

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИНАМИЧЕСКОЙ СЦИНТИГРАФИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

А.В. Матвеев

к.ф.-м.н., доцент,

кафедра прикладной и медицинской физики, Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского (г. Омск)

E-mail: matav@mail.ru

Актуальность. Фармакокинетическое моделирование является одним из основных методов при оценке результатов радионуклидных исследований. Оно дает возможность проследить изменения скинтиграфических изображений во времени для оценки функций гепатобилиарной системы, а также рассчитать соответствующие количественные показатели, характеризующие различные функции исследуемых органов и тканей. Сложность такого моделирования заключается, 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.

Цель работы. Разработать камерную модель кинетики радиофармпрепарата в организме человека при исследовании гепатобилиарной системы с помощью метода динамической скинтиграфии.

Материал и методы. Работа основана на принципах и методах фармакокинетики лекарственных препаратов (камерное моделирование). Для идентификации параметров фармакокинетической модели были использованы результаты динамической скинтиграфии гепатобилиарной системы пациента с холедохолитиазом до и после выполнения эндоскопической папиллосфинктеротомии.

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

Выводы. 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.

Ключевые слова: гепатобилиарная система, моделирование, радиофармпрепарат, фармакокинетика, скинтиграфия.

Для цитирования: Матвеев А.В. Фармакокинетическое моделирование при проведении динамической скинтиграфии гепатобилиарной системы. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020;23(9):32-41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-09-05>

Динамическая скинтиграфия гепатобилиарной системы (ДСГС, гепатобилиарная скинтиграфия, 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] иминодиук-

сусная кислота (SOLCO, Швейцария); ^{99m}Tc-ТИДА, или [2,4,5-триметил-фенил-карбамоилметил] иминодиуксусная кислота («Hoechst», Германия) [1]. Радиофармпрепарат вводится внутривенно (A₀ = 1,7–2 МБк/кг), связывается с альбумином в крови,

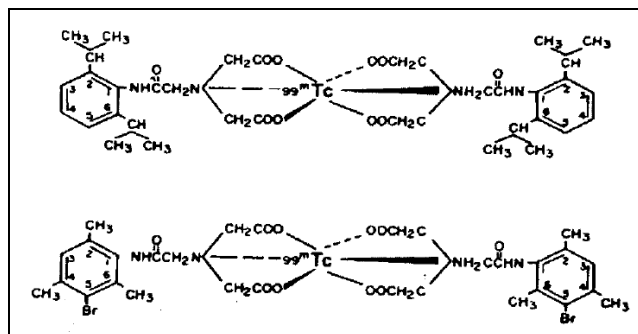


Рис. 1. Структурные формулы дизофенина (верхняя) и мейброфенина (нижняя), меченных радионуклидом ^{99m}Tc [1]

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 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 [1]. 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 тонкого кишечника [1]. 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 др. 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 анали-

зировать 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 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 [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.

Ц е л ь р а б о т ы – создание математической модели кинетики гепатотропных РФП в организме человека при функциональном исследовании гепатобилиарной системы в норме и патологии с помощью метода 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 не визуализирующегося желчного пузыря и визуализирующегося желчного пузыря со стимуляцией его опорожнения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Фармакокинетическая модель. Для описания кинетики РФП с учетом выделения зон интереса при проведении ДСГС разработана пятикамерная модель (рис. 2).

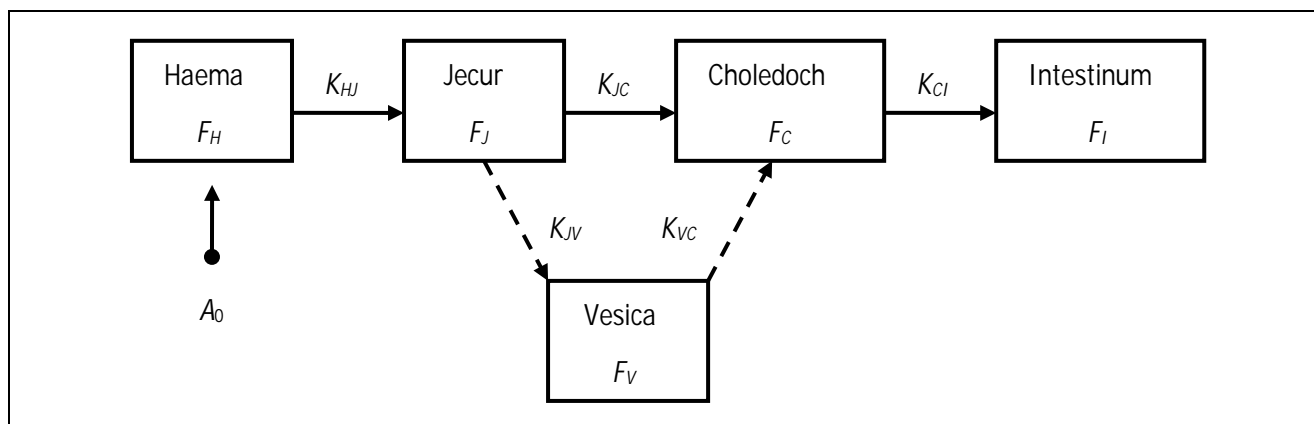


Рис. 2. Иллюстрация фармакокинетической модели

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

На рис. 2 также показаны кинетические параметры межкамерных коммуникаций $K_{HJ}, K_{JC}, K_{CI}, K_{JV}, K_{VC}$. С фармакокинетической точки зрения эти параметры 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 клиничко-диагностическое значение, например параметр K_{HJ} отражает поглотительную 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 учтен радиоактивный распад изотопа ^{99m}Tc в составе используемого РФП, постоянная распада которого $\lambda = 0,0019 \text{ мин}^{-1}$.

Особенности моделирования в случае неvisualизирующегося желчного пузыря. Такая ситуация нередко встречается при остром холецистите, обострении хронического холецистита или 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:

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

Выражения (3) с идентифицированными на основе клинических данных ДСГС транспортными константами K_{HJ}, K_{JC}, K_{CI} далее использовались 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 данной работе идентификация транспортных констант осуществлялась разными способами, рассмотренными далее.

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, так как

$$\frac{dF_H}{dt}(t=0) = -(K_{HJ} + \lambda) = \text{tg}(\alpha).$$

Определить K_{HJ} можно также по тангенсу угла наклона касательной на начальном участке к клиническому графику гепатограммы, поскольку

$$\frac{dF_J}{dt}(t=0) = K_{HJ} = \text{tg}(\alpha).$$

Еще один способ идентификации константы K_{HJ} возможен через эффективный период полувыведения РФП из крови T_H , который может быть легко определен по клиническому графику клиренса крови или эмпирической формуле [10]:

$$\frac{3}{T_H} = \lg\left(\frac{A_5}{A_{15}}\right),$$

где A_5 и A_{15} – это активности выведения РФП на 5-й и 15-й мин соответственно. Из первого выражения (3) нетрудно получить, что $K_{HJ} = \frac{\ln 2}{T_H} - \lambda$.

Константу K_{JC} также можно определить несколькими способами. Так как $K_{JC} < K_{HJ}$, то оценить значение K_{JC} возможно, 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

$$\frac{dF_J}{dt}(t=t_J^{\max}) = 0, \text{ получим}$$

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

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:

$$T_J \approx t_J^{\max} + \frac{\ln 2}{K_{JC} + \lambda}.$$

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

$$T_C \approx t_C^{\max} + \frac{\ln 2}{K_{CI} + \lambda}$$

при условии, что $K_{CI} < K_{JC} < K_{HJ}$ и F_C^{\max} близко к единице.

Или, взяв производную по времени от третьего выражения (3) и приравняв ее к нулю $\frac{dF_C}{dt}(t=t_C^{\max}) = 0$, при известных значениях первых двух констант K_{HJ}, K_{JC} и t_C^{\max} получаем транс-

центентное 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 работе [11] с использованием функционала невязки, минимизация которого осуществлялась с помощью метода Хука–Дживса [12].

Особенности моделирования в случае визуализирующегося желчного пузыря со стимуляцией его опорожнения. 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 $K_{HJ} > 0$, $K_{JV} > 0$ (см. рис. 3). Также желчь с РФП частично попадает в холедох, однако этим количеством активности в камере холедоха на первом этапе можно пренебречь, полагая $K_{JC} = 0$. Кроме того, как следует из рис. 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:

$$\begin{cases} \frac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HJ} + \lambda)F_H(t), \\ \frac{dF_J(t)}{dt} = K_{HJ}F_H(t) - (K_{JV} + \lambda)F_J(t), \\ \frac{dF_V(t)}{dt} = K_{JV}F_J(t) - \lambda F_V(t) \end{cases} \quad (5)$$

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) и (6) имеет вид:

$$F_H = \exp(-K_{HJ}t) \cdot \exp(-\lambda t),$$

$$\begin{aligned} F_J &= \frac{K_{HJ} \exp(-\lambda t)}{K_{HJ} - K_{JV}} \{ \exp(-K_{JV}t) - \exp(-K_{HJ}t) \}, \\ F_V &= \frac{K_{HJ} \exp(-\lambda t)}{K_{HJ} - K_{JV}} \{ 1 - \exp(-K_{JV}t) \} - \\ &\quad - \frac{K_{JV} \exp(-\lambda t)}{K_{HJ} - K_{JV}} \{ 1 - \exp(-K_{HJ}t) \}. \end{aligned} \quad (7)$$

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 $K_{JV} = 0$, $K_{VC} > 0$, $K_{CI} > 0$. Так как при $t \geq t_0$ клиренс крови уже почти отсутствует, то полагаем также $K_{HJ} = 0$. 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:

$$\begin{cases} \frac{dF_V(t)}{dt} = -(K_{VC} + \lambda)F_V(t), \\ \frac{dF_J(t)}{dt} = -(K_{JC} + \lambda)F_J(t), \\ \frac{dF_C(t)}{dt} = K_{VC}F_V(t) + K_{JC}F_J(t) - (K_{CI} + \lambda)F_C(t), \\ \frac{dF_I(t)}{dt} = K_{CI}F_C(t) - \lambda F_I(t), \end{cases} \quad (8)$$

и с начальными условиями для функций относительной активности в камерах:

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

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

$$\begin{aligned} F_V &= F_V^{\max} \exp(-K_{VC}(t - t_0)) \cdot \exp(-\lambda(t - t_0)), \\ F_J &= F_J^0 \exp(-K_{JC}(t - t_0)) \cdot \exp(-\lambda(t - t_0)), \end{aligned}$$

$$F_C = \frac{F_V^{\max} K_{VC} \exp(-\lambda(t-t_0))}{K_{VC} - K_{CI}} \times \{ \exp(-K_{CI}(t-t_0)) - \exp(-K_{VC}(t-t_0)) \} + \frac{F_J^0 K_{JC} \exp(-\lambda(t-t_0))}{K_{JC} - K_{CI}} \times \{ \exp(-K_{CI}(t-t_0)) - \exp(-K_{JC}(t-t_0)) \}, \quad (10)$$

$$F_I = F_V^{\max} \exp(-\lambda(t-t_0)) \times \left\{ \frac{K_{CI} \exp(-K_{VC}(t-t_0)) - K_{VC} \exp(-K_{CI}(t-t_0))}{K_{VC} - K_{CI}} + 1 \right\} + F_J^0 \exp(-\lambda(t-t_0)) \times \left\{ \frac{K_{CI} \exp(-K_{JC}(t-t_0)) - K_{JC} \exp(-K_{CI}(t-t_0))}{K_{JC} - K_{CI}} + 1 \right\}.$$

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

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве примера четырехкамерного моделирования рассмотрим функциональные исследования гепатобилиарной системы у больного желчнокаменной болезнью с холедохолитиазом [13–15]. В результате проведения ДСГС у данного пациента были диагностированы отклонения от нормы ко-

личественных 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 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_{HJ}, K_{JC}, K_{CI} и относительные максимальные значения накопленной активности РФП F_J^{\max}, F_C^{\max} в обоих случаях. Кроме того, приведены клинические показатели нормы для некоторых параметров, взятые из работ [1, 16].

На рис. 3,а представлены клинические скинтиграммы и кривые «Активность–время», снятые в процессе ДСГС с области печени (черный цвет) и холедоха (серый цвет) [13, 14]. Кривая клиренса крови изображена темно-серым цветом. На рис. 3,б представлены кривые «Активность–время», рассчитанные в результате моделирования по выражениям (3) для камеры крови (пунктирная линия), печени (сплошная линия), холедоха (штриховая линия) и камеры тонкого кишечника (штрих-пунктирная линия). Значения транспортных констант, необходимые для расчета кривых «Активность–время», взяты из таблицы.

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

Параметр	До ЭПСТ (патология)	После ЭПСТ (норма)	Клинические показатели нормы
T_H , мин	6,9	4,5	< 5
F_J^{\max} , отн. ед.	0,46	0,54	–
t_J^{\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	–

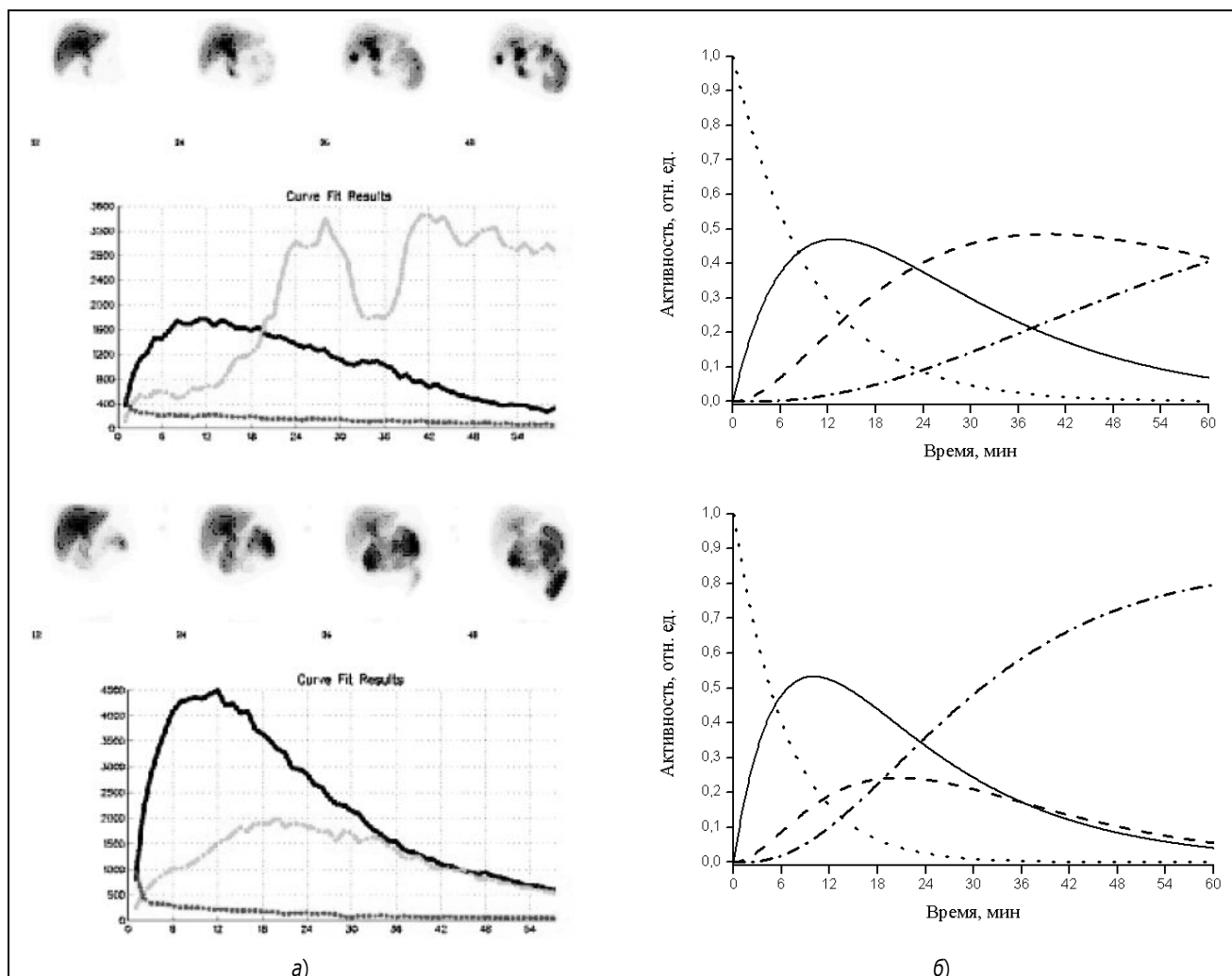


Рис. 3. Кривые «Активность–время», полученные при проведении ДСГС (а) и в результате моделирования (б), до (сверху) и после (снизу) выполнения ЭПСТ (пояснения даны в тексте)

Анализ полученных результатов показал, что в рамках четырехкамерного моделирования достигнуто хорошее соответствие модельных кривых «Активность–время» их клиническому виду (см. рис. 3).

Рассчитанные параметры модели также хорошо согласуются с клиническими значениями параметров ДСГС (таблица). До выполнения ЭПСТ у пациента наблюдалась 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 $T_H = \frac{\ln 2}{K_{HJ} + \lambda} \approx 6,9 \text{ мин}$ (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 $F_J^{\max} = 0,46 \text{ отн. ед.}$, 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 $K_{JC} = 0,02 \text{ мин}^{-1}$, рассчитанное значение максимальной активности в холедохе $F_C^{\max} = 0,49 \text{ отн. ед.}$ ($F_C^{\max} > F_J^{\max}$), 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 (см. таблицу). 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. 3, снизу). Кроме того, рассчитана зависимость «Активность–время» для камеры тонкого кишечника, которая отсутствует в результатах ДСГС (см. рис. 3,б). До выполнения ЭПСТ поступление значительной порции РФП в кишечник (20% как принято в ДСГС) достигается в представленной 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 свидетель-

ствует 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, были рассчитаны кривые «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 таблице.

Рассчитанные по выражениям (7) и (10) кривые «Активность–время» представлены на рис. 4. Обозначения кривых аналогичны рис. 3,б. Кривая для камеры желчного пузыря изображена штрих-дипунктирной линией.

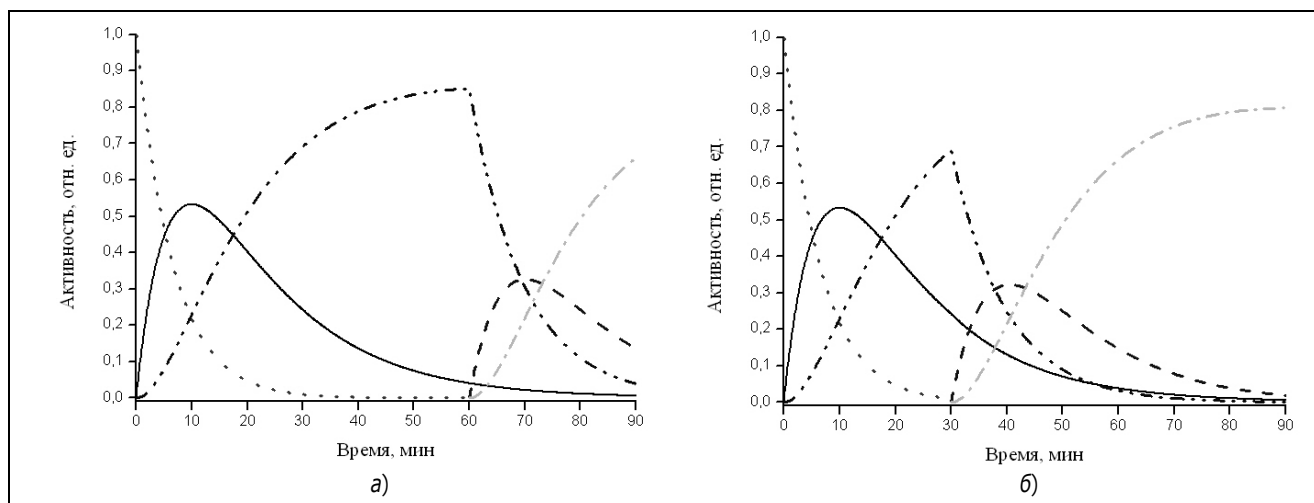


Рис. 4. Кривые «Активность–время», рассчитанные при времени стимуляции 60 мин (а) и 30 мин (б) от начала исследования (поянения даны в тексте)

Полученные результаты свидетельствуют о том, что кривые клиренса крови и гепатограммы идентичны соответствующим кривым на рис. 3,б в норме, так как количественные данные для них аналогичны данным четырехкамерной модели, при этом предполагается равенство констант $K_{JV} = K_{JC}$. Отметим, что при нормальном функционировании гепатобилиарной системы весь РФП выводится из плазмы крови не позднее 35–40 мин от начала исследования (рис. 4,а). 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. таблицу), и время стимуляции целесообразно увеличить до 50–60 мин. При $t_0 = 60$ мин получены значения $F_V^{\max} = 0,85$ отн. ед., $F_J^0 = 0,04$ отн. ед., при $t_0 = 30$ мин – $F_V^{\max} = 0,69$ отн. ед., $F_J^0 = 0,24$ отн. ед.

При $t > t_0$ начинается активное сокращение желчного пузыря и поступление РФП с желчью сначала в холедох и через несколько минут в ки-

шечник (соответствующие константы $K_{VC} \approx 0,10$ мин⁻¹, $K_{CI} = 0,095$ 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 отметить, что при времени стимуляции $t_0 = 35-40$ мин в данной модели достигается максимальное значение накопленной активности РФП в кишечнике при $t \approx 90$ мин (см. рис. 4,б), 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.

Выводы

1. Разработана математическая модель кинетики РФП 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 РФП в случае не визуализирующегося 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.
2. 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.
3. Представленные результаты фармакокинетического моделирования (рассчитанные количественные параметры и кривые «Актив-

ность–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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Национальное руководство по радионуклидной диагностике. Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. В 2-х тт. Томск: STT. 2010. Т. 2. 418 с.
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. V. 29. P. 5063–5072.
3. *Lambie H., Cook A.M., Scarsbrook A.F. et al.* ^{99m}Tc-hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy in clinical practice. *Clinical Radiology*. 2011. V. 66. P. 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. V. 33. P. 277–283.
5. *Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б.* Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Изд-во РАМН. 2003. 208 с.
6. *Беллман Р.* Математические методы в медицине. Пер. с англ. А.П. Асаченкова, Н.А. Шальной; под ред. Л.Н. Бельх. М.: Мир. 1987. 200 с.
7. *Котина Е.Д.* Программный комплекс «Диагностика» для обработки радионуклидных исследований. Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010. № 2. С. 100–113.
8. *Матвеев А.В., Корнеева М.Ю.* Особенности моделирования кинетики радиофармпрепаратов при функциональном исследовании гепатобилиарной системы. Вестник Омского университета. 2015. № 3. С. 42–51.
9. *Юсупова А.Ф., Валиуллина Н.М., Одинцова А.Х.* Динамическая сцинтиграфия гепатобилиарной системы в диагностике постхолестистэктомического синдрома. Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88. № 1. С. 44–46.
10. *Хазанов А.И.* Функциональная диагностика болезней печени. Изд. 2-е, перераб. и доп. М.: Медицина. 1988. 304 с.
11. *Матвеев А.В., Носковец Д.Ю.* Фармакокинетическое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза. Вестник Омского университета. 2014. № 4. С. 57–64.
12. *Хук Р., Дживс Т.А.* Прямой поиск решения для числовых и статистических проблем. М.: Мир. 1961. 219 с.
13. *Кудряшова Н.Е.* Радионуклидная диагностика при неотложных состояниях: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М. 2009. 325 с.
14. *Кудряшова Н.Е., Ермолов А.С., Иванов П.А. и др.* Гепатобилисцинтиграфия в диагностике механической желтухи. Вестник рентгенологии и радиологии. 2007. № 3. С. 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. 2018. № 4. С. 41–45.
16. *Хубутия М.Ш., Кудряшова Н.Е., Синякова О.Г. и др.* Применение радиоизотопных методов исследования при подготовке больных к трансплантации печени и в послеоперационном периоде. Трансплантология. 2010. № 1. С. 5–10.

Поступила 3 июня 2020 г.

PHARMACOKINETIC MODELING IN DYNAMIC SCINTIGRAPHY OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM

© A.V. Matveev, 2020

A.V. Matveev

Ph.D. (Phys.-Math.), Associate Professor,

Department of Department of Applied and Medical Physics, Dostoevsky Omsk State University (Omsk)

E-mail: matav@mail.ru

Relevance. Pharmacokinetic modeling is one of the main methods for evaluating the results of radionuclide studies. It can be used to track changes in scintigraphic images over time to evaluate the functions of the hepatobiliary system, as well as to calculate the corresponding quantitative indicators that characterize the various functions of the organs and tissues under study. The complexity of such modeling consists in two aspects. On the one hand, the excessive simplification of anatomical and physiological features of the body when dividing it into kinetic compartments, which can lead to the loss or distortion of important diagnostic information, on the other – in excessive consideration of all possible relationships of the functioning of organs and systems, which, on the contrary, will lead to the appearance of an excessive amount of absolutely useless for clinical interpretation of mathematical data, or the model becomes completely unsolvable.

Purpose of work. To develop the compartmental model of kinetics of radiopharmaceutical in the human body in the study of the hepatobiliary system using the dynamic scintigraphy method.

Material and methods. The work is based on the principles and methods of pharmacokinetics of drugs (compartmental modeling). To identify the parameters of the pharmacokinetic model, we used the results of dynamic scintigraphy of the hepatobiliary system of a patient with choledocholithiasis before and after endoscopic papillosphincterotomy.

Results. Various methods of identification of model parameters 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.

Conclusions. From the comparative analysis of model curves "Activity-time" for different zones of interest the time of stimulation of gallbladder emptying is justified, which normally should be 35-40 minutes from the beginning of the study.

Key words: hepatobiliary system, modeling, radiopharmaceutical, pharmacokinetics, scintigraphy.

For citation: Matveev A.V. Pharmacokinetic modeling in dynamic scintigraphy of the hepatobiliary system. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020;23(9):32–41. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-09-05>

REFERENCES

1. Nacional'noe rukovodstvo po radionuklidnoj diagnostike. Pod red. Ju.B. Lishmanova, V.I. Chernova. V 2-h tt. Tomsk: STT. 2010. T. 2. 418 s.
2. Rassam F., Zhang T., Cieslak K.P., et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. *European Radiology*. 2019. V. 29. P. 5063–5072.
3. Lambie H., Cook A.M., Scarsbrook A.F. et al. 99mTc-hepatobiliary iminodiacetic acid (HIDA) scintigraphy in clinical practice. *Clinical Radiology*. 2011. V. 66. P. 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. V. 33. P. 277–283.
5. Sergienko V.I., Dzhelliff R., Bondareva I.B. *Prikladnaja farmakokinetika: osnovnye polozenija i klinicheskoe primenenie*. M.: Izd-vo RAMN. 2003. 208 s.
6. Bellman R. *Matematicheskie metody v medicine*. Per. s angl. A.P. Asachenkova, N.A. Shal'novoj; pod red. L.N. Belyh. M.: Mir. 1987. 200 c.
7. 3Kotina E.D. Programnyj kompleks «Diagnostika» dlja obrabotki radionuklidnyh issledovanij. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2010. № 2. S. 100–113.
8. Matveev A.V., Korneeva M.Ju. Osobennosti modelirovanija kinetiki radiofarmpreparatov pri funkcional'nom issledovanii gepatobiliarnoj sistemy. *Vestnik Omskogo universiteta*. 2015. № 3. C. 42–51.
9. Jusupova A.F., Valiullina N.M., Odincova A.H. Dinamicheskaja scintigrafija gepatobiliarnoj sistemy v diagnostike postholecistjektivnogo sindroma. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2007. T. 88. № 1. S. 44–46.
10. Hazanov A.I. *Funkcional'naja diagnostika boleznej pecheni*. Izd. 2-e, pererab. i dop. M.: Medicina. 1988. 304 s.
11. Matveev A.V., Noskovec D.Ju. Farmakokineticheskoe modelirovanie i dozimetricheskoe planirovanie radiojodterapii tireotoksikoza. *Vestnik Omskogo universiteta*. 2014. № 4. S. 57–64.
12. Huk R., Dzhivs T.A. Prjamoj poisk reshenija dlja chislovyh i statisticheskikh problem. M.: Mir. 1961. 219 s.
13. Kudrjashova N.E. Radionuklidnaja diagnostika pri neotloznyh sostojanijah: Avtoref. diss. ... dokt. med. nauk. M. 2009. 325 s.
14. Kudrjashova N.E., Ermolov A.S., Ivanov P.A. i dr. Gepatobiliscintigrafija v diagnostike mehanicheskoj zheltuhi. *Vestnik rentgenologii i radiologii*. 2007. № 3. S. 39–45.
15. Rogal' M.L., Novikov S.V., Magomedbekov M.M. i dr. Vybortaktiki hirurgicheskogo lechenija bol'nyh s ostrym holecistitom, oslozhnennym holedoholitiazom. *Hirurgija*. 2018. № 4. S. 41–45.
16. Hubutija M.Sh., Kudrjashova N.E., Sinjakova O.G. i dr. Primenenie radioizotopnyh metodik issledovanija pri podgotovke bol'nyh k transplantacii pecheni i v posleoperacionnom periode. *Transplantologija*. 2010. № 1. S. 5–10.