

УДК 616.441-006.6

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-80-86>

© Матвеев А.В., 2019 г.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И РАСЧЕТ ПОГЛОЩЕННЫХ ДОЗ ПРИ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А. В. Матвеев

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

Цель работы: создание модели фармакокинетики тиреотропного радиофармпрепарата (Na^{131}I), определение транспортных констант тиреоидного обмена и экскреции при сопоставлении модельных результатов с количественными радиометрическими данными пациентов с раком щитовидной железы (ЩЖ), а также расчет пороговой и лечебной поглощенных доз в ЩЖ на основе данной модели с учетом эффектов абляции. **Материалы и методы:** принципы и методы фармакокинетики (камерное моделирование), метод Хука–Дживса для нахождения минимума функции нескольких переменных при определении значений параметров межкамерных коммуникаций с использованием количественных данных радиометрии ткани ЩЖ пяти пациентов с введенным радиофармпрепаратом (РФП), методика расчета поглощенных доз через найденные в процессе моделирования кумулятивные активности РФП в ЩЖ. **Результаты:** разработана двухкамерная модель кинетики тиреотропного РФП с учетом радиационного повреждения остаточной после тиреоидэктомии ткани ЩЖ в результате внутреннего облучения при радионуклидной терапии. Получены кинетические кривые изменения активности РФП в камерах модели для пяти пациентов с раком ЩЖ. На основе данной модели осуществлены расчеты индивидуальных пороговых и полных поглощенных доз в ткани ЩЖ. **Заключение:** разработанная фармакокинетическая модель позволяет описать кинетику РФП в организме пациентов с раком ЩЖ. На кривых «Активность–время» для ткани ЩЖ наблюдается характерный излом при времени достижения пороговой дозы и далее резкий спад, обусловленный разрушением ткани ЩЖ в результате эффектов абляции.

Ключевые слова: радионуклидная терапия, щитовидная железа, радиофармпрепарат, модель

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Матвеев А.В. Фармакокинетическая модель и расчет поглощенных доз при радионуклидной терапии рака щитовидной железы // *Лучевая диагностика и терапия*. 2019. Т. 10, № 4. С. 80–86, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-80-86>.

Контакт: Матвеев Александр Викторович, matav@mail.ru

© Matveev A.V., 2019

PHARMACOKINETIC MODEL AND CALCULATION OF ABSORBED DOSES IN RADIONUCLIDE THERAPY OF THYROID CANCER

Alexander V. Matveev

Dostoevsky Omsk State University, Omsk, Russia

Purpose. To create a model of pharmacokinetics of thyroid-stimulating radiopharmaceuticals (Na^{131}I), to determine the transport constants of thyroid metabolism and excretion by comparing the model results with quantitative radiometric data of patients with thyroid cancer, as well as to calculate the threshold and therapeutic absorbed doses in the thyroid gland on the basis of this model taking into account the effects of ablation. **Materials and methods.** The principles and methods of pharmacokinetics (compartment simulation), method of Hooke-Jeeves for finding the minimum of function of several variables when determining the values of the parameters of communications between compartments using quantitative data radiometry of the thyroid tissue of five patients entered radiopharmaceutical, methods of calculation of absorbed doses was found through the process of modeling the cumulative activity of the radiopharmaceutical in the thyroid gland. **Results.** A two-compartment model of the kinetics of a thyroid-stimulating radiopharmaceutical was developed taking into account the radiation damage of thyroid tissue residual after thyroidectomy as a result of internal irradiation during radionuclide therapy. Kinetic curves of changes in radiopharmaceutical activity (time-activity curves) in the model compartments for five patients with thyroid cancer were obtained. On the basis of this model calculations of individual threshold and total absorbed doses in thyroid tissue are carried out. **Conclusion.** The developed pharmacokinetic model allows to describe the kinetics of radiopharmaceuticals in patients with

thyroid cancer. On the Activity-time curves for thyroid tissue there is a characteristic fracture at the time of reaching the threshold dose and then a sharp decline due to the destruction of thyroid tissue as a result of the effects of ablation.

Key words: radionuclide therapy, thyroid gland, radiopharmaceutical, model

Conflict of interest: the authors stated that there is no potential conflict of interest.

For citation: Matveev A.V. Pharmacokinetic model and calculation of absorbed doses in radionuclide therapy of thyroid cancer // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019. Vol. 10, No. 4. P. 80–86, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2019-10-4-80-86>.

Contact: Matveev Alexandr Viktorovich, matav@mail.ru

Введение. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний. Как правило, его лечение заключается в проведении тиреоидэктомии с последующими курсами радионуклидной терапии (РНТ) изотопом ^{131}I [1, 2]. Данный изотоп распадается по схеме $^{131}\text{I} \rightarrow ^{131}\text{Xe} + _{-1}\text{e} + \nu$, что обуславливает преимущественно β -излучение содержащего его РФП Na^{131}I . Наличие у него также γ -излучения позволяет измерять кумулятивную активность в ЩЖ с помощью радиометра и, таким образом, контролировать реально полученную поглощенную дозу. Успешность проведения РНТ зависит от того, удалось ли реализовать лечебную поглощенную дозу в ЩЖ, которая, в свою очередь, зависит от того, насколько точно определена кинетика накопления РФП в ней. В нашей стране основные знания и опыт применения клинических и физико-технических аспектов РНТ сосредоточены в МРНЦ РАМН (г. Обнинск) [2, 3], хотя в последнее десятилетие активно появляются радиологические центры и в других регионах, что обусловлено чрезвычайной важностью данной проблемы, в том числе в области диагностики и лечения онкологических заболеваний. Обобщение физико-технических аспектов РНТ в целом позволит выявить общие и специфические вопросы для каждого из заболеваний независимо от частных медицинских задач.

Одним из наиболее важных этапов РНТ является дозиметрическое планирование [4]. Задача медицинского физика — обеспечение назначенной врачом поглощенной дозы в ЩЖ при минимизации лучевых нагрузок в других органах и тканях. Гарантии клинического предсказания РНТ могут быть обеспечены только при последовательном применении методик индивидуального дозиметрического планирования (ИДП). В настоящее время в клинической практике используются весьма упрощенные методики определения дозиметрических характеристик [5], чем объясняется значительное количество неэффективных случаев прогноза РНТ. Стандартное радиометрическое оборудование позволяет определять лишь общую радиоактивность накапливаемого в ЩЖ йода, что не охватывает всего возможного разнообразия клинических ситуаций. Таким образом, остается до сих пор не решенным ряд проблем, связанных с дозиметрическим планированием: проблема ИДП; существенное различие величин формирующейся

локальной поглощенной дозы и усредненной по щитовидной железе дозы, обычно используемой в клинической практике; невозможность однозначно связать величину поглощенной радиационной дозы с результатом лечения.

В случае ДРЩЖ после тиреоидэктомии происходит облучение небольшого объема остаточных тканей ЩЖ (около 1 мл). С одной стороны, этот объем настолько мал, что у многих пациентов по результатам ультразвукового исследования остатки ткани ЩЖ не определяются, с другой — он достаточен для его регистрации при радионуклидной диагностике и последующей РНТ. К концу лечения необходимо достигнуть подавления всех оставшихся патологических клеток ЩЖ, преимущественно за счет их абляционной гибели. И поэтому ожидается, что результат лечения будет определяться не введенной активностью РФП, а реализованной лечебной поглощенной дозой, которая выше пороговой поглощенной дозы. Именно такая доза является гарантией выраженного терапевтического эффекта. Таким образом, адекватная дозиметрия должна принимать во внимание при расчете лечебной поглощенной дозы как индивидуальную массу оставшейся ткани ЩЖ, так и индивидуальную кинетику РФП в ней. Кроме того, в случае абляционной гибели тиреоцитов суммарная масса остаточной ткани ЩЖ будет уменьшаться [6]. Всё это необходимо учитывать при формулировке фармакокинетической модели транспорта РФП в организме и применении основанной на ней методики расчета поглощенных доз в остаточных тканях ЩЖ.

Цель работы: создание физико-математической модели фармакокинетики тиреотропного РФП (Na^{131}I), определение транспортных констант тиреоидного обмена и экскреции при сопоставлении модельных результатов с количественными радиометрическими данными пациентов с ДРЩЖ, а также расчет пороговой и лечебной поглощенных доз в ЩЖ на основе данной модели с учетом эффектов абляции. Нами были использованы принципы и методы фармакокинетики (камерное моделирование) [7], метод Хука–Дживса для нахождения минимума функции нескольких переменных [8] при определении значений параметров межкамерных коммуникаций с использованием количественных данных радиометрии ткани ЩЖ пациентов с введенным РФП и методика расчета поглощенных доз через найденные в процессе моделирования кумулятивные активности РФП в ЩЖ [5].

Формулировка модели и расчет дозиметрических характеристик. Для описания кинетики РФП и последующей дозиметрии ЩЖ нами в данной работе используется двухкамерная модель, геометрическая схема которой представлена на рис. 1. Данная математическая модель включает в себя камеру кровеносной системы (Наема) и камеру щитовидной железы (Thyroid). Функции удержания активности РФП в двух камерах обозначены нами как F_H и F_T , соответственно. Их 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. Также на рис. 1 показаны параметры межкамерных коммуникаций K_{HT} , K_{TH} и K_{HU} . С фармакокинетической точки зрения, они задают удельные скорости обмена РФП между камерами и носят название транспортных констант [7].

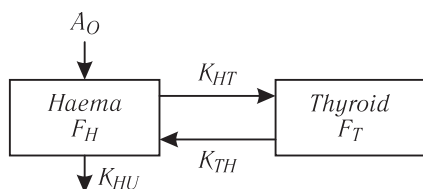


Рис. 1. Геометрическая иллюстрация фармакокинетической модели

Fig. 1. Geometric illustration of the pharmacokinetic model

Отправной точкой для фармакокинетического моделирования при радиойодтерапии ДРЩЖ является линейная модель с постоянными коэффициентами (см. нашу работу [9]). Система дифференциальных уравнений в рамках двухкамерной линейной модели принимает вид:

$$\begin{cases} \frac{dF_H}{dt} = K_{TH}F_T - (K_{HT} + K_{HU} + \lambda)F_H, \\ \frac{dF_T}{dt} = K_{HT}F_H - (K_{TH} + \lambda)F_T, \end{cases} \quad (1)$$

с начальными условиями:

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

Здесь $\lambda = 0,0036 \text{ ч}^{-1}$ — постоянная распада ^{131}I . Решение системы уравнений (1) с начальными условиями (2) может быть найдено аналитически:

$$\begin{cases} F_H = \frac{a}{K_{HT}} \{ (K_{TH} + \lambda - \alpha_1) \exp(-\alpha_1 t) - (K_{TH} + \lambda - \alpha_2) \exp(-\alpha_2 t) \}, \\ F_T = a \{ \exp(-\alpha_1 t) - \exp(-\alpha_2 t) \}, \end{cases} \quad (3)$$

где α , α_1 , α_2 являются сложными функциями параметров межкамерных коммуникаций K_{HT} , K_{TH} и K_{HU} . Они представляют собой громоздкие математические выражения, поэтому здесь мы их не приводим.

Рассмотренная выше линейная модель с постоянными коэффициентами K_{HT} , K_{TH} и K_{HU} более или

менее полно описывает кинетику РФП в организме человека при введении его с целью функциональной диагностики ЩЖ или для лечения пациентов с тиреотоксическим зобом [9], когда вводимая активность РФП не превышает 0,6 ГБк. В этом случае тиреоидэктомия не проводится и объем тканей ЩЖ достаточно большой, чтобы можно было пренебречь эффектами абляции. Однако при РНТ больных ДРЩЖ вводимая активность РФП составляет более 1 ГБк [10], при этом объем остаточных после тиреоидэктомии тканей ЩЖ невелик (около 1 мл и менее). По этой причине в данном случае будет происходить радиационно-индуцированная абляция тканей ЩЖ (в том числе метастатических) [6], что необходимо учитывать при моделировании кинетики РФП в организме, а также при расчете поглощенных доз.

Учет эффектов абляции в фармакокинетической модели основан на следующих предположениях [2].

1. Изменение кинетики РФП в организме (по сравнению с рассмотренной выше линейной моделью) происходит при условии достижения накопленной к моменту времени t дозы внутреннего облучения клеток ЩЖ $D(t)$ выше ее порогового значения. Обозначим пороговую поглощенную дозу в ЩЖ как D^* , а время ее достижения как t^* .

Согласно нашей работе [9] пороговая поглощенная доза D^* может быть рассчитана по формуле:

$$D^* = k \frac{A_0 \langle E_\beta \rangle}{m} \int_0^{t^*} F_T(t) dt, \quad (4)$$

где E_β — средняя энергия β^- -частиц распада изотопа ^{131}I , m — масса остаточной ткани ЩЖ, k — коэффициент пропорциональности. Подставляя в формулу (4) второе выражение из системы (3) после интегрирования получим:

$$D^* = k \frac{A_0 \langle E_\beta \rangle}{m} a \times \left\{ \frac{1 - \exp(-\alpha_1 t^*)}{\alpha_1} - \frac{1 - \exp(-\alpha_2 t^*)}{\alpha_2} \right\}, \quad (5)$$

2. Радиационная гибель тиреоцитов характеризуется убыванием массы остаточной ткани ЩЖ $m(t)$, которая связана с накопленной поглощенной дозой $D(t)$ соотношением:

$$m(t) = m(0) \exp\{-\gamma(D(t) - D^*)\}, \quad (6)$$

где $m(0)$ — масса остаточной ткани ЩЖ на начало РНТ (при $t=0$), γ — параметр, характеризующий значимость летального поражения ДНК тиреоцитов. Выражение (6) соответствует линейно-квадратичной модели выживаемости клеток при $\beta=0$ (параметр, характеризующий сублетальное повреждение)¹.

3. Параметры межкамерных коммуникаций K_{HT} , K_{TH} в результате разрушения тиреоцитов начинают зависеть от времени. Для описания кинетики РФП при $t > t^*$ может быть использована система дифференциальных уравнений (1) с переменными коэффи-

¹ Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М. и др. Лучевая терапия: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 44.

циентами $K_{HT}(t)$, $K_{TH}(t)$. При этом радиационное воздействие на ткань ЩЖ приведет к снижению скоростей перехода РФП между камерами Наета и Thyroid (см. рис. 1) в результате гибели и изменения функционального состояния тиреоцитов.

Скорость убывания количества функционирующих тиреоцитов будем характеризовать добавлением слагаемого $1/m(t) \times dm(t)/dt$ к параметру КТН, а изменение их функционального состояния — множителем $m(t)/m(0)$ к параметру КНТ в системе уравнений (1). С учетом выражения (6) система дифференциальных уравнений (1) принимает вид:

$$\begin{cases} \frac{dF_H}{dt} = \left(K_{TH} - \gamma \frac{dD(t)}{dt} \right) F_T - [K_{HT} \exp\{-\gamma(D(t) - D^*)\} + K_{HU} + \lambda] F_H, \\ \frac{dF_T}{dt} = K_{HT} \exp\{-\gamma(D(t) - D^*)\} F_H - \left(K_{TH} - \gamma \frac{dD(t)}{dt} + \lambda \right) F_T. \end{cases} \quad (7)$$

Накопленная поглощенная доза $D(t)$, в свою очередь, связана с накопленной относительной активностью РФП в ЩЖ $F_T(t)$ при $t > t^*$ соотношением [9]:

$$D(t) = D^* + k \frac{A_0 \langle E_\beta \rangle}{m} \int_{t^*}^t F_T(\tau) d\tau, \quad (8)$$

И выражение (7) становится системой нелинейных дифференциальных уравнений.

С целью построения кривых «Активность-время» для ткани ЩЖ $F_T(t)$ и кровеносной системы $F_H(t)$, определяемых системами уравнений (3) и (7), необходимо идентифицировать параметры межкамерных коммуникаций K_{HT} , K_{TH} и K_{HU} . Их значения для каж-

значений накопленной относительной активности изотопа ^{131}I в ткани ЩЖ через 2, 4, 24 и 48 часов, который позволяет судить об индивидуальной фармакокинетике РФП в организме конкретного пациента.

Задача идентификации параметров межкамерных коммуникаций решается с помощью функционала невязки, который задает меру отклонения расчетной (модельной) характеристики $F_T^{\text{расч}}(t_i)$ от ее клинических значений $F_T^{\text{клин}}(t_i)$ в заданные моменты времени t_i (в нашем случае, это 2, 4, 24 и 48 часов). Для определения индивидуальных параметров межкамерных коммуникаций требуется решить вариационную задачу по нахождению минимума данного функционала. Вид функционала невязки и методика его минимизации приведены в нашей работе [9].

Результаты и их анализ. Процедура идентификации параметров межкамерных коммуникаций и расчет индивидуальных поглощенных доз по формулам (5) и (8) осуществлялись с использованием написанной нами программы на языке программирования C++. Минимизация функционала невязки проводилась в программе с помощью численного метода Хука–Дживса [8]. В качестве клинических данных мы использовали количественные данные радиойодметрии для пяти пациентов с ДРЩЖ, проходивших диагностику и лечение в БУЗОО «Областная клиническая больница».

В табл. 1 представлены клинические данные радиометрии остаточной ткани ЩЖ и идентифицированные на их основе параметры фармакокинетической модели (K_{HT} , K_{HU} , K_{TH}). Из табл. 1 видно, что для

Таблица 1

Клинические данные радиойодметрии и рассчитанные на их основе индивидуальные параметры межкамерных коммуникаций

Table 1

Clinical radioiodometry data and individual parameters of communications between compartments calculated on their basis

Номер пациента	Данные радиойодметрии, отн. ед.				Параметры межкамерных коммуникаций, ч. ⁻¹		
	2 ч	4 ч	24 ч	48 ч	K_{HT}	K_{HU}	K_{TH}
1	0,33	0,41	0,22	0,09	0,300	0,232	0,086
2	0,15	0,23	0,37	0,26	0,084	0,048	0,044
3	0,16	0,26	0,46	0,35	0,092	0,038	0,034
4	0,35	0,49	0,52	0,39	0,232	0,078	0,038
5	0,62	0,73	0,65	0,54	0,688	0,181	0,020
Среднее	0,32	0,42	0,44	0,33	0,279	0,115	0,044

дого пациента являются сугубо индивидуальными и зависят от целого ряда их анатомо-физиологических и биохимических характеристик. В данном случае необходимо использовать количественные клинические данные, полученные в процессе радиометрии остаточной после тиреоидэктомии ткани ЩЖ для каждого пациента в отдельности. Радиометрия проводится непосредственно перед РНТ с тем же РФП, вводимая диагностическая активность которого составляет 600 кБк [5]. В результате получается ряд

всех рассмотренных нами пациентов значения их индивидуальных параметров межкамерных коммуникаций удовлетворяют неравенствам: $K_{HT} > K_{HU} > K_{TH}$. Эти неравенства находят вполне оправданное фармакокинетическое объяснение о всасывании, распределении, биотрансформации и экскреции РФП с учетом его тропности к ткани ЩЖ [7].

На рис. 2 приведены кривые «Активность-время» для кровеносной системы трех из пяти пациентов¹, рассчитанные с использованием первого выраже-

¹ Остальные пациенты имеют похожие кривые клиренса крови.

ния в системе (3) на основе идентифицированных индивидуальных параметров межкамерных коммуникаций (см. табл. 1). Они же описывают клиренс крови от РФП и носят название кривых клиренса крови [7]. Сразу после введения РФП кривые клиренса крови демонстрируют быстрый спад, обусловленный двумя параллельными процессами — активной абсорбцией изотопа ^{131}I в ЩЖ (характеризуется параметром K_{HT}) и его экскрецией в мочу (характеризуется параметром K_{HU}). Данная фаза клиренса крови соответствует α -фазе в клинической фармакокинетике лекарственных препаратов [7]. Тропность РФП к ЩЖ отражает полученное нами неравенство $K_{HT} > K_{HU}$ для всех рассмотренных пациентов. Эффективный период полувыведения РФП из крови в этой фазе связан с параметрами абсорбции и экскреции примерным соотношением $T_{эф} \approx \ln(2)/(K_{HT} + K_{HU})$. Для первого пациента мы получили $T_{эф} \approx 2$ ч, для второго и третьего — 6 ч, для четвертого — 3 ч и для пятого — 1 ч. После 10–15 ч

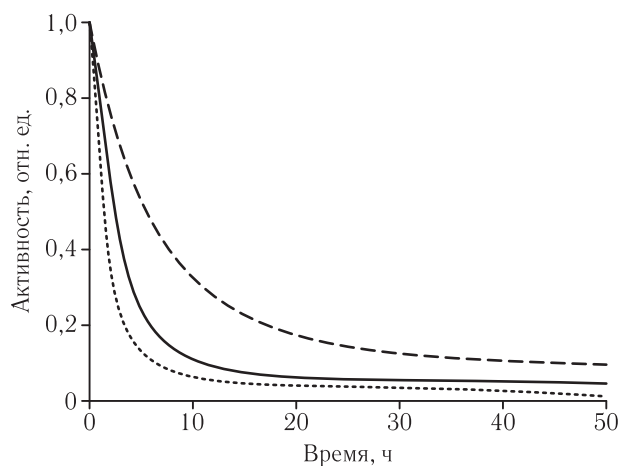


Рис. 2. Кривые клиренса крови для пациента № 1 (сплошная линия), для пациента № 3 (штриховая) и для пациента № 5 (пунктирная)

Fig. 2. Blood clearance curves for the patient № 1 (solid line), for the patient № 3 (dashed) and for the patient № 5 (dotted)

от начала РНТ на кривых клиренса крови появляются участки сходные с медленно убывающими прямыми. За это время накопленная активность РФП в ЩЖ достигает максимума [9]. Далее начинается выделение ^{131}I из депонирующей ткани в виде тиреоидных гормонов (ТЗ, Т4, характеризуется параметром K_{TH}) с их последующим распадом и экскрецией (β -фаза). При этом от тироксина (Т4) отщепляется ион ^{131}I , который вновь может участвовать в процессе абсорбции в ЩЖ. Наступает динамическое равновесие в кинетике «кровь — ЩЖ», которое со временем опять нарушается в результате постоянной экскреции части изотопа ^{131}I в мочу и его радиоактивного распада во всех компартментах. Для всех пяти пациентов примерно к 50 ч РФП почти полностью выводится из крови (более 95%).

На рис. 3 приведены кривые «Активность-время» для остаточной после тиреоидэктомии ткани ЩЖ

пяти пациентов, рассчитанные с использованием систем уравнений (3) и (7). Номера пациентов показаны над соответствующими кривыми. При этом мы предположили, что время достижения пороговой дозы составляет 50 ч для этих пациентов. Как показано в работе [2], время достижения пороговой дозы изменяется в пределах от 45 до 100 ч, в зависимости от индивидуальных особенностей организма пациента. Мы получили следующие значения максимальной активности изотопа ^{131}I в ткани ЩЖ: 42% при $t \approx 5$ ч для первого, 39% при 15 ч для второго, 46% при 16 ч для третьего, 60% при 10 ч для четвертого и 74% при 6 ч для пятого пациентов.

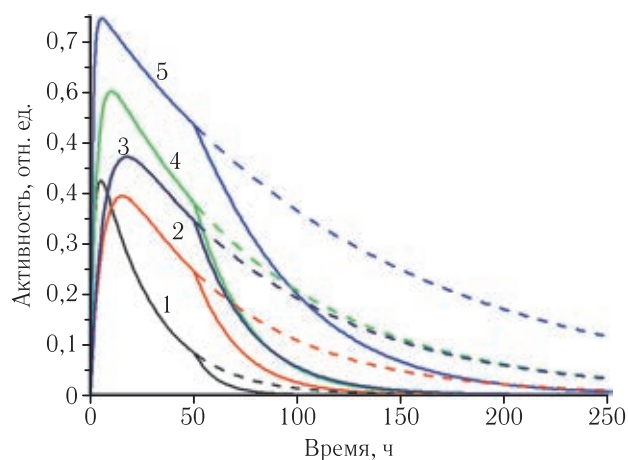


Рис. 3. Кривые «Активность-время» для ткани щитовидной железы пяти пациентов

Fig 3. Activity-time curves for thyroid tissue in five patients

На всех кривых «Активность-время» наблюдается характерный излом при времени достижения пороговой дозы $t^* = 50$ ч и далее резкий спад, обусловленный разрушением ткани ЩЖ в результате радиационно-индуцированной абляции. При этом штриховой линией мы показали продолжение кривых «Активность-время», рассчитанных в рамках линейной модели по второму выражению из системы (3) без учета эффектов абляции. Для первого пациента учет эффектов абляции приводит к небольшому изменению кинетики РФП в ткани ЩЖ, в то время как для других пациентов данные эффекты приводят к значительным изменениям в кинетике. Также продолжительность разрушения ткани ЩЖ и время полного выведения РФП из нее обусловлены индивидуальными особенностями организма. У первого пациента РФП полностью выводится примерно через 100 ч с момента введения, у второго — через 150 ч, у третьего и четвертого — через 170 ч и у пятого — только через 250 ч с момента введения его в организм. Таким образом, кинетика РФП в ЩЖ сугубо индивидуальна для каждого пациента и не может задаваться средними значениями параметров для всех пациентов. Все эти особенности необходимо учитывать при ИДП радиойодтерапии ДРЩЖ.

В табл. 2 представлены рассчитанные в рамках фармакокинетической модели поглощенные дозы в остаточной ткани ЩЖ пяти пациентов и их средние значения по группе. Для расчета пороговой дозы использовалась формула (5), лечебная поглощенная доза вычислялась по формуле (8) при $t \rightarrow \infty$. Индивидуальные параметры межкамерных коммуникаций для каждого пациента были взяты из табл. 1.

Таблица 2

Рассчитанные поглощенные дозы в ткани щитовидной железы

Table 2

Calculated absorbed doses in thyroid tissue

Номер пациента	Пороговая доза, Гр	Лечебная (полная) доза, Гр
1	413	447
2	571	760
3	714	1053
4	880	1217
5	1149	2006
Среднее	745	1097

Поглощенная доза пропорциональна площади под кривой «Активность-время» (см. рис. 3), и следовательно определяется индивидуальной кинетикой РФП в организме конкретного пациента. При этом общепринятое в мировой практике радиойодтерапии значение пороговой поглощенной дозы в ЩЖ $D^* \approx 400$ Гр (см. работу [2] и ссылки в ней), а лечебная (полная) поглощенная доза D , как правило, не регламентируется. Как видно из табл. 2, для первого пациента мы получили согласуемое с общепринятым значение пороговой дозы 413 Гр, тогда как для других пациентов значения пороговых доз примерно в 2–3 раза больше. При этом рассчитанное нами среднее значение по группе пациентов составляет 745 Гр. Однако в работе [2] для некоторых пациентов также были получены более высокие значения пороговых доз. Согласно формуле (5) пороговая доза зависит от массы остаточной ткани ЩЖ m и времени ее достижения t^* . Следовательно, необходимо более точно определять массу ткани ЩЖ после тиреоидэктомии и индивидуально рассчитывать время достижения пороговой поглощенной дозы с учетом эффектов абляции.

Заключение.

1. Разработана двухкамерная модель, позволяющая описать кинетику радиофармпрепарата (Na^{131}I) при радионуклидной терапии дифференцированного рака щитовидной железы. Данная модель основана на системе линейных однородных дифференциальных уравнений первого порядка, описывающих кинетику РФП до достижения пороговой поглощенной дозы в щитовидной железе, и системе нелинейных дифференциальных уравнений, учитывающих разрушение ткани щитовидной железы в результате эффектов абляции и описывающих кинетику РФП после достижения пороговой дозы.

2. На основе клинических данных радиойодметрии идентифицированы параметры фармакокинетической модели. Полученные индивидуальные параметры межкамерных коммуникаций характеризуют скорости перехода РФП между камерами и удовлетворяют неравенству $K_{HT} > K_{HU} > K_{TH}$ для всех пяти пациентов, что объясняется фармакокинетическими особенностями используемого РФП.

3. В рамках данной модели построены кривые «Активность-время» для камер кровеносной системы и щитовидной железы пяти пациентов. На кривых «Активность-время» для ткани щитовидной железы наблюдается характерный излом при времени достижения пороговой дозы и далее резкий спад, обусловленный разрушением ткани щитовидной железы в результате эффектов абляции.

4. Предложена методика и осуществлен расчет пороговых и лечебных (полных) поглощенных доз в ткани щитовидной железы на основе фармакокинетической модели для пяти пациентов. Рассчитанные значения пороговых доз для четырех пациентов из пяти выше общепринятого значения 400 Гр (рассчитанное нами среднее значение по группе пациентов 745 Гр). Поскольку в этом случае имеют место эффекты абляции, то необходимо более точно определять массу остатков ткани щитовидной железы и индивидуально рассчитывать время достижения пороговой дозы для каждого пациента.

Разработанную в данной статье фармакокинетическую модель и основанную на ней методику расчета поглощенных доз в дальнейшем планируется использовать для целей индивидуального дозиметрического планирования радионуклидной терапии дифференцированного рака щитовидной железы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen C.Y., Chang P.J., Changlai S.P., Pan L.K. Effective Half Life of Iodine for Five Thyroidectomy Patients Using an in vivo Gamma Camera Approach // *Journal of Radiation Research*. 2007. Vol. 48, No. 6. P. 485–493. doi: 10.1269/jrr.07031.
- 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. [Lipanova N.N., Klepov A.N., Narkevich B.Ya. Treatment Planning and Dose Monitoring for Radioiodine Therapy of Thyroid Cancer // *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2012. Vol. 57. No. 3. P. 53–65 (In Russ.).]
- Власова О.П., Клепов А.Н., Матусевич Е.С., Поцулко Е.П. Математическое моделирование для дозиметрического планирования радиойодтерапии пациентов с заболеваниями щитовидной железы // *Вестник новых медицинских технологий*. 2008. Т. 15, № 1. С. 17–19. [Vlasova O.P., Klepov A.N., Matusevich E.S., Potchulko E.P. Mathematic Stimulation for Dosimetric Development of Radioiodine Therapy in Patients with Thyroid. *Journal of New Medical Technologies*, 2008, Vol. 15, No. 1, pp. 17–19. (In Russ.).]
- Власова О.П., Клепов А.Н., Матусевич Е.С., Кураченко Ю.А. Развитие технологии индивидуального дозиметрического планирования радиойод-

- рапии заболеваний щитовидной железы // *Альманах клинической медицины*. 2008. № 17–1. С. 303–306. [Vlasova O.P., Klepov A.N., Matusevich E.S., Kurachenko Yu.A. Development of Technology in Individual Dosimetric Planning for Radioiodine Therapy of the Thyroid Disease. *Almanac of Clinical Medicine*. 2008, No. 17–1, pp. 303–306. (In Russ.)].
5. Цыб А.Ф., Древал А.В., Гарбузов П.И. и др. *Радиоiodотерапия тиреотоксикоза: руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 160 с. [Cyb A.F., Dreval A.V., Garbuzov P.I. Radioiodine Therapy of Thyrotoxicosis: Guide. Moscow, 2009, 160 p. (In Russ.)].
 6. Silberstein E.B. Comparison of Outcomes After 123I Versus 131I Preablation Imaging Before Radioiodine Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma // *The Journal of Nuclear Medicine*. 2007. Vol. 48, No. 7. P. 1043–1046. DOI: 10.2967/jnumed.107.040311.
 7. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. *Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение*. М.: Изд-во РАМН, 2003. 208 с. [Sergienko V.I., Dzhelliff R., Bondareva I.B. *Applied Pharmacokinetics: Main Provisions and Clinical Application*. Moscow, 2003, 208 p. (In Russ.)].
 8. Хук Р., Дживис Т.А. *Прямой поиск решения для числовых и статистических проблем*. М.: Мир, 1961. 219 с. [Huk R., Dzhips T.A. *Direct Search of Solutions of Numerical and Statistical Problems*. Moscow, 1961, 219 p. (In Russ.)].
 9. Матвеев А.В., Носковец Д.Ю. Фармакокинетическое моделирование и дозиметрическое планирование радиоiodотерапии тиреотоксикоза // *Вестник Омского университета*. 2014. № 4. С. 57–64. [Matveev A.V., Noskovec D.Yu. Pharmacokinetic Modeling and Dosimetric Planning of Radioiodine Therapy of Thyrotoxicosis. *Herald of Omsk University*, 2014, No. 4, pp. 57–64 (In Russ.)].
 10. Pryma D.A., Mandel S.J. Radioiodine Therapy for Thyroid Cancer in the Era of Risk Stratification and Alternative Targeted Therapies // *The Journal of Nuclear Medicine*. 2014. Vol. 55, No. 9. P. 1485–1491. DOI: 10.2967/jnumed.113.131508.

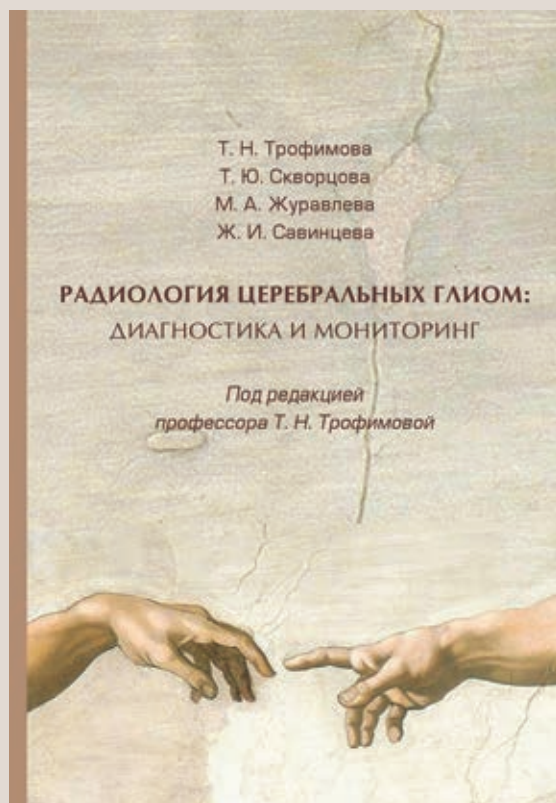
Поступила в редакцию / Received by the Editor: 18.09.2019г.

Сведения об авторе:

Матвеев Александр Викторович — кандидат физико-математических наук, доцент, доцент кафедры прикладной и медицинской физики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный университет им. Ф. М. Достоевского»; 644077, Омск, пр. Мира, д. 55А; e-mail: matav@mail.ru.

Уважаемые коллеги!

Издательством ООО «Издательство ФОЛИАНТ» выпущена монография **«Радиология церебральных глиом: диагностика и мониторинг»** / Т. Н. Трофимова, Т. Ю. Скворцова, Ж. И. Савинцева, М. А. Журавлева; под ред. Т. Н. Трофимовой.— СПб: Фолиант, 2020.— 564 с.: ил.



Монография посвящена комплементарному применению современных методов и методик нейровизуализации (МРТ, ПЭТ, КТ, ОФЭКТ) как инструмента диагностики, дифференциальной диагностики и индивидуального прогноза церебральных глиом, а также оценки эффективности проводимой терапии и последующего мониторинга. Детально описана лучевая семиотика церебральных глиом по данным структурной, функциональной и перфузионной МРТ, структурной и перфузионной КТ. Особое внимание уделено возможностям ПЭТ в нейроонкологии. Рассматриваются возможности интраоперационного мониторингирования (УЗИ, КТ, МРТ). Большой раздел посвящен радиологическим паттернам осложнений комбинированной терапии. На многочисленных примерах обосновывается целесообразность применения мультипараметрического картирования как действенного инструмента диагностики и дифференциальной диагностики в нейрорадиологии. Обсуждается место методов нейровизуализации в планировании, реализации и обеспечении гарантии качества лучевой терапии.

Данная работа обобщает результаты многолетних исследований, выполненных в различных научно-исследовательских коллективах Санкт-Петербурга, Северо-Запада РФ, Урала, Сибири.

Монография адресована радиологам, лучевым диагностам, нейрохирургам, неврологам, представителям смежных специальностей.

Купить и получить подробную информацию можно на сайте издательства — <http://foliant.com.ru>.