

**Матвеев А.В., кандидат физико-математических наук, доцент,
Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского**

МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Аннотация: разработан единый подход к построению математических моделей кинетики радиофармацевтических препаратов в организме человека при диагностике функционального состояния мочевыделительной системы с помощью радиоизотопных методов (ренография, нефросцинтиграфия). Представлены две четырехкамерные математические модели транспорта нефротропных радиофармпрепаратов и реализованные на их основе алгоритмы обработки количественных данных радиоизотопной диагностики почек и мочевыделительной системы в целом. Моделирование основано на решении системы линейных дифференциальных уравнений первого порядка с постоянными коэффициентами. Рассмотрены различные способы идентификации модельных параметров (транспортных констант) на основе количественных данных радионуклидной диагностики почек. Показано, что при нормируемом времени исследования (до 20-25 мин) учетом влияния радиоактивного распада радиофармпрепарата на профиль кинетических кривых «Активность-время» можно пренебречь.

Приведены и проанализированы результаты кинетического моделирования для 39 пациентов с различными типами ренограмм. Рассчитаны основные количественные показатели динамической нефросцинтиграфии с радиофармпрепаратом «Пентатех-Тс-99m» и ренографии с радиофармпрепаратом «Гиппуран-И-131». Построены и сопоставлены с клиническими графиками ренограммы для обеих почек. Также восстановлены модельные кривые клиренса крови и накопления радиофармпрепарата в моче при их отсутствии в клинических результатах. При сопоставлении идентифицированных транспортных констант установлено, что ренограммы афункционального типа характеризуются более низкими значениями констант фильтрации и более высокими значениями констант эвакуации по сравнению с ренограммами нормального типа. Особенностью ренограмм обструктивного типа является равенство константы эвакуации нулю.

Также обсуждаются особенности кинетического моделирования при проведении радионуклидной диагностики почек у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. Показано, что наличие пузырно-мочеточникового рефлюкса приводит к небольшому увеличению значения периода полувыведения радиофармпрепарата данной почкой.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, радиофармпрепарат, моделирование, кинетика, нефросцинтиграфия, ренография

Введение

В настоящее время методы радионуклидных исследований мочевыделительной системы (МВС) получили всеобщее признание в мировой медицине [1, 2]. Благодаря уникальности, высокой точности и чувствительности они считаются «золотым стандартом» в оценке функции почек. Высокая функциональность и сравнительная безопасность методов радионуклидной диагностики, связанная с низкой лучевой нагрузкой на организм, способствуют их широкому внедрению в отечественную медицинскую практику для динамического мониторинга, оценки прогноза заболевания и эффективности лечения [3]. Методы радионуклидного исследования функциональных характеристик МВС основаны на возможности с помощью специальной радиометрической аппаратуры регистрировать γ -излучение и изучать кинетику введенных в организм радиофармпрепаратов (РФП) [4]. В клинической практике используют преимущественно короткоживущие изотопы, с помощью которых метят органические соединения, избира-

тельно поглощаемые нефронами, и далее выделяющиеся в составе мочи [5, 6].

Фармакокинетическое моделирование является одним из основных методов при оценке результатов радионуклидных исследований, использующих γ -излучение искусственных радиоизотопов с энергиями от нескольких десятков до нескольких сотен кэВ и играющих важную роль в диагностике структурно-функционального состояния жизненно важных органов организма человека [7]. Количественные данные о кинетике РФП в организме представляются в виде фармакокинетических кривых «Активность-время», которые отражают пространственно-временные процессы изменения концентрации радиоиндикатора в зонах интереса и характеризуют скорость процессов «накопления-выведения» в исследуемом органе или ткани. Это дает возможность проследить изменения сцинтиграфических изображений во времени для оценки функций мочевыделительной системы, а также рассчитать соответствующие количественные показатели, характеризующие различные функции исследуемых органов и тканей. Сложность же та-

кого моделирования заключается в двух аспектах. С одной стороны, в чрезмерном упрощении анатомо-физиологических особенностей организма при разбиении его на кинетические камеры, что может приводить к потере или искажению значимой для диагностики информации, с другой – 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.

Особый интерес при функциональном исследовании МВС представляет явление пузырно-мочеточникового рефлюкса [8], при котором имеет место обратный ток урины из мочевого пузыря в мочеточник. С точки зрения кинетики модель в этом случае усложняется введением дополнительных транспортных констант. В нашей работе выработывается единый подход к построению камерных моделей кинетики различных РФП при диагностике функционального состояния МВС в норме и патологии в организме пациентов с различными типами ренограмм.

Модель кинетики при радионуклидной диагностике почек

Для функциональной диагностики почек и МВС в целом применяют в основном два радиоизотопных метода – ренография и динамическая нефросцинтиграфия (реносцинтиграфия). Исследование можно выполнять, используя положение пациента сидя или лежа. В связи с этим, количественные параметры нормы, в зависимости от положения обследуемого, могут значительно отличаться [4].

Ренография проводится на клиническом радиографе, снабженном двух- или трехтубусными детекторами. С помощью него регистрируют три (иногда две) кинетические кривые «Активность-время»: две ренограммы (с помощью датчиков, расположенных по центру проекции каждой почки) и клиренс крови (с помощью датчика, расположенного над областью сердца, если он имеется). В качестве РФП используется гиппуран, меченный радиоизотопами ^{131}I или ^{123}I (натриевая соль ортодигиппуровой кислоты) [5]. В связи с меньшим периодом полураспада и отсутствием β -излучения, ^{123}I обладает большими преимуществами при использовании его в диагностике, однако из-за сложностей его производства в непосредственной близости от места применения в отечественной медицине до сих пор нередко используется изотоп ^{131}I . РФП вводят внутривенно из расчета 0,01-0,02 МБк/кг и осуществляют запись регистрации активности в течение 20 мин.

Нефросцинтиграфия является наиболее информативным методом исследования. Она основана на динамической регистрации радиоактивности (обычно с помощью гамма-камеры) в почках, иногда также в крови и моче, и компьютерной обработке получаемых изображений. В качестве нефротропных РФП нашли применение несколько препаратов [5], однако в отечественной медицине в основном используется пентатех, меченный радиоизотопом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (комплекс технеция с кальция тринатрия пентетатом). РФП вводят внутривенно в дозе 30-40 МБк и осуществляют запись в режиме 1 кадр/мин в течение 20-25 мин. Анализ результатов проводят в два этапа: 1) визуальный анализ сцинтиграмм и 2) количественная оценка полученных кривых «Активность-время» (две ренограммы и, иногда, клиренс крови), позволяющая судить о функциональной способности почек и МВС в целом.

На ренографической кривой (рис. 1) условно выделяют три сегмента [9]: 1 – *сосудистый* (быстрый подъем кривой в первую минуту после инъекции РФП, отражающий его поступление в сосудистое русло и начало накопления в паренхиме почки), 2 – *секреторный* (более пологое возрастание амплитуды ренограммы до достижения максимума, обусловленное накоплением РФП в канальцах), 3 – *эскреторный* (снижение высоты ренограммы в результате выведения РФП из почки). При визуальной оценке ренограмм учитывается их форма и симметричность. В норме они симметричны, характеризуются острым пиком и имеют все три сегмента. При патологии наблюдаются различные деформации этих кривых [9]. При нарушении функции почек обычно регистрируются ренограммы афункционального (при нефункционирующей почке) или обструктивного (при выраженном нарушении эвакуаторной функции почки) типов. Также иногда выявляется повторный подъем на ренографической кривой (см. рис. 1), обусловленный явлением пузырно-мочеточникового рефлюкса [8].

По кривым «Активность-время» определяют количественные параметры, важные для функциональной диагностики [4], такие как клиренс крови или период полуочищения крови от РФП T_H (отражает суммарную фильтрационную функцию почек, в норме не превышает 14 мин), период полувыведения РФП почкой $T_{1/2}$ (отражает эвакуаторную функцию каждой почки, в норме примерно 5-9 мин), время достижения максимума активности в почке t_{max} (отражает фильтрационную или секреторную способность почки, в норме 2-5 мин) и др. Огромное значение в оценке этих параметров имеет параллельное кинетическое моделирование транспорта РФП в организме.

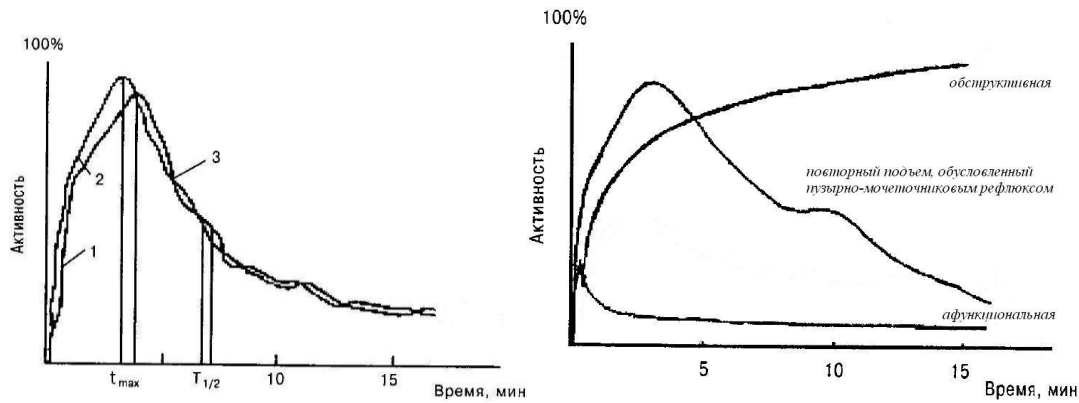


Рис. 1. Основные типы ренографических кривых: нормальные ренограммы (слева) и патологические типы ренограмм (справа). Пояснения даны в тексте

Для описания кинетики РФП с учетом вышеописанных особенностей регистрации радиоактивности при проведении радионуклидной диагностики почек нами в данной работе используется четырехкамерная модель (из четырех компартментов), геометрическая схема которой представлена

на рис. 2. Данная математическая модель включает в себя камеры: плазмы крови (H), левой (LR) и правой (RR) почек и камеру мочевого пузыря (U). Функции удержания активности РФП в камерах обозначены нами как F_H , F_L , F_R и F_U , соответственно.

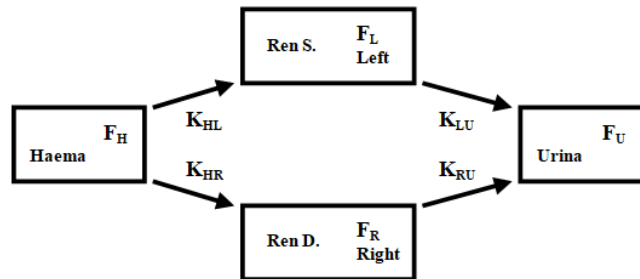


Рис. 2. Геометрическая иллюстрация модели кинетики РФП в организме при функциональном исследовании МВС с помощью ренографии или нефросцинтиграфии

Система дифференциальных уравнений в рамках данной модели принимает вид:

$$\begin{cases} \frac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HL} + K_{HR} + \lambda)F_H(t), \\ \frac{dF_L(t)}{dt} = K_{HL}F_H(t) - (K_{LU} + \lambda)F_L(t), \\ \frac{dF_R(t)}{dt} = K_{HR}F_H(t) - (K_{RU} + \lambda)F_R(t), \\ \frac{dF_U(t)}{dt} = K_{LU}F_L(t) + K_{RU}F_R(t) - \lambda F_U(t), \end{cases} \quad (1)$$

где λ – постоянная распада ($0,00006 \text{ мин}^{-1}$ для ^{131}I и $0,0019 \text{ мин}^{-1}$ для $^{99\text{m}}\text{Tc}$), а K_{HL} , K_{HR} , K_{LU} и K_{RU} – кинетические параметры межкамерных коммуникаций. С фармакокинетической точки зрения, они задают удельные скорости обмена РФП между соседними камерами и носят название транспортных констант [10]. С клинко-диагностической точки зрения, константы K_{HL} и K_{HR} отражают фильтрационную функцию каждой почки, а их сумма $K_0 = K_{HL} + K_{HR}$ определяет скорость очищения крови от РФП (клиренс крови), константы K_{LU}

и K_{RU} отражают эвакуаторную функцию левой и правой почки, соответственно.

Функции удержания активности удобно выражать в относительных единицах, принимая введенную активность РФП A_0 за условную единицу. Таким образом, эти функции задают относительную активность в камерах и могут принимать значения от 0 до 1. С учетом внутривенного введения РФП в организм начальные условия для системы уравнений (1) запишутся как

$$F_H(0) = 1, F_L(0) = 0, F_R(0) = 0, F_U(0) = 0. \quad (2)$$

Решение системы уравнений (1) с начальными условиями (2) находится аналитически:

$$\begin{aligned}
 F_H &= \exp(-(K_{HL} + K_{HR})t) \exp(-\lambda t), \\
 F_L &= \frac{K_{HL} \exp(-\lambda t)}{K_{HL} + K_{HR} - K_{LU}} \left\{ \exp(-K_{LU}t) - \exp(-(K_{HL} + K_{HR})t) \right\}, \\
 F_R &= \frac{K_{HR} \exp(-\lambda t)}{K_{HL} + K_{HR} - K_{RU}} \left\{ \exp(-K_{RU}t) - \exp(-(K_{HL} + K_{HR})t) \right\}, \\
 F_U &= \frac{K_{HL} K_{LU} \exp(-\lambda t)}{K_{HL} + K_{HR} - K_{LU}} \left\{ \frac{1 - \exp(-K_{LU}t)}{K_{LU}} - \frac{1 - \exp(-(K_{HL} + K_{HR})t)}{K_{HL} + K_{HR}} \right\} + \\
 &\quad \frac{K_{HR} K_{RU} \exp(-\lambda t)}{K_{HL} + K_{HR} - K_{RU}} \left\{ \frac{1 - \exp(-K_{RU}t)}{K_{RU}} - \frac{1 - \exp(-(K_{HL} + K_{HR})t)}{K_{HL} + K_{HR}} \right\}.
 \end{aligned} \tag{3}$$

Как видно из (3), учет влияния радиоактивного распада РФП на кинетические профили F_H , F_L , F_R и F_U обусловлен единственным множителем $\exp(-\lambda t)$. Оценим его значения. Обычно $0 \leq t \leq 20$ мин, тогда для ^{131}I : $0,999 \leq \exp(-\lambda t) \leq 1$, для $^{99\text{m}}\text{Tc}$: $0,963 \leq \exp(-\lambda t) \leq 1$. Таким образом, при расчете кинетических кривых по выражениям (3) радиоактивность РФП можно не учитывать. Такое изменение в их профилях вполне укладывается в пределы погрешностей регистрируемых клинических кривых «Активность-время» [4]. Поэтому в дальнейшем будем полагать в выражениях (3) $\lambda = 0$.

С целью построения кривых «Активность-время» в соответствии с найденными выражениями для относительных активностей (3) необходимо идентифицировать кинетические параметры – транспортные константы K_{HL} , K_{HR} , K_{LU} и K_{RU} . Значения транспортных констант для каждого пациента являются индивидуальными и зависят от целого ряда их анатомо-физиологических и биохимических характеристик, наличия заболеваний МВС и других патологий. Как правило, для этого используются количественные клинические данные, полученные в процессе радионуклидной диагностики (графики клиренса крови и ренограмм или набор точек регистрации активности в разные моменты времени с области почек). В нашей работе транспортные константы определялись несколькими способами, рассмотрим их при $\lambda = 0$.

Константа $K_0 = K_{HL} + K_{HR}$ может быть определена по клиническому графику клиренса крови. Прологарифмировав первое выражение в (3), получим: $\ln(F_H) = -K_0 t$. В полулогарифмической шкале координат, график этой зависимости – прямая, и константа K_0 определяется как $K_0 = -\text{tg}(\alpha)$, т.е. тангенс угла наклона этой прямой к оси времени, взятый с противоположным знаком. Однако если клинический график построен в виде экспо-

ненциальной зависимости, то α – это аналогичный угол наклона касательной, проведенной к графику клиренса крови на начальном участке, согласно $dF_H/dt (t = 0) = -K_0 = \text{tg}(\alpha)$. Еще один способ определения константы клиренса крови возможен через эффективный период полувыведения РФП из крови T_H , который может быть определен по графику клиренса. С учетом первого выражения из (3) нетрудно получить, что $K_0 = \ln 2/T_H$.

Раздельные значения констант фильтрации K_{HL} и K_{HR} находятся из второго и третьего выражений в (3), соответственно. Их значения равны тангенсу угла наклона касательной, проведенной к графику ренограммы соответствующей почки на начальном участке. Например, для левой почки из второго выражения в (3) получаем $dF_L/dt (t = 0) = K_{HL} = \text{tg}(\beta)$. Тогда для другой константы имеем $K_{HR} = K_0 - K_{HL}$, либо она может быть найдена через тангенс угла наклона касательной из третьего выражения в (3).

В случае когда в качестве клинических результатов мы имеем только два графика ренограмм (для левой и правой почки), а график клиренса крови отсутствует, то вначале определяются значения констант K_{HL} и K_{HR} по выше описанной методике. Тогда константа клиренса крови равна $K_0 = K_{HL} + K_{HR}$. С использованием первого выражения в (3) может быть построен (восстановлен) модельный график клиренса крови.

Константы эвакуации K_{LU} и K_{RU} также могут быть идентифицированы несколькими способами. Например, через время t_{max} достижения максимального значения F_L^{max} и F_R^{max} , которое легко определить по клиническим графикам ренограмм. Решив простые уравнения $dF_L/dt (t = t_{max}) = 0$ и $dF_R/dt (t = t_{max}) = 0$ получим

$$t_{max}^L = \ln \left(\frac{K_0}{K_{LU}} \right) / (K_0 - K_{LU}),$$

$$t_{\max}^R = \ln\left(\frac{K_0}{K_{RU}}\right) / (K_0 - K_{RU}) \quad (4)$$

При известных значениях K_0 и t_{\max} из уравнений (4) могут быть найдены значения констант эвакуации. Еще один способ вычисления K_{LU} и K_{RU} возможен через эффективный период полу-

$$T_{1/2}^L \approx t_{\max}^L + \ln 2 / K_{LU}, \quad T_{1/2}^R \approx t_{\max}^R + \ln 2 / K_{RU} \quad (5)$$

В случае если мы имеем клинический набор точек регистрации активности с области почек в разные моменты времени t_i , то задача идентификации кинетических констант может быть решена традиционным методом наименьших квадратов.

$$F(K_{HL}, K_{HR}, K_{LU}, K_{RU}) = \sum_{i=1}^N \left[\left\{ F_L^{теор}(t_i) - F_L^{клин}(t_i) \right\}^2 + \left\{ F_R^{теор}(t_i) - F_R^{клин}(t_i) \right\}^2 \right] \quad (6)$$

где $F_{Lклин}$ и $F_{Rклин}$ – это клинические значения регистрации активности для левой и правой почки, соответственно, а $F_{Lтеор}$ и $F_{Rтеор}$ – значения функций из выражения (3) в моменты времени t_i . Далее решается вариационная задача по нахождению минимума функционала (6), а константы K_{HL} , K_{HR} , K_{LU} и K_{RU} приобретают смысл вариационных параметров. Найденные таким образом истинные значения констант далее подставляются в выражения (3) для построения модельных кривых «Активность-время». Минимизация функционала осуществлялась нами с помощью метода Хука-Дживса [15].

В качестве количественных клинических данных, необходимых для идентификации параметров моделирования, были использованы результаты динамической нефросцинтиграфии 39 пациентов,

выведения РФП из почки $T_{1/2}$, который может быть определен по клиническим графикам ренограмм. В этом случае используются приближенные формулы:

Данный способ подробно описан и применен для расчета транспортных констант в наших работах [11-14] с использованием функционала невязки. Применительно к ренографии функционал невязки записывается в виде

проходивших диагностическое обследование в радиологическом отделении БУЗОО «Областная клиническая больница» в 2016-18 гг. Все пациенты были нами расклассифицированы на три группы:

- 1) Нормальный тип ренограммы для обеих почек (N-тип ренограммы),
- 2) Афункциональный тип ренограммы хотя бы для одной почки (А-тип),
- 3) Обструктивный тип ренограммы хотя бы для одной почки (О-тип).

На рис. 3 приведен пример клинических данных динамической нефросцинтиграфии для пациента с N-типом ренограмм. На рис. 4 и 5 приведены примеры клинических данных динамической нефросцинтиграфии для пациентов с А-типом и О-типом ренограмм, соответственно.

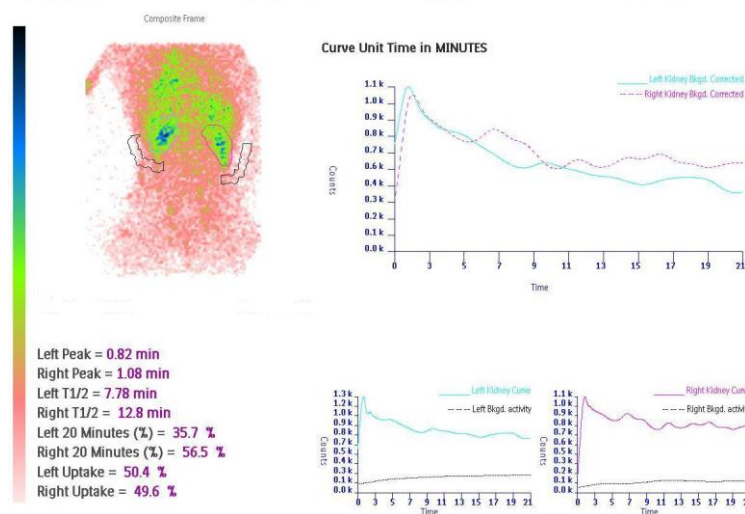


Рис. 3. Компьютерное представление результатов динамической нефросцинтиграфии с РФП «Пентатех-Тс-99m» для пациента №4 (N-тип ренограмм)

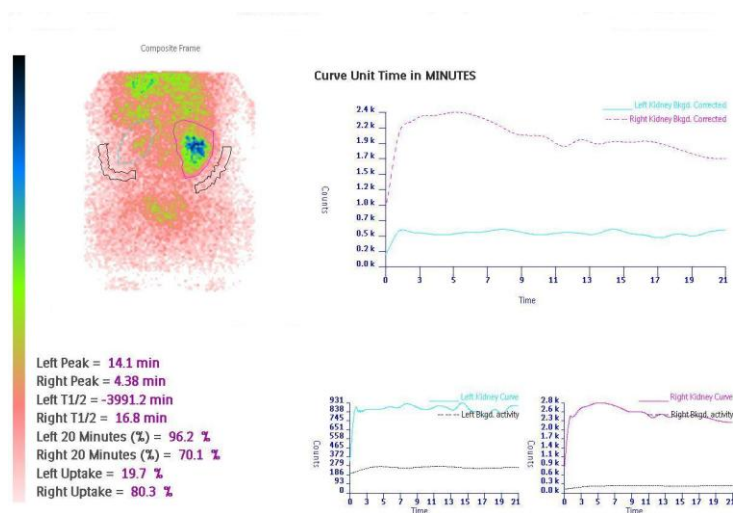


Рис. 4. Компьютерное представление результатов динамической нефросцинтиграфии с РФП «Пентатех-Тс-99m» для пациента №24 (А-тип ренограммы для левой почки)

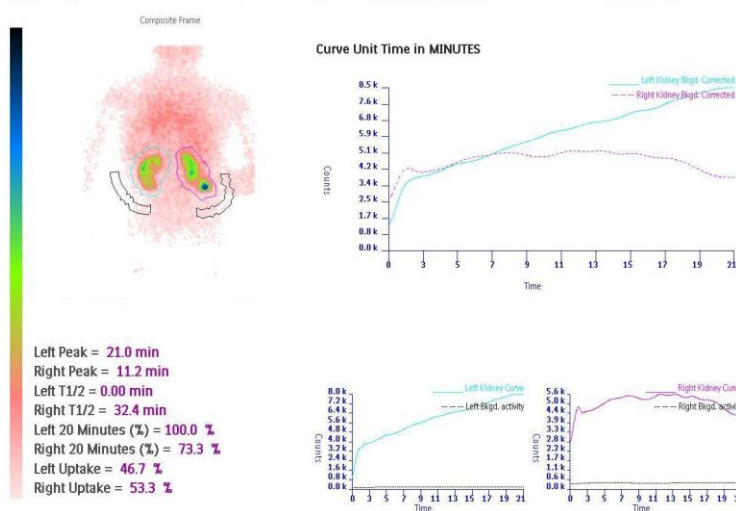


Рис. 5. Компьютерное представление результатов динамической нефросцинтиграфии с РФП «Пентатех-Тс-99m» для пациента №9 (О-тип ренограммы для левой почки)

Как можно видеть из рис. 3-5, результаты динамической нефросцинтиграфии представлены только графиками ренограмм для обеих почек и их количественными характеристиками (t_{max} и $T_{1/2}$). Кривая и количественные характеристики клиренса крови не приводятся и, следовательно, не могут быть использованы при идентификации транспортных констант в данном случае. Поэтому для этих пациентов мы использовали методику определения констант фильтрации K_{HL} и K_{HR} через тангенсы угла наклона касательных к начальным участкам ренограмм и формулы (5) для расчета констант эвакуации K_{LU} и K_{RU} через t_{max} и $T_{1/2}$ для каждой почки. С использованием выражений (3) при известных значениях всех транспортных констант были построены модельные кривые «Активность-время» для всех четырех камер (см. рис. 2) – две ренограммы, клиренс крови и кривая накопления РФП в мочевом пузыре.

В табл. приведены идентифицированные транспортные константы для обеих почек всех пациентов в зависимости от типа ренограмм. Также в табл. мы привели полученные при динамической нефросцинтиграфии клинические значения времени максимального накопления РФП в каждой почке, необходимые нам для анализа результатов моделирования. Из всех обследованных пациентов 22 имеют нормальные или близкие к ним ренограммы для обеих почек, у 6 пациентов диагностируются афункциональные ренограммы для одной почки (причем для второй почки ренограмма имеет N-тип у 4 из них и O-тип у 2) и у 11 пациентов получены ренограммы O-типа для одной почки (для второй почки – N-тип у 10 из них и у 1 ренограмма также O-типа).

Как видно из табл. 1, константы фильтрации K_{HL} и K_{HR} для пациентов с ренограммами N-типа для обеих почек изменяются в широком диапазоне

от $0,02 \text{ мин}^{-1}$ (пациент №20, левая почка) до $3,38 \text{ мин}^{-1}$ (пациент №19, правая почка), в то время как константы эвакуации K_{LU} и K_{RU} – в узком диапазоне от $0,02 \text{ мин}^{-1}$ (пациенты №2, 7, 19, 23, 36) до $0,43 \text{ мин}^{-1}$ (пациент №39, левая почка). Слишком завышенные значения констант фильтрации K_{HL} и $K_{HR} > 1 \text{ мин}^{-1}$, полученные для некоторых пациентов, соответствуют клиническим значениям времени максимального накопления РФП в почке $t_{max} < 2 \text{ мин}$. Такие значения t_{max} ниже нормы (2-5 мин) и их можно объяснить только неточностью представления компьютерных результатов диагностики. Как видно из рис. 3-5, графики ренограмм начинаются не с нулевого значения, как должно

быть в начальный момент времени (при $t = 0$), а с некоторого положительного значения. Как правило, на практике с момента введения РФП в вену (начало исследования, $t = 0$) и началом регистрации гамма-излучения на приборе проходит до 2 мин (пока пациент переместится в соответствующее место) [4]. В результате для таких пациентов занижаются реальные значения временных характеристик t_{max} и $T_{1/2}$ для каждой почки. В то время как на значения констант эвакуации K_{LU} и K_{RU} , рассчитанные по формулам (5), это обстоятельство не влияет (при разности $T_{1/2} - t_{max}$ сдвиг по времени сокращается).

Таблица 1

Идентифицированные индивидуальные транспортные константы и клинические значения времени максимального накопления при динамической нефросцинтиграфии с «Пентатех-Тс-99m»

Номер пациента	Левая почка				Правая почка			
	Тип	$K_{HL}, \text{мин}^{-1}$	$K_{LU}, \text{мин}^{-1}$	$t_{max}, \text{мин}^{-1}$	Тип	$K_{HR}, \text{мин}^{-1}$	$K_{RU}, \text{мин}^{-1}$	$t_{max}, \text{мин}^{-1}$
1	N	1,74	0,16	2,38	N	1,10	0,10	1,22
3	N	0,29	0,08	4,90	N	0,12	0,06	5,95
4	N	2,40	0,10	0,82	N	2,20	0,06	1,08
5	N	1,76	0,14	2,05	N	0,93	0,10	1,27
6	N	2,10	0,15	1,83	N	0,71	0,11	1,20
7	N	0,47	0,08	4,53	N	0,32	0,02	4,77
13	N	0,15	0,11	1,72	N	1,55	0,15	3,03
16	N	1,30	0,05	2,15	N	2,34	0,33	0,48
17	N	2,20	0,08	3,60	N	1,60	0,16	0,87
19	N	1,20	0,08	0,90	N	3,38	0,02	5,73
20	N	0,02	0,29	1,20	N	1,80	0,14	2,48
21	N	0,58	0,12	2,47	N	2,10	0,08	1,35
22	N	1,70	0,05	3,73	N	1,47	0,07	1,23
23	N	1,32	0,02	3,17	N	1,15	0,09	1,22
25	N	1,55	0,15	2,37	N	0,85	0,10	1,38
26	N	0,11	0,18	1,02	N	2,80	0,09	2,48
27	N	1,72	0,14	2,77	N	1,00	0,21	1,02
31	N	0,50	0,07	1,15	N	2,96	0,10	2,93
32	N	2,90	0,06	3,33	N	0,85	0,12	0,97
33	N	0,61	0,07	3,02	N	0,38	0,03	15,90
35	N	0,38	0,11	1,15	N	2,00	0,09	3,15
36	N	2,20	0,02	5,92	N	0,50	0,13	1,18
2	N	1,05	0,02	3,80	A	0,10	1,00	1,00
11	A	0,10	1,00	7,93	N	2,55	0,20	1,08
14	A	0,10	1,00	12,20	O	0,30	0	21,00
24	A	0,02	0,60	14,10	N	0,55	0,06	4,38
37	N	0,51	0,03	5,83	A	0,01	1,30	1,50
38	O	0,01	0	20,60	A	0,10	1,00	13,00
8	N	0,66	0,09	3,12	O	0,12	0	20,90
9	O	0,11	0	21,00	N	0,09	0,03	11,20
10	O	0,12	0	15,80	N	0,11	0,10	6,63
12	N	0,11	0,05	0,90	O	0,10	0	17,70

Продолжение таблицы 1

15	O	0,07	0	20,50	O	0,17	0	16,10
18	N	1,02	0,18	1,92	O	0,13	0	19,40
28	O	0,14	0	20,50	N	0,07	0,03	11,10
29	N	1,25	0,03	2,88	O	0,10	0	20,90
30	N	0,17	0,08	5,87	O	0,14	0	19,00
34	O	0,14	0	10,20	N	2,28	0,16	1,20
39	N	0,09	0,43	10,70	O	0,01	0	18,60

Для афункциональных ренограмм (пациенты № 2, 11, 14, 24, 37, 38), наоборот, характерны большие значения констант эвакуации и низкие значения констант фильтрации по сравнению с ренограммами N-типа, причем $K_{HL} \ll K_{LU}$ и $K_{HR} \ll K_{RU}$. Особенностью обструктивных ренограмм является равенство нулю константы эвакуации K_{LU} или K_{RU} при $t_{max} \rightarrow \infty$ (клинические значения t_{max} равны или приближаются ко времени окончания диагностики 20-21 мин). Константы фильтрации для ренограмм O-типа имеют примерно такие же значения, как и для ренограмм N-типа.

На рис. 6 приведены рассчитанные в рамках четырехкамерной модели кривые «Активность-время» для пациента №4 с N-типом ренограмм для обеих почек (клинические ренограммы и количественные данные приведены на рис. 3). Ренограмма для левой почки изображена сплошной линией, для правой – штриховой (соответствующие индивидуальные транспортные константы приведены в табл.). Также с использованием идентифицированных транспортных констант были восстановлены кривая клиренса крови (штрих-пунктирная линия) и кривая накопления РФП в мочевом пузыре (штрих-дипунктирная линия). Рассчитанные по формулам (4) и (5) значения t_{max} и $T_{1/2}$ равны 0,85 и 7,78 мин – для левой почки и 0,96 и 12,51 мин – для правой почки, соответственно. Эти результаты моделирования хорошо согласуются с клиническими данными, представленными в табл. и на рис. 3 для данного пациента. Однако за счет несколько завышенных значений констант фильтрации K_{HL} и K_{HR} получается заниженное значение периода полуочищения крови от РФП ($T_H = 0,15$ мин).

На рис. 7 и 8 приведены рассчитанные в рамках четырехкамерной модели кривые «Активность-время» для пациента №24 с A-типом ренограммы и для пациента №9 с O-типом ренограммы, соответственно (клинические ренограммы и количественные данные приведены на рис. 4 и 5). Как вид-

но из рис. 7 за счет афункциональной левой почки (сплошная кривая) происходит увеличение клиренса крови (штрих-пунктирная кривая). Однако это увеличение небольшое, так как кривая с правой почки нормального типа (показана штриховой линией) и эта почка «берет на себя» функции фильтрации и эвакуации РФП в мочу (штрих-дипунктирная кривая). Рассчитанные значения t_{max} и $T_{1/2}$ для пациента №24 равны 1,71 и 2,87 мин – для левой почки и 4,41 и 15,96 мин – для правой почки, соответственно. Результаты для правой почки (N-тип) хорошо согласуются с клиническими данными, представленными в табл. и на рис. 4. Как видно из рис. 4, количественные клинические результаты для левой почки (A-тип) в силу естественных колебаний ренограммы из-за погрешностей измерения не соответствуют действительности или не имеют фармакокинетического смысла (завышенное значение t_{max} и отрицательное значение $T_{1/2}$).

У пациента №9 (см. рис. 8) обе почки с патологией. Кривая с левой почки (сплошная линия) – обструктивного типа, т.е. у левой почки полностью отсутствует эвакуаторная функция (значения t_{max} и $T_{1/2}$ не достоверны и не имеют фармакокинетического смысла, см. также рис. 5). Поскольку правая почка частично выполняет эвакуаторную функцию, ренограмма для нее (штриховая линия) отнесена нами к N-типу (значения t_{max} и $T_{1/2}$ имеют фармакокинетический смысл и могут быть проинтерпретированы в клинической диагностике). В результате у данного пациента увеличен клиренс крови (штрих-пунктирная кривая) и замедлен процесс выделения РФП в мочу (штрих-дипунктирная кривая) по сравнению с результатами для пациентов №4 (две почки функционируют нормально) и №24 (одна почка функционирует нормально). Рассчитанные значения t_{max} и $T_{1/2}$ для правой почки пациента №9 равны 11,16 и 34,26 мин, соответственно. Они хорошо согласуются с клиническими данными (см. табл. и рис. 5).

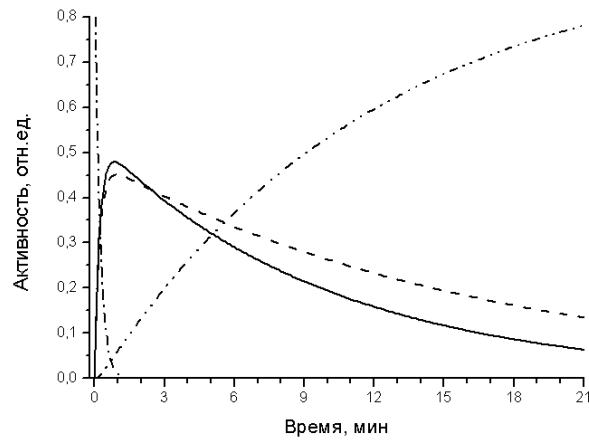


Рис. 6. Кривые «Активность-время» для пациента №4 (N-тип ренограмм) при динамической нефросцинтиграфии. Пояснения даны в тексте

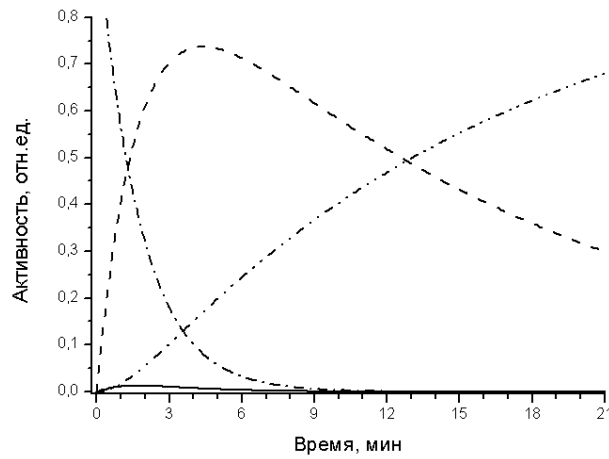


Рис. 7. Кривые «Активность-время» для пациента №24 (А-тип ренограммы для левой почки) при динамической нефросцинтиграфии. Пояснения даны в тексте

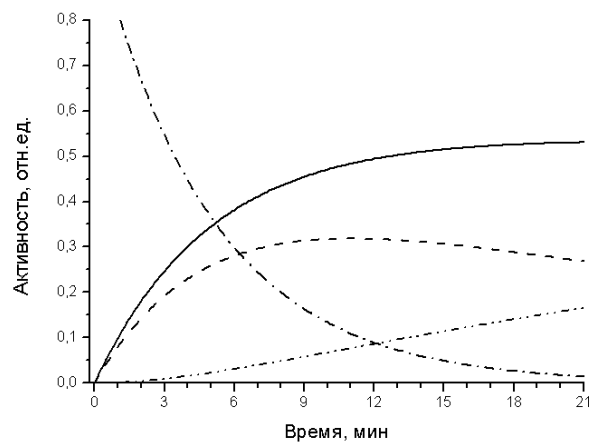


Рис. 8. Кривые «Активность-время» для пациента №9 (О-тип ренограммы для левой почки) при динамической нефросцинтиграфии. Пояснения даны в тексте.

Особенности кинетического моделирования при проведении радионуклидной диагностики почек у пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом

В норме моча течет через мочеточник только в направлении от почки к мочевому пузырю, что обеспечивается волнообразными сокращениями мышечных волокон лоханки и мочеточника, а также наличием функционального клапана в месте впадения мочеточника в мочевой пузырь. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) является патологией, при которой ток мочи приобретает обратное направление, вследствие несостоятельности клапанного механизма пузырно-мочето-

чного сегмента [8]. Моча может забрасываться в мочеточник в фазу ее накопления в мочевом пузыре (пассивный рефлюкс), в фазу изгнания мочи из мочевого пузыря (активный рефлюкс) или в обе фазы (смешанный рефлюкс).

Таким образом, при ПМР наблюдается ретроградный ток (заброс) мочи из мочевого пузыря в мочеточник по направлению к почке. И при описании кинетики РФП в организме у таких пациентов необходимо учесть этот обратный ток мочи с помощью дополнительных транспортных констант K_{UL} и K_{UR} (для левой и правой почки, соответственно). Геометрическая схема камерной модели при наличии ПМР представлена на рис. 9.

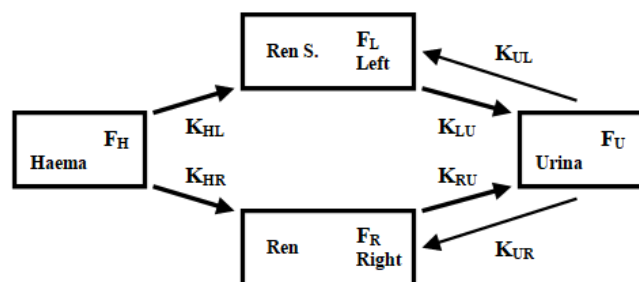


Рис. 9. Геометрическая иллюстрация кинетической модели при радионуклидной диагностике почек у пациентов с ПМР

С учетом особенностей проявления ПМР моделирование кинетики РФП в организме осуществлялось нами в три этапа. Первый этап заключается во внутривенном введении РФП, фильтрации его почками и последующей эвакуации с мочой в камеру мочевого пузыря до момента проявления ПМР, т.е. при $0 \leq t \leq t_1$, где t_1 – время начала ПМР (появления обратного тока мочи). На данном этапе

$K_{UL} = 0$ и $K_{UR} = 0$ (см. рис. 9) и кинетика РФП полностью описывается системой дифференциальных уравнений (1) с начальными условиями (2).

Второй этап заключается в появлении обратного тока мочи с РФП в мочеточнике (при $t \geq t_1$). В этом случае $K_{UL} \neq 0$ и $K_{UR} \neq 0$. Система дифференциальных уравнений в рамках второго этапа принимает вид:

$$\begin{cases} \frac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HL} + K_{HR} + \lambda)F_H(t), \\ \frac{dF_L(t)}{dt} = K_{HL}F_H(t) + K_{UL}F_U(t) - (K_{LU} + \lambda)F_L(t), \\ \frac{dF_R(t)}{dt} = K_{HR}F_H(t) + K_{UR}F_U(t) - (K_{RU} + \lambda)F_R(t), \\ \frac{dF_U(t)}{dt} = K_{LU}F_L(t) + K_{RU}F_R(t) - (K_{UL} + K_{UR} + \lambda)F_U(t). \end{cases} \tag{7}$$

Начальные условия для функций относительной активности в камерах запишутся в виде:

$$F_H(t_1) = F_{H1}, F_L(t_1) = F_{L1}, F_R(t_1) = F_{R1}, F_U(t_1) = F_{U1}, \tag{8}$$

где $F_{H1}, F_{L1}, F_{R1}, F_{U1}$ – значения функций относительной активности на первом этапе моделирования при $t = t_1$. Решение системы уравнений (7) с начальными условиями (8) может быть найдено аналитически или численно, например, с помощью методов Рунге-Кутты или Розенброка [13]. При аналитическом решении получают очень громоздкие математические выражения, которые мы здесь не приводим.

Третий этап связан с отсутствием обратного тока мочи в мочеточнике при $t \geq t_2$ ($t_2 > t_1$), где t_2 – время окончания заброса мочи из мочевого пузыря в мочеточник. На этом этапе $K_{UL} = 0$, $K_{UR} = 0$ и кинетика РФП вновь описывается системой дифференциальных уравнений (1) с начальными условиями:

$$FH(t_2) = FH_2, FL(t_2) = FL_2, FR(t_2) = FR_2, FU(t_2) = FU_2, \quad (9)$$

где FH_2, FL_2, FR_2, FU_2 – значения функций относительной активности на втором этапе моделирования при $t = t_2$. Если наличие обратного тока мочи присутствует до конца исследования, то третий этап отсутствует.

Совместные решения уравнений (1) и (7) с начальными условиями (2), (8), (9) и с идентифици-

рованными на основе клинических данных транспортными константами $K_{HL}, K_{HR}, K_{LU}, K_{RU}, K_{UL}$ и K_{UR} использовались нами для построения кривых «Активность-время». Идентификацию транспортных констант в данном случае следует проводить с использованием выражения (6) через функционал невязки.

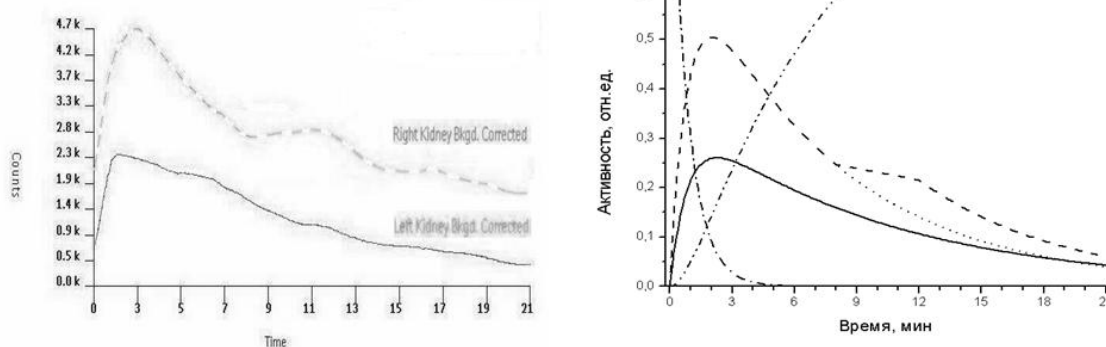


Рис. 10. Кривые «Активность-время» для пациента с ПМР правого мочеточника при ренографии с РФП «Гиппуран-И-131» (слева приведены клинические результаты, справа – результаты моделирования). Пояснения даны в тексте

В качестве примера, на рис. 10 приведены клинические и рассчитанные нами в рамках четырехкамерной модели кривые «Активность-время» для пациента с ПМР правого мочеточника. Мы получили следующие значения индивидуальных транспортных констант: $K_{HL} = 0,39 \text{ мин}^{-1}$, $K_{HR} = 0,80 \text{ мин}^{-1}$, $K_{LU} = 0,10 \text{ мин}^{-1}$, $K_{RU} = 0,14 \text{ мин}^{-1}$, $K_{UL} = 0$ (отсутствие ПМР) и $K_{UR} = 0,10 \text{ мин}^{-1}$ (ПМР при $t_1 = 8 \text{ мин}$ и $t_2 = 12 \text{ мин}$). Обозначения кривых аналогичны рис. 6-8. Пунктирной линией показано продолжение ренограммы для правой почки при $t > t_1$, если бы ПМР не было (при $K_{UR} = 0$). Ренограмма для левой почки имеет N-тип. Рассчитанные по формулам (4) и (5) значения t_{max} и $T_{1/2}$ для левой почки равны 2,27 и 9,20 мин, соответственно. Для правой почки – $t_{max} = 2,04 \text{ мин}$ и с учетом ПМР $T_{1/2} \approx 7,9 \text{ мин}$. Отметим также, что при отсутствии ПМР для правой ренограммы (пунктирная линия) получается более низкое значение $T_{1/2} = 7,00 \text{ мин}$.

Заключение

В данной статье мы разработали единый подход к построению камерных моделей кинетики радиофармацевтических препаратов при функциональном исследовании мочевыделительной системы в норме и патологии с помощью различных методов радионуклидной диагностики (ренография, нефросцинтиграфия). Представлены две четырехкамерные математические модели транспорта нефротропных РФП в организме человека (без ПМР и с ПМР) и реализованные на их основе алгоритмы обработки количественных данных радиоизотопной диагностики почек и МВС в целом.

Предложены различные способы идентификации модельных параметров межкамерных коммуникаций – транспортных констант. Показано, что при нормируемом времени исследования (до 20-25 мин) учетом влияния радиоактивного распада РФП на профиль кинетических кривых «Активность-время» можно пренебречь.

При обработке результатов динамической нефросцинтиграфии 39 пациентов установлено, что у 22 из них наблюдаются нормальные либо близкие к ним ренограммы для обеих почек (N-тип), у 6 – имеет место афункциональный тип ренограммы для одной почки (A-тип), у остальных – ренограммы обструктивного типа хотя бы для одной почки (O-тип). Причем у одного пациента ренограммы обеих почек имеют O-тип, у двух пациентов ренограммы одной почки имеют A-тип, другой – O-тип. Для всех пациентов в рамках четырехкамерной модели без ПМР рассчитаны и проанализированы основные количественные показатели динамической нефросцинтиграфии с применением РФП «Пентатех-Тс-99m», построены и сопоставлены с клиническими графиками ренограммы для обеих почек. Также восстановлены и проанализированы модельные кривые клиренса крови и накопления РФП в моче (при их отсутствии в клинических результатах). При сопоставлении идентифицированных транспортных констант установлено, что ренограммы A-типа характеризуются более низкими значениями констант фильтрации и более высокими значениями констант эвакуации по сравнению с ренограммами N-типа. Особенностью

ренограмм О-типа является равенство константы эвакуации нулю.

В рамках четырехкамерной модели с ПМР для одного пациента с ПМР правого мочеточника рассчитаны и проанализированы основные количественные показатели ренографии с РФП «Гиппуран-¹³¹I». Также построены и сопоставлены с клиническими графиками ренограммы для обеих почек, восстановлены и проанализированы модельные кривые клиренса крови и накопления РФП в моче. Показано, что наличие ПМР приводит к неболь-

шуму увеличению значения периода полувыведения РФП данной почкой.

Применение фармакокинетического моделирования при исследовании мочевыделительной системы позволяет научно обосновать полученные в процессе радионуклидной диагностики количественные результаты и сцинтиграммы, связать их с определенными морфофункциональными характеристиками почек и МВС в целом, показателями гемодинамики и дать, таким образом, их более объективную интерпретацию.

Литература

1. Durand E., Prigent A. The basics of renal imaging and functional studies // The quarterly journal of nuclear medicine. 2002. V. 46. N4. P. 249 – 267.
2. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology // European journal of radiology. 2002. V. 43. N2. P. 146 – 153.
3. Котина Е.Д. Математическое моделирование в радионуклидной диагностике: дис. ... д. ф.-м. н. Санкт-Петербург, 2010. 261 с.
4. Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И. Томск: STT, 2004. 394 с.
5. Кундин В.Ю. Пospelov С.В. Радиофармацевтические препараты для визуализации и оценки функционального состояния мочевыделительной системы // Урологія. Український науково-практичний журнал урологів, андрологів та нефрологів. 2012. Т. 16. №2 (61). С. 58 – 64.
6. Матвеев А.В. Ядерная медицина: радиоизотопы и фармпрепараты. Омск: Изд-во ОмГУ, 2016. 128 с.
7. Бондарева И.Б. Математическое моделирование в фармакокинетике и фармакодинамике: дис. ... д. б. н. Москва, 2001. 373 с.
8. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина, 1990. 208 с.
9. Матвеев А.В. Особенности фармакокинетического моделирования при радионуклидной ренографии // Уральский научный вестник. 2017. №2. С. 36 – 38.
10. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Изд-во РАМН, 2003. 208 с.
11. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Фармакокинетическое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза // Вестник Омского университета. 2014. №4. С. 57 – 64.
12. Матвеев А.В., Корнеева М.Ю. Особенности моделирования кинетики радиофармпрепаратов при функциональном исследовании гепатобилиарной системы // Вестник Омского университета. 2015. №3. С. 42 – 51.
13. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Особенности дозиметрического планирования радиойодтерапии на основе фармакокинетического моделирования // Вестник Омского университета. 2016. №3. С. 74 – 83.
14. Матвеев А.В., Корнеева М.Ю. Модель кинетики остеотропного радиофармпрепарата и определение поглощенных доз при радионуклидной терапии костных метастазов // Вестник Омского университета. 2018. Т. 23. №1. С. 35 – 42.
15. Хук Р., Дживс Т.А. Прямой поиск решения для числовых и статистических проблем. М.: Мир, 1961. 219 с.

References

1. Durand E., Prigent A. The basics of renal imaging and functional studies // The quarterly journal of nuclear medicine. 2002. V. 46. N4. P. 249 – 267.
2. Piepsz A. Radionuclide studies in paediatric nephro-urology // European journal of radiology. 2002. V. 43. N2. P. 146 – 153.
3. Kotina E.D. Matematicheskoe modelirovanie v radionuklidnoj diagnostike: dis. ... d. f.-m. n. Sankt-Peterburg, 2010. 261 s.
4. Radionuklidnaya diagnostika dlya prakticheskikh vrachej / Pod red. Lishmanova YU.B., Chernova V.I. Tomsk: STT, 2004. 394 s.

5. Kundin V.YU. Pospelov S.V. Radiofarmaceuticheskie preparaty dlya vizualizacii i ocenki funkcional'nogo sostoyaniya mochevydelitel'noj sistemy // Urologiya. Ukrain'skij naukovopraktichnij zhurnal urologiv, andrologiv ta nefrologiv. 2012. T. 16. №2 (61). S. 58 – 64.
6. Matveev A.V. YAdernaya medicina: radioizotopy i farmpreparaty. Omsk: Izd-vo OmGU, 2016. 128 s.
7. Bondareva I.B. Matematicheskoe modelirovanie v farmakokinetike i farmakodinamike: dis. ... d. b. n. Moskva, 2001. 373 s.
8. Lopatkin N.A., Pugachev A.G. Puzyrno-mochetochnikovyy refluks. M.: Medicina, 1990. 208 s.
9. Matveev A.V. Osobennosti farmakokineticheskogo modelirovaniya pri radionuklidnoj renografii // Ural'skij nauchnyj vestnik. 2017. №2. S. 36 – 38.
10. Sergienko V.I., Dzhelliff R., Bondareva I.B. Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primenenie. M.: Izd-vo RAMN, 2003. 208 s.
11. Matveev A.V., Noskovec D.YU. Farmakokineticheskoe modelirovanie i dozimetricheskoe planirovanie radiojodterapii tireotoksikoza // Vestnik Omskogo universiteta. 2014. №4. S. 57 – 64.
12. Matveev A.V., Korneeva M.YU. Osobennosti modelirovaniya kinetiki radiofarmpreparatov pri funkcional'nom issledovanii gepatobiliarnoj sistemy // Vestnik Omskogo universiteta. 2015. №3. C. 42 – 51.
13. Matveev A.V., Noskovec D.YU. Osobennosti dozimetricheskogo planirovaniya radiojodterapii na osnove farmakokineticheskogo modelirovaniya // Vestnik Omskogo universiteta. 2016. №3. C. 74 – 83.
14. Matveev A.V., Korneeva M.YU. Model' kinetiki osteotropnogo radiofarmpreparata i opredelenie pogloshchennyh doz pri radionuklidnoj terapii kostnyh metastazov // Vestnik Omskogo universiteta. 2018. T. 23. №1. C. 35 – 42.
15. Huk R., Dzhivs T.A. Pryamoj poisk resheniya dlya chislovyh i statisticheskikh problem. M.: Mir, 1961. 219 s.

Matveev A.V., Candidate of Physical and Mathematical Sciences (Ph.D.), Associate Professor, Dostoevsky Omsk State University

MODELING OF KINETICS OF RADIOPHARMACEUTICALS IN FUNCTIONAL RESEARCH OF THE URINARY SYSTEM

Abstract: uniform approach to constructing mathematical models of kinetics of the radiopharmaceuticals in human organism is developed for use in diagnostics of functional conditions of urinary system by means of radioisotope methods (renography, nephroscintigraphy). Two four-compartment mathematical models of transport of nephrotropic radiopharmaceuticals and based on them algorithms for processing quantitative data of radioisotope diagnostics of human kidneys and urinary system as a whole are presented. The simulation is based on solving a system of linear first order differential equations with constant coefficients. Various ways of identification of model parameters (transport constants) are considered on the basis of quantitative data of radionuclide diagnostics of human kidneys. It is shown that with the normalized study time (up to 20-25 min), the effect of radioactive decay of the radiopharmaceutical on the profile of activity-time kinetic curves can be neglected.

Our results of kinetic modeling are given and analysed for 39 patients with different types of renograms. The main quantitative indicators of dynamic nephroscintigraphy with the radiopharmaceutical "Pentatech-Tc-99m" and renography with the radiopharmaceutical "Hippuran-I-131" are calculated. The model renograms for both kidneys are constructed and compared with the clinical curves. Also, model curves of blood clearance and radiopharmaceutical accumulation in the urine in their absence in clinical results are restored. When comparing the identified transport constants, it was found that renograms of the afunctional type are characterized by lower values of the filtration constants and higher values of the evacuation constants compared to renograms of the normal types. The peculiarity of obstructive renograms is the equality of the evacuation constant to zero.

The features of kinetic modeling during radionuclide diagnostics of the kidneys in patients with vesicoureteral reflux are also discussed. It is shown that the presence of vesicoureteral reflux leads to a slight increase in the half-life of the radiopharmaceutical by this kidney.

Keywords: radionuclide diagnostics, radiopharmaceutical, modeling, kinetics, nephroscintigraphy, renography