

## ТЕПЛОВАЯ АБЛЯЦИЯ БИОТКАНИ ПРИ ОДНОКРАТНОМ УДАРНО-ВОЛНОВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ДИСКРЕТНЫЕ ФОКУСЫ ВНУТРИ ЗАДАВАЕМОГО ОБЪЕМА

© 2024 г. П. А. Пестова<sup>а, \*</sup>, П. В. Юлдашев<sup>а</sup>, В. А. Хохлова<sup>а</sup>, М. М. Карзова<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет,  
Ленинские горы, ГСП-1, Москва, 119991 Россия

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

Поступила в редакцию 07.12.2023 г.

После доработки 07.12.2023 г.

Принята к публикации 24.04.2024 г.

Разработаны новые протоколы ударно-волнового облучения объемов биоткани с использованием траекторий, равномерно заполненных дискретными фокусами внутри заданной формы, при этом импульсное миллисекундное воздействие на каждый фокус производилось однократно и сразу формировало одиночное разрушение. При разработке наиболее выигрышных протоколов облучения анализировалось влияние начальной пиковой мощности при постоянстве её средней по времени величины, межфокусного расстояния и геометрии внешнего контура траектории на форму, объем и скорость получения теплового разрушения. Показано, что для произвольной геометрии внешнего контура однолопастной траектории наиболее выигрышным является режим насыщения амплитуды ударного фронта в фокусе решетки с использованием траектории с межфокусным шагом, в 1.5 раза превышающим поперечный размер одиночного разрушения. Для получения объемов теплового разрушения порядка кубических сантиметров предложены протоколы с послойным облучением ткани, которые позволяют до 2.5 раз ускорить процесс тепловой абляции по сравнению с протоколами, используемыми в клинической практике. Преимуществом предложенных протоколов с использованием ударно-волнового режима воздействия является возможность получения локализованных и предсказуемых по форме тепловых разрушений без сопутствующего МРТ-мониторинга.

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

DOI: 10.31857/S0320791924030043 EDN: ZMRFKU

### ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день технология неинвазивной хирургии HIFU (аббр. от англ. High Intensity Focused Ultrasound) используется в клиниках различных стран для целого ряда медицинских приложений, среди которых разрушение опухолевых тканей (фибромиомы матки, опухоли предстательной и щитовидной желез), лечение эссенциального тремора, паллиативная помощь пациентам с метастазами в костной ткани и подтяжка подкожных структур в эстетической медицине [1–7]. Доклинические исследования показывают возможность применения HIFU для решения таких медицинских задач, как остановка внутренних кровотечений, адресная доставка лекарств и прочие [1, 3, 8, 9]. Идея технологии HIFU состоит в фокусировке ультразвуковых волн в предполагаемую область

разрушения, в которой за счет поглощения акустической энергии происходит нагрев ткани с последующим тепловым некрозом [1, 2, 9].

На данный момент, несмотря на достигнутые успехи в развитии HIFU-технологии, ее широкое использование имеет ограничения, преимущественно связанные с эффектами диффузии тепла вокруг области планируемого разрушения, перегревом кожи и костей в ближнем поле HIFU-излучателя и необходимостью визуализации процесса разрушения с помощью дорогостоящего МРТ-оборудования [10, 11]. Существенное проявление эффекта тепловой диффузии вокруг области воздействия может приводить к нежелательному перегреву и повреждению интактных областей вблизи целевой зоны, что затрудняет получение локализованных разрушений и облучение вблизи критических структур (сосуды, нервы, кишечник,

кожа), а также приводит к проблематичности облучения органов с высокой перфузией (печень, почка). Кроме того, в клинических режимах достигаются невысокие скорости тепловой абляции (около  $2 \text{ см}^3/\text{мин}$ ) [12].

Данная работа направлена на развитие недавно предложенного подхода в технологии теплового HIFU, в котором вместо традиционных для клинической практики квазилинейных режимов в протоколах облучения используются нелинейные ударно-волновые импульсно-периодические режимы [13–15]. Главное преимущество использования таких режимов облучения состоит в сверхбыстром нагреве биологической ткани в фокусе за счет поглощения энергии ультразвукового пучка на ударных фронтах [14–16]. Так, при амплитуде ударного фронта 80–100 МПа нагрев ткани до температуры кипения и, как следствие, формирование одиночного разрушения происходит в течение миллисекунд, что на несколько порядков быстрее, чем при нагревании гармонической волной той же интенсивности [16, 17]. В то же время область эффективного поглощения энергии при ударно-волновом воздействии имеет малые размеры — порядка нескольких миллиметров в направлении распространения ультразвукового пучка и доли миллиметра в поперечном направлении [16, 18].

Для создания объемных разрушений в клинических системах HIFU производится последовательное перемещение единичного фокуса излучателя по задаваемой траектории [19–21]. В клинической системе MR-HIFU Sonalleve V1 3.0T (Profound Medical Corp., Канада) фокус терапевтической решетки за счет электронной фазировки перемещается дискретным образом по точкам, расположенным на концентрических окружностях с радиусами 2, 4, 6 и 8 мм [19, 22]. Облучение начинается с точек внутренней окружности, которая многократно облучается до момента достижения на ней порогового значения тепловой дозы, соответствующего полному некрозу ткани [19, 20]. Затем происходит многократное облучение точек следующей окружности и т.д. При этом порядок облучения единичных фокусов на каждой окружности выбирается так, чтобы последовательно облучаемые точки располагались максимально далеко друг от друга. Формирование однородного объемного теплового разрушения происходит посредством слияния множественных единичных разрушений за счет тепловой диффузии, в результате которой происходит удлинение формы разрушения в 2–3 раза в

аксиальном направлении по сравнению с поперечным размером полной траектории [12, 19].

В работе [23] для системы MR-HIFU Sonalleve V1 было проведено сравнение эффективности нагревания клинически значимого объема биологической ткани при квазилинейном непрерывном и ударно-волновом импульсно-периодическом режимах облучения с одинаковой средней по времени мощностью (105 Вт). При этом в качестве протокола облучения при ударно-волновом воздействии был выбран предельно достижимый в клинической системе высокоамплитудный режим с пиковой мощностью 1.3 кВт, соответствующий режиму насыщения амплитуды ударного фронта в фокусе решетки. Траектория облучения и контроль тепловой дозы соответствовали используемым в клинической практике в традиционном квазилинейном HIFU-протоколе, описанном выше. Было показано, что при использовании ударно-волнового режима облучения скорость тепловой абляции ткани увеличивается примерно вдвое по сравнению с квазилинейным, а получаемые тепловые разрушения по форме соответствуют облучаемой области за счет подавления диффузии тепла вдоль оси пучка. Однако была выявлена необходимость оптимизации траектории движения фокуса для обеспечения более равномерного нагрева ткани ударно-волновым пучком.

В недавней работе [24], ставшей развитием исследования [23], было предложено при использовании ударно-волнового режима в протоколе масштабировать клинические траектории в 2 раза, уменьшив межфокусные пространственные шаги, а также сменить способ контроля тепловой дозы при формировании объемного разрушения. Новый способ контроля заключался в последовательном облучении всех точек масштабированной клинической траектории и последующем отключении внутренних окружностей по мере достижения на них порогового значения тепловой дозы. При этом последовательность облучения дискретных фокусов на каждой окружности оставалась соответствующей клиническому протоколу. Наряду с этим, в работе [25] было показано, что в ударно-волновых импульсно-периодических режимах облучения, реализуемых в системе Sonalleve V2, температурное поле «помнит» последовательность шести последних облученных фокусов, в то время как тепловое пятно от предшествующих единичных воздействий успевает расплыться за счет тепловой диффузии. Влияние порядка облучения дискретных фокусов в ударно-волновом режиме

на окончательный объем и форму создаваемого разрушения, а также на скорость тепловой абляции и пространственные распределения температурного поля было исследовано в недавней работе [26] для трех различных последовательностей («спиралевидная», «клиническая», «змейка»).

Данная работа, являющаяся логическим продолжением серии предыдущих работ [23–26], посвящена разработке наиболее выигрышных траекторий для ударно-волнового импульсно-периодического теплового воздействия HIFU. Основываясь на факте формирования одиночных разрушений малого размера уже в результате однократного ударно-волнового воздействия, в настоящей работе предлагается использовать траектории, равномерно заполненные дискретными фокусами внутри заданной формы, и облучать каждый фокус один раз. Неоспоримым преимуществом таких протоколов является отсутствие необходимости контроля тепловой дозы в процессе создания теплового разрушения. Кроме того, наличие парогазовых полостей кипения, возникающих в фокальной области в ударно-волновых режимах, можно отчетливо наблюдать как области повышенной эхогенности при стандартном УЗИ-контроле с помощью диагностического датчика в В-режиме, что отменяет необходимость использования МРТ-контроля и существенно снижает стоимость HIFU-системы. Для получения клинически значимых объемов теплового разрушения порядка кубических сантиметров в настоящей работе предлагается производить послойное ударно-волновое облучение ткани по траекториям однократного воздействия.

Таким образом, целью работы являлась разработка траекторий однократного ударно-волнового воздействия для создания однородных хорошо локализованных тепловых объемных разрушений биоткани на примере клинической системы MR-HIFU Sonalleve V1. В работе определялись оптимальные расстояния между фокусами, достаточные для слияния одиночных разрушений и подавления эффектов тепловой диффузии вдоль оси пучка. Анализировалось влияние начальной пиковой мощности решетки и геометрии внешнего контура траектории (круг, квадрат) на выбор шага между дискретными фокусами, форму и объем полученного разрушения ткани, а также на скорость объемной тепловой абляции. Рассмотрение проводилось для однослойной и трехслойной конфигураций траектории, а облучение фокусов производилось из центра планируемого

слоя разрушения в очередности спиралевидного характера.

## ПОСТАНОВКА ЗАДАЧИ

С помощью методов численного моделирования был симулирован эксперимент по облучению образца ткани говяжьей печени *in situ* с помощью мощной фазированной терапевтической решетки клинической системы MR-HIFU Sonalleve V1. Сферическая поверхность решетки с апертурой 128 мм и фокусным расстоянием 120 мм состояла из рандомизировано расположенных 256 круглых элементов диаметром 6.6 мм с рабочей частотой 1.2 МГц (рис. 1а) [27]. Ультразвуковой пучок после прохождения согласующей среды (вода) фокусировался на глубину 2.5 см в образец ткани говяжьей печени.

Было рассмотрено два режима воздействия с постоянной средней по времени акустической мощностью решетки 105 Вт и периодом следования импульсов 20 мс, что является минимально возможным временным интервалом электронной перефокусировки в клинической системе Sonalleve V1:

1) режим с максимально достижимой пиковой мощностью, при которой происходит насыщение амплитуды разрыва в фокусе (для краткости будем называть его режимом насыщения) [28]. В системе Sonalleve V1 такой режим соответствовал пиковой акустической мощности 1.3 кВт и пиковой интенсивности на элементах решетки  $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ . Длительность облучения единичного фокуса составляла  $t_{\text{heat}} = 1.6 \text{ мс}$ .

2) режим наиболее эффективной фокусировки, когда отношение скачка давления  $A_{\text{sh}}$  на ударном фронте в фокальном профиле волны к начальной амплитуде давления волны на элементах решетки достигает своего максимума (для краткости — режим формирования развитого разрыва) [29]. Этот режим соответствовал пиковой акустической мощности 700 Вт и пиковой интенсивности на элементах решетки  $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$ . Длительность облучения единичного фокуса составляла  $t_{\text{heat}} = 3 \text{ мс}$ .

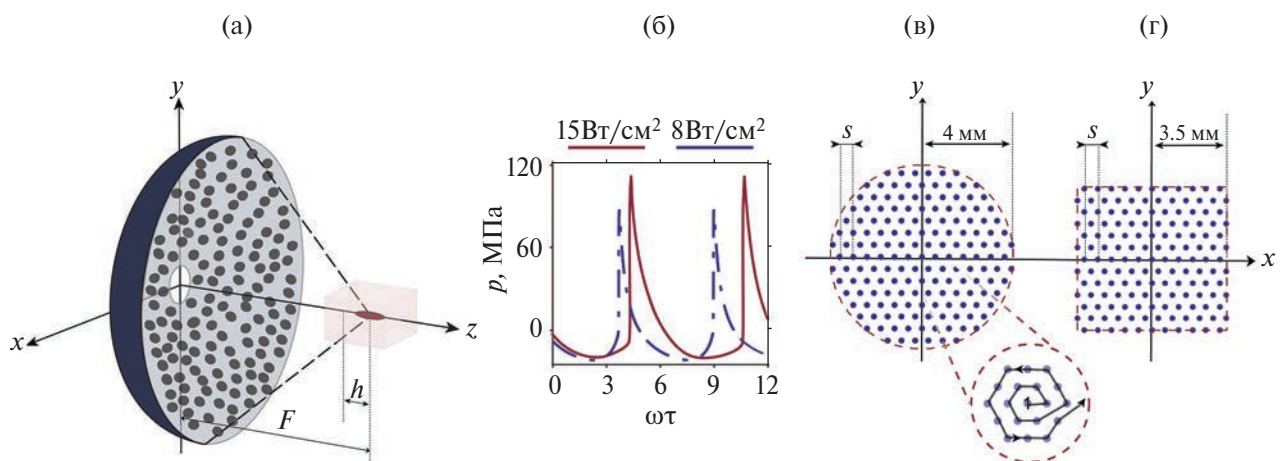
Детальное исследование параметров акустического поля в широком диапазоне мощностей решетки Sonalleve V1 было проведено ранее для случая фокусировки в воде [27, 30] и для рассматриваемой конфигурации сред вода + биоткань [23]. Амплитуды разрыва в фокальном профиле давления волны в ткани говяжьей печени для рассматриваемых режимов составляют  $A_{\text{sh}} = 90 \text{ МПа}$  и  $A_{\text{sh}} = 120 \text{ МПа}$  для  $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$  и  $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ ,

соответственно (рис. 1б). Проведенные в работе [24] расчеты показали, что времена вскипания ткани в исследуемых режимах на несколько десятых миллисекунды меньше, чем выбранные времена нагрева. Таким образом, формирование одиночного разрушения происходит уже в результате однократного воздействия в обоих рассматриваемых ударно-волновых режимах. Для режима формирования развитого разрыва ( $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$ ) размер создаваемого за время нагрева  $t_{\text{heat}}$  разрушения, определяемый по пороговому значению тепловой дозы, составляет  $0.25 \times 0.25 \times 2.3 \text{ мм}$  [24]. В режиме насыщения ( $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ ) одиночное разрушение имеет больший размер  $0.4 \times 0.4 \times 3.5 \text{ мм}$  [24].

Размеры создаваемых одиночных разрушений учитывались при построении траекторий движения фокуса ультразвукового пучка в его фокальной плоскости. В данной работе рассматривались траектории однократного воздействия, представляющие собой равномерно заполненные дискретными фокусами геометрические контуры в виде равных по площади круга с радиусом 4 мм (рис. 1в) и квадрата со стороной 7 мм (рис. 1г). Дискретные фокусы траекторий облучались в последовательности из центра наружу в очередности спиралевидного характера (показано стрелкой в выделенном круге на рис. 1в). Такая очередность была выбрана после анализа трех различных способов обхода фокусов по

траекториям типа «змейка», аналогу клинической последовательности и спиралевидной последовательности [26]. Поскольку в последних двух случаях результаты оказались схожими и более выигрышными в плане однородности разрушения и скорости тепловой абляции по сравнению с последовательностью типа «змейка», то в данной работе результаты представлены только для спиралевидной последовательности облучения фокусов как наиболее простой для реализации. Для нахождения оптимального межфокусного расстояния  $s$  для каждой из траекторий его значение варьировалось от поперечного размера одиночного разрушения ( $s = 0.25 \text{ мм}$  для  $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$  и  $s = 0.4 \text{ мм}$  для  $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ ) до  $s = 0.8 \text{ мм}$  с шагом 0.05 мм. По результатам моделирования для получения тонких (3–5 мм) хорошо локализованных вдоль оси распространения ультразвукового пучка объемных тепловых разрушений были разработаны оптимальные однослойные траектории.

Для создания клинически значимых объемов разрушения в работе предлагается облучать ткань послойно, начиная от наиболее удаленного от излучателя слоя и двигаясь по направлению к излучателю. При построении послойных траекторий облучения сопутствующий нагрев от предшествующего слоя учитывался увеличением межфокусного расстояния в текущем слое траектории. Рассмотрение производилось для трехслойных конфигураций



**Рис. 1.** (а) — Схема численного эксперимента. Ультразвуковой пучок создается рандомизированной HIFU-решеткой (256 круглых элементов диаметром 6.6 мм) с апертурой 128 мм, рабочей частотой 1.2 МГц, фокусным расстоянием  $F = 120 \text{ мм}$ . Фокусировка происходит в образец ткани говяжьей печени на глубину  $h = 2.5 \text{ см}$ , излучатель и образец ткани помещены в воду. (б) — Профили давления в фокусе решетки в ткани для режима насыщения ( $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ , красная линия) и режима с формированием развитого разрыва ( $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$ , синяя штрихпунктирная линия). (в, г) — Дискретные траектории однократного воздействия на каждый фокус, ограниченные внешним контуром в виде равных по площади (в) — окружности радиуса 4 мм и (г) — квадрата со стороной 7 мм; фокусы расположены на равномерной сетке с шагом  $s$ . Спиралевидная последовательность электронного перемещения фокуса решетки показана в выделенном круге стрелкой (из центра наружу).

траекторий, а расстояние между слоями (5 мм) выбиралось исходя из оценки толщины слоя эффективного выделения тепла [23, 24].

По результатам моделирования для каждого протокола облучения были рассчитаны объем разрушения  $V$  и скорость тепловой абляции. Объем разрушения определялся после остывания образца по пороговому значению тепловой дозы, скорость абляции рассчитывалась как отношение объема разрушения ко времени облучения. Время остывания в каждом режиме облучения определялось моментом прекращения увеличения размеров разрушения за счет продолжающейся после окончания воздействия диффузии тепла.

## ЧИСЛЕННАЯ МОДЕЛЬ

### *Акустическое поле*

Теоретическая и численная модели, используемые в данной работе, подробно описаны в предшествующих работах [23, 24]. Ниже приведено их краткое описание.

Фокусировка ультразвукового пучка в воде, а затем в образце говяжьей печени описывалась с помощью модифицированного уравнения Вестервельта, учитывающего нелинейные и дифракционные эффекты, а также поглощение в ткани [15, 31]:

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

где  $p = p(x, y, z, t)$  — 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  $c_0$ ,  $\beta$ ,  $\rho_0$  и  $\delta$  — скорость звука, коэффициент нелинейности, плотность среды и коэффициент термовязкого поглощения в среде, соответственно. Значения указанных физических параметров для воды были равны  $\rho_0 = 998 \text{ кг/м}^3$ ,  $c_0 = 1485 \text{ м/с}$ ,  $\beta = 3.5$ , а для ткани говяжьей печени  $\rho_0 = 1050 \text{ кг/м}^3$ ,  $c_0 = 1580 \text{ м/с}$ ,  $\beta = 4.0$  [24, 32, 33]. Коэффициент термовязкого поглощения в обеих средах был выбран одинаковым и составлял  $\delta = 4.33 \times 10^{-6} \text{ м}^2/\text{с}$ .

В дополнение к термовязкому поглощению для расчета поглощения в ткани печени использовался оператор  $L(p)$ , который соответствовал линейной зависимости от частоты коэффициента поглощения  $\alpha_0$ , равного  $8.43 \text{ м}^{-1}$  на частоте

$f_0 = 1.2 \text{ МГц}$ , и логарифмическому закону дисперсии  $(c(f) - c_0)/c_0 = (c_0 \alpha_0)/(\pi^2 f_0) \ln(f/f_0)$  [15, 16].

Для постановки граничного условия использовалась модель идеализированной решетки Sonalleve V1 [27], в которой предполагалось равномерное распределение колебательной скорости на поверхности элементов.

Результатом моделирования уравнения (1) являлось пространственное распределение плотности мощности тепловых источников  $Q(x, y, z)$  в ткани печени, рассчитанное как скорость убыли интенсивности волны на каждом аксиальном шаге сетки при расчете нелинейного оператора и оператора поглощения [15, 23].

### *Температурное поле*

Полученные в результате моделирования уравнения Вестервельта (1) пространственные распределения плотности мощности тепловых источников  $Q$  в ткани использовались для расчета температурного поля путем численного решения неоднородного уравнения теплопроводности:

$$\frac{\partial T}{\partial t} = \chi \Delta T + \frac{Q}{C_v}, \quad (2)$$

где  $T$  — температура,  $t$  — время,  $\chi$  — коэффициент температуропроводности,  $C_v$  — теплоемкость образца,  $Q$  — плотность мощности тепловых источников в ткани, рассчитанных на основе уравнения Вестервельта (1). Значения физических параметров в уравнении (2) соответствовали ткани печени и были равны  $\chi = 1.93 \times 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$ ,  $C_v = 3.06 \times 10^6 \text{ Дж/(м}^3\text{°C)}$  [23, 32, 33]. Начальная температура образца до начала облучения составляла  $20^\circ\text{C}$ . После окончания облучения моделировался процесс остывания образца в течение 10 с для  $I_0 = 8 \text{ Вт/см}^2$  и 7 с для  $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$  для учета увеличения объема разрушения за счет продолжающейся диффузии тепла.

### *Тепловая доза*

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

$$t_{56.0} = \int_0^{t_{\text{heat}}} R_0^{56.0 - T(r,t)} dt \geq 1.76, \quad (3)$$

где коэффициент  $R_0$  принимает значение 0.5 при  $T(r,t) \geq 43^\circ\text{C}$  и 0.25 при  $T(r,t) < 43^\circ\text{C}$  [34],

$t_{56.0}$  — обычно используемый в высокоинтенсивных режимах HIFU временной эквивалент пороговой разрушающей тепловой дозы, составляющий 240 минут при температуре 43°C и равный 1.76 с в случае его определения относительно температуры 56°C [1, 21, 35].

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### 1. Однослойные траектории однократного ударно-волнового воздействия

При разработке траекторий однократного ударно-волнового воздействия важным параметром является пространственный шаг между узлами равномерной сетки, в которых расположены дискретные фокусы. Оптимальный межфокусный шаг  $s$  должен приводить, с одной стороны, к слиянию одиночных разрушений за счет эффектов тепловой диффузии, а с другой стороны, эффекты тепловой диффузии не должны быть выражены настолько сильно, чтобы приводить к вытягиванию вдоль оси пучка требуемой формы ровного слоя объемного разрушения. Наиболее выигрышным представляется случай, когда объемное разрушение имеет ровные четкие предсказуемые границы, при этом скорость тепловой абляции не уступает значениям, достигаемым в квазилинейных режимах, характерных для клинической практики (около 2 см<sup>3</sup>/мин [12]).

На рис. 2 показано, как меняется форма теплового объемного разрушения в фокальной и аксиальной плоскостях при облучении в режимах насыщения (рис. 2, левый столбец) и формирования развитого разрыва (рис. 2, правый столбец) при увеличении межфокусного шага  $s$  дискретной траектории, ограниченной внешним контуром в форме окружности. Для обоих ударно-волновых режимов характер изменения формы разрушения по мере роста  $s$  характеризуется следующими этапами:

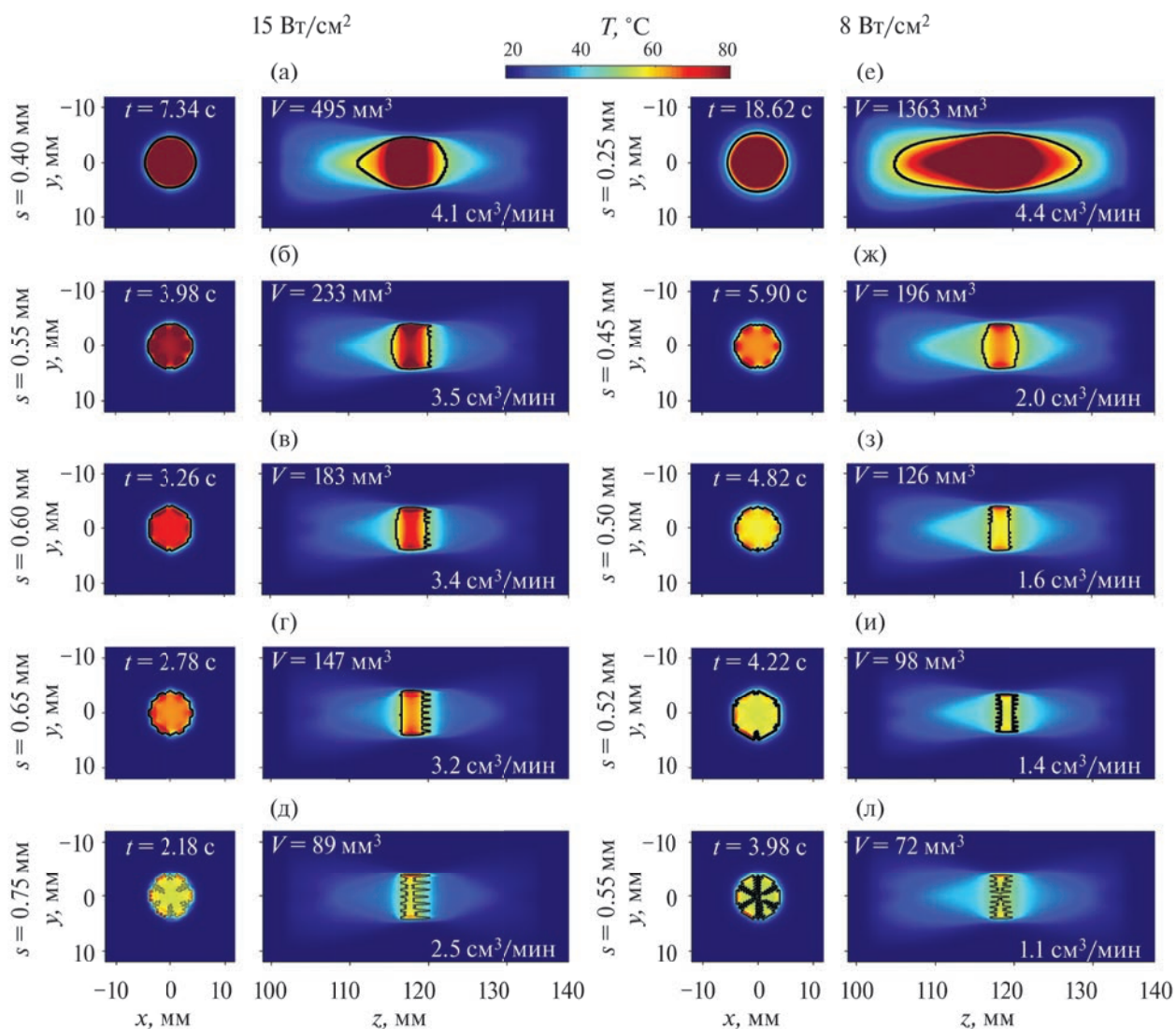
1. стремление аксиальной формы разрушения к сигарообразной в результате значительно проявления эффекта тепловой диффузии (рис. 2а, 2е) и выраженный перегрев целевой области;
2. постепенное выпрямление границ разрушения за счет подавления эффекта тепловой диффузии (рис. 2б, 2ж) и уменьшение средней по объему облучаемой области температуры на момент окончания ультразвукового воздействия;

3. образование разрушения в форме тонкого ровного слоя (рис. 2в, 2з);
4. появление зубцов на стенках разрушения в аксиальной плоскости (рис. 2г, 2и);
5. прекращение слияния единичных фокусов в объемное разрушение (рис. 2д, 2к).

Рассмотрим каждый этап подробнее. При величине шагов, соответствующих фокальным размерам единичных разрушений ( $s = 0.4$  мм для 15 Вт/см<sup>2</sup> и  $s = 0.25$  мм для 8 Вт/см<sup>2</sup> [24]), значительный перегрев целевой области приводит к сильному вытягиванию формы разрушения в аксиальном направлении, однако при этом достигаются наибольшие скорости тепловой абляции (рис. 2а, 2е). Использование перегрева центра облучаемой области для повышения скорости тепловой абляции ткани обсуждалось ранее в работах [19, 22, 24]. В этом случае (рис. 2а, 2е) объемы и вытянутые в аксиальном направлении формы разрушений схожи с получаемыми в клинической практике при облучении *in situ* в квазилинейном режиме по традиционной для системы Sonalleve траектории такого же поперечного размера [24], но скорости тепловой абляции в ударно-волновых режимах оказываются примерно вдвое выше. Стоит отметить, что исходя из значений, представленных на рис. 2а, 2е, неверно делать вывод о преимуществе режима развитого разрыва над режимом насыщения для достижения наибольшей скорости тепловой абляции, поскольку протоколы соответствуют различным временам воздействия. При одинаковых временах воздействия скорость тепловой абляции в режиме насыщения (3.5 см<sup>3</sup>/мин, рис. 2б) оказывается выше, чем в режиме развитого разрыва (1.1 см<sup>3</sup>/мин, рис. 2к).

При увеличении шага траектории  $s$  сокращается время воздействия и, как следствие, уменьшается средняя температура объемного разрушения по окончании облучения. Эффект тепловой диффузии в этом случае становится менее выраженным, в результате чего передние и задние границы формы разрушения в аксиальной плоскости выравниваются (рис. 2б, 2ж). При этом разрушенный объем ткани  $V$  и скорость тепловой абляции уменьшаются (рис. 2б, 2ж против рис 2а, 2е).

Дальнейшее увеличение межфокусных шагов до  $s = 0.6$  мм для 15 Вт/см<sup>2</sup> и  $s = 0.5$  мм для 8 Вт/см<sup>2</sup> (рис. 2в, 2з) позволяет подавить вытягивание теплового разрушения вдоль оси излучателя за счет ослабления проявления тепловой диффузии в аксиальном направлении: продольные



**Рис. 2.** Пространственные распределения температуры в момент окончания нагрева  $t$  при ударно-волновом облучении в режиме насыщения ( $I_0 = 15$  Вт/см<sup>2</sup>, левый столбец) и в режиме формирования развитого разрыва ( $I_0 = 8$  Вт/см<sup>2</sup>, правый столбец) по дискретной траектории, ограниченной внешним контуром в форме окружности, с различными межфокусными расстояниями  $s$ : (а) — 0.40, (б) — 0.55, (в) — 0.60, (г) — 0.65, (д) — 0.75 мм для 15 Вт/см<sup>2</sup> и (е) — 0.25, (ж) — 0.45, (з) — 0.50, (и) — 0.52, (к) — 0.55 мм для 8 Вт/см<sup>2</sup>, соответственно. Черным контуром обозначена область, внутри которой тепловая доза превысила свое пороговое значение после остывания образца. На каждом пространственном распределении температуры показаны время окончания нагрева, достигнутая скорость тепловой абляции и значение разрушенного объема.

размеры разрушений составляют 4.2 мм для режима насыщения (рис. 2в) и 2.4 мм для режима с формированием развитого разрыва (рис. 2з), что сравнимо с соответствующими аксиальными размерами единичных разрушений (3.5 и 2.3 мм, соответственно). Объемные разрушения представляют собой тонкий слой, имеющий ровные стенки без явно выраженных «зубцов» и равномерное распределение температурного поля внутри разрушения (рис. 2в, 2з). С точки зрения формирования

ровных четких предсказуемых границ разрушения рассматриваемый случай межфокусных шагов ( $s = 0.6$  мм для 15 Вт/см<sup>2</sup> и  $s = 0.5$  мм для 8 Вт/см<sup>2</sup>) является наиболее выигрышным, при этом в режиме насыщения межфокусный шаг  $s$  оказался в 1.5 раза превышающим поперечный размер единичного разрушения, а в режиме формирования развитого разрыва — в 2 раза. Стоит отметить, что ударно-волновое облучение по траекториям однократного воздействия с вышеуказанными

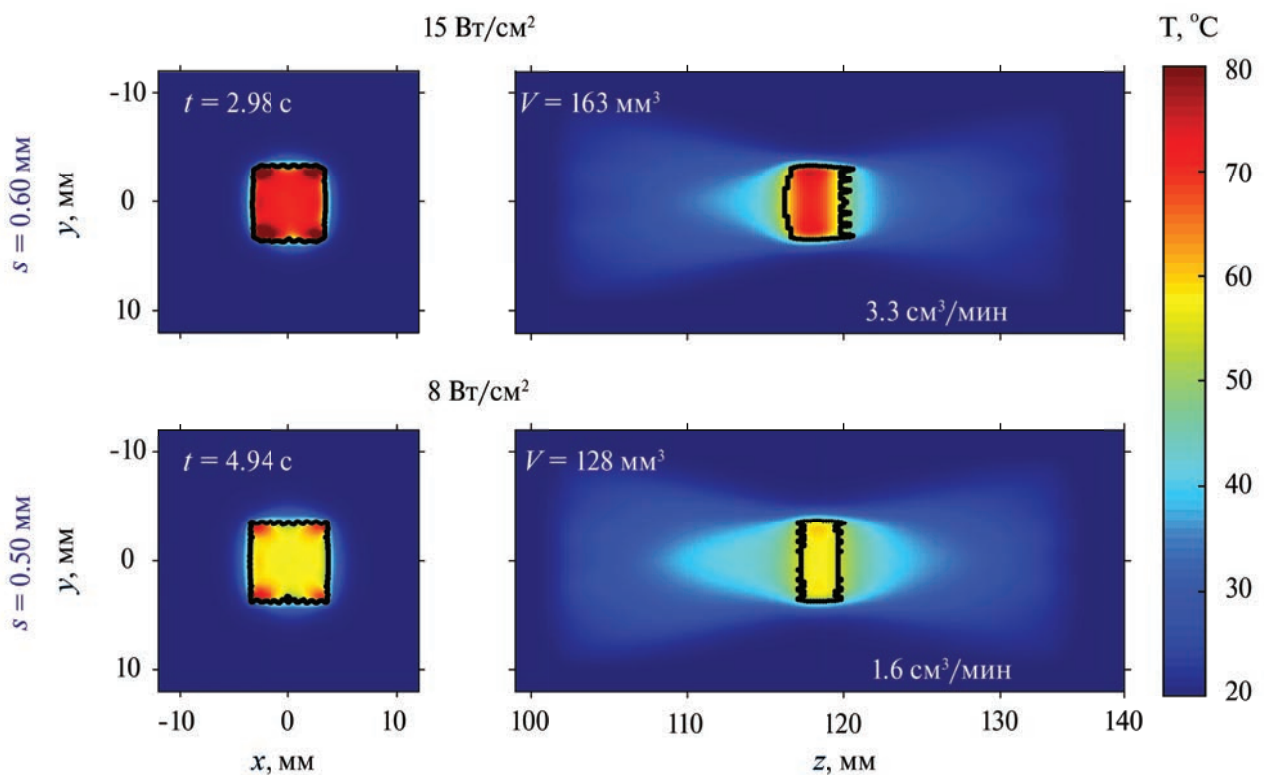
шагами дает преимущество над рассматриваемым ранее в работе [24] ударно-волновым облучением с использованием масштабированных клинических траекторий: в обоих режимах 8 и 15 Вт/см<sup>2</sup> соответствующие времена воздействия сокращаются (3.26 и 4.82 с (рис. 2в, 2з) против 3.88 и 6.62 с [24]), скорости тепловой абляции достигают более высоких значений (3.4 и 1.6 см<sup>3</sup>/мин (рис. 2в, 2з) против 3.0 и 1.5 см<sup>3</sup>/мин [24]), а разрушения имеют схожую форму.

С последующим увеличением шага  $s$  между единичными фокусами в обоих ударно-волновых режимах наблюдается образование «зубцов» на границах разрушения в результате недостаточного для слияния единичных фокусов в аксиальной плоскости количества поглощенной акустической энергии (рис. 2г, 2и). Наряду с этим снижаются скорости тепловой абляции.

При межфокусных шагах  $s$ , превышающих значения 0.75 мм для 15 Вт/см<sup>2</sup> и 0.55 мм для 8 Вт/см<sup>2</sup>

(рис. 2д, 2к), в целевой зоне появляются неразрушенные области, поскольку поглощенной тканью энергии оказывается недостаточно для слияния единичных фокусов в однородное объемное разрушение.

Выбор оптимального межфокусного шага  $s$ , обеспечивающего формирование ровных стенок объемного разрушения в виде тонкого слоя, оказался не зависящим от внешнего контура, ограничивающего траекторию воздействия в фокальной плоскости. Так, для траектории с внешним контуром в виде квадрата (рис. 1г) с такой же площадью поперечного размера целевой области как у рассмотренной выше круговой траектории (рис. 1в), были получены аналогичные представленным на рис. 2 результаты. Рис. 3 демонстрирует форму и параметры объемного теплового разрушения для случая облучения по «квадратной» траектории с оптимальным межфокусным шагом  $s = 0.6$  мм для 15 Вт/см<sup>2</sup> и  $s = 0.5$  мм для 8 Вт/см<sup>2</sup>. Полученные



**Рис. 3.** Пространственные распределения температуры в момент окончания нагрева  $t$  (а) — при ударно-волновом облучении в режиме насыщения ( $I_0 = 15$  Вт/см<sup>2</sup>) и (б) — в режиме формирования развитого разрыва ( $I_0 = 8$  Вт/см<sup>2</sup>) по дискретной траектории, ограниченной внешним контуром в виде квадрата со стороной 7 мм, с оптимальным межфокусным шагом  $s$  (0.6 мм для 15 Вт/см<sup>2</sup> и 0.5 мм для 8 Вт/см<sup>2</sup>). Черным контуром обозначена область, внутри которой тепловая доза превысила свое пороговое значение после остывания образца. На каждом пространственном распределении температуры показаны время окончания нагрева, достигнутая скорость тепловой абляции и значение разрушенного объема.

скорости тепловой абляции ( $3.3 \text{ см}^3/\text{мин}$  для  $15 \text{ Вт}/\text{см}^2$  и  $1.6 \text{ см}^3/\text{мин}$  для  $8 \text{ Вт}/\text{см}^2$ ), аксиальные размеры объемных разрушений ( $4.1 \text{ мм}$  для  $15 \text{ Вт}/\text{см}^2$  и  $2.4 \text{ мм}$  для  $8 \text{ Вт}/\text{см}^2$ ), а также формы разрушений в аксиальной плоскости  $yz$  точно согласуются с аналогичными результатами для случая «круговой» траектории (рис. 3 и рис. 2в, 2з). При этом поперечная форма разрушенной области в каждом протоколе облучения повторяет исходный внешний контур траектории.

Таким образом, используя однослойную конфигурацию расположения единичных фокусов на равномерной сетке и облучая их в последовательности спиралевидного характера, можно получить предсказуемые тонкие объемные тепловые разрушения произвольной формы внутри внешнего контура траектории. Увеличение начальной пиковой интенсивности  $I_0$  на элементах решетки позволяет достигать более высоких скоростей тепловой абляции, использовать большие межфокусные расстояния  $s$  и, как следствие, получать разрушение целевой области за меньшее время воздействия. Наибольшая скорость тепловой абляции наблюдается в режиме насыщения ( $3.4 \text{ см}^3/\text{мин}$ ), что в 2 раза выше, чем в режиме формирования развитого разрыва в фокальном профиле волны ( $1.6 \text{ см}^3/\text{мин}$ ) и в 1.6 раза выше значения, соответствующего клиническому протоколу *in situ* ( $2.2 \text{ см}^3/\text{мин}$  [24]). Таким образом, в клинической системе HIFU Sonalleve V1 максимально достижимый по пиковой мощности ударно-волновой режим насыщения является наиболее выигрышным для получения предсказуемых локализованных тепловых разрушений с резкими краями. В режиме с формированием развитого разрыва наблюдается наименьшая скорость объемной тепловой абляции, однако этот режим может быть предпочтительным для получения разрушений тонких (2–3 мм) слоев ткани. Стоит отметить, что получаемые в ударно-волновых режимах объемы  $V$  однослойных разрушений ( $0.2 \text{ см}^3$ ) малы по сравнению с наблюдаемыми в клинической практике (порядка кубического сантиметра) при использовании траекторий такого же поперечного размера. Для увеличения объема теплового разрушения с сохранением предсказуемости его формы в данной работе предлагается использовать последовательное облучение нескольких слоев ткани.

## 2. Трехслойная конфигурация объемного разрушения

Для увеличения объема тепловых разрушений ткани с помощью ударно-волновых режимов

облучения следует использовать многослойные конфигурации траектории движения фокуса излучателя. Количество необходимых слоев прогнозируется из знания объема целевой области, толщины и объема одного слоя разрушения, а также поперечной формы внешнего контура траектории, по которой будет производиться облучение. При этом начинать облучение необходимо с наиболее удаленного от излучателя слоя, постепенно смещая аксиальную координату каждого последующего слоя в направлении к излучателю. Такой порядок облучения обосновывается несколькими факторами. Во-первых, одновременно с облучением удаленных слоев ткани ультразвуковой пучок постепенно прогревает слои целевой области, расположенные ближе к излучателю, что можно использовать в дальнейшем для ускорения процесса объемной тепловой абляции путем увеличения в этих слоях межфокусного шага  $s$ . Во-вторых, при облучении в ударно-волновых режимах образуются парогазовые полости кипения, которые являются сильными рассеивателями для ультразвука, и облучение слоев в обратной последовательности было бы неэффективным.

В данной работе демонстрация реализуемости идеи послойного облучения ткани в обоих рассматриваемых ударно-волновых режимах приведена для случая трехслойной конфигурации траектории, внешний контур которой в поперечной плоскости ограничен окружностью. Выбор толщины слоя (5 мм) производился из проведенного ранее в работе [23] анализа потерь мощности в ткани вдоль аксиальной координаты. Координаты  $z$  расположения слоев составляли  $z = 123 \text{ мм}$  (дальний слой от излучателя),  $118 \text{ мм}$  (центральный слой),  $113 \text{ мм}$  (ближний слой). Для режима насыщения ( $I_0 = 15 \text{ Вт}/\text{см}^2$ ) планируемый объем целевой области ( $700 \text{ мм}^3$ ) является объемом цилиндра с кругом радиуса 4 мм в основании и с высотой 14 мм, полученной как сумма расстояния между крайними слоями, равного 10 мм, и двух полутолщин однослойных разрушений со стороны оснований цилиндра, т.е. 4 мм. В случае режима с формированием развитого разрыва ( $I_0 = 8 \text{ Вт}/\text{см}^2$ ) целевая область имеет меньшую результирующую высоту цилиндра (12.4 мм) за счет более узкого однослойного разрушения (2.4 мм) и, как следствие, меньший объем ( $620 \text{ мм}^3$ ).

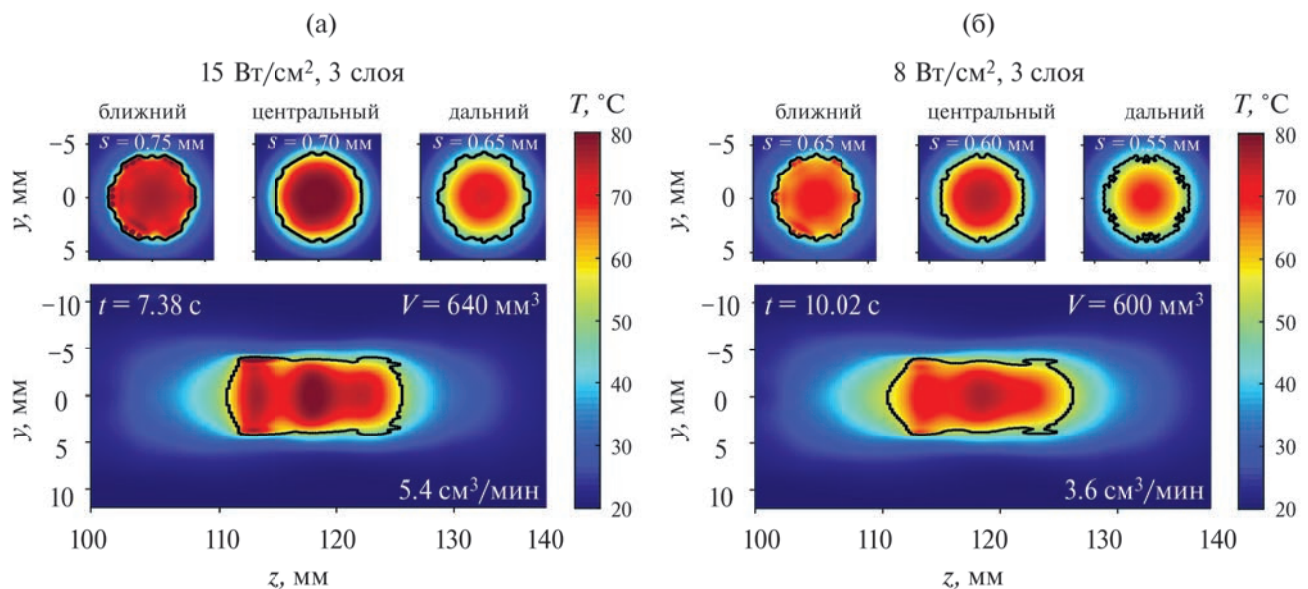
Для использования дополнительного теплового воздействия от облучения дальних слоев ткани на ближние слои следует увеличивать межфокусный шаг  $s$  для каждого последующего

облучаемого слоя. Анализ, проведенный в данной работе, показал, что для рассматриваемой задачи оптимальным является увеличение межфокусного шага  $s$  на 0.05 мм в каждом следующем к излучателю слое по сравнению с предыдущим. При этом облучение дальнего слоя оптимально начинать с шага  $s$ , превышающего на 0.05 мм значение оптимального шага для однослойной конфигурации ( $s = 0.6$  мм для 15 Вт/см<sup>2</sup> и  $s = 0.5$  мм для 8 Вт/см<sup>2</sup>), что скомпенсирует в этом слое дальнейшее проявление тепловой диффузии от центрального слоя. Таким образом, значения пространственного шага  $s$  между узлами равномерной сетки расположения дискретных фокусов для режима насыщения (15 Вт/см<sup>2</sup>) составили  $s = 0.65, 0.7$  и  $0.75$  мм в дальнем, центральном и ближнем слоях, соответственно, (рис. 4а), а для режима с формированием развитого разрыва  $s = 0.55, 0.6$  и  $0.65$  мм (рис. 4б).

Форма полученных при трехслойном облучении тепловых объемных разрушений оказалась близкой к цилиндрической как в режиме насыщения (рис. 4а), так и в режиме с формированием развитого разрыва (рис. 4б). При этом основные отличия форм разрушенной области от цилиндрической находятся вблизи границ разрушения и не

превышают отклонения в 1 мм для режима насыщения и 2 мм для режима с формированием развитого разрыва. Полученные объемы разрушений составили 670 и 600 мм<sup>3</sup>, что с точностью до 5% согласуется с приведенными выше оценками (700 и 620 мм<sup>3</sup>), полученными для цилиндрических объемов в режимах 15 и 8 Вт/см<sup>2</sup>, соответственно.

Трехслойное облучение ткани в режиме насыщения позволило достичь наибольшей скорости объемной тепловой абляции 5.4 см<sup>3</sup>/мин, что в 1.5 раза превышает соответствующую скорость для режима с формированием развитого разрыва (3.6 см<sup>3</sup>/мин) и в 2.5 раза превышает характерную величину (2.2 см<sup>3</sup>/мин [24]) для традиционного квазилинейного клинического режима. Увеличение межфокусных шагов  $s$ , учитывающее прогрев ближних слоев ткани, позволило сократить время облучения целевой области в режимах насыщения и формирования развитого разрыва до 7.38 и 10.02 с, соответственно, что на 12% и 16% быстрее, чем было бы в случае облучения с одинаковыми шагами  $s$ . При этом наиболее выигрышным как с точки зрения формирования разрушения заданной формы с четкими границами, так и достижения наибольшей скорости объемной тепловой абляции, является



**Рис. 4.** Пространственные распределения температуры в момент окончания нагрева  $t$  (а) — при ударно-волновом облучении образца печени в режиме насыщения ( $I_0 = 15$  Вт/см<sup>2</sup>) и (б) — в режиме формирования развитого разрыва ( $I_0 = 8$  Вт/см<sup>2</sup>) по трехслойной траектории. Расстояние между соседними слоями составляло 5 мм, облучение начиналось с дальнего от излучателя слоя. Черным контуром обозначена область, внутри которой тепловая доза превысила свое пороговое значение после остывания образца. В верхнем ряду показаны распределения в фокальной плоскости для каждого из слоев, а в нижнем ряду — распределение в аксиальной плоскости. На распределениях обозначены межфокусные шаги  $s$  в каждом слое, длительность облучения  $t$ , достигнутые скорости тепловой абляции и объемы полученных разрушений.

ударно-волновое облучение в предельно достижимом в клинической системе HIFU Sonalleve режиме (режим насыщения с  $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ ).

Стоит отметить динамику изменения формы теплового разрушения в зависимости от расстояния между слоями и дискретными фокусами траектории, расположенными в узлах равномерной сетки. При удалении слоев на расстояние более чем 5 мм, вместо требуемой формы ровной боковой поверхности цилиндра в области между слоями начинал формироваться перешеек, становившийся тоньше по мере сдавливания слоев, что демонстрировало недостаточное накопление тепла в этой области. При расположении слоев ближе 5 мм друг от друга проявление тепловой диффузии, наоборот, вызывало перегрев целевой области и удлинение формы объемного теплового разрушения вдоль оси распространения пучка. В этом случае объем разрушения уменьшался, а форма теплового разрушения стремилась к эллипсоидальной, схожей с наблюдаемой при облучении в квазилинейных клинических режимах. Изменение межфокусных шагов  $s$  в облучаемых слоях вызывало аналогичные изменения параметров теплового разрушения: либо удлинение его формы вдоль оси пучка при уменьшении шагов, либо формирование перешейков между слоями при увеличении  $s$ , сопровождающееся уменьшением скорости тепловой абляции.

Таким образом, использование в протоколах облучения ударно-волновых импульсно-периодических режимов с трехслойной конфигурацией траектории движения фокуса HIFU-решетки позволило получить предсказуемое объемное тепловое разрушение заданной формы, по объему сравнимое с получаемым с помощью клинического протокола в квазилинейном режиме облучения *in situ* по однослойной круговой траектории такого же поперечного размера (радиус 4 мм). При этом ударно-волновое облучение в предельно достижимом в исследовательских целях в системе Sonalleve V1 режиме насыщения позволило в 2.5 раза ускорить объемную тепловую абляцию ткани по сравнению с квазилинейным режимом облучения. Кроме того, использование ударно-волнового режима облучения позволяет в значительной степени подавить проявление тепловой диффузии вдоль оси ультразвукового пучка и получить для заданного поперечного размера траектории произвольную форму целевой области разрушения в отличие от эллипсоидальной в квазилинейном случае.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе показана перспективность использования HIFU-протоколов, основанных на ударно-волновых импульсно-периодических режимах облучения биологической ткани для быстрого получения предсказуемых и локализованных тепловых объемных разрушений с подавленным эффектом тепловой диффузии вдоль оси ультразвукового пучка.

В качестве практических рекомендаций на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Для клинической HIFU-системы Sonalleve V1 наиболее выигрышным по скорости объемной тепловой абляции и форме получаемого теплового разрушения является использование ударно-волнового импульсно-периодического облучения в предельно достижимом режиме ( $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ , пиковая мощность 1300 Вт, длительность импульса 1.6 мс, коэффициент заполнения 8%) с использованием траекторий перемещения фокуса HIFU-решетки в её фокальной плоскости по узлам равномерной сетки, ограниченной контуром заданной формы, и однократным воздействием на каждый фокус.
2. Однослойные конфигурации траекторий однократного ударно-волнового воздействия ( $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ ), равномерно заполненных дискретными фокусами с пространственным шагом, в 1.5 раза превышающим поперечный размер единичного разрушения, позволяют в 1.6 раза увеличить скорость тепловой абляции по сравнению с клиническим квазилинейным режимом и получить объемное тепловое локализованное разрушение в форме ровного слоя, что принципиально важно при облучении вблизи критических структур различных органов. При построении равномерно заполненных фокусами траекторий однократного воздействия существенным является выбор межфокусного расстояния, при этом геометрия внешнего контура траектории и последовательность облучения дискретных фокусов менее значимы.
3. Для получения клинически значимых объемов разрушения биологической ткани рекомендуется использование послойного ударно-волнового импульсно-периодического воздействия, в котором облучение начинается с дальнего от излучателя слоя, а пространственный шаг между дискретными фокусами равномерной сетки постепенно увеличивается по мере

приближения слоев в сторону к излучателю. Расстояние между слоями следует выбирать исходя из анализа ширины области эффективных потерь мощности в ткани вдоль оси пучка, а начальный межфокусный шаг в дальнейшем от излучателя слое выбирать незначительно превышающим оптимальный межфокусный шаг однослойной конфигурации траектории. Рассмотренное в данной работе трехслойное облучение ткани позволило в 2.5 раза ускорить объемную тепловую абляцию в предельном для системы Sonalleve V1 ударно-волновом режиме (режим насыщения с  $I_0 = 15 \text{ Вт/см}^2$ ) по сравнению с клиническим квазилинейным режимом и получить близкое по форме к цилиндрическому объемное разрушение с резкими границами.

4. При выборе пиковой мощности важно учитывать, что при мощностях, превышающих уровень, необходимый для формирования развитого разрыва в фокальном профиле давления волны, размеры единичного разрушения увеличиваются с ростом пиковой мощности, что отразится на выборе оптимального межфокусного шага дискретной траектории облучения и достигаемой скорости тепловой абляции. В данной работе оптимальный протокол тепловой абляции ткани в режиме формирования развитого разрыва (пиковая мощность 700 Вт) включал использование межфокусного шага однослойной траектории в 2 раза превышающего поперечный размер единичного теплового разрушения, при этом скорость тепловой абляции незначительно уступала характерной величине в случае клинического протокола *in situ*, однако удавалось получить тонкие (2–3 мм) ровные слои разрушений. Трехслойная конфигурация траектории облучения позволила в 1.6 раза ускорить объемную тепловую абляцию по сравнению с квазилинейным воздействием, но уступала по форме и скорости разрушения ударно-волновому облучению с использованием более высокой пиковой мощности (1300 Вт).

Полученные результаты и практические рекомендации могут быть обобщены на другие клинические системы HIFU, подобные Sonalleve. Использование траектории движения фокуса HIFU-решетки в её фокальной плоскости по узлам равномерной сетки, ограниченной заданным внешним геометрическим контуром, с однократным ударно-волновым импульсным воздействием

на каждый фокус может позволить проводить облучение без сопутствующего МРТ-контроля тепловой дозы в реальном времени. Кроме того, возникновение парогазовых полостей кипения во время облучения в ударно-волновых режимах дает возможность визуализации процесса разрушения ткани с помощью В-моды УЗИ-контроля.

В качестве дальнейшего развития проведенной работы планируется реализация разработанных ударно-волновых протоколов облучения ткани *ex vivo* в физическом лабораторном эксперименте.

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

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

## 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. Duc N.M., Keserci B. Emerging clinical applications of high-intensity focused ultrasound // *Diagn. Interv. Radiol.* 2019. V. 25. P. 398–409.
4. Crouzet S., Chapelon J.Y., Rouvière O., Mege-Lechevallier F., Colombel M., Tonoli-Catez H., Martin X., Gellet A. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients // *Eur. Urol.* 2014. V. 65. P. 907–914.
5. Meng Y., Solomon B., Boutet A., Llinas M., Scantlebury N., Huang Y., Hynynen K., Hamani C., Fasano A., Lozano A.M., Lipsman N., Schwartz M.L. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for treatment of essential tremor: A 2-year outcome study // *Mov. Disord.* 2018. V. 33. P. 1647–1650.
6. Harding D., Giles S.L., Brown M.R.D., ter Haar G.R., van den Bosch M., Bartels L.W., Kim Y.-S., Deppe M., de Souza N.M. Evaluation of quality of life outcomes following palliative treatment of bone metastases with magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound: an international multicentre study // *Clin. Oncol.* 2018. V. 30. P. 233–242.
7. Fabi S.G. Noninvasive skin tightening: focus on new ultrasound techniques // *Clin. Cosmet. Investig. Dermatology.* 2015. V. 8. P. 47–52.

8. *Mouratidis P.X.E., ter Haar G.* Latest advances in the use of therapeutic focused ultrasound in the treatment of pancreatic cancer // *Cancers*. 2022. V. 14. № 3. P. 638.
9. 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.
10. *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.
11. *Quesson B., Merle M., Kohler 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.
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. *Khokhlova V.A.* Use of shock-wave exposures for accelerating thermal ablation of targeted tissue volumes // *Focused Ultrasound Foundation Final Report*. June 5. 2019.
14. *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.
15. *Yuldashev P.V., Shmeleva S.M., Ilyin S.A., Sapozhnikov O.A., Gavrilov L.G., Khokhlova V.A.* 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.
16. 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.
17. *Khokhlova T.D., Canney M.S., Khokhlova V.A., Sapozhnikov O.A., Crum L.A., Bailey M.R.* Controlled tissue emulsification produced by high intensity focused ultrasound shock waves and millisecond boiling // *J. Acoust. Soc. Am.* 2011. V. 130. № 5. P. 3498–3510.
18. *Hynynen K.* Demonstration of enhanced temperature elevation due to nonlinear propagation of focussed ultrasound in dog's thigh in vivo // *Ultrasound Med. Biol.* 1987. V. 36. № 2. P. 85–91.
19. *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.
20. *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.
21. *Fan X., Hynynen K.* Ultrasound surgery using multiple sonications – treatment time considerations // *Ultrasound Med. Biol.* 1996. V. 22. № 4. P. 471–482.
22. *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.
23. 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.
24. Пестова П.А., Хохлова В.А., Юлдашев П.В., Карзова М.М. Использование фокусированных ударно-волновых пучков для подавления эффектов диффузии при объемной тепловой абляции биоткани // *Акуст. журн.* 2023. Т. 69. № 4. С. 417–429.
25. 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. 57. № 3. С. 250–259.
26. Пестова П.А., Юлдашев П.В., Хохлова В.А., Карзова М.М. Влияние траектории облучения на скорость тепловой абляции и объем разрушенной биоткани при ударно-волновом воздействии фокусированным ультразвуком // *Известия РАН. Серия физическая*. 2024. Т. 88. № 1. С. 125–130.
27. *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.
28. 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.
  29. 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.
  30. Karzova M.M., Kreider W., Partanen A., Khokhlova T.D., Sapozhnikov O.A., Yuldashev P.V., Khokhlova V.A. Comparative characterization of nonlinear ultrasound fields generated by Sonalleve V1 and V2 MR-HIFU systems // IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Contr. 2023. V. 70. № 6. P. 521–537.
  31. Юлдашев П.В., Хохлова В.А. Моделирование трехмерных нелинейных полей ультразвуковых терапевтических решеток // Акуст. журн. 2011. Т. 57. № 3. С. 337–347.
  32. Duck F.A. Physical Properties of Tissue. London: Academic Press, 1990.
  33. <https://itis.swiss/virtual-population/tissue-properties/database/acoustic-properties/>
  34. 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.
  35. Venkatesan A.M., Partanen A., Pulanic T.K., Dreher M.R., Fischer J., Zurawin R.K., Muthupillai R., Soka S., Nieminen H.J., Sinai 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.

## THERMAL ABLATION OF SOFT TISSUE BY A SINGLE SHOCK WAVE SONICATION OF DISCRETE FOCI WITHIN THE GIVEN VOLUME

P. A. Pestova<sup>a,\*</sup>, P. V. Yuldashev<sup>a</sup>, V. A. Khokhlova<sup>a</sup>, M. M. Karzova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, Leninskie Gory, GSP-1, Moscow, 119991 Russia

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

New protocols have been developed for shockwave irradiation of soft tissue volumes using trajectories uniformly filled within the given shape by discrete foci, while pulsed millisecond sonication immediately formed a single ablation. The influence of the initial peak power with the same time-average power, the interfocus distance and the geometry of the external contour of the trajectory on the shape, volume and ablation rate was analyzed. The most advantageous is the saturation mode using a trajectory with an interfocus step 1.5 times greater than the transverse size of a single lesion. To obtain volumes of thermal ablation on the order of cubic centimeters, layer-by-layer sonication protocols are proposed, which allow to 2.5 times greater thermal ablation rate compared with protocols used in clinical practice. The advantage of the proposed shockwave protocols is the possibility of obtaining localized and predictable thermal damage without accompanying MRI monitoring.

**Keywords:** high intensity focused ultrasound, shock-wave fields, heat diffusion, nonlinear effects, thermal ablation, numerical modeling, thermal dose