

УДК 534.2

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ФОКУСИРОВАННЫХ УДАРНО-ВОЛНОВЫХ ПУЧКОВ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ЭФФЕКТОВ ДИФФУЗИИ ПРИ ОБЪЕМНОЙ ТЕПЛОВОЙ АБЛЯЦИИ БИОТКАНИ

© 2023 г. П. А. Пестова^а, *, М. М. Карзова^а, П. В. Юлдашев^а, В. А. Хохлова^а

^аМосковский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет,
Ленинские горы, ГСП-1, Москва, 119991 Россия

*e-mail: ppolina-98@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.12.2022 г.

После доработки 01.03.2023 г.

Принята к публикации 16.03.2023 г.

Представлены результаты численного моделирования, имитирующего эксперимент по облучению ткани говяжьей печени *ex vivo* мощным фокусированным ультразвуком с помощью терапевтической решетки клинической системы MR-HIFU (Sonalleve V1 3.0T, Profound Medical Corp., Canada). Рассмотрены и сравниваются непрерывный квазилинейный и импульсно-периодические ударно-волновые режимы облучения с одинаковой средней по времени мощностью. Объемные тепловые разрушения создавались путем перемещения фокуса излучателя в его фокальной плоскости по дискретным траекториям, состоящим из двух либо четырех concentрических окружностей с максимальным радиусом 4 мм. Проанализировано влияние критерия контроля тепловой дозы в процессе облучения и критерия остановки воздействия ультразвуком на форму, объем и время создания теплового разрушения. Акустическое поле в ткани рассчитывалось с помощью уравнения Вестервельта, температурное поле моделировалось с помощью неоднородного уравнения теплопроводности, граница разрушения определялась в соответствии с порогом тепловой дозы. В квазилинейном режиме, соответствующем клиническому, тепловая диффузия приводит к удлинению формы разрушения в 2–3 раза вдоль оси ультразвукового пучка по сравнению с поперечным размером траектории. Использование импульсно-периодических ударно-волновых режимов облучения с отключением внутренних окружностей траектории по мере достижения на них порогового значения тепловой дозы позволяет существенно подавить эффекты тепловой диффузии в аксиальном направлении пучка и получить локализованные тепловые разрушения заданной формы с сопоставимой клиническому случаю скоростью тепловой абляции.

Ключевые слова: мощный фокусированный ультразвук, ударный фронт, тепловая диффузия, нелинейные эффекты, тепловая абляция, численное моделирование, тепловая доза

DOI: 10.31857/S0320791922600585, **EDN:** STCCNT

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия быстро развивается технология HIFU (от англ. аббревиатуры High Intensity Focused Ultrasound) неинвазивной хирургии, при которой локальное разрушение пораженных тканей органа происходит без хирургического вмешательства под действием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука [1–4]. В клинической практике основным механизмом разрушения тканей с помощью технологии HIFU является тепловая абляция ткани при ее облучении квазигармоническими ультразвуковыми волнами. Принцип такого воздействия заключается в фокусировке ультразвукового пучка в предполагаемую область разрушения, где поглощенная акустическая энергия переходит в тепло, вызывая тепловой некроз ткани [3, 5]. Далее в статье теп-

ловой некроз (абляция), вызываемый нагреванием биологической ткани, будем называть тепловым разрушением ткани или просто разрушением.

Для создания объемных тепловых разрушений в клинических системах HIFU производится последовательное перемещение единичного фокуса излучателя по задаваемой траектории [6, 7]. Так, в рассматриваемой в данной работе клинической системе MR-HIFU Sonalleve V1 за счет электронной фазировки фокус терапевтической решетки перемещается дискретным образом по точкам, расположенным на concentрических окружностях с радиусами 2, 4, 6 и 8 мм (рис. 1а) [6, 10, 11]. При этом порядок облучения единичных фокусов на каждой окружности выбирается так, чтобы последовательно облучаемые точки располагались максимально далеко друг от друга (показано схе-

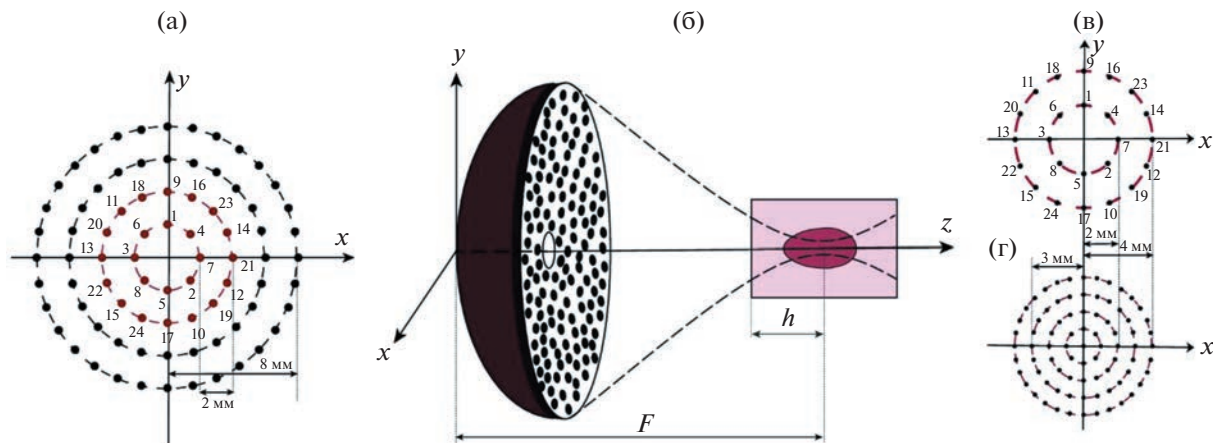


Рис. 1. (а) — Используемая в клинике траектория перемещения единичного фокуса, состоящая из 4 concentric окружностей с радиусами 2, 4, 6 и 8 мм. Последовательность электронного перемещения фокуса решетки отмечена числами. (б) — Схема проведения численного моделирования, имитирующего эксперимент. Ультразвуковой пучок создается HIFU-решеткой, состоящей из 256 элементов диаметром 6.6 мм с рабочей частотой 1.2 МГц; диаметр решетки равен 128 мм; фокусное расстояние $F = 120$ мм; фокусировка происходит на глубину $h = 2.5$ см в образец ткани говяжьей печени; излучатель и образец ткани помещены в воду. (в, г) — Две траектории дискретного перемещения фокуса ультразвукового пучка: (в) — первая траектория “2, 4 мм” состоит из 2 concentric окружностей с радиусами 2 и 4 мм, межфокусное расстояние на каждой окружности составляет 1.56 мм; (г) — вторая — “1, 2, 3, 4 мм” — из 4 окружностей радиусами 1, 2, 3, 4 мм, в этом случае расстояние между фокусами на окружностях уменьшается в 2 раза (0.78 мм).

матично на двух внутренних окружностях с помощью нумерации на рис. 1а). В зависимости от планируемого размера разрушения в протокол облучения включается от одной до четырех окружностей траектории. При необходимости создания разрушений большего размера излучатель или облучаемая область перемещаются механически в новое местоположение и процесс облучения повторяется заново [13].

Характерными для клинической практики HIFU являются протоколы непрерывного облучения квазилинейными волнами с акустической мощностью ультразвукового пучка в диапазоне 90–300 Вт [14, 15], при этом облучение каждого дискретного фокуса происходит в течение десятков миллисекунд (50 мс для Sonalleve V1) [6, 11]. Контроль создаваемого объема теплового разрушения производится путем встроенного МРТ-мониторинга, который отображает в режиме реального времени температуру в области разрушения. По кривой роста температуры в каждом пространственном вокселе облучаемого объема происходит расчет тепловой дозы, а затем по ее пороговому значению, соответствующему полному некрозу ткани (240 эквивалентных минут при температуре 43°C), определяется контур разрушенной области [14]. Облучение начинается с внутренней окружности, которая многократно облучается до тех пор, пока на ней не достигнется пороговое значение тепловой дозы. После этого начинается многократное облучение точек следующей окружности и т.д. Характерное время облу-

чения всей траектории составляет несколько десятков секунд [6, 11, 12].

Формирование однородного объемного теплового разрушения, состоящего из множества единичных разрушений, происходит за счет тепловой диффузии. При этом эффекты диффузии тепла проявляются не только в облучаемой плоскости траектории, но и в аксиальном направлении ультразвукового пучка, что определяет окончательные форму и объем разрушения. Тепловые объемные разрушения, наблюдаемые в лабораторных экспериментах и в клинической практике, полученные в традиционных для HIFU квазилинейных режимах облучения, имеют эллипсоидальную форму и вытянуты в аксиальном направлении в 2–3 раза по сравнению с поперечным размером траектории [6, 11, 12, 16]. Существенное вытягивание формы объемного разрушения вдоль оси пучка за счет эффектов диффузии делает невозможным получение локализованных разрушений и может повлечь нежелательные повреждения близкорасположенных к заданной области критических структур, таких как кости или сосуды [17–19]. Последние, в свою очередь, за счет перфузии кровотока уносят тепло, что также увеличивает неопределенность конечной формы теплового разрушения.

Для создания предсказуемых локализованных разрушений недавно было предложено использовать ударно-волновые импульсно-периодические режимы облучения, при которых увеличение пиковой мощности излучателя сопровождается

уменьшением коэффициента заполнения для каждого из импульсов, посылаемых в точки дискретной траектории перемещения фокуса. При этом средняя по времени мощность пучка остается такой же, как при облучении в принятых клинических режимах непрерывного режима излучения решеткой [20–24]. Присутствие высокоамплитудного ударного фронта в профиле волны в фокусе сопровождается резким увеличением поглощения энергии пучка на образовавшемся разрыве [20–22]. Высокая степень фокусировки ударных фронтов в сочетании с быстрым нагревом приводят к тому, что одиночные тепловые разрушения формируются в течение миллисекунд, а эффекты тепловой диффузии в аксиальном направлении не успевают проявиться [23, 24]. Вследствие этого можно говорить об уменьшении степени проявления эффектов тепловой диффузии вдоль оси пучка и получении хорошо локализованных разрушений заданной формы.

Целью данной работы являлось сравнение степени проявления эффектов диффузии тепла при облучении мощным фокусированным ультразвуком в клинической системе Sonalleve V1 в непрерывном квазилинейном либо в импульсно-периодических ударно-волновых режимах облучения с одинаковой средней по времени мощностью. В работе проанализировано влияние начальной пиковой интенсивности ультразвука при трех различных критериях контроля достижения пороговой тепловой дозы вдоль траектории облучения на форму и объем полученного разрушения ткани и скорость объемной тепловой абляции. Исследовано также влияние шага между точками дискретной траектории на равномерность температурного поля в квазилинейном режиме облучения.

ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

Схема проведения численного моделирования, имитирующего физический эксперимент *ex vivo*, показана на рис. 1б. Моделирование проводилось для терапевтической решетки клинической системы MR-HIFU (Sonalleve V1 3.0T, Profound Medical Corp., Canada). Излучателем ультразвуковых волн являлась мощная фазированная решетка, состоящая из 256 элементов круглой формы с диаметром 6.6 мм, расположенных рандомизировано на сферической поверхности с апертурой 128 мм и фокусным расстоянием $F = 120$ мм, рабочая частота составляла 1.2 МГц [25].

Ультразвуковой пучок проходил через согласующую среду (воду) и фокусировался на глубину $h = 2.5$ см в образец говяжьей печени (рис. 1б). Для получения объемных разрушений фокус излучателя перемещался в его фокальной плоскости ($x, y, z = F$) по дискретной траектории, состоящей из фокусов, расположенных на концентрических окружностях.

В данной работе для моделирования облучения, близкого к клиническому случаю *in situ*, был выбран квазилинейный режим с начальной интенсивностью на элементах решетки $I_0 = 1.2$ Вт/см², соответствующей начальной акустической мощности ультразвукового пучка 105 Вт. Облучение происходило непрерывно, время переключения между единичными фокусами составляло 20 мс, что является предельно возможным временем электронной перефокусировки для клинической системы Sonalleve V1. Были проведены расчеты для двух траекторий облучения с целью выявления влияния шага между точками дискретной траектории на равномерность температурных распределений в ткани образца при создании тепловых разрушений одинакового поперечного размера. Первая траектория являлась традиционной клинической траекторией и представляла собой две окружности с радиусами 2 и 4 мм (рис. 1в). Вторая траектория была получена пространственным масштабированием клинической траектории в два раза в сторону уменьшения расстояний между фокусами и состояла из четырех окружностей с радиусами 1, 2, 3 и 4 мм (рис. 1г). Для обеих траекторий число точек на внутренней окружности было равным восьми, а на каждой последующей возрастало еще на восемь, таким образом всего на первой траектории располагалось 24 единичных фокуса, а на второй 80 фокусов. Последовательность облучения единичных фокусов в обоих случаях соответствовала нумерации, показанной на рис. 1а, 1в. Пространственные шаги между фокусами вдоль каждой из окружностей составляли 1.56 мм для первой и 0.78 мм для второй траектории. Моделирование ударно-волновых импульсно-периодических режимов облучения, позволяющих подавить аксиальное вытягивание формы объемного разрушения и снизить проявление эффектов тепловой диффузии, проводилось для двух начальных пиковых интенсивностей на элементах решетки $I_0 = 8$ и $I_0 = 15$ Вт/см². При этом для обеспечения одинаковой средней по времени мощности пучка, такой же как и в квазилинейном случае (105 Вт), длительность воздействия на единичный фокус составляла $t_{\text{heat}} = 3$ мс для $I_0 = 8$ Вт/см² и $t_{\text{heat}} = 1.6$ мс для $I_0 = 15$ Вт/см², а интервал переключения между единичными фокусами был таким же (20 мс), как в квазилинейном случае. Ударно-волновой режим с начальной пиковой интенсивностью на элементах решетки $I_0 = 8$ Вт/см² соответствовал случаю образования развитого разрыва в фокальном профиле волны, а случай $I_0 = 15$ Вт/см² соответствовал режиму насыщения, предельно достижимому в исследовательских целях в системе HIFU Sonalleve V1. Пиковые акустические мощности терапевтической решетки при выбранных уровнях начальной пиковой интенсивности $I_0 = 8$

и $I_0 = 15$ Вт/см² на ее элементах составляли 700 и 1300 Вт, соответственно.

В ударно-волновых режимах облучения мощность тепловых источников концентрируется в меньшем объеме вокруг фокуса по сравнению со случаем облучения квазигармоническими волнами [20]. Основываясь на этом факте, для моделирования процесса создания объемного теплового разрушения в ударно-волновых режимах была выбрана вторая траектория облучения с уменьшенным по сравнению с клиническим случаем пространственным шагом (рис. 1г), при этом в траекторию была добавлена центральная точка.

Влияние критерия окончания воздействия ультразвуком на степень проявления диффузии тепла в квазилинейном, а затем и в ударно-волновых режимах, анализировалось по результатам моделирования трех протоколов облучения, отличие которых заключалось в различных критериях контроля тепловой дозы:

1) Протокол 1 (клинический): облучение каждой окружности происходит до тех пор, пока на ней не будет достигнуто пороговое значение тепловой дозы, после достижения которого начинается облучение следующей окружности.

2) Протокол 2 (с отключением внутренних кругов): облучение начинает происходить по всем окружностям траектории, однако по мере достижения тепловой дозы внутри каждого круга производится последовательное отключение внутренних кругов.

3) Протокол 3 (контроль тепловой дозы на внешнем круге): облучение происходит по всем окружностям траектории до тех пор, пока пороговое значение дозы не будет достигнуто на внешнем круге.

По результатам моделирования были получены значения объемов тепловых разрушений V и скорости объемной тепловой абляции. При этом скорость тепловой абляции рассчитывалась как отношение объема разрушения ко времени облучения, а объем разрушения определялся после остывания образца по области, в которой тепловая доза достигла порогового значения. Время остывания в каждом режиме облучения определялось моментом прекращения увеличения размеров теплового разрушения за счет продолжающейся после окончания воздействия диффузии тепла.

ЧИСЛЕННАЯ МОДЕЛЬ

Ультразвуковое поле и тепловые источники

Фокусировка ультразвукового пучка в воде, а затем в образце говяжьей печени описывалась с помощью модифицированного уравнения Вестер-

вельта, учитывающего нелинейные и дифракционные эффекты, а также поглощение в ткани [22]:

$$\frac{\partial^2 p}{\partial \tau \partial z} = \frac{c_0}{2} \Delta p + \frac{\beta}{2\rho_0 c_0^3} \frac{\partial^2 p^2}{\partial \tau^2} + \frac{\delta}{2c_0^3} \frac{\partial^3 p}{\partial \tau^3} + L(p), \quad (1)$$

где $p = p(x, y, z, \tau)$ — давление, $\Delta = \partial^2/\partial x^2 + \partial^2/\partial y^2 + \partial^2/\partial z^2$ — оператор Лапласа, z — координата, вдоль которой происходит фокусировка пучка, $\tau = t - z/c_0$ — время в сопровождающей системе координат, параметры c_0 , β , ρ_0 и δ — скорость звука, коэффициент нелинейности, плотность среды и коэффициент термовязкого поглощения в среде, соответственно. Значения указанных физических параметров для воды были равны $\rho_0 = 998$ кг/м³, $c_0 = 1485$ м/с, $\beta = 3.5$, а для ткани говяжьей печени $\rho_0 = 1050$ кг/м³, $c_0 = 1580$ м/с, $\beta = 4.0$ [24, 26, 27]. Коэффициент термовязкого поглощения в обеих средах был выбран одинаковым и составлял $\delta = 4.33 \times 10^{-6}$ м²/с.

В дополнение к термовязкому поглощению для расчета поглощения в ткани печени использовался оператор $L(p)$, который соответствовал линейной зависимости от частоты коэффициента поглощения, равного 8.43 м⁻¹ на частоте 1.2 МГц, и логарифмическому закону дисперсии $(c(f) - c_0)/c_0 = (c_0 \alpha_0)/(\pi^2 f_0) \ln(f/f_0)$ [20, 22].

Моделирование уравнения Вестервельта (1) проводилось с использованием численного алгоритма, развитого ранее в работе [28], а затем неоднократно применяемого для расчетов мощных ультразвуковых полей различных медицинских излучателей [22, 25, 29, 30]. Для постановки граничного условия использовалась модель идеализированной решетки Sonalleve V1 [25], где сначала граничные условия задавались на сферической поверхности решетки в виде равномерного распределения колебательной скорости на ее элементах, а затем с помощью интеграла Рэлея переносились на плоскость, касательную к центру излучателя.

Результаты моделирования уравнения (1) использовались для нахождения пространственного распределения плотности мощности тепловых источников $Q(x, y, z)$ в ткани печени. Для этого профиль давления в каждой точке пространства сначала представлялся в виде разложения в ряд Фурье, а затем находилась полная интенсивность волны I как сумма интенсивностей всех гармоник ($N_{\text{harm}} \leq 800$) с комплексными амплитудами давления. Мощность тепловыделения Q в среде за счет поглощения энергии волны рассчитывалась как скорость убыли интенсивности при вычислении оператора нелинейности и поглощения на каждом шаге сетки dz [24]:

$$Q(x, y, z) = -\frac{I(x, y, z + dz) - I(x, y, z)}{dz}. \quad (2)$$

Тепловые источники рассчитывались в узлах пространственной сетки с поперечными шагами $dx = dy = 0.025$ мм, продольным шагом $dz = 0.1$ мм и выводились в окне размерами $[-8, 8]$ мм по осям x и y и $[100, 140]$ мм по оси z .

Температурное поле

Полученные в результате акустического расчета пространственные распределения плотности мощности тепловых источников Q в ткани использовались для нахождения температурного поля при моделировании неоднородного уравнения теплопроводности:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \chi \Delta T + \frac{Q}{C_v}, \quad (3)$$

где T – температура, t – время, χ – коэффициент температуропроводности, C_v – теплоемкость образца, Q – плотность мощности тепловых источников в ткани, рассчитанных на основе уравнения Вестервелта. Значения физических параметров в уравнении (3) соответствовали ткани печени и были равны $\chi = 1.93 \times 10^{-7}$ м²/с, $C_v = 3.06 \times 10^6$ Дж/(м³ °С) [22, 24, 26, 27].

Алгоритм решения уравнения (3) подробно описан в работе [24] и включал в себя использование аналитического решения уравнения теплопроводности в **k**-пространстве:

$$\hat{T}(\mathbf{k}, t) = \hat{T}_0(\mathbf{k}) \exp(-4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi t) + \frac{\hat{Q}(\mathbf{k})}{4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi C_v} [1 - \exp(-4\pi^2 \mathbf{k}^2 \chi t)], \quad (4)$$

где $\hat{T}(\mathbf{k}, t)$, $\hat{T}_0(\mathbf{k})$, $\hat{Q}(\mathbf{k})$ – пространственные Фурье-спектры от соответствующих величин $T(x, y, z, t)$, $T_0(x, y, z)$, $Q(x, y, z)$, а $T_0(x, y, z)$ – начальное распределение температуры в рассматриваемом объеме. Переходы между декартовыми координатами и **k**-пространством осуществлялись с помощью операций быстрого преобразования Фурье (БПФ), входящих в стандартную библиотеку FFTW языка программирования Fortran.

Решение уравнения теплопроводности (3) происходило в два этапа. Сначала с использованием решения (4) в течение 20 мс рассчитывалось температурное поле в единичном фокусе, причем в расчет входили его нагрев до момента времени t_{heat} и дальнейшее остывание. После нахождения нагрева единичного фокуса, проводился расчет объемного теплового разрушения от начальной температуры $T_0 = 20^\circ\text{C}$. Свойство линейности уравнения (3) позволило независимо добавлять

заранее рассчитанное решение для температурного поля при единичном воздействии в разные точки траектории с временным шагом 20 мс, равным времени перемещения фокуса по траектории облучения, что существенно оптимизировало длительность расчетов. После окончания облучения моделировался процесс остывания образца в течение 12 с для начальной пиковой интенсивности $I_0 = 1.2$ Вт/см², 10 с для $I_0 = 8$ Вт/см² и 7 с для $I_0 = 15$ Вт/см² для учета увеличения объема разрушения за счет продолжающейся диффузии тепла.

Решение для температурного поля единичного воздействия рассчитывалось с шагами $dx = dy = 0.025$ мм и $dz = 0.1$ мм. Ранее было показано, что для корректного описания температурного поля объемного разрушения поперечный размер численного окна единичного воздействия должен не менее, чем в два раза превышать диаметр внешней окружности траектории [31]. Исходя из этого, единичное воздействие рассчитывалось в окне размерами $[-8, 8]$ мм по осям x и y и $[100, 140]$ мм по оси z . Для дальнейшего расчета температуры при объемных разрушениях во избежание эффекта наложения частот при взятии операций БПФ размеры пространственных окон подбирались таким образом, чтобы на границе окна не происходило повышения температуры. Решение для объемного разрушения бралось в поперечном окне $[-15, 15]$ мм.

Тепловая доза

В качестве критерия теплового некроза ткани использовалась интегральная величина тепловой дозы:

$$t_{56.0} = \int_0^{t_{\text{heat}}} R_0^{56.0 - T(\mathbf{r}, t)} dt \geq 1.76, \quad (5)$$

где коэффициент R_0 принимает значение 0.5 при $T(\mathbf{r}, t) \geq 43^\circ\text{C}$ и 0.25 при $T(\mathbf{r}, t) < 43^\circ\text{C}$ [32], $t_{56.0}$ – обычно используемый в высокоинтенсивных режимах HIFU временной эквивалент пороговой разрушающей тепловой дозы, составляющей 240 минут при температуре 43°C , и равный 1.76 с в случае его определения относительно температуры 56°C [1, 14, 24, 33]. Подробный алгоритм моделирования тепловой дозы описан в работе [24]. Пространственные окна, используемые при расчете распределения единичной тепловой дозы, соответствовали пространственному окну при расчете распределения температуры в единичном фокусе.

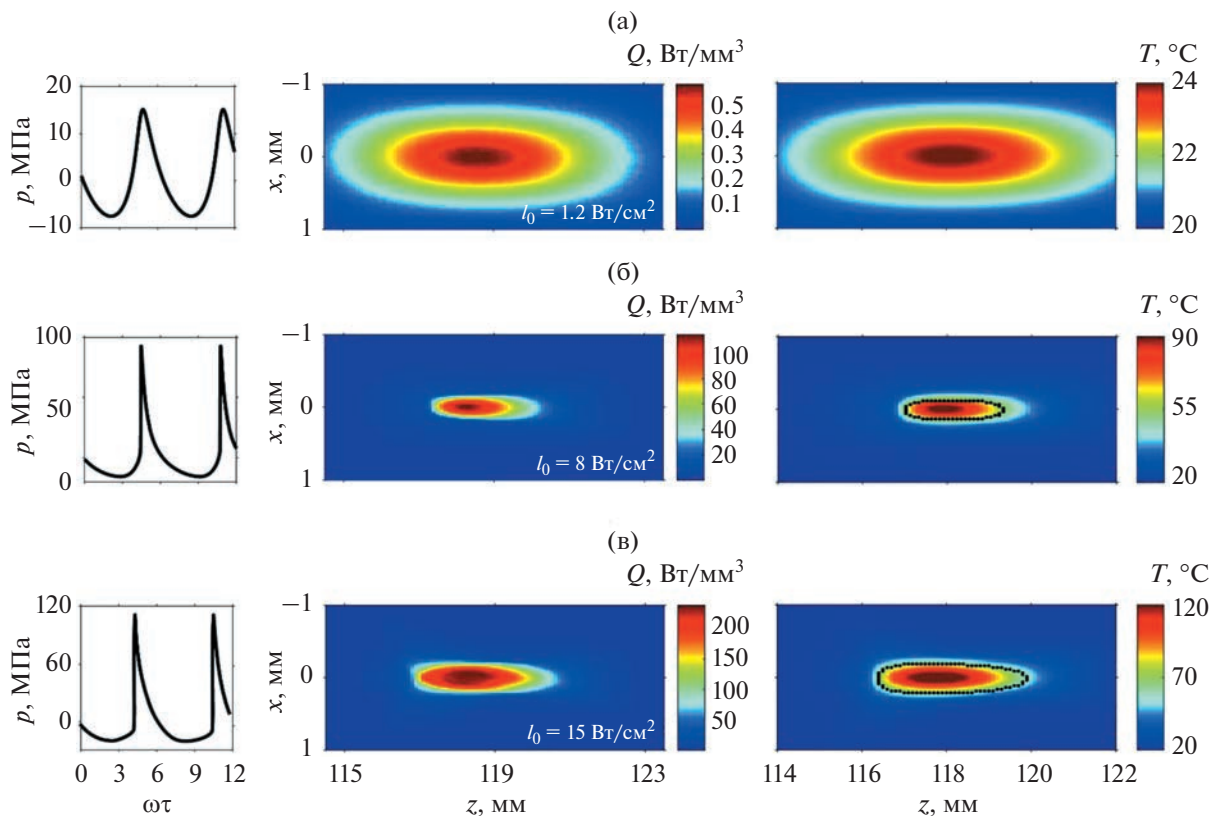


Рис. 2. Профили давления в фокусе (левый столбец), пространственные распределения плотности мощности тепловых источников в ткани (средний столбец) и температурные распределения (правый столбец) на момент перемещения фокуса (20 мс) в аксиальных (x, z) плоскостях пучка для (а) – квазигармонического режима облучения с интенсивностью на элементах решетки $I_0 = 1.2 \text{ Вт/см}^2$, (б) – режима с формированием развитого разрыва ($I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$) и (в) – режима насыщения ($I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$). Черным контуром обозначена область, внутри которой тепловая доза превысила свое пороговое значение после остывания образца.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Акустическое поле

На рис. 2а–2в (левый столбец) представлены рассчитанные с помощью уравнения Вестервельта (1) профили давления в фокусе NIFU-решетки, соответствующие начальным пиковым интенсивностям на ее элементах (а) $I_0 = 1.2 \text{ Вт/см}^2$, (б) $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$, (в) $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ при фокусировке в середину образца ткани печени на глубину 2.5 см.

Режим с начальной интенсивностью $I_0 = 1.2 \text{ Вт/см}^2$ соответствует квазилинейному распространению, определяемому по критерию перехода не более 10% энергии волны в фокусе в высшие гармоники в фокусе излучателя [34]. В этом случае в профиле волны уже проявляется асимметричность, уровень пикового положительного давления становится выше, чем пикового отрицательного, однако нелинейные эффекты еще не являются существенными для теплового воздействия (рис. 2а). По мере увеличения пиковой интенсивности на элементах решетки фокальный профиль

волны искажается с последующим формированием ударного фронта (разрыва), причем разрыв начинает формироваться в верхней части профиля, а затем нижняя граница разрыва постепенно смещается “вниз” и уходит в область отрицательного давления [35]. При начальной пиковой интенсивности $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$ нижняя граница разрыва находится вблизи нулевого уровня давления (рис. 2б), что является отличительной особенностью так называемого развитого разрыва [36]. Случай формирования развитого разрыва интересен тем, что для него отношение амплитуды разрыва A_{sh} (скачка давления на ударном фронте) к начальной амплитуде давления волны на излучателе p_0 достигает своего максимума, т.е. фокусировка является наиболее эффективной [36]. В этом случае значение амплитуды разрыва и пикового положительного давления совпадают. При дальнейшем увеличении интенсивности на элементах решетки рост отношения A_{sh}/p_0 замедляется и можно говорить о наступлении режима насыщения ($I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$, рис. 2в) [37].

Для начальных пиковых интенсивностей $I_0 = 8$ и $I_0 = 15$ Вт/см² амплитуды разрыва составили $A_{sh} = 90$ и $A_{sh} = 120$ МПа, соответственно. Теоретическая оценка времени вскипания ткани $t_{boil} = (6\rho_0^2 c_0^4 C_V \Delta T) / (\beta f_0 A_{sh}^3)$ при используемых в расчете параметрах ткани и достигаемых амплитудах ударного фронта составляет $t_{boil} = 2.9$ мс для $I_0 = 8$ Вт/см² и 1.2 мс для $I_0 = 15$ Вт/см². Таким образом, в рассматриваемых в данной работе ударно-волновых режимах облучения вскипание ткани и сопутствующее формирование теплового разрушения следует ожидать уже в течение времени нагрева t_{heat} единичного фокуса.

Распределения плотности мощности тепловых источников Q (рис. 2, средний столбец) существенно отличаются в случае квазилинейного нагрева (рис. 2а) и ударно-волновых режимов (рис. 2б, 2в). Максимальное значение Q в случае развитого разрыва в 200 раз превышает соответствующее значение в квазилинейном случае, а в режиме насыщения аналогичное отношение увеличивается до 414 раз.

Во всех трех случаях рефракция ультразвукового пучка на границе вода–ткань приводит к смещению максимума поля из геометрического фокуса $F = 120$ мм в сторону к излучателю на 2 мм. Поперечные и аксиальные размеры теплового пятна, рассчитанные по уровню e^{-1} от пикового значения, составляют $1.2 \times 1.2 \times 7$ мм при квазилинейном нагреве (рис. 2а, средний столбец) и значительно превышают соответствующие размеры в ударно-волновых режимах (рис. 2б, 2в, средний столбец). В случае формирования развитого разрыва $I_0 = 8$ Вт/см² поглощение акустической энергии тканью локализовано в очень малом объеме (всего $0.3 \times 0.3 \times 2.7$ мм по уровню e^{-1} от пикового значения). Данная локализация объясняется присутствием ударных фронтов в профиле волны, которые приводят к острой фокусировке акустического поля и эффективному поглощению акустической энергии в фокальной области малых размеров. Однако при дальнейшем увеличении интенсивности на элементах решетки ударный фронт формируется в более широком объеме вокруг фокуса, что приводит к увеличению области тепловых источников (рис. 2в). Характерные размеры теплового пятна для режима насыщения $I_0 = 15$ Вт/см² составляют $0.4 \times 0.4 \times 3.6$ мм. Таким образом, наблюдается немонотонность изменения размеров области повышенного поглощения энергии волны. Важно отметить, что в отличие от приложений гистотрипсии с кипением [31, 36, 38], где основную роль играет высокая амплитуда ударного фронта, для получения тепловых HIFU-разрушений в ударно-волновых режимах существенным является также объем во-

круг фокуса, в котором произошло формирование разрывов.

2. Температурное поле единичного воздействия

Численный расчет уравнения теплопроводности (3) с использованием решения (4) показал, что для облучения единичного фокуса в квазилинейном режиме нагрев образца от начальной температуры $T_0 = 20^\circ\text{C}$ составляет порядка 4°C в текущем единичном фокусе к моменту начала облучения следующего (20 мс), причем достижения порога тепловой дозы не происходит ни в одной точке (рис. 2а, правый столбец). В ударно-волновых режимах остаточный нагрев к моменту времени 20 мс составляет 93 и 126°C в случае $I_0 = 8$ и $I_0 = 15$ Вт/см² (рис. 2б, 2в, правый столбец), соответственно, а размеры температурных пятен повторяют соответствующие размеры тепловых источников. При этом за время электронного перемещения фокуса решетки происходит формирование единичных тепловых разрушений с размерами $0.25 \times 0.25 \times 2.3$ и $0.4 \times 0.4 \times 3.5$ мм для $I_0 = 8$ и $I_0 = 15$ Вт/см², соответственно (рис. 2б, 2в, правый столбец).

Таким образом, более острая фокусировка ударных фронтов, сопровождающаяся эффективным поглощением акустической энергии, позволяет получить быстрое единичное предсказуемое локализованное тепловое разрушение небольшого размера с незначительными эффектами тепловой диффузии.

3. Получение объемного разрушения в квазилинейном режиме облучения

Результаты облучения объема ткани в квазилинейном режиме с использованием традиционной клинической траектории из двух окружностей с радиусами 2 и 4 мм представлены на рис. 3 в виде пространственных температурных распределений в момент окончания нагрева для трех указанных выше протоколов облучения.

В случае облучения по протоколу 1, используемому в клинической практике, для достижения порогового значения тепловой дозы потребовалось сначала совершить 41 обход по внутренней окружности (2 мм), а затем 24 раза облучить внешнюю окружность (4 мм). За время облучения 14.24 с форма разрушения в аксиальном направлении несимметрично “вытягивалась” за счет эффектов тепловой диффузии: аксиальный размер аблированного объема после остывания составил 16.8 мм, что в 2.4 раза превышает аксиальный размер единичного теплового пятна (7 мм), а скорость тепловой абляции составила 2.2 см³/мин, что соответствует известным численным и экспериментальным данным [12, 39].

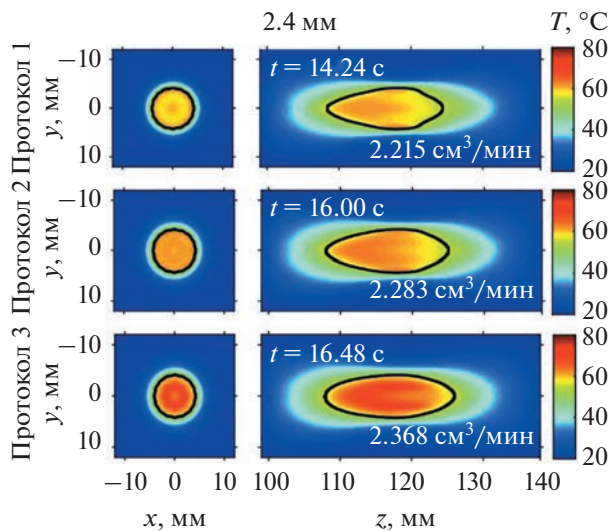


Рис. 3. Пространственные распределения температуры при облучении по траектории, состоящей из 2 окружностей с радиусами 2, 4 мм в момент окончания облучения ткани при начальной интенсивности $I_0 = 1.2$ Вт/см². Черным контуром обозначена область, внутри которой тепловая доза превысила свое пороговое значение после остывания образца. Верхний ряд соответствует облучению по “клиническому” протоколу, средний ряд – по протоколу с “отключением внутренних кругов”, а нижний ряд описывает протокол с “контролем тепловой дозы на внешнем круге”. На каждом пространственном распределении температуры показаны время окончания нагрева и достигнутая скорость объемной тепловой абляции.

В рассматриваемых двух других протоколах облучение по траектории начинается одинаково: две окружности облучаются по очереди 30 раз до момента достижения порогового значения тепловой дозы на внутренней окружности. Затем в протоколе 2 исключалось перемещение фокуса по внутренней окружности, а внешняя окружность облучалась еще 5 раз до достижения на ней порога тепловой дозы. В протоколе 3 контроль тепловой дозы производился только на внешней окружности, поэтому облучение продолжалось по всей

траектории, в результате чего суммарно было совершено еще 4 обхода по внешней окружности и 5 по внутренней. В данном случае дополнительное воздействие на центральную область после формирования в ней теплового некроза приводит к перегреву центральной области разрушения и к повышенной средней температуре в области разрушения по сравнению с клиническим протоколом (63 против 59°C). Следствием этого является достижение большего объема разрушения с более симметричной формой и более высокой скоростью тепловой абляции по сравнению с облучением по другим протоколам (табл. 1, столбец “траектория 2, 4 мм”).

Предположение о выгоде перегрева центра облучаемой области для повышения скорости тепловой абляции ткани обсуждалось ранее в работах [6, 11]. Качественно данное предположение можно объяснить тем, что большую часть времени нагрева (около 10 с) происходит постепенное прогревание заданного объема до формирования теплового разрушения, т.е. на этом отрезке времени “мгновенная скорость” тепловой абляции равна нулю. Затем, по мере роста температуры до 56–58°C происходит тепловая абляция заданного объема за секунды. При этом увеличение времени воздействия на уже прогретую или даже разрушенную область оказывается эффективным с точки зрения скорости абляции, поскольку за счет диффузии тепла происходит абляция соседней предварительно нагретой области. С учетом геометрии задачи, наибольшему влиянию процесса диффузии тепла при воздействии на различные точки траектории подвержена центральная область траектории, поэтому ее перегрев в совокупности с более длительным временем облучения заданного объема увеличивает скорость абляции.

Уменьшение пространственного шага между единичными фокусами в два раза с сохранением максимального поперечного размера траектории привело к более равномерному нагреву облучаемой области для каждого из трех протоколов об-

Таблица 1. Параметры облучения образца ткани говяжьей печени в квазилинейном режиме с начальной пиковой интенсивностью на элементах решетки $I_0 = 1.2$ Вт/см² по круговым траекториям для 3 протоколов. N_i – количество совершенных обходов по окружности с радиусом i мм. Скорость тепловой абляции рассчитывалась как отношение полученного объема разрушения ко времени воздействия. V – конечный объем полученного разрушения

$I_0 = 1.2$ Вт/см ²	Траектория 2, 4 мм; шаг 2 мм				Траектория 1, 2, 3, 4 мм; шаг 1 мм					
	N_2	N_4	скорость, см ³ /мин	V , мм ³	N_1	N_2	N_3	N_4	скорость, см ³ /мин	V , мм ³
Протокол 1	41	24	2.215	526	11	9	8	8	2.270	514
Протокол 2	30	35	2.283	610	7	7	9	13	2.284	566
Протокол 3	35	34	2.368	651	11	11	11	11	2.787	817

лучения (рис. 4). При облучении по протоколу 3 наблюдались наиболее заметные отличия по пиковой температуре и форме: пиковая температура возросла с 68 до 82°C (средняя по области с 63 до 70°C), тепловое разрушение приняло более симметричную эллипсоидальную форму, увеличились объем разрушения (817 против 651 мм³) и скорость тепловой абляции (2.8 против 2.4 см³/мин).

Анализ количества совершенных обходов N_i по каждой из окружностей траекторий (табл. 1) показал, что для клинического протокола 1 характерно уменьшение N_i по мере увеличения размера окружности, что объясняется эффектами тепловой диффузии. Обратная тенденция наблюдается для протокола 2, а для протокола 3 количество совершенных обходов N_i одинаково для всех окружностей.

С точки зрения скорости объемной тепловой абляции и величины конечного объема полученного теплового разрушения наиболее выигрышным для квазилинейного случая оказался протокол 3 с использованием второй траектории облучения с уменьшенным пространственным шагом (табл. 1, “траектория 1, 2, 3, 4 мм”). По сравнению с клиническим случаем (протокол 1, “траектория 2, 4 мм”) выигрыш в скорости составил 26%, а объем полученного разрушения увеличился на 55%.

Стоит также отметить, что аналог протокола 3, заключающийся в последовательном облучении всех точек траектории и многократном повторении таких полных обходов, используется в клинической системе HIFU Sonalleve в задачах гипертермии, где целью является равномерное поддержание температуры в диапазоне 40–45°C внутри заданного объема в течение длительного времени (порядка часа) [13].

Таким образом, результаты численного эксперимента показали, что 1) при облучении ткани в квазилинейном режиме диффузия тепла играет существенную роль в формировании конечной формы объемного теплового разрушения вдоль оси решетки; 2) уменьшение пространственного шага траектории позволяет получить более равномерный нагрев; 3) для квазилинейного режима облучения наиболее выигрышным с точки зрения скорости тепловой абляции и получения симметричной формы разрушения является протокол, в котором облучение всех точек траектории происходит до момента достижения пороговой тепловой дозы на внешнем круге.

Однако использование квазилинейного режима вне зависимости от протокола облучения неизбежно приводит к “вытягиванию” формы разрушения в 2–3 раза вдоль оси ультразвукового пучка по сравнению с размером единичных тепловых источников. Данная особенность делает невозможным создание предсказуемых локализованных в аксиальном направлении объемных

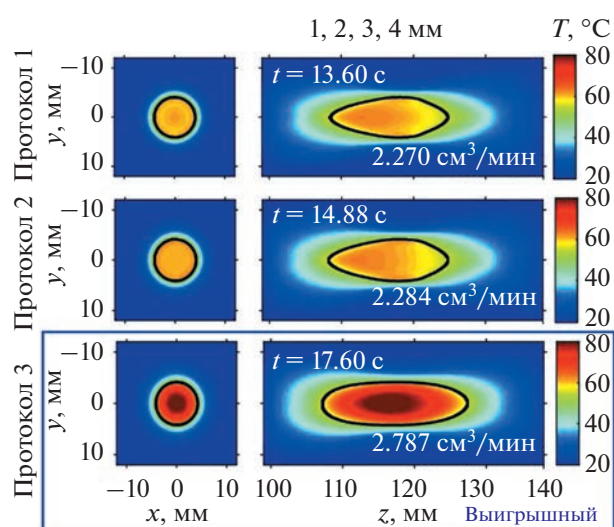


Рис. 4. Пространственные распределения температуры при облучении по траектории, состоящей из 4 окружностей с радиусами 1, 2, 3, 4 мм в момент окончания облучения ткани при начальной интенсивности $I_0 = 1.2$ Вт/см². Описание рисунка аналогично подписи к рис. 3.

тепловых разрушений и может приводить к повреждению близлежащих критических структур.

4. Получение объемного разрушения в ударно-волновых режимах облучения

Для подавления удлинения формы объемного разрушения и сопутствующего получения тонких, хорошо локализованных разрушений в данной работе были рассмотрены ударно-волновые импульсно-периодические режимы облучения. Поскольку, в отличие от традиционных квазилинейных режимов HIFU, использование ударно-волновых режимов позволяет получить одиночное разрушение малого размера в результате однократного воздействия (рис. 2б, 2в), то для подавления эффектов тепловой диффузии рассмотрение траектории с уменьшенным пространственным шагом является априори наиболее выигрышным. Результаты моделирования облучения ткани для двух ударно-волновых режимов с начальными пиковыми интенсивностями 8 и 15 Вт/см² по траектории с уменьшенным шагом показаны на рис. 5 для трех рассмотренных ранее протоколов.

В случае развитого разрыва ($I_0 = 8$ Вт/см²) наиболее выигрышным для квазилинейного случая протокол 3 оказался наименее оптимальным (рис. 5, нижний ряд, слева) с точки зрения локализации теплового разрушения: его форма вытянута в аксиальной плоскости в 3.8 раза по сравнению с соответствующим размером единичного разрушения (8.8 против 2.3 мм). Наряду с этим дополнительный перегрев центральной области

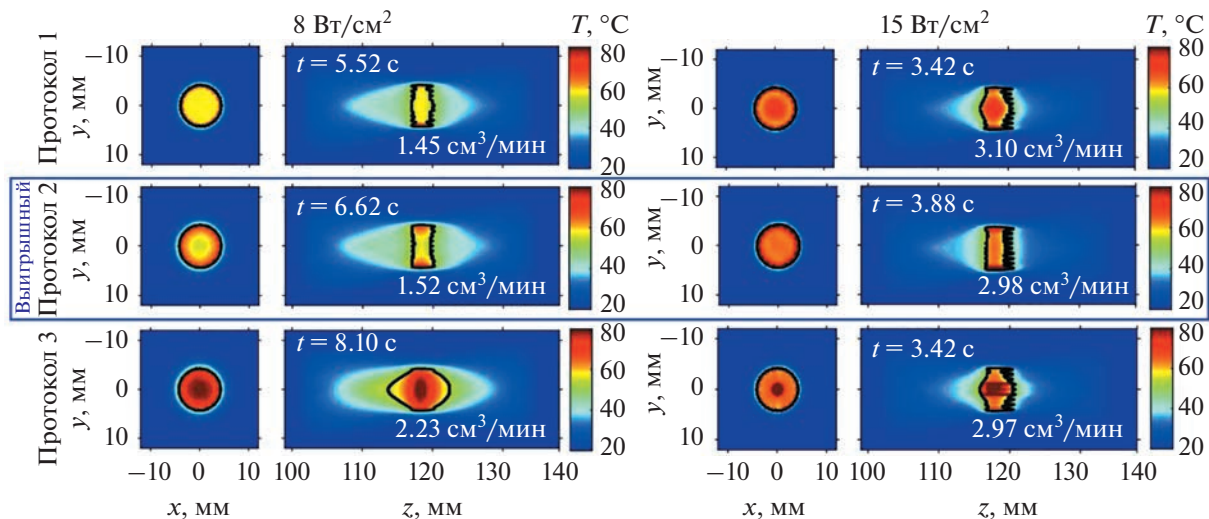


Рис. 5. Пространственные распределения температуры при ударно-волновом облучении с начальной пиковой интенсивностью на элементах решетки 8 Вт/см² (слева) и 15 Вт/см² (справа) по траектории, состоящей из 4 окружностей с радиусами 1, 2, 3, 4 мм. Описание рисунка аналогично подписи к рис. 3.

по-прежнему приводит к достижению наибольшей скорости тепловой абляции (табл. 2, столбец “8”), однако не удовлетворяет цели подавления эффектов тепловой диффузии. В двух других протоколах (протоколы 1, 2) облучение внутренней окружности происходит меньшее количество раз, в результате чего “вытягивания” формы не происходит (рис. 5, верхний и средний ряды). Влияние эффектов тепловой диффузии значительно подавляется: аксиальный размер объемных разрушений (3.2 мм) всего в 1.4 раза превышает соответствующий аксиальный размер единичного разрушения (рис. 2б), а форма разрушений становится более локализованной и предсказуемой по сравнению с квазилинейным случаем. При этом скорость тепловой абляции при облучении по протоколу 2 оказалась выше, чем в случае протокола 1, а стенки разрушения ровнее.

В режиме насыщения с начальной пиковой интенсивностью 15 Вт/см² поглощение энергии ультразвукового пучка на образовавшихся разрывах происходит в области, превышающей по своим размерам тепловые источники, соответствующие случаю $I_0 = 8$ Вт/см², поэтому для получения объемного теплового разрушения требуется меньшее время облучения и меньшее количество обходов по окружностям траектории (табл. 2). Стоит также обратить внимание на то, что в зависимости от протокола либо внутренняя, либо внешняя окружность суммарно облучаются три раза, а остальные по два (табл. 2, столбец “15”). Следствием этого являются похожесть формы разрушения, полученной в протоколах 1, 3 с трехкратным облучением внутренней окружности, а также качественное отличие разрушения в случае протокола 2, оказавшегося наиболее выигрышным для ударно-волнового воздействия (рис. 5,

Таблица 2. Параметры облучения образца говяжьей печени в ударно-волновых импульсно-периодических режимах с начальными пиковыми интенсивностями $I_0 = 8$ и $I_0 = 15$ Вт/см² для 3 протоколов облучения. Фокус излучателя перемещался по круговой траектории, состоящей из 4 окружностей с радиусами 1, 2, 3 и 4 мм. N_i – количество совершенных обходов по окружности с радиусом i мм. Скорость тепловой абляции рассчитывалась как отношение полученного разрушения на время воздействия. V – конечный объем полученного разрушения

I_0 , Вт/см ²	8						15					
	N_1	N_2	N_3	N_4	скорость, см ³ /мин	V , мм ³	N_1	N_2	N_3	N_4	скорость, см ³ /мин	V , мм ³
Протокол 1	3	3	4	3	1.45	133	3	2	2	2	3.10	179
Протокол 2	3	3	4	5	1.52	167	2	2	2	3	2.98	192
Протокол 3	5	5	5	5	2.23	302	3	2	2	2	2.97	169

справа). Протокол 2 позволил подавить “вытягивание” формы объемного разрушения и уменьшить проявление тепловой диффузии. Так, результаты расчетов показали, что аксиальный размер объемного разрушения (3.6 мм) повторяет соответствующий размер (3.5 мм) единичного разрушения. Отключение внутренних окружностей в протоколе 2 в течение облучения позволило получить более равномерное температурное распределение без перегрева центральной области, который наблюдался в протоколах 1, 3.

Сравнение двух ударно-волновых импульсно-периодических режимов облучения с начальными пиковыми интенсивностями 8 и 15 Вт/см² показало, что при увеличении начальной пиковой интенсивности на элементах решетки скорость тепловой абляции увеличивается, а проявление эффектов диффузии тепла от нагреваемой области в окружающие слои ткани в аксиальном направлении уменьшается. Для обоих режимов облучения наиболее выигрышным является протокол 2, позволяющий получить предсказуемые по форме объемные тепловые разрушения с резкими краями и прямыми передними стенками. В этом случае объемы полученных разрушений, времена воздействия и скорости тепловой абляции составили, соответственно, 167 мм³, 6.62 с и 1.52 см³/мин для $I_0 = 8$ Вт/см² и 192 мм³, 3.88 с и 2.98 см³/мин для $I_0 = 15$ Вт/см². Стоит отметить, что в рассматриваемом режиме насыщения (15 Вт/см²) скорость тепловой абляции была в 2 раза выше соответствующей скорости в режиме развитого разрыва (8 Вт/см²) и в 1.4 раза выше, чем в клиническом квазилинейном режиме (1.2 Вт/см²), поэтому наиболее выигрышным является облучение в режиме насыщения.

Таким образом, было показано, что использование импульсно-периодических ударно-волновых режимов облучения с отключением внутренних окружностей траектории по мере достижения на них порогового значения тепловой дозы позволяет подавить эффекты тепловой диффузии вдоль оси ультразвукового пучка и получить хорошо локализованные тепловые разрушения заданной формы с сопоставимыми клиническому случаю скоростями тепловой абляции. Для клинической системы Sonalleve V1 реализация такого облучения представляется наиболее выигрышной при использовании предельных пиковых мощностей системы.

ВЫВОДЫ

На основании полученных результатов могут быть сделаны следующие выводы:

1) использование квазилинейного режима (105 Вт), характерного для клинической практики *in situ* рассмотренной в данной работе HIFU-системы,

вне зависимости от протокола облучения приводит к удлинению теплового разрушения вдоль оси пучка в 2.5 раза по сравнению с аксиальными размерами тепловых источников и с поперечным размером траектории; максимальная скорость тепловой абляции и наибольший объем теплового разрушения достигаются при облучении по траектории с уменьшенным шагом (1 мм) и контролем тепловой дозы только на внешней окружности;

2) в ударно-волновых импульсно-периодических режимах (пиковые мощности 700 и 1300 Вт) за счет быстрого нагревания подавляется “вытягивание” объемного теплового разрушения вдоль оси пучка; скорость тепловой абляции при облучении по траектории с уменьшенным шагом (1 мм) увеличивается в 1.4 раза (1300 Вт) по сравнению с клиническим квазилинейным режимом, а тепловую дозу предпочтительно контролировать на каждой окружности траектории, отключая внутренние окружности по мере достижения на них порогового значения дозы;

3) при выборе ударно-волнового режима облучения важно учитывать, в какой области вокруг фокуса происходит формирование разрывов, поскольку для подавления эффектов тепловой диффузии существенную роль играет размер единичного разрушения. В клинической системе HIFU Sonalleve V1 наибольшее ускорение тепловой абляции и получение наиболее предсказуемых локализованных тепловых разрушений с резкими краями достигается в максимально достижимом по пиковой мощности ударно-волновом режиме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показана перспективность использования ударно-волновых режимов для быстрого получения предсказуемых и локализованных объемных тепловых разрушений биологической ткани с подавленным эффектом тепловой диффузии вдоль оси излучателя по сравнению с квазилинейным случаем. В режимах, близких к клиническим, для получения симметричного разрушения объема порядка 1 см³ с наибольшей скоростью абляции пороговое значение тепловой дозы наиболее выигрышно контролировать на внешней окружности траектории облучения.

Для быстрого получения хорошо локализованного малого объема разрушения (0.2 см³) в форме слоя толщиной около 4 мм рекомендуется облучать ткань в ударно-волновом режиме по траектории с уменьшенным шагом и отключением внутренних окружностей в процессе контроля тепловой дозы. Такой подход позволяет получать предсказуемые формы теплового разрушения с резкими краями. Однако, несмотря на эффективное подавление проявления эффектов тепловой

диффузии в аксиальном направлении, формирование объемного разрушения из слияния единичных фокусов в поперечном направлении все еще происходит за счет диффузии тепла. Данный аспект будет учтен при проведении дальнейших исследований, в которых планируется исследовать облучение по равномерно заполненной фокусами траектории различной геометрии с однократным ударно-волновым воздействием на каждый фокус. Кроме того, для создания объемных тепловых разрушений, сопоставимых по размеру с клиническими (несколько см³), представляется перспективной разработка ударно-волновых протоколов послойного облучения ткани.

В качестве практических рекомендаций из результатов данной работы следует, что облучение биологических тканей в импульсно-периодическом ударно-волновом режиме с использованием максимально достижимой пиковой мощности HIFU-источника имеет несомненные преимущества и может быть осуществимо в существующей клинической установке HIFU Sonalleve. Также данный результат может быть обобщен на другие клинические системы HIFU, подобные Sonalleve.

Авторы выражают благодарность Л.Р. Гаврилову за ценные замечания при обсуждении результатов работы.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №22-72-00047.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хилл К.Р., Бэмбер Дж. Ультразвук в медицине. Физические основы применения. Под ред. тер Хаар Г. Пер. с англ. М.: Физматлит, 2008.
2. Гаврилов Л.Р. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. М.: Фазис, 2013.
3. Бэйли М.Р., Хохлова В.А., Сапожников О.А., Каргл С.Г., Крам Л.А. Физические механизмы воздействия терапевтического ультразвука на биологическую ткань // Акуст. журн. 2003. Т. 49. № 4. С. 437–464.
4. Dubinsky T.J., Cuevas C., Dighe M.K., Kolokythas O., Hwang J.H. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications // AJR. Am. J. Roentgenol. 2008. V. 19. P. 191–199.
5. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Wang W., Gui Y., Zhang M., Zheng G., Zhou Y., Xu G., Li M., Zhang C., Ye H., Feng R. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: An overview // Ultrason. Sonochem. 2004. V. 11. P. 149–154.
6. Köhler M.O., Mougenot C., Quesson B., Enholm J., Le Bail B., Laurent C., Moonen C.T.W., Ehnholm G.J. Volumetric HIFU ablation under 3D guidance of rapid MRI thermometry // Med. Phys. 2009. V. 36. № 8. P. 3521–3535.
7. Salomir R., Palussière J., Vimeux F.C., de Zwart J.A., Quesson B., Gauchet M., Lelong P., Pergrale J., Grenier N., Moonen C.T.W. Local hyperthermia with MR-guided focused ultrasound: Spiral trajectory of the focal point optimized for temperature uniformity in the target region // J. Magn. Reson. Imaging. 2000. V. 12. P. 571–583.
8. Mougenot C., Salomir R., Palussière J., Grenier N., Moonen C.T.W. Automatic spatial and temporal temperature control for MR-guided focused ultrasound using fast 3D MR thermometry and multispiral trajectory of the focal point // Magn. Reson. Med. 2004. V. 52. P. 1005–1015.
9. Khokhlova V.A., Maxwell A.D., Khokhlova T., Kreider W., Bailey M., Partanen A., Farr N., Sapozhnikov O.A. Generation of volumetric boiling histotripsy lesions in tissue using a multi-element array of a clinical HIFU system // Abstract Book of 14th Int. Symp. for Therapeutic Ultrasound. Las Vegas, Nevada, USA. 2014.
10. Ramaekers P., De Greef M., Van Breugel J.M.M., Moonen C.T.W., Ries M. Increasing the HIFU ablation rate through an MRI-guided sonication strategy using shock waves: Feasibility in the in vivo porcine liver // Phys. Med. Biol. 2016. V. 61. P. 1057–1077.
11. Enholm J.K., Köhler M.O., Quesson B., Mougenot C., Moonen C.T., Sokka S.D. Improved volumetric MR-HIFU ablation by robust binary feedback control // IEEE Trans. Biomed. Eng. 2010. V. 57. № 1. P. 103–113.
12. Kim Y.S., Keserci B., Partanen A., Rhim H., Lim H.K., Park M.J., Köhler M.O. Volumetric MR-HIFU ablation of uterine fibroids: role of treatment cell size in the improvement of energy efficiency // Eur. J. Radiol. 2012. V. 81. № 11. P. 3652–3659.
13. Tillander M., Hokland S., Koskela J., Dam H., Andersen N.P., Pedersen M., Tanderup K., Ylihautala M., Köhler M. High intensity focused ultrasound induced in vivo large volume hyperthermia under 3D MRI temperature control // Med. Phys. 2016. V. 43. № 3. P. 1539–1549.
14. Venkatesan A.M., Partanen A., Pulanic T.K., Dreher M.R., Fischer J., Zurawin R.K., Muthupillai R., Sokka S., Nieminen H.J., Sinaii N., Merino M., Wood B.J., Stratton P. Magnetic resonance imaging-guided volumetric ablation of symptomatic leiomyomata: correlation of imaging with histology // J. Vasc. Interv. Radiol. 2012. V. 23. № 6. P. 786–794.
15. Giles S.L., Imseeh G., Rivens I., Ter Haar G.R., Taylor A., deSouza N.M. Magnetic resonance guided high intensity focused ultrasound (MrgHIFU) for treating recurrent gynaecological tumours: effect of pre-focal tissue characteristics on target heating // J. Interv. Radiol. 2020. V. 3. № 1:1. P. 1–10.
16. Sapozhnikov O.A., Khokhlova T.D., Kreider W., Partanen A., Wang Y.-N., Karzova M.M., Khokhlova V.A. The use of shockwave exposures for enhancing volumetric thermal ablation of ex vivo bovine liver on a clinical MRI-guided HIFU system // Abstract book. 19th Int. Society for Therapeutic Ultrasound (ISTU) and the European Focused Ultrasound Charitable Society (EUFUS).
17. Mougenot C., Köhler M.O., Enholm J., Quesson B., Moonen C. Quantification of near-field heating during volumetric MR-HIFU ablation // Med. Phys. 2011. V.38. P. 272–282.
18. Quesson B., Merle M., Köhler M.O., Mougenot C., Roujol S., de Senneville B.D., Moonen C.T. A method for

- MRI guidance of intercostal high intensity focused ultrasound ablation in the liver // *Med. Phys.* 2010. V. 37. № 6. P. 2533–2540.
19. Aubry J.-F., Pernot M., Marquet F., Tanter M., Fink M. Transcostal high-intensity-focused ultrasound: ex vivo adaptive focusing feasibility study // *Phys. Med. Biol.* 2008. V. 53. № 11. P. 2937–2951.
 20. Филоненко Е.А., Хохлова В.А. Эффекты акустической нелинейности при терапевтическом воздействии мощного фокусированного ультразвука на биологическую ткань // *Акуст. журн.* 2001. Т. 47. №4. С. 541–549.
 21. Khokhlova V.A., Bailey M.R., Reed J.A., Cunitz B.W., Kaczkowski P.J., Crum L.A. Effects of nonlinear propagation, cavitation, and boiling in lesion formation by high intensity focused ultrasound in a gel phantom // *J. Acoust. Soc. Am.* 2006. V. 119. № 3. P. 1834–1848.
 22. Yuldashev P., Shmeleva S., Ilyin S., Sapozhnikov O., Gavrilov L., Khokhlova V. The role of acoustic nonlinearity in tissue heating behind the rib cage using high intensity focused ultrasound phased array // *Phys. Med. Biol.* 2013. V. 58. № 8. P. 2537–2559.
 23. Khokhlova V.A. Use of shock-wave exposures for accelerating thermal ablation of targeted tissue volumes // *Focused Ultrasound Foundation Final Report.* June 5. 2019.
 24. Андрияхина Ю.С., Карзова М.М., Юлдашев П.В., Хохлова В.А. Ускорение тепловой абляции объемов биологической ткани с использованием фокусированных ультразвуковых пучков с ударными фронтами // *Акуст. журн.* 2019. Т. 65. № 2. С. 1–12.
 25. Kreider W., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A., Farr N., Partanen A., Bailey M.R., Khokhlova V.A. Characterization of a multi-element clinical HIFU system using acoustic holography and nonlinear modeling // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 2013. V. 60. № 8. P. 1683–1698.
 26. Duck F.A. *Physical Properties of Tissue.* London: Academic Press, 1990.
 27. <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/acoustic-properties/>
 28. Юлдашев П.В., Хохлова В.А. Моделирование трехмерных нелинейных полей ультразвуковых терапевтических решеток // *Акуст. журн.* 2011. Т. 57. № 3. С. 337–347.
 29. Karzova M.M., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A., Khokhlova V.A., Cunitz B.W., Kreider W., Bailey M.R. Shock formation and nonlinear saturation effects in the ultrasound field of a diagnostic curvilinear probe // *J. Acoust. Soc. Am.* 2017. V. 141. № 4. P. 2327–2337.
 30. Maxwell A.D., Yuldashev P.V., Kreider W., Khokhlova T.D., Schade G.R., Hall T.L., Sapozhnikov O.A., Bailey M.R., Khokhlova V.A. A prototype therapy system for transcuteaneous application of boiling histotripsy // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control.* 2017. V. 64. № 10. P. 1542–1557.
 31. Пестова П.А., Карзова М.М., Юлдашев П.В., Крайдер У., Хохлова В.А. Влияние траектории перемещения фокуса на равномерность температурного поля при импульсном воздействии мощного ультразвукового пучка на биологическую ткань // *Акуст. журн.* 2021. Т. 67. № 3. С. 250–259.
 32. Sapareto S.A., Dewey W.C. Thermal dose determination in cancer therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1984. V. 10. № 6. P. 787–800.
 33. Fan X., Hynynen K. Ultrasound surgery using multiple sonications – treatment time considerations // *Ultrasound Med. Biol.* 1996. V. 22. № 4. P. 471–482.
 34. Ultrasonics-Field Characterization-In Situ Exposure Estimation in Finite-Amplitude Ultrasonic Beams, document IEC/TS 61949. 2007.
 35. Yuldashev P.V., Karzova M.M., Kreider W., Rosnitskiy P.B., Sapozhnikov O.A., Khokhlova V.A. HIFU beam: a simulator for predicting axially symmetric nonlinear acoustic fields generated by focused transducers in a layered medium // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Contr.* 2021. V. 68. № 9. P. 2837–2852.
 36. Rosnitskiy P.B., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A., Maxwell A.D., Kreider W., Bailey M.R., Khokhlova V.A. Design of HIFU transducers for generating specified nonlinear ultrasound fields // *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Contr.* 2017. V. 64. № 2. P. 374–390.
 37. Карзова М.М., Аверьянов М.В., Сапожников О.А., Хохлова В.А. Механизмы насыщения в нелинейных фокусированных импульсных и периодических акустических пучках // *Акуст. журн.* 2012. Т. 58. № 1. С. 93–102.
 38. Khokhlova V.A., Fowlkes J.B., Roberts W.W., Schade G.R., Xu Z., Khokhlova T.D., Hall T.L., Maxwell A.D., Wang Y.N., Cain C.C. Histotripsy methods in mechanical desintegration of tissue: towards clinical applications // *Int. J. Hyperthermia.* 2015. V. 31. № 2. P. 145–162.
 39. Karzova M.M., Kreider W., Partanen A., Sapozhnikov O.A., Khokhlova T.D., Yuldashev P.V., Khokhlova V.A. Mapping clinical HIFU thermal tissue ablation using simulation and MR-imaging // *Abstract book of the 19th Int. Symp. of ISTU / 5th European Symp. of EUFUS.* Barcelona, Spain, 2019. P. 235.