - \\ &\quad - \frac{K_{12} K_{23} \exp(-\lambda t)}{(K_{12} - K_{23})(K_{12} - K_{34})} \{\exp(-K_{34}t) - \exp(-K_{12}t)\}, \\ F_4 &= \frac{K_{12} K_{23} \exp(-\lambda t)}{(K_{12} - K_{23})(K_{23} - K_{34})} \{1 - \exp(-K_{34}t)\} - \\ &\quad - \frac{K_{12} K_{34} \exp(-\lambda t)}{(K_{12} - K_{23})(K_{23} - K_{34})} \{1 - \exp(-K_{34}t)\} + \\ &\quad + \frac{K_{23} K_{34} \exp(-\lambda t)}{(K_{12} - K_{23})(K_{12} - K_{34})} \{1 - \exp(-K_{12}t)\}. \end{aligned} \quad (3)$$

Выражения (3) с идентифицированными на основе клинических данных ДСГС транспортными константами  $K_{12}, K_{23}, K_{34}$  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 био-

химических характеристик организма, наличия заболеваний гепатобилиарной системы и т.д. В нашей работе идентификация транспортных констант осуществлялась разными способами. Рассмотрим их.

Константа  $K_{12}$  может быть определена по клиническому графику клиренса крови. Прологарифмировав первое выражение (3), получим:  $\ln(F_1) = -(K_{12} + \lambda)t$ . В полулогарифмической шкале, график этой зависимости – прямая, и  $K_{12}$  определяется как  $K_{12} = -\text{tg}(\alpha) - \lambda$ , т.е. тангенс угла наклона этой прямой к оси времени, взятый с противоположным знаком. В линейной шкале координат  $\alpha$  – это аналогичный угол наклона касательной, проведенной к графику клиренса крови на начальном участке, т.к.  $dF_1/dt (t=0) = -(K_{12} + \lambda) = \text{tg}(\alpha)$ . Определить  $K_{12}$  можно также по тангенсу угла наклона касательной на начальном участке к клиническому графику гепатограммы, т.к.  $dF_2/dt (t=0) = K_{12} = \text{tg}(\alpha)$ .

Следует отметить, что перечисленные выше способы идентификации данной транспортной константы обладают большой погрешностью, кроме того, их не всегда можно применить на практике. Клиренс любого соединения в организме, в том числе и РФП, в общем случае не описывается моноэкспоненциальной зависимостью (содержит как минимум две экспоненты), причем точность идентификации к тому же зависит от выбора начальной точки графика во времени. Аналогичным образом, еще менее экспоненциальный характер имеет спадающий участок гепатограммы, особенно при плохом выведении РФП из печени, на нем могут наблюдаться даже нерегулярные выбросы.

Поэтому более точным способом идентификации константы  $K_{12}$  в данном случае может быть вариант через эффективный период полувыведения РФП из крови  $T_1$ , который легко определить по клиническому графику клиренса крови или эмпирической формуле [29]:  $3/T_1 = \lg(A_5/A_{15})$ , где  $A_5$  и  $A_{15}$  – это активности выведения РФП на 5 и 15 минут, соответственно. Из первого выражения (3) нетрудно получить, что  $K_{12} = \ln 2 / T_1 - \lambda$ .

Константу  $K_{23}$  также можно определить несколькими способами. Так как  $K_{23} < K_{12}$ , то оценить значение  $K_{23}$  можно, аппроксимируя экспонентой нисходящий участок клинического графика гепатограммы, поскольку согласно второму выражению (3) на этом участке зависимость близка к  $\exp(-K_{23}t)$ . Однако на практике

такой способ идентификации не всегда можно осуществить, о чем уже сообщалось выше. Также  $K_{23}$  может быть определена через время достижения максимального значения  $F_2$ , которое легко определить по клинической гепатограмме ( $t_2^{\max}$ ). Решив простое уравнение  $dF_2/dt (t=t_2^{\max}) = 0$ , получим:

$$t_2^{\max} = \ln \left( \frac{K_{12} + \lambda}{K_{23} + \lambda} \right) / (K_{12} - K_{23}). \quad (4)$$

При известных значениях  $K_{12}$ ,  $\lambda$  и  $t_2^{\max}$  из выражения (4) может быть найдено значение  $K_{23}$ . Еще один способ идентификации константы  $K_{23}$  возможен через эффективный период полувыведения РФП из печени  $T_2$ , который легко определяется по клинической гепатограмме. В этом случае используется приближенная формула, которую можно получить из второго выражения (3) при условии, если  $K_{23} < K_{12}$  и  $F_2^{\max}$  близко к единице:  $T_2 \approx t_2^{\max} + \ln 2 / (K_{23} + \lambda)$ .

Константа  $K_{34}$  может быть идентифицирована аналогичными способами с использованием выражений (3). Например, через период полувыведения РФП из холедоха  $T_3$  и время его максимального накопления в холедохе  $t_3^{\max}$ , которые легко определить по клинической кривой. В этом случае используется приближенная формула  $T_3 \approx t_3^{\max} + \ln 2 / (K_{34} + \lambda)$  при условии, если  $K_{34} < K_{23} < K_{12}$  и  $F_3^{\max}$  близко к единице. Или, взяв производную по времени от третьего выражения (3) и приравняв ее к нулю  $dF_3/dt (t=t_3^{\max}) = 0$ , при известных значениях первых двух констант  $K_{12}$ ,  $K_{23}$  и  $t_3^{\max}$ , получаем трансцендентное уравнение относительно  $K_{34}$ , 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 [30] с использованием функционала невязки, минимизация которого осуществлялась с помощью метода Хука–Дживса [31].

Наличие желчного пузыря (пятая камера) и диагностика его функциональности вносит особенности в моделирование. Должны быть учтены два этапа процедуры (до и после стиму-

ляции 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  $K_{12} > 0$ ,  $K_{25} > 0$  (см. рис. 3). Также желчь с РФП частично попадает в холедох, однако этим количеством активности в камере холедоха на первом этапе можно пренебречь, полагая  $K_{23} = 0$ . Кроме того, как следует из рис. 3, на первом этапе  $K_{33} = 0$  и  $K_{34} = 0$ .

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

$$\begin{cases} \frac{dF_1(t)}{dt} = -(K_{12} + \lambda)F_1(t), \\ \frac{dF_2(t)}{dt} = K_{12}F_1(t) - (K_{25} + \lambda)F_2(t), \\ \frac{dF_5(t)}{dt} = K_{25}F_2(t) - \lambda F_5(t) \end{cases} \quad (5)$$

и с начальными условиями для функций относительной активности в камерах:

$$F_1(0) = 1, \quad F_2(0) = 0, \quad F_5(0) = 0. \quad (6)$$

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

$$\begin{aligned} F_1 &= \exp(-K_{12}t) \cdot \exp(-\lambda t), \\ F_2 &= \frac{K_{12} \exp(-\lambda t)}{K_{12} - K_{25}} \{ \exp(-K_{25}t) - \exp(-K_{12}t) \}, \\ F_5 &= \frac{K_{12} \exp(-\lambda t)}{K_{12} - K_{25}} \{ 1 - \exp(-K_{25}t) \} - \\ &\quad - \frac{K_{25} \exp(-\lambda t)}{K_{12} - K_{25}} \{ 1 - \exp(-K_{12}t) \}. \end{aligned} \quad (7)$$

Согласно методике исследования [14] и выражениям (7) к концу первого этапа (в момент стимуляции при  $t = t_0$ ) активность РФП в желчном пузыре достигает своего максимального значения  $F_5(t_0) = F_5^{\max}$ . Накопленную активность РФП в печени при  $t = t_0$  обозначим как  $F_2(t_0) = F_2^0$ .

Второй этап диагностики (при  $t \geq t_0$ ) заключается в стимуляции опорожнения желчного пузыря, активном его сокращении и изгна-

нии содержимого в холедох и последующем накоплении РФП в тонкой кишке. На этом этапе  $K_{25} = 0$ ,  $K_{53} > 0$ ,  $K_{34} > 0$ . Так как при  $t \geq t_0$  клиренс крови уже почти отсутствует, то полагаем также  $K_{12} = 0$ . 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.  $K_{23} > 0$ .

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

$$\begin{cases} \frac{dF_2(t)}{dt} = -(K_{23} + \lambda)F_2(t), \\ \frac{dF_5(t)}{dt} = -(K_{53} + \lambda)F_5(t), \\ \frac{dF_3(t)}{dt} = K_{23}F_2(t) + K_{53}F_5(t) - (K_{34} + \lambda)F_3(t), \\ \frac{dF_4(t)}{dt} = K_{34}F_3(t) - \lambda F_4(t), \end{cases} \quad (8)$$

и с начальными условиями для функций относительной активности в камерах:

$$F_2(t_0) = F_2^0, \quad F_5(t_0) = F_5^{\max}, \quad F_3(t_0) = 0, \quad F_4(t_0) = 0. \quad (9)$$

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

$$\begin{aligned} F_2 &= F_2^0 \exp(-K_{23}(t-t_0)) \cdot \exp(-\lambda(t-t_0)), \\ F_5 &= F_5^{\max} \exp(-K_{53}(t-t_0)) \cdot \exp(-\lambda(t-t_0)), \\ F_3 &= \frac{F_5^{\max} K_{53} \exp(-\lambda(t-t_0))}{K_{53} - K_{34}} \{ \exp(-K_{34}(t-t_0)) - \exp(-K_{53}(t-t_0)) \} + \\ &\quad + \frac{F_2^0 K_{23} \exp(-\lambda(t-t_0))}{K_{23} - K_{34}} \{ \exp(-K_{34}(t-t_0)) - \exp(-K_{23}(t-t_0)) \}, \\ F_4 &= F_5^{\max} \exp(-\lambda(t-t_0)) \left\{ \frac{K_{34} \exp(-K_{53}(t-t_0)) - K_{53} \exp(-K_{34}(t-t_0))}{K_{53} - K_{34}} + 1 \right\} + \\ &\quad + F_2^0 \exp(-\lambda(t-t_0)) \left\{ \frac{K_{34} \exp(-K_{23}(t-t_0)) - K_{23} \exp(-K_{34}(t-t_0))}{K_{23} - K_{34}} + 1 \right\}. \end{aligned} \quad (10)$$

Выражения (7) и (10) с идентифицированными на основе клинических данных ДСГС транспортными константами  $K_{12}$ ,  $K_{23}$ ,  $K_{34}$ ,  $K_{25}$ ,  $K_{53}$  далее использовались нами для построения кривых активность–время в зонах интереса (камерах модели). Идентификация транспортных констант пятикамерной модели осуществ-

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 [14, 33]
$T_1$ , мин	6,9	4,5	< 5
$F_2^{\max}$ , отн. ед.	0,46	0,54	
$t_2^{\max}$ , мин	13	10	8–12
$T_2$ , мин	35	28	26–30
$F_3^{\max}$ , отн. ед.	0,49	0,25	
$t_3^{\max}$ , мин	40	20	20–26
$T_3$ , мин	88	43	35–50
$K_{12}$ , мин <sup>-1</sup>	0,100	0,150	
$K_{23}$ , мин <sup>-1</sup>	0,055	0,060	
$K_{34}$ , мин <sup>-1</sup>	0,020	0,095	

лялась 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 [8, 9, 32]. В результате проведения ДСГС у данного пациента были диагностированы отклонения от нормы количественных параметров (патология) и изменение визуальной картины сцинтиграмм, свидетельствующие о нарушении желчевыделительной функции печени и проходимости холедоха. После выполнения ЭПСТ и удаления конкрементов холедоха вновь проведенная ДСГС наглядно продемонстрировала быструю нормализацию функций гепатобилиарной системы (норма).

В табл. 1 представлены количественные параметры ДСГС для данного пациента  $T_1$ ,  $t_2^{\max}$ ,  $T_2$ ,  $t_3^{\max}$ ,  $T_3$ , а также соответствующие им модельные параметры – идентифицированные транспортные константы четырехкамерной модели  $K_{12}$ ,  $K_{23}$ ,  $K_{34}$  и относительные максимальные значения накопленной активности РФП  $F_2^{\max}$ ,  $F_3^{\max}$  в обоих случаях. Кроме того, в табл. представлены клинические показатели нормы для некоторых параметров, взятые нами из работ [14, 33].

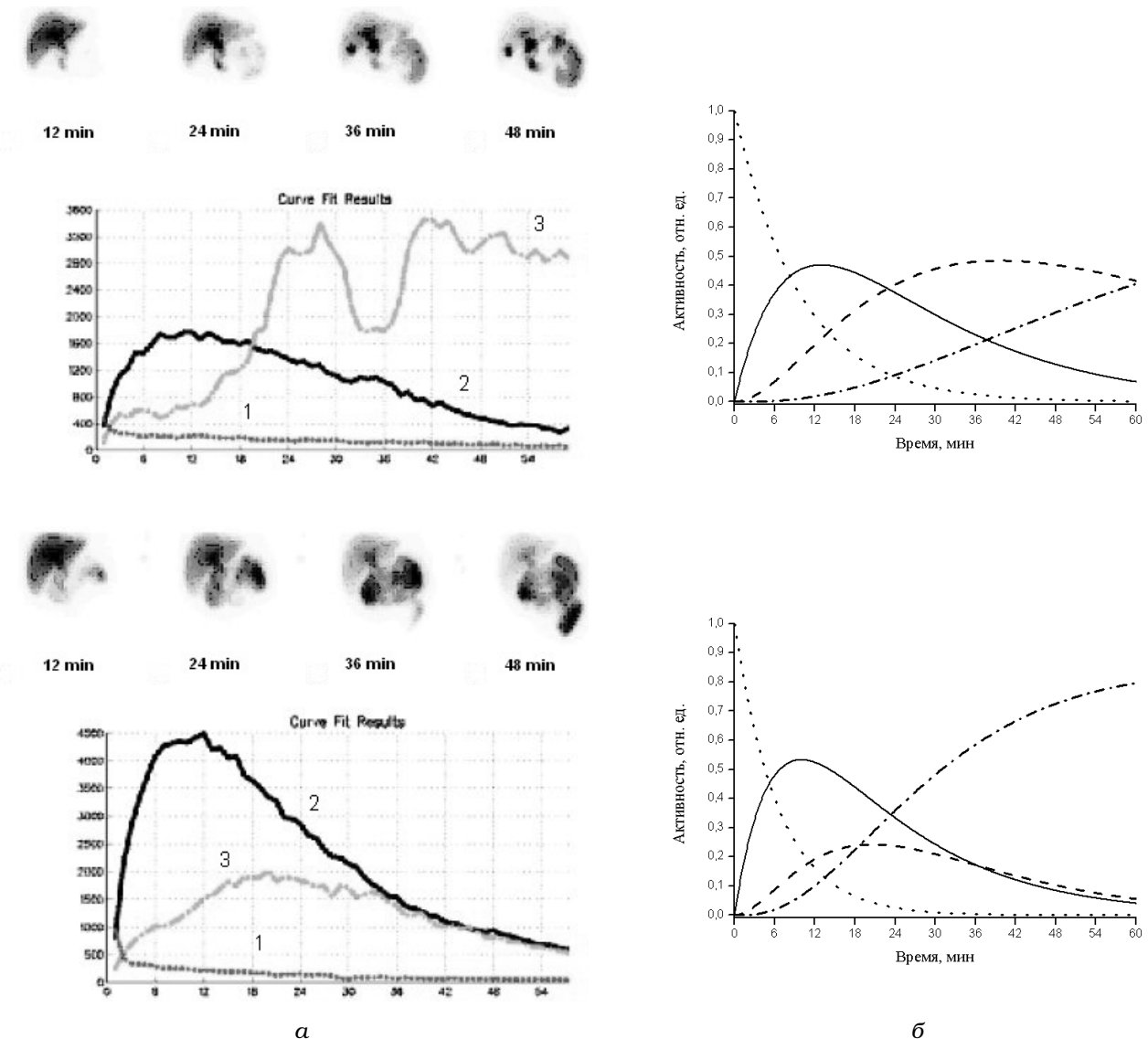
Численная идентификация кинетических параметров модели проводилась с помощью специально разработанной программы на языке программирования С++. Транспортные

константы  $K_{12}$  и  $K_{23}$  были определены с использованием функционала невязки на основе значений активности РФП по клинической гепатограмме. Дополнительно было использовано выражение (4). Константа  $K_{34}$  была идентифицирована с помощью равенства нулю производной по времени от третьего выражения (3) при известных значениях  $K_{12}$ ,  $K_{23}$  и  $t_3^{\max}$ . Точность вычисления всех параметров модели в программе составляла  $\varepsilon = 0,001$ .

На рис. 4а представлены клинические сцинтиграммы и кривые активность–время, снятые в процессе ДСГС с области печени (кривая № 2) и холедоха (№ 3), а также кривая клиренса крови (№ 1) [8, 9]. На рис. 4б представлены кривые активность–время, рассчитанные в результате моделирования по выражениям (3) для камеры крови (пунктирная линия), печени (сплошная линия), холедоха (штриховая линия) и камеры тонкой кишки (штрих-пунктирная линия). Значения транспортных констант, необходимые для расчета кривых Активность–время, были взяты из табл. 1.

Проанализируем полученные результаты. В рамках четырехкамерного моделирования достигнуто хорошее соответствие модельных кривых активность–время их клиническому виду (см. рис. 4). Рассчитанные параметры модели также хорошо согласуются с клиническими значениями параметров ДСГС (см. табл. 1). До выполнения ЭПСТ у пациента наблюдается следующая картина (патология):

- 1) замедлен клиренс крови и снижена поглотительная функция печени, идентифицированное значение константы клиренса



**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

- $K_{12}=0,1 \text{ мин}^{-1}$ , что соответствует эффективному периоду полувыведения РФП из крови  $T_1=\ln 2/(K_{12}+\lambda)\approx 6,9 \text{ мин}$  (больше нормы);
- 2) снижена выделительная функция печени, идентифицированное значение константы выделения  $K_{23}=0,055 \text{ мин}^{-1}$ , рассчитанное по модельной гепатограмме значение максимальной активности в печени  $F_2^{\max}=0,46 \text{ отн. ед.}$ , им соответствуют значения времени максимального накопления  $t_2^{\max}=13 \text{ мин}$  (больше нормы) и эффективного периода по-

- луыведения РФП из печени  $T_2=35 \text{ мин}$  (больше нормы);
- 3) нарушена проходимость холедоха, идентифицированное значение константы выделения  $K_{34}=0,02 \text{ мин}^{-1}$ , рассчитанное значение максимальной активности в холедохе  $F_3^{\max}=0,49 \text{ отн. ед.}$  ( $F_3^{\max}>F_2^{\max}$ ), им соответствуют значения  $t_3^{\max}=40 \text{ мин}$  и  $T_3=88 \text{ мин}$  (больше нормы);

После выполнения ЭПСТ все клинические количественные параметры ДСГС приобретают нормальные значения (см. табл. 1). О восстановлении проходимости холедоха также



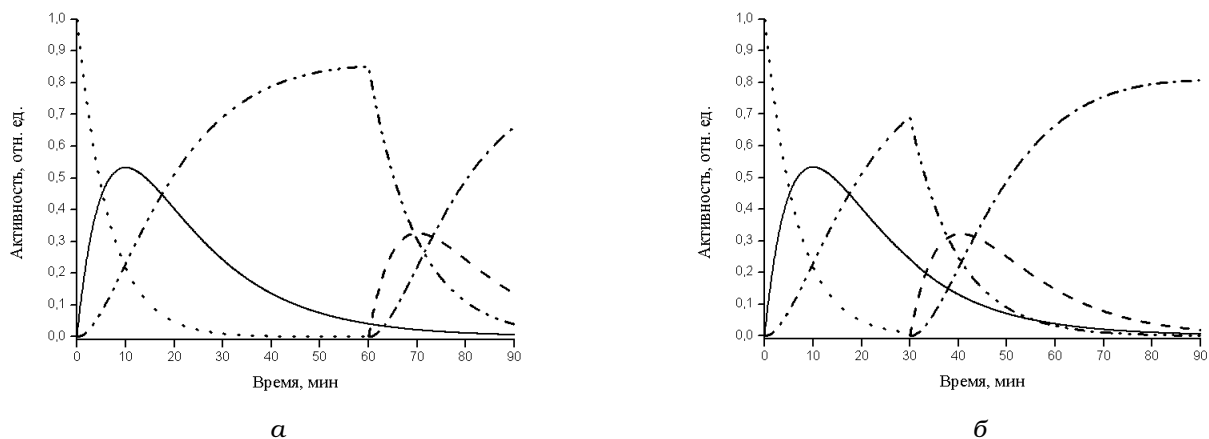


Рис. 5. Кривые активность–время, рассчитанные при времени стимуляции 60 мин (а) и 30 мин (б) от начала исследования; пояснения даны в тексте

свидетельствует достигнутое в рамках моделирования соотношение  $F_3^{\max} < F_2^{\max}$  и совместный вид кривых активность–время для печени и холедоха (см. рис. 4 снизу). Кроме того, мы рассчитали зависимость активность–время для камеры тонкой кишки, которая отсутствует в результатах ДСГС (см. рис. 4б). До выполнения ЭПСТ поступление значительной порции РФП в кишку (20 %, как принято в ДСГС) достигается в нашей модели только ко времени  $t=37$  мин от начала исследования, тогда как после выполнения ЭПСТ и восстановления проходимости холедоха это значение уменьшается до  $t=17$  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. 1. Рассчитанные по выражениям (7) и (10) кривые активность–время представлены на рис. 5. Обозначения кривых аналогичны рис. 4б. Кривая для камеры желчного пузыря изображена штрихпунктирной линией.

Проанализируем полученные результаты. Кривые клиренса крови и гепатограммы иден-

тичны соответствующим кривым на рис. 4б в норме, так как количественные данные для них аналогичны данным четырехкамерной модели, при этом мы предположили равенство констант  $K_{25}=K_{23}$ . Отметим, что при нормальном функционировании гепатобилиарной системы весь РФП выводится из плазмы крови не позднее 35–40 мин от начала исследования (см. 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 (см. табл. 1) и время стимуляции целесообразно увеличить до 50–60 мин. При  $t_0=60$  мин мы получили значения  $F_5^{\max}=0,85$  отн. ед.,  $F_2^0=0,04$  отн. ед., при  $t_0=30$  мин –  $F_5^{\max}=0,69$  отн. ед.,  $F_2^0=0,24$  отн. ед.

При  $t > t_0$  начинается активное сокращение желчного пузыря и поступление РФП с желчью сначала в холедох и через несколько минут в кишку (соответствующие константы  $K_{33} \approx 0,10 \text{ мин}^{-1}$ ,  $K_{34}=0,095 \text{ мин}^{-1}$ ). Поступление значительной порции РФП в кишку (20 %) достигается в пятикамерной модели ко времени  $t-t_0=9$  мин от начала стимуляции желчного пузыря (клинический показатель нормы – примерно 7 мин [14]).

Следует также отметить, что при времени стимуляции  $t_0=35\text{--}40$  мин в нашей модели до-

стигается максимальное значение накопленной активности РФП в кишке при  $t \approx 90$  мин (см. рис. 5б), а это время в ДСГС принято считать временем окончания исследования [14]. Кроме того, при данном значении времени стимуляции РФП из других камер модели почти полностью выводится к концу исследования.

Преимущество предложенной в данной статье фармакокинетической модели с отдельными камерами для крови и печени по сравнению с многокамерными моделями [23] заключается в использовании небольшого количества математических параметров модели, которые легко поддаются идентификации на основе клинико-диагностических данных, имеют простую и наглядную связь с основными клиническими показателями ДСГС и поэтому могут быть использованы при интерпретации результатов функционального исследования.

Однако если для кривой клиренса в области интереса над сердцем действительно регистрируется активность РФП, соответствующая только камере крови данной модели, то гепатограмма представляет собой наложение функций активности сразу трех камер: 1) камеры печени (РФП в гепатоцитах), 2) камеры крови (РФП в сосудах печени и мягких тканях, расположенных выше или ниже печени), 3) камеры холедоха (РФП в желчи, находящейся в желчных ходах внутри печени). Несмотря на то, что активность РФП в камере печени в данном случае считается преобладающей, не всегда можно пренебречь функциями активности второй и третьей камер при идентификации модельных параметров по гепатограмме. Весовые коэффициенты такого наложения зависят от анатомических особенностей конкретного пациента и могут непредсказуемо влиять на точность определения транспортных констант. Подробнее эти особенности обсуждаются в публикациях, в которых предложено разделение камеры печени на несколько камер [23, 24].

## Заключение

В данной статье мы разработали математическую модель кинетики РФП в организме человека при функциональном исследовании гепатобилиарной системы в норме и патологии методом динамической сцинтиграфии. Представлены два варианта математической модели – четырехкамерная модель транспорта гепатотропного РФП в случае не визуализирующе-

гося 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 ДСГС.

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 ЭПСТ (норма). В рамках пятикамерной модели рассчитаны и проанализированы основные количественные параметры ДСГС при нормальном функционировании гепатобилиарной системы со стимуляцией желчеоттока при 60 и 30 мин. 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.

Представленные в статье результаты фармакокинетического моделирования (рассчитанные количественные параметры и кривые активность–время) хорошо согласуются с клиническими данными ДСГС, позволяют связать их с определенными функциональными характеристиками гепатобилиарной системы, показателями гемодинамики и дать, таким образом, их более объективную интерпретацию.

## Список литературы

1. Abel J.J., Rowntree L.G. On the pharmacological action of some phtaleins and their derivatives with especial reference to their behavior as purgatives // *Int. J. Pharmacol. Exper. Ther.* 1901. Vol. 1. P. 235–240.
2. Dalprat G. Studies on liver function: rose bengal elimination from blood as influenced by liver injury // *Arch. Intern. Med.* 1923. Vol. 32. P. 401–410.
3. Taplin G.V., Meredith O.M., Kade H. The radioactive (I131 tagged) rose bengal uptake-excretion test for liver function using external gamma-ray scintillation counting techniques // *J. Lab. Clin. Med.* 1955. Vol. 45. P. 665–678.
4. Anger H.O. Gamma-Ray and Positron Scintillation Camera // *Nucleonics.* 1963. Vol. 21. P. 56–59.

5. Biersack H.J. Radiopharmacology of Ido-Derivatives in Experimental Liver Parenchymal Damage as well as Obstructed Bile-Ducts // In: Cholescintigraphy. Developments in Nuclear Medicine. Ed. by Cox P.H. – Dordrecht: Springer. 1981. Vol. 1. P. 44–53.
6. Klingensmith W.C., Koep L.J., Fritzberg A.R. Bile leak into a hepatic abscess in a liver transplant: Demonstration with  $^{99m}\text{Tc}$ -diethyliminodiacetic acid // Am. J. Roentgen. 1978. Vol. 131. P. 889–891.
7. Abiru H., Sarna S.K., Condon R.E. Contractile mechanisms of gallbladder filling and emptying in dogs // Gastroenterology. 1994. Vol. 106. P. 1652–1661.
8. Кудряшова Н.Е. Радионуклидная диагностика при неотложных состояниях: Дис. д.м.н. – Москва. 2009. 325 с.
9. Кудряшова Н.Е., Ермолов А.С., Иванов П.А. и соавт. Гепатобилисцинтиграфия в диагностике механической желтухи // Вестник рентгенол. и радиол. 2007. № 3. С. 39–45.
10. Storey G.R., Carmalt H., Van-der-Wall H., Allman K.C. Tc-99m HIDA scintigraphic localization of biliary leak after hydatid cyst resection // Clin. Nucl. Med. 1997. Vol. 22. P. 643–644.
11. Юсупова А.Ф., Валиуллина Н.М., Одинцова А.Х. Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы в диагностике постхолецистэктомического синдрома // Казанский мед. журнал. 2007. Т. 88. № 1. С. 44–46.
12. Galli G., Valenza V. Is there still a role for functional radionuclide study of the liver? // Rays – Int. J. Radiol. Sci. 1997. Vol. 22. P. 228–248.
13. Крашутский В.В. Компьютерная гепатобилигастросцинтиграфия – радионуклидный метод изучения функций гепатоцитов, желчного пузыря, сфинктеров Люткенса, Одди, внутрипеченочных желчных протоков, дуоденогастрального рефлюкса и эвакуаторной функции желудка в одном исследовании с технецием-99m-бромезидой // Госпитальная медицина: наука и практика. 2019. Т. 1. № 2. С. 7–17.
14. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И. В 2-х т. – Томск: STT. 2010. Т. 2. 418 с.
15. Rassam F., Zhang T., Cieslak K.P. et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function // Eur. Radiol. 2019. Vol. 29. P. 5063–5072.
16. Lambie H., Cook A.M., Scarsbrook A.F. et al. Tc99m-hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy in clinical practice // Clin. Radiol. 2011. Vol. 66. P. 1094–1105.
17. 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 // Ind. J. Nucl. Med. 2018. Vol. 33. P. 277–283.
18. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М.: Изд-во РАМН. 2003. 208 с.
19. Наркевич Б.Я. Физико-техническое обеспечение ядерной медицины: современное состояние и перспективы развития // Радиация, онкология и ядерная медицина. 2012. № 1. С. 51–75.
20. Беллман Р. Математические методы в медицине. Пер. с англ. Под ред. Л.Н. Бельх. – М.: Мир. 1987. 200 с.
21. Котина Е.Д. Программный комплекс “Диагностика” для обработки радионуклидных исследований // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010. № 2. С. 100–113.
22. Матвеев А.В., Корнеева М.Ю. Особенности моделирования кинетики радиофармпрепаратов при функциональном исследовании гепатобилиарной системы // Вестник Омского университета. 2015. № 3. С. 42–51.
23. Gambhir S.S., Hawkins R.A., Huang S.C. et al. Tracer Kinetic Modeling Approaches for the Quantification of Hepatic Function with Technetium-99m DISIDA and Scintigraphy // J. Nucl. Med. 1989. Vol. 30. P. 1507–1518.
24. Araikum S., Mdaka T., Esser J.D., Zuckerman M. Hepatobiliary kinetics of technetium-99m-IDA analogs: Quantification by linear systems theory // J. Nucl. Med. 1996. Vol. 37. P. 1323–1330.
25. Smith R.B., Coupai J., DeLand F.H., Triplett J.W. Pharmacokinetics of hepatobiliary imaging agents in rats: Concise communication // J. Nucl. Med. 1979. Vol. 20. P. 45–49.
26. Williams D.L. Improvement in Quantitative Data Analyses by Numerical Deconvolution Techniques // J. Nucl. Med. 1979. Vol. 20. P. 568–570.
27. Lima J.M.P., Lima J.J.P., Isidoro J., Lapa P. A new method for quantification of hepatobiliary scintigraphy using  $^{99m}\text{Tc}$ -mebrofenin. A com-

- parative study // Revista Espanola de Medicina Nuclear. 2003. Vol. 22. P. 244–249.
28. Синякова О.Г. Методы математического моделирования в задачах оценки состояния организма (радионуклидная диагностика) // Автоматика и телемеханика. 2005. № 1. С. 142–153.
29. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина. 1988. 304 с.
30. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Фармакокинетическое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза // Вестник Омского университета. 2014. № 4. С. 57–64.
31. Хук Р., Дживс Т.А. Прямой поиск решения для числовых и статистических проблем. – М.: Мир. 1961. 219 с.
32. Рогаль М.Л., Новиков С.В., Магомедбеков М.М. и соавт. Выбор тактики хирургического лечения больных с острым холециститом, осложненным холедохолитиазом // Хирургия. 2018. № 4. С. 41–45.
33. Хубутия М.Ш., Кудряшова Н.Е., Синякова О.Г. и соавт. Применение радиоизотопных методик исследования при подготовке больных к трансплантации печени и в послеоперационном периоде // Трансплантология. 2010. № 1. С. 5–10.

#### MODELING OF RADIOPHARMACEUTICAL KINETICS IN THE STUDY OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

*A.V. Matveev*

*F.M. Dostoevsky Omsk State University, Omsk, Russia*

The features of compartmental modeling are considered and a mathematical model of the kinetics of radiopharmaceuticals in the human body is developed for the functional study of the hepatobiliary system using the dynamic scintigraphy method. Various methods of model parameters identification based on quantitative data of hepatobiliscintigraphy are proposed. The 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.

*Key words: hepatobiliary system, radiopharmaceuticals, pharmacokinetic, modeling, dynamic scintigraphy*

E-mail: [matav@mail.ru](mailto:matav@mail.ru)