

УДК 518.61

**ЕВГЕНИЙ КОНСТАНТИНОВИЧ БЕЛЫЙ**

кандидат технических наук, доцент кафедры математического моделирования систем управления математического факультета ПетрГУ  
*belyi@psu.karelia.ru*

**ГАЙ ВАСИЛЬЕВИЧ ИОФФЕ**

врач-радиолог высшей категории Республиканской больницы Министерства здравоохранения Республики Карелия  
*hospital@medecine.karelia.ru*

**МИХАИЛ СЕРГЕЕВИЧ КРУПКО**

ведущий инженер Республиканской больницы Министерства здравоохранения Республики Карелия  
*hospital@medecine.karelia.ru*

**ЦИРКУЛЯЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ТРАНСПОРТА РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА  
В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА**

В статье предлагается математическая модель транспорта в организме человека внутривенно введенного радиофармацевтического препарата. Модель может быть обобщена и на более широкий класс фармацевтических препаратов.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, фармацевтический препарат, циркуляционная модель

В клинической практике обычно находят применение наиболее простые модели исследуемых процессов. Это связано с тем, что доступная информация не позволяет качественно идентифицировать параметры «сложной» модели, детально описывающей процесс. Однако построение и исследование «сложных» моделей не менее важно, поскольку позволяет не только получать «простые» модели после введения тех или иных упрощений, но и изучать условия адекватности «простых» моделей поставленным задачам. В данной статье мы предлагаем модель, описывающую наиболее общие принципы транспорта радиофармацевтического препарата (РФП) в организме человека.

Будем считать, что радиофармацевтический препарат в течение исследования не вступает в химические реакции с другими веществами и со временем выводится из организма. С такой ситуацией можно встретиться, например, в медицинской радиологии при исследовании функций почек, когда в качестве индикатора используют гиппуран-йод-131 [1], [2], который является продуктом жизнедеятельности человека и вы-

водится из его организма через почки. Таким образом, нас будет интересовать:

- транспорт РФП по кровеносным сосудам,
- транспорт РФП между сосудом и прилегающим к нему внесосудистым пространством,
- транспорт РФП из организма.

Для определенности рассмотрим случай, когда РФП является продуктом жизнедеятельности (ПЖ) и выводится из организма через почки. За сутки сердце взрослого человека перекачивает около 7000 литров крови, около 1500 литров проходит через почки. Процесс выведения ПЖ из организма определяется не только эффективностью функций почек, но также в значительной мере и спецификой его транспорта вне почек. При этом процессы образования и выведения ПЖ протекают параллельно в течение всей жизни человека. Будем считать, что:

- во время исследования указанные выше процессы находятся в состоянии равновесия, то есть все потоки ПЖ внутри организма стационарны,
- ПЖ выводится из организма только через почки,

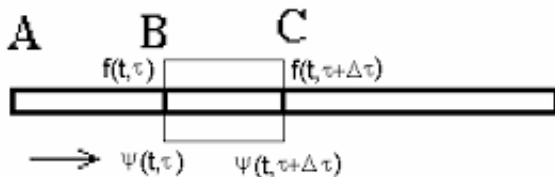
- масса введенного внутривенно РФП, то есть продукта жизнедеятельности, меченного радиоактивным изотопом, достаточно мала и не нарушает установившегося равновесия.

### 1. ПРОЦЕСС ТРАНСПОРТА РФП ПО КРОВЕНОСНОМУ СОСУДУ

В процессе движения РФП по кровеносным сосудам происходит переход препарата из сосудистого пространства (СП) во внесосудистое пространство (ВП) и обратно. Среднее время движения крови по «большому кругу» примерно равно 1,5 минуты, при этом частица всего несколько секунд движется в больших сосудах, а все оставшееся время приходится на микроциркуляцию, то есть на движение по микроскопическим сосудам. В одном кубическом сантиметре натренированной мышцы может быть порядка 5000 таких сосудов. Вполне естественно считать, что практически весь обмен РФП между СП и ВП происходит на уровне микроциркуляции, где СП и ВП пространственно практически неотделимы. Тогда движением по большим сосудам можно пренебречь. Представим систему кровеносных сосудов, по которым проходит элементарный объем  $\Delta V$  крови вместе с РФП, в виде трубки (см. рисунок). Концентрацию препарата внутри сосуда, то есть его массу, приходящуюся на единицу объема крови, обозначим как  $f(t, \tau)$ , где  $t$  – время попадания элементарного объема на вход трубки (на рисунке – точка А),  $\tau$  – время прохождения препарата от А до В. Аргумент  $\tau$ , таким образом, можно рассматривать как координату точки сосуда, то есть как длину пути АВ. В процессе перемещения РФП с элементарным объемом крови  $\Delta V$  вдоль сосуда происходит также движение препарата между сосудом и ВП. Введем вспомогательную функцию

$$\psi(t, \tau) = \lim_{\Delta\tau \rightarrow 0} \frac{M_{\Delta\tau}}{V_{\Delta\tau}} -$$

предел отношения массы препарата  $M_{\Delta\tau}$ , находящегося во ВП, непосредственно прилегающем к участку сосуда  $[\tau, \tau + \Delta\tau]$ , к объему  $V_{\Delta\tau}$  этого участка при  $\Delta\tau \rightarrow 0$ .



Участок сосуда, по которому проходит элементарный объем крови

При прохождении элементарным объемом  $\Delta V$  участка ВС масса РФП изменится в нем на величину  $\Delta f \cdot \Delta V = (f(t, \tau + \Delta\tau) - f(t, \tau)) \cdot \Delta V$ . Со-

ответственно, масса препарата в прилегающем к участку  $[\tau, \tau + \Delta\tau]$  ВП изменится на величину  $\Delta\psi \cdot \Delta V = (\psi(t + \Delta\tau, \tau) - \psi(t, \tau)) \cdot \Delta V$ .

$$f(t, \tau + \Delta\tau) - f(t, \tau) = \frac{\partial f(t, \tau)}{\partial \tau} \Delta\tau + o(\Delta\tau), \quad (1)$$

$$\psi(t + \Delta\tau, \tau) - \psi(t, \tau) = \frac{\partial \psi(t, \tau)}{\partial t} \Delta\tau + o(\Delta\tau), \quad (2)$$

$$\text{где } \lim_{\Delta\tau \rightarrow 0} \frac{o(\Delta\tau)}{\Delta\tau} = 0.$$

Сопоставив формулы (1) и (2) и учитывая условие баланса  $\Delta f \cdot \Delta V + \Delta\psi \cdot \Delta V = 0$  при  $\Delta\tau \rightarrow 0$ , получим уравнение непрерывности

$$\frac{\partial f(t, \tau)}{\partial \tau} + \frac{\partial \psi(t, \tau)}{\partial t} = 0. \quad (3)$$

Так как потоки ПЖ в организме мы считаем установившимися, количество препарата, уходящего в единицу времени из элементарного объема крови  $\Delta V$  во ВП, пропорционально его концентрации  $f(t, \tau)$ , а количество препарата, переходящего в единицу времени из ВП в объем  $\Delta V$ , пропорционально  $\psi(t, \tau)$ . Отсюда

$$\frac{\partial f(t, \tau)}{\partial \tau} = -\alpha f(t, \tau) + \beta \psi(t, \tau), \quad (4)$$

где  $\alpha$  и  $\beta$  – некоторые коэффициенты, которые мы будем считать в любой момент времени на любом участке сосуда постоянными величинами.

Взяв производную по  $t$  от левой и правой частей уравнения (4), получим

$$\frac{\partial^2 f(t, \tau)}{\partial t \partial \tau} = -\alpha \frac{\partial f(t, \tau)}{\partial t} + \beta \frac{\partial \psi(t, \tau)}{\partial t}. \quad (5)$$

Подстановка (3) в (5) дает

$$\frac{\partial^2 f(t, \tau)}{\partial t \partial \tau} + \alpha \frac{\partial f(t, \tau)}{\partial t} + \beta \frac{\partial f(t, \tau)}{\partial \tau} = 0. \quad (6)$$

Обозначим концентрацию препарата, выходящего с кровью из сердца, через  $F(t)$  и учтем, что обменом РФП между СП и ВП при движении по большим сосудам мы пренебрегаем. Изменение концентрации препарата при движении по сосудам подчиняется уравнению (6). Поскольку до момента  $t = 0$  активность не вводилась в организм, для

уравнения должны выполняться начальные условия  $f(0, \tau) = 0$ ,  $f(t, 0) = F(t)$ . Полагаем функцию  $F(t)$  непрерывно дифференцируемой. Тогда, так как значение  $f(t, \tau)$  известно на двух пересекающихся прямых, параллельных координатным осям, уравнение имеет единственное решение [3; 63–65].

Решив уравнение (6), приходим к равенству

$$f(t, \tau) = e^{-\alpha\tau} F(t) - e^{-\alpha\tau} \sqrt{\alpha\beta\tau} \int_0^t \frac{J_1(2\sqrt{\alpha\beta\tau \cdot z})}{\sqrt{z}} e^{-\beta z} F(t-z) dz, \quad (7)$$

где  $J_1$  – функция Бесселя.

Выражение под знаком интеграла не определено при  $z = 0$ . Однако эта неопределенность легко устраняется, так как отношение

$$\frac{J_1(2\sqrt{\alpha\beta\tau \cdot z})}{\sqrt{z}}$$

при  $z \rightarrow 0$  имеет конечный предел.

## 2. ТРАНСПОРТ ПРЕПАРАТА В СИСТЕМЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ

Покинув сердце, некоторая часть РФП снова возвращается в сердце, а часть, в соответствии с условиями нашей модели, покидает систему навсегда. Пусть  $\rho(\tau) \cdot d\tau$  – доля РФП, которая, покинув сердце, вернется в сердце через время  $\tau$ . Таким образом,  $\rho(\tau)$  – плотность распределения доли выходящего из сердца препарата по траекториям различной длины  $\tau$ . Тогда

$$s = \int_0^{\infty} \rho(\tau) d\tau < 1.$$

Величина  $1-s$  указывает, какая часть препарата навсегда покидает систему, и таким образом в нашем случае характеризует суммарную функцию почек по очищению крови от препарата или, в общем случае, транспорт РФП из организма.

Масса РФП, покидающего сердце в момент  $t$ , складывается из массы препарата, введенного в этот момент в систему извне (внутривенно), и интегральной суммы по массам препарата, поступившего из различных сосудов. Сказанное выше справедливо и для массы препарата, со-

державшегося в единичном объеме крови, покидающей в данный момент сердце, то есть для концентрации крови. Тогда указанную закономерность можно выразить равенством:

$$F(t) = \varphi(t) + \int_0^t \rho(\tau) f(t - \tau, \tau) d\tau,$$

где  $\varphi(t)$  – концентрация, привнесенная за счет внутривенного введения препарата,  $\rho(\tau)$  – плотность распределения массы вышедшего из сердца препарата по линиям тока различной длины  $\tau$ ,  $f(t, \tau)$  – заданная уравнением (7) функция, отражающая закон изменения концентрации препарата в элементарном объеме крови в процессе движения по сосудам,  $F(t)$  – концентрация препарата в сердце. Величина  $\varphi(t)$  обычно будет отлична от нуля только в начале исследования.

Таким образом, процесс транспорта введенного внутривенно РФП при изложенных выше допущениях можно описать системой уравнений.

$$F(t) = \varphi(t) + \int_0^t \rho(\tau) f(t - \tau, \tau) d\tau,$$

где  $S = \int_0^{\infty} \rho(\tau) d\tau < 1$ .

$$f(t, \tau) = e^{-\alpha\tau} F(t) - e^{-\alpha\tau} \sqrt{\alpha\beta\tau} \int_0^t \frac{J_1(2\sqrt{\alpha\beta\tau \cdot z})}{\sqrt{z}} e^{-\beta z} F(t-z) dz.$$

В рассмотренном нами случае мы могли бы вывести также уравнения, описывающие транспорт препарата, захваченного нефронами почек. Тогда в результате упрощений нашей модели можно получить более простые известные модели, например линейную камерную.

Полученные результаты можно обобщить и на случай транспорта произвольного фармацевтического препарата, учтя процессы разрушения препарата или его накопления в тех или иных органах.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белый Е. К. Идентификация параметров математической модели с запаздывающим аргументом транспорта гиппурана-йод-131 в организме человека // Труды Петрозаводского университета. Прикладная математика и кибернетика. Вып. 4. 1995. С. 38–47.
2. Белый Е. К., Менделеев И. М., Иоффе Г. В. и др. Автоматизация ренографических исследований с помощью микро-ЭВМ // Медицинская радиология. 1986. № 5. С. 33–36.
3. Соболев С. Л. Уравнения математической физики. М.: Наука, 1966. 444 с.