

Г. Ф. КРИВУЛЯ, канд. техн. наук, Н. И. ПИЛИПЕНКО, канд. мед. наук,
Л. К. ШТЕЦ, В. Я. СЕРДЮЧЕНКО, канд. техн. наук

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПОЧКИ

Решение задач диагностики определенного объекта (органа) может быть осуществлено в результате анализа множества состояний его в периоды нормального функционирования и отказов (заболеваний). Такой анализ можно выполнить теоретически по диагностической модели. В результате исследования модели мы получаем возможность сформулировать условия нормального функционирования объекта, т. е. разделить множество всех состояний на два подмножества: «норма» и «болезнь», оценить степень работоспособности органа и установить признаки возникшего заболевания.

Диагностическая интерпретация результатов радионейрографии — метода исследования почек по выведению ими из крови меченых веществ — значительно затруднена из-за влияния на процесс формирования радионейрограмм (РНГ) одновременно многих физиологических и анатомических факторов: количества нефронов в почке и степени их альтерации, скорости прохода молекул тест-вещества через нефроны и полую систему, изменения концентрации тест-вещества в крови сосудов почек и околопочечных тканей, объемной скорости тока мочи, объема системы почки, а также кровоснабжения почек. Характер эффекта ряда этих факторов все еще не ясен, а для некоторых и вовсе не обсуждался в литературе. В то же время важность получения количественных оценок физиологических параметров почек из данных радионейрографии очевидна.

Для повышения диагностической информативности радионейрографии предпринимаются усилия к созданию модели кинетики гиппурана — вещества, наиболее часто используемого для радионейрографии, — во всем организме или почке [3, 4—8, 11, 13]. Однако существование многих подходов к оценке характера обмена гиппурана между средами организма после его интравенного введения и разнообразие математических моделей этих процессов может служить свидетельством неудовлетворенности достигнутыми результатами. В большинстве предложенных математических моделей, по нашему мнению, имеется излишняя формализация или необоснованные в достаточной мере упрощения моделируемых процессов, в итоге получаемые результаты оказываются неадекватны затрачиваемому труду.

Физиологические основы кинетики гиппурана в почке. Представляется плодотворным рассматривать почку как популяцию нефронов, интегральной характеристикой каждого из которых может служить время прохода (транзита) молекул гиппурана через них [12]. В такой модели распределение времен транзита — одновременно и распределение нефронов в популяции по их физиологическим параметрам. Предлагается находить распределение времен транзита из так называемых импульсных РНГ, т. е. ренограмм, которые можно зарегистрировать при прямом быстром («импульсном») введении гиппурана в артерию почки, аппроксимируя такие кривые, как интеграл от функции распределения структур почки по времени транзита через них гиппурана. Дифференцирование этих кривых дает распределение частот. Импульсные же кривые можно получить из результатов ренографии методом развертки функции [10, 12].

Существенным недостатком такого подхода к анализу РНГ является его непригодность для изучения влияния на форму РНГ.

как почечных, так и внепочечных факторов. Кроме того, в такой модели не учитывается роль полый системы почки, влияние которой на формирование РНГ несомненно. На рис. (кривая А) представлена РНГ, записанная у больного после введения гиппурана в артерию почки. На этой кривой можно выделить три участка: (t_0-t_1) — проход гиппурана через самые «короткие» нефроны; (t_1-t_2) — проход гиппурана через всю популяцию нефронов, причем момент t_2 показывает время максимального транзита молекул через нефроны с наибольшей задержкой в них вещества; (t_2-t_k) — выход гиппурана из полый системы

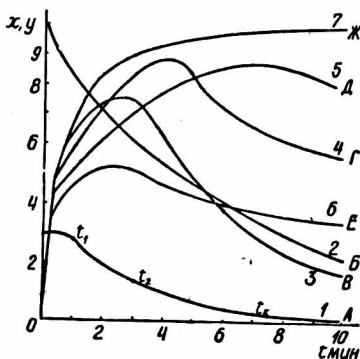


Рис. 1

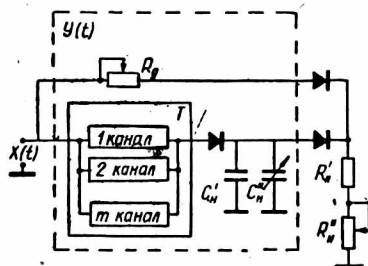


Рис. 2

почки. Третий, участок этой ренограммы $(t_2 - t_k)$ представляет собой экспоненту, которая описывает разведение тест-вещества в полый камере постоянным потоком жидкости. Константа наклона этой кривой φ есть отношение объемной скорости жидкости в камере к объему камеры (W/V) .

Таким образом, почку можно представить как систему, состоящую из двух подсистем: популяции нефронов (ПН) и полости лоханки (ПЛ). Описать количественно распределение нефронов в ПН можно тремя параметрами: t_1 — минимальное время прохода молекул; t_m — среднее (модальное) время прохода молекул, т. е. время прохода по нефронам с наиболее часто встречающимися в данной почке характеристиками; t_2 — максимальное время прохода молекул по нефронам. Вторая подсистема ПЛ может характеризоваться константой разведения φ , которая оценивается непосредственно из результатов исследования:

$$\varphi = (\ln A_i - \ln A_j) / (t_j - t_i),$$

где A_i , A_j — амплитуды ренограммы соответственно в моменты времени t_i и t_j , причем $t_j > t_i > t_2$. Экстраполируя экспоненциальный участок с коэффициентом φ ($A_i = A e^{+\varphi t_i}$) влево от t_i , находим момент t_2 как точку, в которой экспериментальная кривая отклоняется от экспоненты. Момент t_1 может быть найден по первой производной от реальной ренограммы (до t_1 первая произ-

водная $y'(t) = 0$). Определенные трудности может представлять оценка t_m . В этой точке обращается в нуль только третья производная, вычисление которой резко усиливает влияние статистического «шума», наблюдающегося при измерении радиоактивности.

Как отмечалось выше, «импульсную» РНГ можно получить из результатов ренографии, выполненной после внутривенного введения гиппурана. Но такой анализ не допускает возможности судить о характере ответа почки на введение гиппурана при изменении в некоторых пределах экстраренальных факторов (в первую очередь гемодинамики исследуемой почки и функции контрлатеральной почки) и характеристик самой почки. Решение этой задачи и ставилось целью создания описываемой модели почки.

Результаты анализа кинетики гиппурана после его прямого введения в почечную артерию позволяют рассматривать почку как преобразователь входной величины $x(t)$, которая вводится в объект преднамеренно, в выходную величину $y(t)$, регистрируемую датчиками в дискретные моменты времени $t_i = t_1, t_2, t_3 \dots, t_k$.

В общем виде $y(t) = Bx(t)$, где B — оператор, характеризующий преобразования в реальном объекте и модели. Таким образом, для определения параметров диагностической модели необходимо найти оператор B при различных режимах функционирования объекта. Учитывая, что почку мы представили в виде двух подсистем (ПН и ПЛ), процесс моделирования рассмотрим для каждой из этих подсистем.

Моделирование популяции нефронов. Исходя из физиологических принципов работы почки предлагается рассматривать в качестве ее модели электронную схему, осуществляющую преобразование информации, адекватное процессам прохождения молекул тест-вещества через структуры почки (рис. 2). Функция задержки нефронами гиппурана моделируется блоком запаздывания T , состоящим из m параллельно включенных элементов задержки ($y(t)$ — регистрируемая область). Количество каналов задержки модели выбирается исходя из необходимой точности квантования Δx максимального значения x_{\max} входного сигнала:

$$m = x_{\max} / \Delta x + 1.$$

Задержку входного сигнала совокупностью задержек представим в виде следующей системы уравнений: $\Delta y_{i1} = \Delta x_{i1}(t - \tau_1)$; $\Delta y_{i2} = \Delta x_{i2}(t - \tau_2)$; $\Delta y_{im} = \Delta x_{im}(t - \tau_m)$ (2), где τ_m — время задержки одного канала. Количество вещества на входе Δx_{ij} , поступающего в j -й канал в i -й момент времени, определяется коэффициентом k_j , т. е. $\Delta x_{ij} = k_j x_i$. В общем случае коэффициент k_j обратно пропорционален величине задержки τ_j , но с удовлетворительной для практического моделирования точностью можно принять, что $k_1 = k_2 = \dots = k_j = k_m = 1/m$. Процесс запаздывания информации с учетом регистрации выходных значений в дискретные моменты вре-

мени представим в виде пространственно-временной матрицы i размерностью $k \times m$, где k — число дискретных значений текущего времени наблюдения процесса; m — количество каналов моделирования:

$$B = \|\Delta y_{ij}\|, \quad \begin{matrix} i = 1, 2, \dots, k, \\ j = 1, 2, \dots, m. \end{matrix}$$

Суммируя элементы матрицы B по столбцам, получим вектор-строку y прохождения вошедшего вещества $x(t)$ через блок запаздывания в дискретные моменты времени: $y = y_1, y_2, \dots, y_i, \dots, y_k$, где $y_i = \sum_{j=1}^m \Delta y_{ij}$. Матрица B отражает временное и пространственное распределение прохождения вещества через блок запаздывания при подаче на его вход сигналов в дискретные моменты времени по определенной функциональной зависимости (например биэкспонента на рис. 1, кривая B). Матрицу B представим в виде суммы матриц: $B = B_1 + B_2 + \dots + B_i + \dots + B_k$, причем каждая матрица B_i размерностью $k \times m$ характеризует распределение вещества в блоке запаздывания при подаче на его вход сигнала в i -й момент времени с амплитудой x_i . Каждая матрица B имеет ненулевые элементы, равные x_i/m . Первым ненулевым столбцом в матрице является столбец с i -м номером, т. е. с номером временного такта, которому соответствует данная матрица. Вынося постоянный множитель x_i/m за пределы матрицы B_i , получим

$$B = \frac{x_1}{m} E_1 + \frac{x_2}{m} E_2 + \dots + \frac{x_i}{m} E_i + \dots + \frac{x_k}{m} E_k.$$

Если входной сигнал имеет постоянную амплитуду x_{const} , то

$$B = \frac{x_{\text{const}}}{m} (E_1 + E_2 + \dots + E_i + \dots + E_k).$$

Каждая из матриц E_i представляет собой булеву матрицу, содержащую нули и единицы и характеризующую распределение входного вещества в блоке запаздывания при подаче его на вход блока в i -й момент времени. Фактически E_i описывает импульсную РНГ на участке до t_2 . Для примера РНГ на рис. 1 (кривая A) с количеством каналов моделирования $m=8$ матрица E_1 имеет вид

$$E_1 = \left\| \begin{array}{cccccccc} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ 1 & 2 & 3 & 4 & 5 & \dots & k-1 \end{array} \right\|.$$

Матрицы E_i с различными индексами отличаются друг от друга только сдвигом столбцов с ненулевыми элементами на число, равное разности номеров матриц. Для импульсной РНГ на рис. 1 (кривая А)

$$B = \frac{x_{\max}}{m} E_1 = 0,5E_1, \text{ так как } x_{\max} = 4 \text{ и } m = 8.$$

Пространственно-временная матрица B полностью отражает процесс задержки молекул гиппурана нефронами и входного импульса блоком запаздывания T , причем в зависимости от импульсной РНГ и функции входного сигнала получим любое возможное выходное значение сигнала блока запаздывания. Например, при входном сигнале с постоянной амплитудой x_{const} в дискретные моменты времени получим выходную зависимость в виде кривой $Ж$ (рис. 1.). Если амплитуда $x(t)$ убывает, то в зависимости от булевой матрицы E_i (импульсной РНГ) получаем кривые $B, Г, Д, Е$ (рис. 1).

Моделирование процессов протекания молекул гиппурана с жидкостью в полости лоханки. Полость лоханки представляет собой определенную емкость, и для ее моделирования в схему (рис. 2) введена электрическая емкость $C_n = C'_n + C''_n$, имеющая постоянную компоненту C'_n и переменную C''_n . Переменная составляющая емкости введена для учета анатомо-функциональных и патофизиологических особенностей лоханки (индивидуальные и возрастные различия, систоло-диастолические изменения объема, ретенционные дилатации чашечно-лоханочной системы).

Регистрируемые датчиками функциональные зависимости имеют ярко выраженный экспоненциальный спадающий участок (например, участок $(t_2 - t_k)$ на импульсной РНГ — кривая А, рис. 1). В диагностической модели экспоненциальный участок моделируется свободным разрядом емкости C_n на активное сопротивление $R_n = R'_n + R''_n$. Ток разряда $I(t)$ через R_n соответствует объемному току жидкости, а проводимость $D = 1/R_n$ характеризует диурез почки. Переменная составляющая R''_n позволяет учесть влияние на формирование РНГ изменений диуреза. Если $R''_n = 0$, то данная ситуация соответствует состоянию почки с наибольшим диурезом, а при $R''_n \rightarrow \infty$ — анурии. Так как при регистрации радионейфrogramм в поле зрения счетчика находится также гиппуран, содержащийся вне нефронов (в сосудах почки и околопочечных тканей, во внесосудистом пространстве) и составляющий так называемый «тканевой фон», в схему модели введена цепочка с переменным делительным сопротивлением — R_g , что позволяет учитывать наличие указанной составляющей в радионейфrogramме. Изменение величины R_g меняет долю входного сигнала, поступающую на вход

блока задержки T . При этом доля входного сигнала, поступающая на R_n через R_g , равна

$$x_g(t) = x(t) \frac{R_n}{R_g + R_n}.$$

Уравнение свободного разряда емкости C_n на R_n имеет следующий вид: $y_2 = A(t_2) e^{-\gamma(t-t_2)}$, где t_2 — момент времени РНГ, с которого начинается экспоненциальный участок; $A(t_2)$ — амплитуда выходной зависимости в момент t_2 ; коэффициент затухания $\gamma = 1/R_n C_n$. Момент времени t_2 , амплитуда $A(t_2)$ и коэффициент γ определяются по регистрируемым выходным кривым почки. Например, для кривой A (рис. 1) $t_2 = 3$ мин, $A(t_2) = 1, 5$, $\gamma = 0, 1$. Подбор величины коэффициента γ на модели осуществляется вариацией C_n'' и R_n'' . Емкость C_n может быть определена в результате рентгеноурографического исследования почки, и затем по известным γ и C_n вычисляем R_n .

Анализ РНГ с использованием диагностической модели почки. С учетом двух подсистем почки процесс прохождения молекул гиппурана с током жидкости в ней моделируется следующими уравнениями:

$$y(t) = \begin{cases} y_1(t) = B(t)x(t) & \text{при } 0 < t \leq t_2, \\ y_2(t) = A(t_2)e^{-\gamma(t-t_2)} & \text{при } t > t_2. \end{cases}$$

При анализе РНГ необходимо учитывать, что выходная функция $y(t)$ регистрируется датчиком на определенной площади (область на рис. 2, обведенная пунктиром).

Рассмотрим возможные выходные функции объекта (рис. 1) и проведем анализ данного семейства РНГ с целью определения параметров диагностической модели. Кривая B соответствует норме, и для нее $C_n'' = C_n''_{\text{норм}}$ и $R_n'' = R_n''_{\text{норм}}$. Кривые Γ и D формируются при $C_n = 3C_n''_{\text{норм}}$ (дилатация чашечно-лоханочной системы), причем Γ регистрируется при $R_n = R_n''_{\text{норм}}$, т. е. при нормальном объемном токе, что в клинической практике может наблюдаться в период после устранения обструкции мочевыводящих путей, а кривая D — при $R_n \cong 2,5 R_n''_{\text{норм}}$, соответствующем гидронефрозу. Таким образом, удлинение времени наступления максимального подъема РНГ не всегда равнозначно нарушению экскреторной функции почки (кривая Γ), как это принято считать. При уменьшении доли входного сигнала, подаваемой на вход блока задержки (уменьшение почечного кровотока), и уменьшении проводимости $1/R_n$ (снижение диуреза) формируется кривая E , также имеющая удлинение времени максимума. В клинике аналогичные условия наблюдаются при хронических нефритах.

Все рассмотренные кривые E, B, Γ, D сформированы при подаче на вход модели биэкспоненциального сигнала (кривая B), соответствующего изменению концентрации гиппурана в

крови после его однократной внутривенной инъекции. Меняя численные значения коэффициентов, составляющих входной сигнал экспонент, что соответствует изменению массы тела и проницаемости сосудов и различным функциональным возможностям исследуемой и контрлатеральной почек, можно с использованием модели получить семейство радионейрограмм для одного и того же состояния почки, но различия между которыми будут связаны с экстраренальными факторами. Этим способом легко показать, что появление так называемого экскреторного участка на РНГ, т. е. участка снижения кривой после максимального подъема ее, обусловлено не превалянием оттока (экскреции), как принято все еще считать, а снижением концентрации гиппурана в притекающей к почке крови. Если обеспечить инфузионное введение гиппурана в кровь, которое давало бы постоянную его концентрацию в крови (постоянный сигнал на входе модели), то радионейрограмма приобретет вид, представленный кривой Ж (рис. 1). Как видно из рисунка, третий сегмент этой кривой не имеет спуска. Важно отметить, что крутизна подъема второго участка зависит от доли, поступающей на блок задержки (нефроны). В реальной почке это соответствует зависимости крутизны этого сегмента от относительного кровотока, рассматриваемой почки.

Выводы. В результате анализа кинетики меченого гиппурана в почке с использованием диагностической модели показано взаимоднозначное соответствие между процессами прохождения молекул гиппурана с током жидкости в почке и прохождения электрического тока в электронной модели. Параметры модели позволяют осуществлять ее настройку на возможное состояние объекта моделирования и исследовать процессы формирования радионейрограмм при различных условиях. Определение численных значений параметров модели наиболее целесообразно осуществлять по импульсной РНГ, которую определяют путем математической операции развертки функции из выходной кривой (РНГ), регистрируемой датчиками радиографа после внутривенного введения гиппурана.

Список литературы: 1. Гинзбург В. С. Модель для анализа радионейрографии с гиппураном-йод-131.— Мед. радиол., 1975, № 5, с. 68—71. 2. Глейзер Ю. Я., Шарыпова Т. Н. Моделирование ренограмм с гиппураном-йод-131.— Мед. радиол., 1975, № 5, с. 77—78. 3. Голигорский С. Д., Френкель В. Х. Клинико-радиологическая интерпретация ренограмм.— Мед. радиол., 1967, № 8, с. 9—14. 4. Ищенко В. П., Ильинская Т. Н., Кравченко Р. П., Марчевский В. Н. Упрощенная математическая обработка данных ренографии.— Мед. радиол., 1972, № 11, с. 28—34. 5. Радиозотопы в диагностике поражений почек у больных диабетом / А. Ф. Маленьченко, Г. Г. Мамаева, В. Г. Спесивцева, В. Х. Френкель.— Минск: Наука и техника, 1974.—136 с. 6. Мирходжаев А. Х., Юнусов Р. А., Попов В. И. Клиническое применение математической модели метаболизма меченого гиппурана в организме.— Мед. радиол., 1968, № 2, с. 54—59. 7. Сивошинский Д. С., Наркевич Б. Я. Интерпретация результатов радионейрографических исследований функционального состояния органов и систем.— Мед. радиол., 1975, № 5, с. 71—76. 8. De Gracia J. A., Scheibe P. O., Jackson P. E., Joltan J. Z., Fair W. R., Vogel J. M., Blumin L. J. Clinical applications of a kinetic model of hippurate distribution and renal clearance.— J Nucl. Med., 1974, 15, p. 102—105. 9. Farmelant M. H., Bakos K., Burrows B. A. Physiological determinants of renal tubular passage time.— J. Nucl.