

© 2021 г. А.В. МАТВЕЕВ, канд. физ.-мат. наук (matav@mail.ru)
(Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского)

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ЙОДСОДЕРЖАЩИХ РАДИОФАРМПРЕПАРАТОВ В ЗАДАЧАХ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Рассмотрены методы моделирования и разработан единый подход к построению математических моделей кинетики радиофармпрепаратов с изотопами йода в организме человека при диагностических и терапевтических процедурах ядерной медицины. Предложены различные способы идентификации модельных параметров на основе количественных данных радионуклидных исследований функционального состояния органов. Приведены и проанализированы результаты фармакокинетического моделирования при радионуклидной диагностике печени, почек и щитовидной железы с помощью йодсодержащих радиофармпрепаратов. Также обсуждаются особенности и результаты моделирования и дозиметрического планирования радиойодтерапии щитовидной железы.

Ключевые слова: математическое моделирование, ядерная медицина, кинетика, радиофармпрепарат, камерная модель.

DOI: 10.31857/S0005231021010086

1. Введение

В настоящее время в ядерной медицине насчитывается более сотни радионуклидных фармацевтических препаратов (РФП), которые применяются для диагностики (радионуклидная диагностика) и терапии (радионуклидная терапия) целого ряда неонкологических и онкологических заболеваний [1–6]. Самым распространенным радионуклидом здесь является технеций (^{99m}Tc). Однако РФП, меченные им, находят применение только для целей диагностики. Второе место занимают препараты, меченные радиоактивными изотопами йода (^{123}I , ^{125}I , ^{131}I). Причем эти РФП применяются и в диагностике, и в терапии. Например, изотоп ^{131}I , впервые внедренный в 1946 г. для лечения рака щитовидной железы, остается самым эффективным методом для лечения тиреотоксикоза и злокачественной опухоли щитовидной железы [7].

Для целей радионуклидной диагностики РФП с изотопами йода широко применяются как в не визуализирующих, так и в визуализирующих методах [8]. В настоящее время актуальными с практической точки зрения по-прежнему остаются следующие не визуализирующие методы диагностики с применением изотопов ^{125}I и ^{131}I : радиоиммунный анализ, иммунорадиометрический анализ, измерение йодпоглотительной функции щитовидной железы (радиойодзахват, радиойодметрия), определение объема циркулирующей

крови, определение скорости клубочковой фильтрации и эффективного почечного плазматока. В визуализирующих методах используются изотопы ^{123}I и ^{131}I в составе разнообразных РФП: для выявления и оценки ЗНО в онкологии (йодорганические РФП, меченые моноклональные антитела), при оценке метаболизма миокарда (меченые жирные кислоты), при диагностике почек и мочевыделительной системы (гипсуран), при оценке функциональности печени и гепатобилиарной системы (бенгалроз), для визуализации желез в эндокринологии (йодорганические РФП, йодид натрия), для сцинтиграфии головного мозга и оценки мозгового кровообращения (сывороточный альбумин, йодорганические РФП), для исследования нейротрансмиссии в неврологии (меченые радиолиганды, йодорганические РФП).

Радиоизотоп ^{131}I уже более 60 лет успешно используется для терапии (в связи с наличием β -излучения) и диагностики (γ -излучение) заболеваний щитовидной железы, в том числе дифференцированного рака щитовидной железы и его метастазов. В последнее десятилетие в нашей стране при проведении радионуклидной диагностики вместо ^{131}I начали применять радиоизотоп ^{123}I . Данный изотоп обладает следующими преимуществами по сравнению с ^{131}I : 1) оптимальный для регистрации спектр энергии γ -излучения – 159 кэВ, 2) отсутствие β -излучения и 3) относительно короткий период полураспада, что способствует уменьшению лучевой нагрузки на пациента. Однако из-за сложностей его производства в непосредственной близости от места применения (высокая стоимость циклотронного получения) и сильно ограниченного времени его транспортировки в отдаленные от производителя клиники в отечественной медицине до сих пор в диагностике нередко используется ^{131}I .

Одним из основных методов при оценке результатов радионуклидных исследований, использующих γ -излучение радиоизотопов с энергиями от нескольких десятков до нескольких сотен кэВ и играющих важную роль в диагностике структурно-функционального состояния жизненно важных органов организма человека, является фармакокинетическое моделирование [9]. 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 биосистемы, а также рассчитать соответствующие количественные показатели, характеризующие различные функции исследуемых органов и тканей. Сложность же такого 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.

В настоящей статье вырабатывается единый подход к построению камерных моделей кинетики различных РФП с изотопами йода как при диагностике функционального состояния органов и систем организма с помощью не визуализирующих и визуализирующих радионуклидных методов, так и при терапии заболеваний щитовидной железы с помощью радиоiodа. На основе данного подхода разработаны фармакокинетические модели и созданы соответствующие им расчетные программы на языке программирования C++ для обработки и оценки результатов радионуклидной диагностики и терапии. В качестве клинических данных, необходимых для идентификации параметров моделирования (транспортных констант), были использованы результаты диагностических обследований пациентов радиологического отделения БУЗОО «Областная клиническая больница». Работа основана на принципах и методах фармакокинетики (камерное моделирование) [10, 11]. Для численного решения систем дифференциальных уравнений некоторых моделей автор использовал методы Рунге–Кутты и метод Розенброка [12, 13], а для нахождения минимума функции нескольких переменных при идентификации параметров моделирования – метод Хука–Дживса [14, 15].

2. Модель кинетики при исследовании щитовидной железы и радиойодтерапии

Исследование функционального состояния щитовидной железы по поглощению радиоактивных изотопов йода (используется ^{131}I или ^{123}I) позволяет оценить внутритиреоидный этап обмена йода в организме, выявить нарушение неорганической и органической фаз его обмена в ткани железы [8]. Суть метода (радиойодзахват, радиойодметрия) состоит в оценке скорости накопления радиоизотопа в тиреоидной ткани после перорального приема водного раствора неорганического РФП «Натрия йодид» (вводимая в организм диагностическая активность A_0 может изменяться от 600 кБк до 11 МБк в зависимости от используемого радиоизотопа и целей исследования). Гамма-излучение радиоiodа, захваченного щитовидной железой, регистрируют с помощью тиреоидометра через 2, 4 и 24 ч после приема РФП. Показатели нормального поглощения РФП щитовидной железой зависят от географических особенностей местности, поэтому в лабораториях должны быть определены свои нормативные стандарты [7, 8].

Радиойодметрия широко используется не только как самостоятельный метод при оценке функциональной активности щитовидной железы, но также при индивидуальном дозиметрическом планировании радиойодтерапии ее неонкологических и онкологических заболеваний [16, 17]. Успешность проведения радиойодтерапии зависит от того, удалось ли реализовать лечебную поглощенную дозу в щитовидной железе, которая в свою очередь зависит от того, насколько точно определена кинетика накопления РФП в ней. Огромное значение здесь приобретает фармакокинетическое моделирование транспорта радиоiodа в организме. Предварительно измеренная на этапе радиойодметрии накопленная активность радиоiodа в щитовидной железе используется для идентификации параметров фармакокинетической модели, с помощью которой удается рассчитать вводимую в организм активность РФП для до-

стижения запланированной врачом лечебной поглощенной дозы в щитовидной железе на этапе радиойодтерапии. Особенности моделирования и дозиметрического планирования радиойодтерапии посвящены публикации автора [18, 19].

Для описания фармакокинетики РФП с учетом его перорального поступления в организм автором предложена четырехкамерная модель (из четырех компарментов), геометрическая схема которой представлена на рис. 1. Данная модель включает в себя камеру желудочно-кишечного тракта (Gastro), камеру кровеносной системы (Haema), камеру щитовидной железы (Thyreoidea) и камеру мочевыделительной системы (Urina). Функции удержания активности РФП в четырех камерах обозначены нами как F_G , F_H , F_T и F_U соответственно.

В публикациях также встречаются и другие модели для описания кинетики РФП при диагностике и терапии щитовидной железы. Например, в [20–23] рассматриваются модели без камеры желудочно-кишечного тракта, предполагая мгновенное всасывание РФП в кровь при его пероральном приеме или внутривенное введение РФП. Отсутствие данной камеры позволяет ввести разделение камеры щитовидной железы на две камеры по отношению к химической форме радиойода – неорганическая форма и органическая форма, что является правильным с точки зрения фармакокинетики. Однако в рамках таких моделей невозможно рассчитать поглощенную радиационную дозу на желудочно-кишечный тракт, что имеет существенное значение при индивидуальном дозиметрическом планировании радиойодтерапии. В публикации автора [24] дан обзор и проведено сравнение разных камерных моделей при радионуклидной диагностике и терапии щитовидной железы. Используемая в данной статье четырехкамерная модель (см. рис. 1) является, с точки зрения автора, наиболее простой в математическом плане и в тоже время позволяет описать кинетику РФП и осуществить дозиметрическое планирование радиойодтерапии не хуже других аналогичных моделей.

Математическая интерпретация данной четырехкамерной модели сводится к следующей системе линейных дифференциальных уравнений первого порядка:

$$(1) \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dF_G(t)}{dt} = -(K_{GH} + \lambda) F_G(t), \\ \frac{dF_H(t)}{dt} = K_{GH} F_G(t) + K_{TH} F_T(t) - (K_{HT} + K_{HU} + \lambda) F_H(t), \\ \frac{dF_T(t)}{dt} = K_{HT} F_H(t) - (K_{TH} + \lambda) F_T(t), \\ \frac{dF_U(t)}{dt} = K_{HU} F_H(t) - \lambda F_U(t), \end{array} \right.$$

где λ – постоянная распада радиойода ($0,0036 \text{ ч}^{-1}$ – для ^{131}I и $0,0522 \text{ ч}^{-1}$ – для ^{123}I), а K_{GH} , K_{HT} , K_{TH} и K_{HU} – параметры межкамерных коммуникаций (см. рис. 1). С фармакокинетической точки зрения, параметры K_{GH} , K_{HT} , K_{TH} и K_{HU} задают удельные скорости обмена РФП между соседними

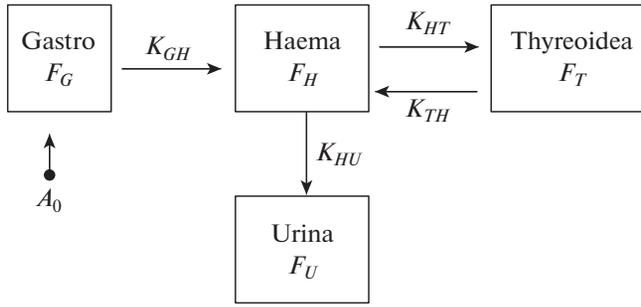


Рис. 1. Геометрическая иллюстрация модели при радиоодметрии и радиоодметрии.

камерами и носят название транспортных констант [10, 11]. В дальнейшем эти модельные параметры подлежат идентификации на основе индивидуальных количественных данных радиоодметрии для каждого пациента. Функции удержания активности в камерах удобно выражать в относительных единицах, принимая введенную активность РФП A_0 за условную единицу. Таким образом, эти функции задают относительную активность РФП в камерах и могут принимать значения от 0 до 1. С учетом перорального введения РФП в организм начальные условия для системы уравнений (1) запишутся как

$$(2) \quad F_G(0) = 1, \quad F_H(0) = 0, \quad F_T(0) = 0, \quad F_U(0) = 0.$$

Решение системы уравнений (1) с начальными условиями (2) может быть найдено аналитически или численно, например с помощью методов Рунге–Кутты или Розенброка. Аналитическое решение данной системы приведено в [18]. Особенности численного решения с помощью метода Розенброка рассмотрены в [19]. Автор настоящей статьи разработал программный комплекс численного решения системы дифференциальных уравнений (1) в среде Borland C++. Идентификация транспортных констант модели реализована в программе с помощью функционала невязки, который задает меру отклонения расчетной (теоретической, модельной) характеристики от ее клинических значений в заданные моменты времени t_i . Для радиоодметрии – это измеренные клиническим тиреоидометром значения накопленной активности F_T в щитовидной железе через 2, 4 и 24 ч от момента введения РФП в организм. Функционал невязки в данном случае записывается в виде:

$$(3) \quad F(\vec{K} = K_{GH}, K_{HT}, K_{TH}, K_{HU}) = \sum_{i=1}^N \left\{ F_T^{\text{расч}}(t_i) - F_T^{\text{клин}}(t_i) \right\}^2$$

при $N = 3$ ($t_1 = 2, t_2 = 4, t_3 = 24$ ч). Далее решалась вариационная задача по нахождению его минимума методом Хука–Дживса:

$$(4) \quad \delta F(\vec{K}) \Big|_{\substack{K_{GH} > 0, K_{HT} > 0, \\ K_{TH} > 0, K_{HU} > 0}} = 0, \quad \delta^2 F > 0$$

Таблица 1. Рассчитанные индивидуальные фармакокинетические характеристики

Номер пациента	Транспортные константы, ч^{-1}				T_H , ч	T_T , ч	t_{\max} , ч	A_{\max}/A_0
	K_{GH}	K_{HT}	K_{TH}	K_{HU}				
1	5,029	0,117	0,018	0,022	5,12	208,66	23,43	0,648
2	3,876	0,084	0,044	0,048	7,00	64,17	15,69	0,392
3	23,430	0,347	0,001	0,042	2,01	201,72	12,06	0,847
4	24,310	0,425	0,001	0,113	1,50	193,33	9,32	0,760
5	5,890	0,064	0,001	0,027	8,21	220,54	34,83	0,578
6	4,590	0,300	0,086	0,232	2,26	26,07	4,39	0,411
7	5,009	0,688	0,020	0,181	1,46	96,71	5,62	0,742
8	5,580	0,092	0,034	0,038	4,41	194,39	20,24	0,449
9	12,980	0,410	0,001	0,315	1,44	180,54	7,21	0,550
10	5,003	0,111	0,001	0,145	3,65	186,71	16,27	0,404
11	9,380	0,323	0,001	0,103	2,08	194,28	11,27	0,723
12	5,670	0,226	0,001	0,155	2,52	188,10	12,29	0,562
13	5,149	0,571	0,001	0,206	1,38	188,26	7,31	0,715
14	6,840	0,122	0,001	0,226	2,56	178,68	12,76	0,327
15	12,870	0,167	0,001	0,117	2,79	191,42	15,10	0,546
16	16,430	0,300	0,001	0,064	2,11	198,97	12,59	0,779
17	5,123	0,312	0,001	0,007	3,00	208,50	14,00	0,917
18	4,577	0,171	0,008	0,091	6,65	129,3	14,50	0,577
19	15,192	0,232	0,038	0,078	2,65	69,10	10,00	0,598
20	11,163	0,263	0,051	0,090	2,75	65,50	9,00	0,581
Среднее значение	9,405	0,266	0,016	0,115	3,28	159,25	13,39	0,61

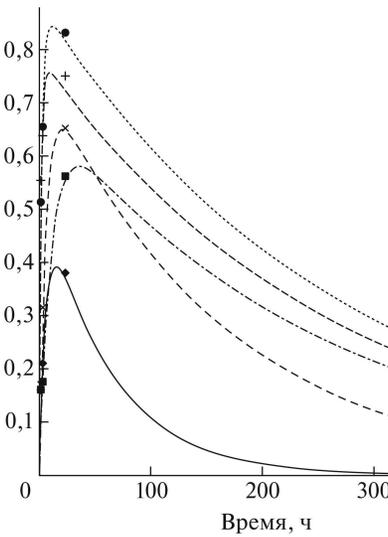
при условии положительных значений всех транспортных констант, которые в данном случае приобретают смысл вариационных параметров. Идентифицированные таким образом значения транспортных констант использовались для построения кривых “Активность–время” и расчета индивидуальных фармакокинетических и дозиметрических характеристик.

В табл. 1 приведены полученные автором значения параметров фармакокинетической модели – индивидуальные транспортные константы для 20 пациентов, рассчитанные на их основе значения максимальной относительной активности радиоiodа в щитовидной железе (A_{\max}/A_0) и соответствующие им промежутки времени от начала исследования (t_{\max}), а также эффективные периоды полувыведения РФП из плазмы крови (T_H) и щитовидной железы (T_T). Из данной таблицы видно, что для почти всех рассмотренных нами пациентов значения их индивидуальных транспортных констант удовлетворяют неравенствам:

$$K_{GH} > K_{HT} > K_{HU} > K_{TH}.$$

Эти неравенства находят вполне оправданное фармакокинетическое объяснение о всасывании, распределении, биотрансформации и экскреции фармпрепарата с учетом его тропности к щитовидной железе. Фармакокинетика РФП во всех камерах подробно описана в [18].

Активность, отн. ед.



Активность, отн. ед.

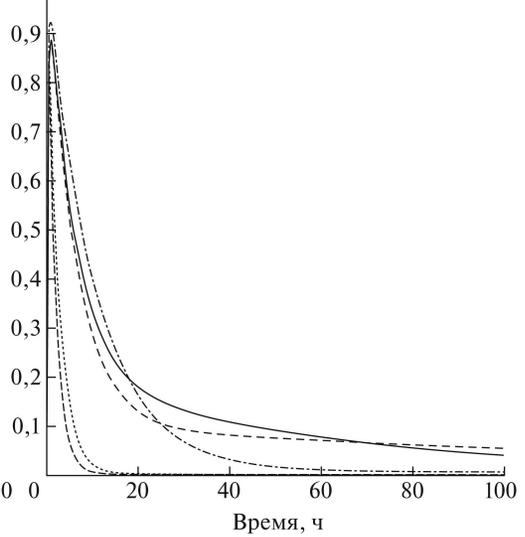


Рис. 2. Кривые “Активность–время” для щитовидной железы и клинические значения относительной активности радиоiodа в ней (слева) и кривые клиренса крови (справа). Пояснения даны в тексте.

В качестве примера на рис. 2 приведены рассчитанные кривые “Активность–время” для щитовидной железы и плазмы крови (клиренс), а также результаты клинических радиометрических измерений в моменты времени 2, 4 и 24 ч от начала исследования. Для удобства представления результатов приводим данные только для первых пяти пациентов (табл. 1): пациент № 1 – разреженная штриховая линия и наклонные крестики, пациент № 2 – сплошная линия и ромбы, пациент № 3 – пунктирная линия и кружки, пациент № 4 – штриховая линия и крестики, пациент № 5 – штрихпунктирная линия и квадратики.

Как видно из рис. 2 (слева), в модели достигнуто хорошее согласие расчетных значений кинетики радиоiodа в щитовидной железе с клиническими значениями с учетом их погрешности (до 20%). Сложность в идентификации транспортных констант и расчете кинетических кривых заключается в малом количестве клинических радиометрических значений для каждого пациента (всего три точки). Однако получение большего количества радиометрических значений приводит к существенной нагрузке на медицинский персонал, а также к излишним проблемам для самого пациента (непрерывное пребывание в стационаре во время исследования, значительные материальные затраты на обследование и т.д.). Кроме того, для определения функции радиоiodзахвата (гипо-, гипер- или эутиреоз, блокада щитовидной железы и т.п.) в большинстве случаев достаточно трех клинических радиометрических значений, снятых в строго фиксированные промежутки времени от начала введения РФП в организм. Для нормальной функции щитовидной железы относительная активность радиоiodа в ней составляет: 5–10% — через 2 ч, 10–19% — через 4 ч, 10–30% — через 24 ч [7, 8].

Уровни поглощения 10–13% и 27–30% через 24 ч рассматривают как соответственно низшая и высшая границы нормы. При диффузно-токсическом зобе (ДТЗ) или раке максимальное поглощение радиойода в щитовидной железе в среднем увеличивается до 55–82%, хотя в некоторых случаях оно может быть в пределах нормы [7]. Как видно из рис. 2 (слева) и табл. 1 (A_{\max}/A_0), для всех пациентов рассчитанные кривые “Активность–время” и кинетические данные соответствуют гипертиреозу, что характерно для диагноза ДТЗ. При этом времена максимального накопления активности радиойода в щитовидной железе (t_{\max}) и эффективные периоды его полувыведения из нее (T_T), рассчитанные автором, лежат в пределах 4–35 ч и 26–221 ч соответственно и согласуются с реально наблюдаемыми значениями на практике [7, 17].

Фармакокинетическая модель позволяет определить кинетику РФП в органах и тканях, в которых его активность невозможно или затруднительно измерить клиническими методами. На рис. 2 приведены рассчитанные кривые клиренса крови от РФП, восстановленные по радиометрическим данными поглощенной активности радиойода в щитовидной железе согласно соотношениям (1)–(4). Камера крови является центральной камерой в фармакокинетической модели и взаимодействует со всеми другими компартментами. Поэтому кинетика РФП в плазме крови особо чувствительна к значениям всех четырех транспортных констант, приведенных в табл. 1. В клинической функциональной диагностике клиренс крови и параметры, его характеризующие, имеют существенное значение при постановке диагноза. Как видно из рис. 2 (справа), на кривых клиренса отчетливо выделяются два участка – быстрый спад активности в плазме крови (α -фаза) и последующие (после 10–20 ч) медленно убывающие ее значения (β -фаза) [18]. При этом рассчитанные автором эффективные периоды полувыведения РФП из плазмы крови лежат в пределах от 1 до 9 ч (см. табл. 1).

Рассчитанные индивидуальные фармакокинетические параметры транспорта РФП в организме (табл. 1) и кривые “Активность–время” (рис. 2) в дальнейшем могут быть использованы для целей дозиметрического планирования радиойодтерапии неонкологических и онкологических заболеваний щитовидной железы у пациентов, в ней нуждающихся (в рассмотренном случае – это все пациенты с ДТЗ, перечисленные в табл. 1). При этом предполагается, что кинетика радиойода в организме пациента при введении ему диагностической и терапевтической активностей РФП одинакова на протяжении всех проводимых исследований. Как показали ранее авторы публикаций [7, 20, 21] на основе статистического анализа, выдвинутая гипотеза вполне оправдана. Методика индивидуального дозиметрического планирования и подходы к назначению активности РФП при радиойодтерапии рассмотрены в публикациях автора [19, 25].

Поглощенные радиационные дозы D в камерах модели (см. рис. 1), соответствующих органам и тканям (щитовидная железа, желудок, кровь, мочевой пузырь), рассчитывались с помощью разработанного автором программного комплекса на основе индивидуальных фармакокинетических парамет-

Таблица 2. Рассчитанные индивидуальные дозиметрические характеристики

Номер пациента	Запланированная доза D_T , Гр	Индивидуальная активность A_0 , МБк	D_G , Гр	D_H , Гр	D_U , Гр
1	100	144	0,01	0,02	0,13
2	60	141	0,02	0,04	0,27
3	100	104	0,01	0,01	0,01
4	100	115	0,01	0,01	0,10
5	80	67	0,01	0,02	0,06
6	60	559	0,20	0,02	1,79
7	80	592	0,06	0,03	0,87
8	80	78	0,01	0,01	0,13
9	100	152	0,01	0,01	0,32
10	60	85	0,01	0,01	0,18
11	120	703	0,04	0,04	0,70
12	100	133	0,01	0,01	0,22
13	100	85	0,01	0,01	0,11
14	80	300	0,02	0,02	0,79
15	80	63	0,01	0,01	0,10
16	100	81	0,01	0,01	0,06
17	60	122	0,01	0,01	0,01
18	60	333	0,03	0,02	0,45
19	50	500	0,02	0,05	0,87
20	50	503	0,02	0,05	0,98
Среднее значение	81	242	0,03	0,02	0,41

ров по интегральным формулам вида [19]

$$(5) \quad D = k \frac{A_0 \langle E_\beta \rangle}{m} \int_0^\infty F(t) dt,$$

где $\langle E_\beta \rangle$ – средняя энергия β -частиц распада изотопа ^{131}I , равная 0,19 МэВ/распад, A_0 – вводимая терапевтическая активность РФП, m – масса органа или ткани, k – размерный коэффициент. Расчет поглощенной дозы на мочевого пузырь проводился с учетом его периодического опорожнения в процессе радиойодтерапии. Формула (5) также использовалась для расчета индивидуальной вводимой терапевтической активности РФП A_0 по запланированной врачом поглощенной дозе в щитовидной железе D_T согласно методике индивидуального дозиметрического планирования радиойодтерапии.

В табл. 2 приведены основные результаты индивидуального дозиметрического планирования – индивидуальная вводимая активность РФП, вычисленная по запланированной врачом лечебной поглощенной дозе в щитовидной железе D_T , а также дозовые нагрузки на желудок D_G , кровеносную систему D_H и мочевого пузырь D_U , соответствующие вводимой активности A_0 . Запланированная поглощенная доза лежит в пределах 50–120 Гр для всех пациентов и коррелирует с предварительными клинико-диагностическими данными, прежде всего, с объемом щитовидной железы и ее функцией радио-

йодзахвата. Как видно из табл. 2, рассчитанная индивидуальная вводимая активность РФП, необходимая для достижения соответствующих запланированных поглощенных доз в щитовидной железе, варьирует от 63 до 703 МБк. Среднее же ее значение составляет 242 МБк и примерно соответствует стандартной активности РФП, которая вводится в организм всех пациентов, когда индивидуальное дозиметрическое планирование не проводится (см. [19]). Как показывают результаты моделирования, при индивидуальном дозиметрическом планировании практически отсутствуют случаи недо- или переоблучения ткани щитовидной железы, а дозовые нагрузки на другие органы и ткани остаются в пределах нормы. Однако, как видно из табл. 2, для пациента № 6 получены слишком высокие расчетные значения поглощенной дозы в желудке (0,20 Гр) и в мочевом пузыре (1,79 Гр), что, несомненно, связано с его индивидуальными фармакокинетическими характеристиками и, прежде всего, с быстрым выведением радиоiodа из щитовидной железы (у него самая большая константа K_{TH} по сравнению с другими пациентами, см. табл. 1). При подготовке данного пациента к процедуре радиоiodтерапии ему необходимо дополнительное диагностическое обследование и более точное определение функции радиоiodзахвата при радиометрии щитовидной железы.

Следует также отметить, что при терапии рака щитовидной железы вводимая в организм активность РФП лежит в пределах от 2000 до 7000 МБк (значительно выше, чем при ДТЗ). Такие активности приводят к эффектам абляции ткани щитовидной железы [26]. Рассмотренная выше камерная модель также может быть использована при радиоiodтерапии рака щитовидной железы. В этом случае необходимо изменить математическую интерпретацию модели, которая будет учитывать эффекты абляции ткани щитовидной железы и уменьшение ее массы в процессе радиоiodтерапии. Особенности фармакокинетического моделирования и индивидуального дозиметрического планирования радиоiodтерапии дифференцированного рака щитовидной железы рассматриваются в публикации автора [27].

Таким образом, на основе камерного моделирования показано, что фармакокинетические характеристики вводимого в организм РФП для каждого пациента являются сугубо индивидуальными и не могут быть описаны усредненными кинетическими параметрами. При этом значения поглощенных радиационных доз при радиоiodтерапии очень чувствительны к кинетическим параметрам камерной модели (транспортным константам). Поэтому при индивидуальном дозиметрическом планировании следует уделять особое внимание получению точных количественных данных ультразвукового исследования (объем щитовидной железы) и радиоiodметрии (значения накопленной активности в щитовидной железе) и на их основе идентификации параметров моделирования.

3. Модель кинетики при исследовании печени

Гепатография применяется для изучения поглотительной и выделительной функции печени с помощью РФП, вводимого в вену [28]. В основе метода лежит регистрация кинетики двух гепатотропных красок: бенгальского ро-

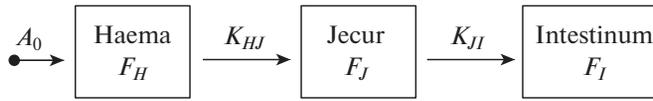


Рис. 3. Геометрическая иллюстрация модели при гепатографии.

зового (бенгалроз, или калийная соль тетрайдхлорфлюоресцеина) и бромсульфалеина, меченных радиоизотопами ^{131}I или ^{123}I .

С помощью радиометрического прибора (клинический радиограф, радиометр) регистрируют три кинетические кривые: клиренс крови (с помощью датчика, расположенного над областью сердца или ушной раковины), гепатограмму (датчик над правой долей печени) и энтерограмму (в левой половине эпигастральной области или центральной части живота). Измерение радиоактивности регистрируют в течение 90 мин, а при серьезных заболеваниях оно может быть продлено до 24 ч. По кривым определяют количественные параметры, важные для диагностики, такие как время достижения максимума активности в печени t_{\max} , время продолжительности плато t_{plat} , время поступления индикатора в кишечник ($\geq 20\%$) t_{int} , эффективный период полуочистения крови от РФП T_H и др. [8]. Огромное значение в оценке этих параметров имеет параллельное кинетическое моделирование транспорта РФП в организме.

Для описания кинетики РФП с учетом особенностей регистрации радиоактивности при проведении гепатографии автором предложена трехкамерная модель (из трех компартментов), геометрическая схема которой представлена на рис. 3. Данная математическая модель включает в себя камеру плазмы крови (Наема), камеру печени с желчными протоками и пузырьем (Jecur), камеру кишечника (Intestinum). Функции удержания активности РФП в камерах обозначены как F_H , F_J и F_I соответственно.

Система дифференциальных уравнений в рамках данной модели принимает вид:

$$(6) \quad \begin{cases} \frac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HJ} + \lambda) F_H(t), \\ \frac{dF_J(t)}{dt} = K_{HJ} F_H(t) - (K_{JI} + \lambda) F_J(t), \\ \frac{dF_I(t)}{dt} = K_{JI} F_J(t) - \lambda F_I(t). \end{cases}$$

С клинко-диагностической точки зрения, транспортная константа K_{HJ} здесь отражает поглотительную функцию печени и задает скорость очищения крови от РФП, а K_{JI} – выделительную функцию печени и скорость поступления РФП в двенадцатиперстную кишку. Функции удержания активности также выражаются в относительных единицах (вводимая в организм активность A_0 составляет 5–15 кБк/кг). С учетом внутривенного введения РФП начальные условия для системы уравнений (6) запишутся как

$$(7) \quad F_H(0) = 1, \quad F_J(0) = 0, \quad F_I(0) = 0.$$

Решение системы уравнений (6) с начальными условиями (7) легко находится аналитически:

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

$$(8) \quad F_J = \frac{K_{HJ} \exp(-\lambda t)}{K_{HJ} - K_{JI}} \{ \exp(-K_{JI}t) - \exp(-K_{HJ}t) \},$$

$$F_I = \frac{K_{HJ} \exp(-\lambda t)}{K_{HJ} - K_{JI}} \{ 1 - \exp(-K_{JI}t) \} - \frac{K_{JI} \exp(-\lambda t)}{K_{HJ} - K_{JI}} \{ 1 - \exp(-K_{HJ}t) \}.$$

С целью построения кривых “Активность–время” в соответствии с найденными выражениями для относительных активностей (8) необходимо идентифицировать кинетические параметры – транспортные константы K_{HJ} и K_{JI} . Значения транспортных констант для каждого пациента являются индивидуальными и зависят от целого ряда их анатомо-физиологических и биохимических характеристик, наличия заболеваний гепатобилиарной системы и других патологий. Как правило, для этого используются количественные клинические данные, полученные в процессе радиографии (графики клиренса крови и гепатограмма) или радиометрии (набор точек регистрации активности в разные моменты времени с области печени). Также могут быть использованы эмпирические формулы и закономерности. В настоящей статье транспортные константы определялись несколькими способами, рассмотрим их.

Константа K_{HJ} может быть определена по клиническому графику клиренса крови. Прологарифмировав первое выражение в (8), получим:

$$\ln(F_H) = -(K_{HJ} + \lambda)t.$$

В полулогарифмической шкале координат график этой зависимости – прямая, и константа K_{HJ} определяется как

$$K_{HJ} = -\operatorname{tg} \alpha - \lambda,$$

т.е. тангенс угла наклона этой прямой к оси времени, взятый с противоположным знаком. Однако если клинический график построить в виде экспоненциальной зависимости, то α – это аналогичный угол наклона касательной, проведенной к графику клиренса крови на начальном участке согласно

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

Аналогично производная по времени от второго выражения в (8)

$$dF_J/dt (t = 0) = K_{HJ} = \operatorname{tg} \alpha,$$

что позволяет определить данную константу также по тангенсу угла наклона касательной на начальном участке к клиническому графику гепатограммы. Еще один способ определения константы клиренса крови возможен через эффективный период полувыведения РФП из крови T_H , который может быть определен по графику клиренса крови или по эмпирической формуле [28]:

$$3/T_H \approx \lg (A_5/A_{15}),$$

Таблица 3. Основные показатели исследования печени и численные результаты моделирования

Показатели	Контрольная группа	Хронический гепатит	Цирроз печени	Алкогольная гепатопатия
t_{\max} , мин	22–27	31,4–37,0	35–60	17,3–22,1
t_{plat} , мин	23,2–27,8	33,0–41,6	40	9,4–21,0
t_{int} , мин	23,6–32,9	48,4–58,6	46,7–60,0	13,2–23,4
T_H , мин	8,6–10,5	10,1–14,3	12,9–17,0	6,9–8,7
K_{HJ} , мин ⁻¹	0,07–0,08	0,05–0,07	0,04–0,05	0,08–0,10
K_{JI} , мин ⁻¹	0,01–0,03	0,01–0,02	0,00–0,02	0,02–0,04
A_{\max}/A_0	0,55–0,70	0,55–0,75	0,50–0,80	0,50–0,75

где A_5 и A_{15} – это активности выведения РФП на 5 и 15 мин соответственно. С учетом первого выражения из (8) нетрудно получить, что

$$K_{HJ} = \ln 2 / T_H - \lambda.$$

Константа K_{JI} также может быть идентифицирована несколькими способами. С учетом того, что $K_{JI} \ll K_{HJ}$, согласно выражению (8) для F_J оценить значение K_{JI} можно, аппроксимируя экспонентой нисходящий участок клинического графика гепатограммы, поскольку на этом участке зависимость близка к $\exp(-K_{JI}t)$. Также эта константа может быть рассчитана через время t_{\max} достижения максимального значения F_J^{\max} , которое легко определить по графику. Решив простое уравнение $dF_J/dt(t = t_{\max}) = 0$, получим

$$(9) \quad t_{\max} = \ln \left(\frac{K_{HJ} + \lambda}{K_{JI} + \lambda} \right) / (K_{HJ} - K_{JI}).$$

При известных значениях K_{HJ} , λ и t_{\max} из уравнения (9) может быть найдено значение константы K_{JI} . Еще один способ вычисления константы K_{JI} возможен через эффективный период полувыведения РФП из печени T_J , который может быть определен по клиническому графику гепатограммы. В этом случае используется приближенная формула:

$$T_J \approx t_{\max} + \ln 2 / (K_{JI} + \lambda).$$

В случае если имеется набор точек регистрации активности с области печени в разные моменты времени t_i , то задача идентификации транспортных констант K_{HJ} и K_{JI} может быть решена с использованием функционала невязки аналогично формулам (3),–(4) с использованием функции $F_J(K_{HJ}, K_{JI}, t)$ из (8). Для реализации задачи идентификации транспортных констант модели автор написал программу на языке программирования C++. С помощью данной программы также осуществлялись расчеты фармакокинетических параметров и построения кривых “Активность–время”.

В табл. 3 приведены основные показатели радионуклидного исследования печени с применением РФП “Бенгалроз-И-131” (по В.К. Поленко и др.), взятые из [28], и рассчитанные автором транспортные константы в норме (контрольная группа) и при различных заболеваниях. Обозначения всех величин приведены в тексте выше. Также в табл. 3 приведен еще один значимый

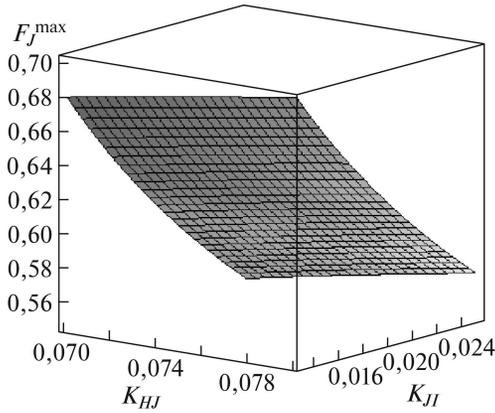


Рис. 4. Графическая зависимость относительной максимальной активности РФП в печени при гепатографии для контрольной группы обследуемых пациентов.

для диагностики параметр–максимальное значение активности РФП в печени A_{\max}/A_0 (или F_J^{\max}), достигаемое при $t = t_{\max}$. Подставляя выражение (9) в (8) для F_J , получаем следующее выражение для максимума относительной активности в печени

$$\begin{aligned}
 & F_J^{\max}(K_{HJ}, K_{JI}) = \\
 (10) \quad & = \frac{K_{HJ}}{K_{HJ} - K_{JI}} \left\{ \left(\frac{K_{JI} + \lambda}{K_{HJ} + \lambda} \right)^{\frac{K_{JI} + \lambda}{K_{HJ} - K_{JI}}} - \left(\frac{K_{JI} + \lambda}{K_{HJ} + \lambda} \right)^{\frac{K_{HJ} + \lambda}{K_{HJ} - K_{JI}}} \right\}.
 \end{aligned}$$

Как видно из (10), F_J^{\max} является функцией двух аргументов K_{HJ} и K_{JI} , в трехмерном пространстве – это поверхность. Подставляя из табл. 3 крайние границы значений кинетических констант в (10), можно рассчитать диапазон возможных значений максимума активности в печени для разных групп обследуемых пациентов. Минимальная граница диапазона возможных значений F_J^{\max} достигается при минимальном значении K_{HJ} и максимальном K_{JI} , а максимальная граница – при максимальном K_{HJ} и минимальном K_{JI} во всех группах, приведенных в табл. 3. В качестве примера на рис. 4 приведена графическая зависимость $F_J^{\max}(K_{HJ}, K_{JI})$ для контрольной группы.

Рассчитанные и приведенные в табл. 3 границы возможных значений транспортных констант K_{HJ} и K_{JI} для каждой из групп обследуемых пациентов далее использовались для построения кривых “Активность–время” в зонах интереса (плазма крови, печень, кишечник) согласно выражениям (8). Данные зависимости отражают фармакокинетику РФП в организме, а потому несут значимую клинико-диагностическую информацию. В идеале они должны совпадать с клиническими графиками с учетом всех погрешностей и артефактов. Для удобства при построении фармакокинетических зависимостей были объединены две группы сходных с диагностической точки зрения заболеваний – хронический гепатит и цирроз печени, для которых строили один общий график во всех зонах интереса. Данные зависимости для трех

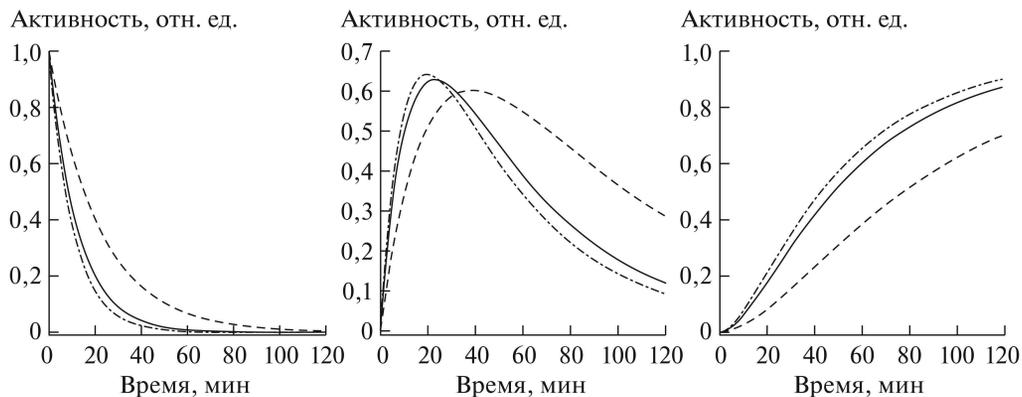


Рис. 5. Рассчитанные кривые “Активность–время” при гепатографии с РФП “Бенгалроз- $I-131$ ” для плазмы крови (слева), печени (посередине), кишечника (справа). Пояснения даны в тексте.

групп при значениях транспортных констант из указанных в табл. 3 диапазонов приведены на рис. 5. Сплошные кривые соответствуют контрольной группе ($K_{HJ} = 0,08$, $K_{JI} = 0,02 \text{ мин}^{-1}$), штриховые – группе с гепатитом и циррозом ($K_{HJ} = 0,045$, $K_{JI} = 0,013 \text{ мин}^{-1}$), штрихпунктирные – группе с алкогольной гепатопатией ($K_{HJ} = 0,095$, $K_{JI} = 0,022 \text{ мин}^{-1}$).

Анализируя результаты кинетического моделирования при радиоизотопной гепатографии, можно отметить следующее. У больных хроническим гепатитом и особенно циррозом наблюдается снижение поглотительной функции печени относительно контрольной группы – уменьшается высота подъема гепатограммы, удлиняется плато, замедляется очищение крови от РФП (рис. 5), что численно отражается на увеличении значения периода T_H и уменьшении значения константы K_{HJ} примерно в два раза. Также увеличивается время поступления РФП в кишечник (рис. 5). При алкогольном гепатозе наблюдаются обратные закономерности – высота подъема гепатограммы увеличивается, плато укорачивается, ускоряется очищение крови от РФП (рис. 5), что численно отражается на небольшом уменьшении значения периода T_H и увеличении значения константы K_{HJ} по сравнению с контрольной группой. Также немного уменьшается время поступления РФП в кишечник (рис. 5). Такие изменения гепатограммы наблюдаются при нетяжелых алкогольных гепатопатиях [29].

4. Модель кинетики при исследовании почек

Ренография применяется для изучения фильтрационной и эвакуаторной функции почек с помощью РФП, в качестве которого в данном методе используется гипсуран, меченный радиоизотопами ^{131}I или ^{123}I (натриевая соль ортоидгипсуровой кислоты) [30]. РФП вводят внутривенно из расчета 0,01–0,02 МБк/кг и осуществляют запись регистрации активности в течение 20 мин. Исследование можно выполнять, используя положение пациента сидя

или лежа. В связи с этим количественные параметры нормы, в зависимости от положения обследуемого, могут значительно отличаться [8].

С помощью радиометрического прибора 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). По кривым “Активность–время” определяют количественные параметры, важные для функциональной диагностики, такие как клиренс крови или эффективный период полуочистения крови от РФП T_H (отражает суммарную фильтрационную функцию почек, в норме не превышает 14 мин), эффективный 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. [8].

Для описания кинетики РФП с учетом вышеописанных особенностей регистрации радиоактивности при проведении радионуклидной диагностики почек автором предложена четырехкамерная модель, геометрическая схема которой представлена на рис. 6. 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 как F_H , F_L , F_R и F_U соответственно. Транспортные константы K_{HL} и K_{HR} отражают фильтрационную функцию каждой почки, а их сумма $K_H = K_{HL} + K_{HR}$ определяет скорость очищения крови от РФП (клиренс крови), константы K_{LU} и K_{RU} отражают эвакуаторную функцию левой и правой почки. Транспортные константы K_{UL} и K_{UR} (для левой и правой почки соответственно) учитывают ретроградный ток (заброс) мочи из мочевого пузыря в мочеточник по направлению к почке при описании кинетики РФП в организме пациентов с пузырно-мочеточниковым рефлюксом (ПМР), если он имеется.

С учетом особенностей проявления ПМР [31] моделирование кинетики РФП в организме осуществлялось 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. 6) и кинетика РФП полностью описывается системой дифференциальных уравнений без учета ПМР:

$$(11) \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dF_H(t)}{dt} = -(K_{HL} + K_{HR} + \lambda)F_H(t), \\ \frac{dF_L(t)}{dt} = K_{HL}F_H(t) - (K_{LU} + \lambda)F_L(t), \\ \frac{dF_R(t)}{dt} = K_{HR}F_H(t) - (K_{RU} + \lambda)F_R(t), \\ \frac{dF_U(t)}{dt} = K_{LU}F_L(t) + K_{RU}F_R(t) - \lambda F_U(t) \end{array} \right.$$

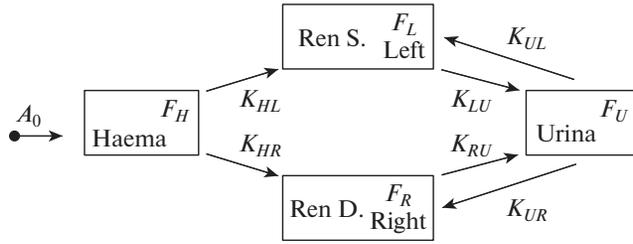


Рис. 6. Геометрическая иллюстрация модели при ренографии.

с начальными условиями для функций относительной активности:

$$(12) \quad F_H(0) = 1, \quad F_L(0) = 0, \quad F_R(0) = 0, \quad F_U(0) = 0.$$

Решение системы уравнений (11) с начальными условиями (12) находится аналитически:

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

Отметим, что этот этап полностью описывает кинетику РФП в организме пациентов без ПМП (в этом случае параметр $t_1 \rightarrow \infty$).

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 с учетом ПМП в рамках второго этапа принимает вид:

$$(14) \quad \left\{ \begin{aligned}
 \frac{dF_H(t)}{dt} &= -(K_{HL} + K_{HR} + \lambda)F_H(t), \\
 \frac{dF_L(t)}{dt} &= K_{HL}F_H(t) + K_{UL}F_U(t) - (K_{LU} + \lambda)F_L(t), \\
 \frac{dF_R(t)}{dt} &= K_{HR}F_H(t) + K_{UR}F_U(t) - (K_{RU} + \lambda)F_R(t), \\
 \frac{dF_U(t)}{dt} &= K_{LU}F_L(t) + K_{RU}F_R(t) - (K_{UL} + K_{UR} + \lambda)F_U(t)
 \end{aligned} \right.$$

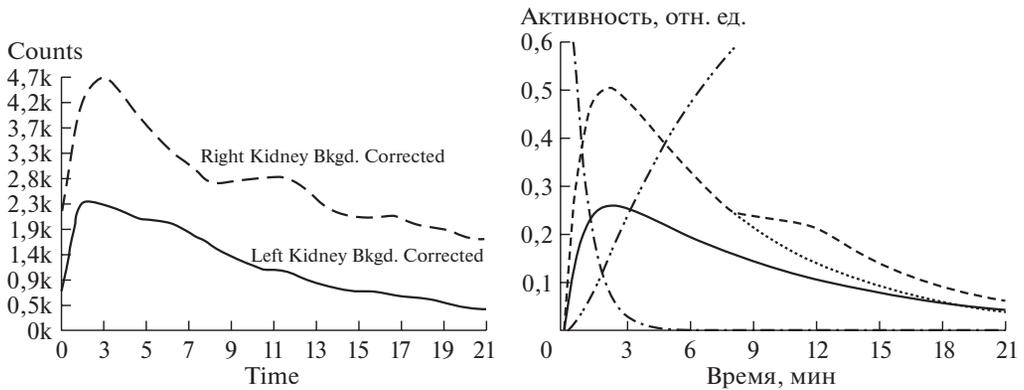


Рис. 7. Кривые “Активность–время” для пациента с ПМР правого мочеточника при ренографии с РФП “Гиппуран-И-131” (слева приведены клинические результаты, справа – результаты моделирования). Пояснения даны в тексте.

с начальными условиями:

$$(15) \quad F_H(t_1) = F_{H1}, \quad F_L(t_1) = F_{L1}, \quad F_R(t_1) = F_{R1}, \quad F_U(t_1) = F_{U1},$$

где $F_{H1}, F_{L1}, F_{R1}, F_{U1}$ – значения функций относительной активности на первом этапе моделирования при $t = t_1$. Решение системы уравнений (14) с начальными условиями (15) может быть найдено аналитически или численно, например с помощью методов Рунге–Кутты или Розенброка [12, 13]. При аналитическом решении получаются очень громоздкие математические выражения, которые здесь не приводим.

Третий этап связан с отсутствием обратного тока мочи в мочеточнике при $t \geq t_2$ ($t_2 > t_1$), где k_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 (11) с начальными условиями:

$$(16) \quad F_H(t_2) = F_{H2}, \quad F_L(t_2) = F_{L2}, \quad F_R(t_2) = F_{R2}, \quad F_U(t_2) = F_{U2},$$

где $F_{H2}, F_{L2}, F_{R2}, F_{U2}$ – 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 систем уравнений (11) и (14) с начальными условиями (12), (15), (16) и с идентифицированными на основе клинических данных транспортными константами $K_{HL}, K_{HR}, K_{LU}, K_{RU}, K_{UL}$ и K_{UR} использовались автором для построения кривых “Активность–время”. Идентификация транспортных констант осуществлялась по аналогии с описанными выше способами (в предыдущих разделах статьи). Расчеты фармакокинетических параметров и построения кривых “Активность–время” были выполнены в разработанном программном комплексе в среде Borland C++.

В качестве примера на рис. 7 приведены клинические и рассчитанные в рамках четырехкамерной модели кривые “Активность–время” для па-

циента с ПМР правого мочеточника. Ренограммы для левой почки изображены сплошными линиями, для правой – штриховыми. Штрихпунктирной и штрихдиштрихпунктирной линиями показаны рассчитанные кривые для камер крови и мочевого пузыря соответственно. Получены следующие значения индивидуальных транспортных констант: $K_{HL} = 0,39 \text{ мин}^{-1}$, $K_{HR} = 0,80 \text{ мин}^{-1}$, $K_{LU} = 0,10 \text{ мин}^{-1}$, $K_{RU} = 0,14 \text{ мин}^{-1}$, $K_{UL} = 0$ (отсутствии ПМР) и $K_{UR} = 0,10 \text{ мин}^{-1}$ (ПМР при $t_1 = 8 \text{ мин}$ и $t_2 = 12 \text{ мин}$). 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 нормальный тип. Рассчитанные с использованием выражений (13) 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 $T_{1/2} \approx 7,9 \text{ мин}$. Следует отметить, что при отсутствии ПМР для правой ренограммы (пунктирная линия) получается более низкое значение $T_{1/2} = 7,00 \text{ мин}$.

Также автором был осуществлен расчет фармакокинетических параметров и выполнено построение кривых “Активность–время” на основе клинических данных радионуклидной диагностики пациентов без ПМР, но с различными типами ренограмм: нормальный, афункциональный и обструктивный тип [32]. При анализе идентифицированных транспортных констант модели 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 восстановлены и проанализированы модельные кривые клиренса крови и накопления РФП в моче (при их отсутствии в клинических данных диагностики).

5. Заключение

В данной статье разработан единый подход к построению камерных моделей кинетики различных радиофармацевтических препаратов с изотопами йода как при диагностике функционального состояния органов, тканей и систем организма с помощью невузуализирующих и визуализирующих радионуклидных методов, так и при терапии заболеваний щитовидной железы с помощью радиоiodа. Представлены три математические модели транспорта радиофармпрепаратов в организме человека и реализованные на их основе алгоритмы обработки количественных данных радионуклидной диагностики печени и желчевыделительной системы, почек и мочевыделительной системы, а также функциональной диагностики и радионуклидной терапии щитовидной железы. Предложены различные способы идентификации модельных параметров межкамерных коммуникаций – транспортных констант. Рассмотрены подходы к индивидуальному дозиметрическому планированию радиодтерапии заболеваний щитовидной железы на основе камерного моделирования.

Применение фармакокинетического моделирования при функциональном и морфофункциональном исследовании органов, тканей и систем организма позволяет научно обосновать полученные в процессе радионуклидной диагно-

стики и/или терапии количественные результаты и сцинтиграммы, связать их с определенными морфофункциональными характеристиками биосистемы, показателями гемодинамики и дать, таким образом, их более объективную интерпретацию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kar N.R.* Production and Applications of Radiopharmaceuticals: A Review // *Int. J. Pharm. Investigation.* 2019. V. 9. No. 2. P. 36–42. <https://doi.org/10.5330/ijpi.2019.2.8>
2. *Payolla F.B., Massabni A.C., Orvig C.* Radiopharmaceuticals for Diagnosis in Nuclear Medicine: A Short Review // *Eclética Quím. J.* 2019. V. 44. No. 3. P. 11–19. <https://doi.org/10.26850/1678-4618eqj.v44.3.2019.p11-19>
3. *Debnath S., Babu M.N., Kumar G.V.* Radiopharmaceuticals and their Therapeutic Applications in Health Care System // *Pharma Times.* 2016. V. 48. No. 3. P. 15–18. <https://doi.org/10.5958/2231-5659.2015.00032.6>
4. *Зырянов С.К., Затолочина К.Э.* Перспективы применения радионуклидных лекарственных препаратов при лечении злокачественных новообразований в РФ // *Качественная клиническая практика.* 2018. № 2. С. 51–57. <https://doi.org/10.24411/2588-0519-2018-10044>
5. *Чернов В.И., Медведева А.А., Синилкин И.Г., Сельчан Р.В., Брагина О.Д., Чойнзонов Е.Л.* Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований // *Бюллетень сибирской медицины.* 2018. Т. 17. № 1. С. 220–231. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-1-220-231>
6. *Матвеев А.В.* Ядерная медицина: радиоизотопы и фармпрепараты. Омск: Изд-во ОмГУ, 2016.
7. *Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. и др.* Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. *Радионуклидная диагностика для практических врачей / Под ред. Лишманова Ю.Б., Чернова В.И.* Томск: STT, 2004.
9. *Синякова О.Г.* Методы математического моделирования в задачах оценки состояния организма (радионуклидная диагностика) // *АиТ.* 2005. № 1. С. 142–153. *Sinyakova O.G.* Methods of Mathematical Modeling for Estimation of the Organism Condition (Radionuclide Diagnostics) // *Autom. Remote Control.* 2005. V. 66. No. 1. P. 129–138. <https://doi.org/10.1007/s10513-005-0013-5>
10. *Сергиенко В.И., Джемеллифф Р., Бондарева И.Б.* Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Изд-во РАМН, 2003.
11. *Бондарева И.Б.* Математическое моделирование в фармакокинетике и фармакодинамике. Дисс. ... д.б.н. Москва, 2001.
12. *Галанин М.П., Ходжаева С.Р.* Разработка и тестирование методов решения жестких обыкновенных дифференциальных уравнений // *Математическое моделирование и численные методы.* 2014. № 4. С. 95–119.
13. *Калиткин Н.Н., Корякин П.В.* Численные методы: в 2 кн. Кн. 2. Методы математической физики: учебник для студентов вузов. М.: Изд. центр “Академия”, 2013.
14. *Сулминов В.Д., Шкапов П.М., Носачев С.К.* Локальный поиск методом Хука–Дживса в гибридном алгоритме глобальной оптимизации // *Наука и образование: научное издание МГТУ им. Н.Э. Баумана.* 2014. № 6. С. 107–123. <https://doi.org/10.7463/0614.0716155>

15. Хук Р., Дживс Т.А. Прямой поиск решения для числовых и статистических проблем. М.: Мир, 1961.
16. Al-jubei W., Shaheen A., Zalloum O. Radioiodine I-131 for Diagnosing and Treatment of Thyroid Diseases // Conf. Paper. 2012. No. 6.
URL: <https://www.researchgate.net/publication/295919808>
17. Tang J., Kong D., Cui Q., Wang K., Zhang D., Liao X., Gong Y., Wu G. The Role of Radioactive Iodine Therapy in Papillary Thyroid Cancer: an Observational Study Based on SEER // OncoTargets and Therapy. 2018. V. 11. P. 3551–3560.
<https://doi.org/10.2147/OTT.S160752>
18. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Фармакокинетическое моделирование и дозиметрическое планирование радиойодтерапии тиреотоксикоза // Вестн. Ом. ун-та. 2014. № 4. С. 57–64.
19. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Особенности дозиметрического планирования радиойодтерапии на основе фармакокинетического моделирования // Вестн. Ом. ун-та. 2016. № 3. С. 74–83.
20. Власова О.П., Клепов А.Н., Матусевич Е.С., Поцулко Е.П. Математическое моделирование для дозиметрического планирования радиойодтерапии пациентов с заболеваниями щитовидной железы // ВНМТ. 2008. Т. 15. № 1. С. 17–19.
21. Липанова Н.Н., Клепов А.Н., Наркевич Б.Я. Дозиметрическое планирование и дозовый контроль в радиойодтерапии рака щитовидной железы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т. 57. № 3. С. 53–65.
22. Липанова Н.Н. Радиобиологическое и дозиметрическое обоснование радионуклидной терапии заболеваний щитовидной железы. Дисс. ... канд. физ.-мат. наук. Москва, 2012.
23. Власова О.П. Метод идентификации параметров метаболизма радиойода и расчет поглощенных доз при радионуклидной терапии щитовидной железы. Дисс. ... канд. биол. наук. Москва, 2010.
24. Лизогуб Д.С., Матвеев А.В. Радиоизотопные методы исследования в диагностике заболеваний щитовидной железы // Молодёжь третьего тысячелетия [Электронный ресурс]: сб. науч. статей / [отв. ред. С.В. Белим]. Омск: Изд-во Ом. гос. ун-та, 2017. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM); 12 см.
URL: https://omsu.ru/science/materialy-konferentsiy/2017/M-III_2017.pdf
25. Лизогуб Д.С., Матвеев А.В. Индивидуальное дозиметрическое планирование радиойодтерапии на основе камерного моделирования // Проблемы научной мысли. 2019. Т. 7. № 3. С. 15–17.
26. Silberstein E.B. Comparison of Outcomes After ¹²³I Versus ¹³¹I Preablation Imaging Before Radioiodine Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma // J. Nucl. Med. 2007. V. 48. No. 7. P. 1043–1046. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.040311>
27. Матвеев А.В. Фармакокинетическая модель и расчет поглощенных доз при радионуклидной терапии рака щитовидной железы // Лучевая диагностика и терапия. 2019. № 4. С. 80–86. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-80-86>
28. Поленко В.К., Пономарев П.С., Чибисов В.А. и др. Радиоизотопная диагностика. Метод. пос. М.: Воениздат, 1984.
29. Матвеев А.В., Корнеева М.Ю. Особенности моделирования кинетики радиофармпрепаратов при функциональном исследовании гепатобилиарной системы // Вестн. Ом. ун-та. 2015. № 3. С. 42–51.
30. Кундин В.Ю., Поспелов С.В. Радиофармацевтические препараты для визуализации и оценки функционального состояния мочевыделительной системы // Урология. Український науково-практичний журнал урологів, андрологів та нефрологів. 2012. Т. 16. № 2(61). С. 58–64.

31. *Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г.* Пузырно-мочеточниковый рефлюкс. М.: Медицина, 1990.
32. *Матвеев А.В.* Особенности моделирования кинетики радиофармпрепаратов при функциональном исследовании мочевыделительной системы // Вестн. Ом. ун-та. 2019. Т. 24. № 3. С. 58–68. [https://doi.org/10.25513/1812-3996.2019.24\(3\).58-68](https://doi.org/10.25513/1812-3996.2019.24(3).58-68)

Статья представлена к публикации членом редколлегии А.И. Михальским.

Поступила в редакцию 29.02.2020

После доработки 15.04.2020

Принята к публикации 09.07.2020