

**V. Проблемы и задачи развития эталонной базы
перспективных видов измерений**

УДК 534.838.7

**ГИДРОАКУСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕРЕНИЯ
НА МЕГАГЕРЦОВЫХ ЧАСТОТАХ. СОСТОЯНИЕ,
ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ**

А.М. Еняков

ФГУП «ВНИИФТРИ», Менделеево, Московская обл.
enyakov@vniiftri.ru

Рассмотрены состояние и перспективы развития гидроакустических измерений в мегагерцовой области частот, широко используемой в ультразвуковом медицинском приборостроении. Очерчены проблемы развития обеспечения единства измерений в области здравоохранения. Рассмотрены особенности применения фокусированных ультразвуковых полей высокой интенсивности при лечении онкологических заболеваний и задачи, стоящие перед метрологией, в обеспечении эффективного и безопасного применения высокоинтенсивного ультразвука.

The state and prospects for the development of hydroacoustic measurements in the megahertz frequency range, widely used in ultrasonic medical instrument engineering, are considered. The problems of development in ensuring the uniformity of measurements in the field of health care are outlined. The application features of focused high-intensity ultrasonic fields in the treatment of oncological diseases and the challenges facing metrology in ensuring the effective and safe application of high-intensity ultrasound are considered.

Ключевые слова: гидроакустические измерения, гипертермия, медицинский ультразвук, онкология, средства измерений медицинского назначения, сфокусированные поля высокой интенсивности, тест-объекты.

Key words: hydroacoustic measurements, hyperthermia, medical ultrasound, oncology, measuring instruments for medical purposes, focused fields of high intensity, test objects.

Введение

Уже более 100 лет гидроакустические измерения широко применяют для решения разнообразных практических и научных задач, связанных с акустическими явлениями в жидкости. Гидроакустические измерения необходимы не только при разработке методов и средств гидролокации (гидролокаторов, шумопеленгаторов, эхолотов и пр.), навигации и звукоподводной связи (ЗПС), средств измерения характеристик шумоизлучения кораблей, исследований шумов морской среды, геофизических (связанных, например, с сейсмическими явлениями) и биоакустических (например, звуков морских обитателей) исследований. Уже сравнительно давно стали развиваться ультразвуковые исследования и технологии, основанные на гидроакустических явлениях, и, прежде всего, кавитации.

Ультразвуковой диапазон занимает наиболее существенную часть (около 4 декад) частотной области акустических колебаний (рис. 1). Этот диапазон принято разделять на три области: низкие ультразвуковые частоты (НЧ УЗ) —

от 20 до 100 кГц, средние (СЧ УЗ) — от 100 кГц до 10 МГц, высокие (ВЧ УЗ) — от 10 до 1000 МГц. Специфические особенности ультразвука, которые отличают его от акустических колебаний инфразвукового и слышимого диапазонов частот и определяют его широкое применение в науке и технике, связаны:

- с малой длиной волны (для 20 кГц в воде — около 75 мм, для 2 МГц — 0,75 мм), что обуславливает лучевой характер распространения ультразвуковой волны и облегчает возможность её фокусировки с концентрацией энергии в заданной области;
- с малым периодом колебаний (1 мкс на 1 МГц), что обеспечивает хорошую временную селекцию импульсных ультразвуковых сигналов.

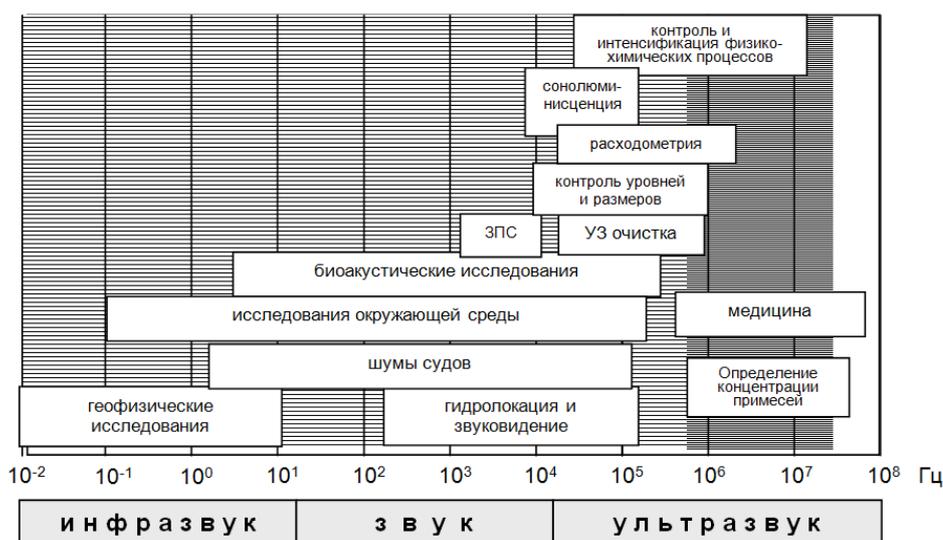


Рис. 1. Основные задачи гидроакустики и частотные диапазоны их востребованности

Трудно переоценить значение гидроакустики ультразвукового диапазона частот в ускорении многих технологических процессов в химической, пищевой, фармацевтической, строительной и металлургической промышленности. Создание стойких эмульсий, диспергирование, гомогенизация, ускорение кристаллизации, дегазация жидкостей — процессы, в которых ультразвуковые технологии успешно внедряются в течение последних 50 лет.

Ультразвуковая гидроакустика используется и для решения измерительных задач. По изменению скорости звука в жидкости или поглощения ультразвуковой энергии в ней можно измерить концентрацию примесей. Измерения времени прохождения гидроакустического сигнала (время-пролётный и эхоимпульсный методы) или доплеровского сдвига частоты лежат в основе методов измерения уровней (объёмов, общего количества) различных жидкостей в резервуарах и скорости течения жидкости в трубопроводе.

Ультразвуковые методы исследований и лечения за последние десятилетия находят все большее распространение в самых различных областях медицины: в физиотерапии и диагностике, хирургии и экстракорпоральной литотрипсии. Близость параметров (плотности, упругости) тканей человеческого тела соответствующим параметрам воды предопределяет использование хорошо разработанных гидроакустических методов воздействия и измерений в здравоохранении. Гидроакустические методы наиболее эффективны для лечения и диагностики в диапазоне частот от единиц до десятков мегагерц, и гидроакустические воздействия в этом диапазоне часто называют «*медицинским ультразвуком*». Активное применение ультразвука привело к созданию сложных медицинских диагностических приборов и лечебных аппаратов, эффективность работы которых зачастую зависит от своевременного контроля технического состояния этой аппаратуры. Характеристики гидроакустического поля, генерируемого ультразвуковым медицинским оборудованием (УМО), определяют не только его основные параметры, но и являются важным показателем с точки зрения обеспечения безопасности пациента. Именно поэтому необходимость гидроакустических измерений в диапазоне частот, соответствующем «*медицинскому ультразвуку*», трудно переоценить.

В большинстве практических применений гидроакустическое поле на частотах выше 0,5 МГц применяют в виде концентрированного ультразвукового пучка. Основной характеристикой поля такой структуры является интегрированная по всему полю (т.е. в пределах ультразвукового пучка) акустическая *мощность*, часто называемая полной мощностью ультразвукового пучка. С созданием во ВНИИФТРИ установки высшей точности УВТ 102-А-2001 [1], а затем и Государственного специального эталона единицы мощности ультразвука в воде ГЭТ 169-2005 [2], а также утверждением Государственной поверочной схемы для средств измерений мощности ультразвука в воде [3] метрологическое обеспечение в гидроакустике впервые перешагнуло мегагерцовый рубеж. В состав государственного эталона входит установка линейного сканирования УЛС-1, позволяющая не только оценивать пространственную структуру ультразвукового пучка, но и калибровать гидрофоны (методом плоского сканирования) в частотном диапазоне от 1 до 10 МГц. Точностные характеристики и измерительные возможности ГЭТ 169 были подтверждены международными ключевыми сличениями [2, 4, 5].

Требования к параметрам гидроакустического воздействия ультразвукового медицинского оборудования (УМО) различного назначения, методы измерения параметров ультразвукового пучка, практические проблемы оценки технического состояния УМО в процессе его эксплуатации рассматривались неоднократно [6–31]. Однако интенсивное освоение всё новых и новых ультразвуковых методов лечения и диагностики за последние 20 лет, создание всё более сложных приборов и систем, реализующих эти методы, требуют разработки и стандартизации новых методов объективной оценки их потреби-

тельских свойств и параметров их безопасного использования. Это касается, в первую очередь, аппаратов высокоинтенсивной ультразвуковой терапии, режимы сфокусированного воздействия которых особенно опасны для организма человека [9, 32, 33].

Проведённая оценка состояния метрологического обеспечения гидроакустических измерений для нужд здравоохранения, детальное изучение зарубежного опыта, существенно опережавшего отечественные наработки, определили пути сокращения отставания в этой области измерений [6–13]. Анализ особенностей гидроакустического воздействия (пространственной структуры поля акустического давления, волновой формы и амплитуды импульсов давления) ультразвукового медицинского оборудования различного назначения позволил выбрать наиболее оптимальные (как с точки зрения достоверности, так и возможности практической реализации) методы измерения параметров ультразвукового пучка с использованием гидрофонов, измерителей мощности ультразвукового пучка, систем линейного и плоского сканирования [14–18]. В течение последнего десятилетия во ВНИИФТРИ был разработан ряд рабочих средств измерения [19–25], некоторые из которых были внесены в Госреестр СИ, допущенных к применению на территории РФ, и выпускались более 10 лет.

Показанные на рис. 2 измерители мощности ультразвукового излучения ИМУ-1ПМ (рег. № 24468-03), ИМУ-2ПМ (рег. № 24469-03) и ИМУ-4ПМ (рег. № 34627-07), разработанные автором настоящей статьи [12, 25] на опыте создания установки высшей точности УВТ 102-А-2001 и Государственного эталона ГЭТ 169-2005, являются до настоящего времени практически единственными в стране рабочими средствами измерения подобного назначения. Более 100 экземпляров этих измерителей используются, в основном, в региональных Центрах стандартизации и метрологии, организациях «Медтехника», но, к сожалению, не у конечного пользователя — в наших клиниках. И для этого есть причины, отчасти субъективные.

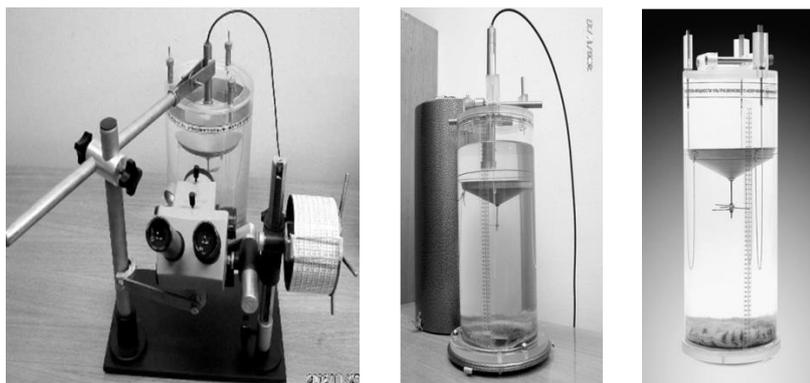


Рис. 2. Измерители мощности ультразвукового излучения.
Слева направо: ИМУ-1ПМ; ИМУ-2ПМ; ИМУ-4ПМ

О мотивациях развития метрологического обеспечения в здравоохранении

Эти причины коренятся в негативном отношении к метрологическому обеспечению какой-либо деятельности в области здравоохранения. Федеральный закон «Об обеспечении единства измерений» от 26.06.2008 № 102 определяет сферу государственного регулирования обеспечения единства измерений, выполняемых при осуществлении деятельности в определённых областях (направлениях). Среди этих областей в законе в первую очередь указано здравоохранение (часть 3 статьи 1), поскольку от точности и достоверности результатов измерений зависит правильность установления диагноза, выбора метода лечения, дозировки лечебного воздействия, т.е., в конечном итоге, здоровье и жизнь пациента. И в этой связи определение наиболее ответственных видов измерений, подлежащих государственному метрологическому контролю и надзору в области здравоохранения в соответствии с ч. 5 ст. 5 этого закона, имеет первостепенное значение. До принятия ФЗ № 102 эти измерения формировались в виде *перечней средств измерений* (СИ) для каждой из сфер государственного регулирования обеспечения единства измерений (ОЕИ), для здравоохранения, например, как перечни СИ медицинского назначения (СИМН). Таких перечней было несколько:

- «Перечень СИМН, подлежащих государственным испытаниям» в Приложении № 1 к приказу Минздрава СССР и Госстандарта СССР от 05.07.79 г. № 704.200. Перечень включал 52 группы СИ и использовался в течение 20 лет, но постепенно, с появлением десятков новых типов СИ, устарел;
- «Перечень технических устройств, относящихся к средствам измерения медицинского назначения (СИМН)», утверждённый Госстандартом России 25.02.97 г. Перечень включал уже 99 групп СИ и был дополнен современными зарубежными СИМН.

По идее, с освоением нового высокотехнологичного оборудования такие перечни должны были бы своевременно обновляться и пополняться новыми группами, но этого не произошло. В 2001 г. совместным решением Минздрава и Госстандарта России был сформирован новый перечень, который содержал только 51 группу СИМН; из него были исключены многие типы высокотехнологичного оборудования, например, приборы *ультразвуковой диагностики*. Впоследствии этот перечень был дезавуирован по инициативе Минздрава России, так как совместное решение не было зарегистрировано Минюстом России. Следующий перечень, утверждённый приказом Минздрава России в 2012 г., был сокращён ещё более: в него включили только 15 групп средств измерений. Такая тенденция сокращения количества групп СИ, подлежащих государственному контролю и надзору в сфере здравоохранения (*в 6 раз за 15 лет!*), на фоне непрерывного развития методов и

средств измерительной диагностики, насыщения наших лечебных учреждений высокотехнологичным оборудованием с измерительными функциями вызывает недоумение и вопросы.

С принятием в 2008 г. новой редакции Федерального закона «Об обеспечении единства измерений», который предоставил федеральным ведомствам право определять *перечни измерений* (теперь уже не средств, а только *видов измерений*), подлежащих государственному регулированию ОЕИ в области их деятельности, и метрологические требования к ним, был составлен «Единый перечень измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений» [34]. Оказалось, что Минздрав России демонстрирует самые скромные потребности в обязательном метрологическом обеспечении — 20 видов, что существенно меньше, чем даже у ветеринаров (там 38) или у МВД России (там 152). Трудно понять, какими приоритетами руководствовались составители медицинского «Перечня измерений». Очевидно, что не важностью (значимостью) того или иного вида измерений с точки зрения установления диагноза или выбора оптимального метода лечения пациента. Вряд ли измерения роста пациента с погрешностью, не превышающей ± 5 мм, или его массы (± 10 г), или объёма выдыхаемого воздуха (± 3 %) имеют более важное значение, чем измерение размера камня в почке (от него будет зависеть выбор метода лечения), или измерение объёма щитовидной железы и новообразований в ней. Неоценимы ультразвуковые исследования и в эхокардиографии, при которой можно определить толщину стенок сердца, состояние клапанного аппарата, объём полостей сердца, сократительную активность миокарда, проследить скорость и особенности движения крови в предсердиях и желудочках сердца. Например, стандартный протокол ультразвукового исследования сердца на современном УЗИ-сканере включает результаты измерений до 15–20 параметров его внутренних структур, и без них нельзя представить современное кардиологическое исследование [26].

Измерительные возможности высокотехнологичного медицинского оборудования рекламируются повсеместно. Ни один из современных приборов ультразвуковой диагностики не выпускается без измерительных функций [15, 26, 27], и они постоянно совершенствуются. За рубежом реализуют регулярное проведение серьёзного метрологического мониторинга оборудования такого рода. Ещё 30 лет назад в клиниках США был внедрён и действует до сих пор ежегодный метрологический контроль диагностических ультразвуковых сканеров с помощью специальных тест-объектов [35]. Практика такого контроля налажена и в странах Евросоюза [36–39]. Техническим комитетом «Ультразвук» (ТК87) Международной Электротехнической Комиссии (МЭК) разработаны международные стандарты по калибровке измерительных каналов медицинских приборов ультразвуковой диагностики [40–42]. Известны и работы отечественных пользователей такого оборудования,

уточняющие его метрологические характеристики в конкретном клиническом применении [43]. Тем не менее чиновники от здравоохранения упорно не желают признавать измерительных возможностей «медицинского ультразвука». И в этом, на наш взгляд, главная проблема недостаточного внедрения метрологии ультразвука в практику его отечественного применения.

Медицинский ультразвук в лечении онкологических заболеваний

Но отвлечёмся от этой несколько ненаучной темы. Мы остановились на ней только для того, чтобы показать *искусственно заниженные* потребности здравоохранения в его метрологическом обеспечении, а значит, и мотивациях к созданию рабочих и эталонных средств измерения гидроакустических выходных параметров ультразвукового медицинского оборудования. Несмотря на проиллюстрированную выше политику Минздрава, «медицинский ультразвук» находит всё большее применение в клинической практике и даже без метрологической поддержки внедряется в актуальные области диагностики и лечения.

К одной из таких областей, безусловно, можно причислить лечение онкологических заболеваний с помощью сфокусированного ультразвука высокой интенсивности — HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*) или HITU (*High Intensity Therapeutic Ultrasound*). Физические эффекты HITU воздействия связаны, прежде всего, с высокими уровнями акустической интенсивности и акустического давления в фокальной области ультразвукового пучка. Если интенсивность излучения аппаратов традиционной ультразвуковой терапии ограничивается сверху значениями $1\text{--}3 \text{ Вт/см}^2$ с целью недопущения чрезмерного перегрева облучаемой ткани, а сфокусированные ультразвуковые диагностические воздействия характеризуются интенсивностями, не превышающими обычно $1\text{--}2 \text{ Вт/см}^2$ на площади до 5 мм^2 , то интенсивность сфокусированного пучка, требуемая для гипертермической абляции ткани, может на 3 порядка превышать эти значения.

Фокальная область ультразвукового пучка обычно представляет собой эллипсоид вращения диаметром несколько миллиметров и высотой от 10 до 20 мм, что существенно меньше размеров облучаемой опухоли. Поэтому лечение HITU предполагает последовательное дозированное перемещение оси ультразвукового пучка и его фокуса (механическим или электронным образом) в поперечном и продольном направлениях, чтобы последовательно «выжигать» поражённые участки по всему объёму опухоли (рис. 3). Ультразвуковое облучение каждого участка осуществляется тональными импульсами с частотой заполнения от 0,5 до 2–5 МГц, амплитудами акустического давления до 10 МПа и выше, длительностью от 1 до 10 с, за время которых температура ткани в фокальной области пучка может повышаться на 20–50 °С. Повышение температуры происходит вследствие поглощения тканью

ультразвуковой энергии и превращения её в тепло, которое не успевает рассеяться за столь короткое время ультразвукового воздействия. Такой локальный тепловой эффект вызывает некроз ткани в месте облучения с достаточно чёткими границами, соответствующими фокальной области фокусированного пучка. Злокачественные клетки более чувствительны к повышению температуры, чем здоровые, и это повышает пространственную избирательность лечебного воздействия.

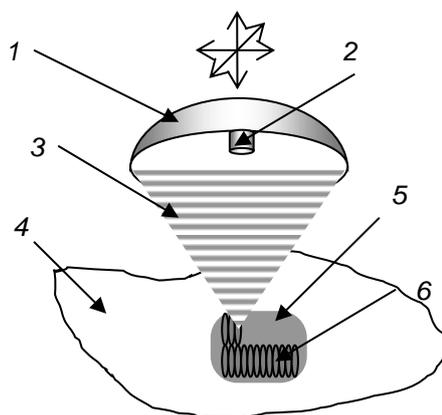


Рис. 3. Метод клинического применения ННУ:

1 — фокусируемый излучатель; 2 — ультразвуковой диагностический датчик;
3 — ультразвуковой пучок; 4 — ткань органа; 5 — опухоль; 6 — некротическая ткань

Другим важным эффектом ультразвукового облучения является кавитация (образование и схлопывание микропузырьков газа), усиливающаяся вследствие нелинейных эффектов при распространении акустической волны в поглощающей ткани. Кавитация сопровождается значительным повышением акустического давления в фокальной области ультразвукового пучка, что приводит к механическому разрушению клеточных структур. Образование микропузырьков увеличивает поглощение ультразвука тканью, а значит, приводит к снижению интенсивности, требуемой для её нагрева до определённой температуры.

Таким образом, наиболее важными параметрами воздействия ННУ являются:

- частота заполнения импульсов;
- акустическая интенсивность в фокальной области;
- геометрические размеры фокальной области;
- фокусное расстояние источника;
- длительность импульса;
- временной интервал между импульсами;
- поперечное расстояние между областями лечения и продольное смещение источника при поэтапной обработке места лечения.

Более чем 20-летняя практика применения НПУ-оборудования свидетельствует о широком диапазоне варьирования перечисленных выше параметров, так что в настоящее время нет возможности выбрать их наиболее удачное сочетание. Если учесть, что выбор этих параметров в той или иной мере зависит от состояния опухоли, типа ткани, в которой она присутствует, физического состояния пациента и пр., то следует признать, что заранее определённого оптимума не существует, по крайней мере, на уровне имеющихся в настоящее время знаний о природе и процессах, происходящих в организме во время лечения. Это означает необходимость подробной разработки индивидуального плана лечения, предусматривающего выбор типа оборудования, параметров и режимов его работы перед каждой соответствующей операцией.

Историческая справка

История создания такого эффективного терапевтического инструмента, как фокусированное ультразвуковое излучение высокой интенсивности, началась более 90 лет назад с открытием Вудом и Лумисом [44] биологических эффектов при ультразвуковом воздействии на одноклеточные микроорганизмы, мелких рыб и животных. В качестве источника ультразвука тогда ещё использовались круглые кварцевые диски, возбуждаемые напряжением до 50 кВ на частоте 700 кГц. Через 15 лет Линн и др. [45] продемонстрировали, что сильно локализованные биологические воздействия могут быть получены путём фокусировки ультразвука. Ещё через 10–15 лет начались работы по применению мощного фокусированного ультразвука для локального разрушения ткани в структурах головного мозга и центральной нервной системы [46]. И в этой связи уместно напомнить о проведённых в это же время новаторских работах А.К. Булова [47, 48], кем в начале 1950-х годов были поставлены первые опыты по исследованию воздействия мощных ультразвуковых волн на злокачественные опухоли животных, а позднее и человека. Имя и работы этого учёного — знаменитого советского архитектора, доктора технических наук — практически не упоминаются в отечественных публикациях по ультразвуку (*нет пророка в своём отечестве!*), а в зарубежной литературе [49] ему отводят достойное место как пионеру успешного применения сфокусированного ультразвука для лечения онкологических заболеваний. В проведённых под его руководством опытах при участии коллектива онкологов, возглавляемого академиком Н.Н. Блохиным, было успешно пролечено 400 кроликов с привитой им ранее злокачественной опухолью.

Для выполнения этих работ в руководимой А.К. Буловым Лаборатории анизотропных структур (ЛАС) АН СССР был создан комплекс специального оборудования для исследования физических свойств ультразвуковых волн

невиданной для того времени мощности. К сожалению, преждевременная смерть (1957 г.) этого неординарного учёного остановила ультразвуковые исследования в ЛАС, а группа акустиков из этой лаборатории перешла в Акустический институт АН СССР, где с начала 1970-х годов, т.е. только 15 лет спустя, развернулись исследования медицинских приложений фокусированного ультразвука, в том числе и по гипертермии опухолей. По воспоминаниям Л.Р. Гаврилова [50], руководившего этими работами, «в начале 1970-х гг. были получены результаты, опередившие по времени исследования зарубежных коллег. Исследования и разработки по применению фокусированного ультразвука для разных областей медицины и физиологии продолжались в Акустическом институте до начала 1990-х гг., когда финансирование разработок в области медицинского ультразвука прекратилось». Однако за рубежом эти исследования продолжали развиваться, в том числе при участии наших специалистов из МГУ и Акустического института (Л.Р. Гаврилов, В.А. Хохлова, О.А. Сапожников и многие другие).

Возрождение технологии применения фокусированного ультразвука в клинической медицине в начале 1990-х годов связано, прежде всего, с прогрессом в освоении высококачественной ультразвуковой визуализации. В настоящее время применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности — HIFU (*High Intensity Focused Ultrasound*), считается перспективным методом для неинвазивных или малоинвазивных областей терапии, а терапевтические аппараты, реализующие эти методы лечения, получили устойчивое название: оборудование HITU (*High Intensity Therapeutic Ultrasound*). Первые серийные типы HITU-оборудования были разработаны в середине 1990-х годов несколькими зарубежными компаниями.

Как правило, эти устройства подразделяются на трансректальные и экстракорпоральные, в зависимости от способа подвода их энергии к месту лечения, а также классифицируются по входящим в их состав ультразвуковым и МРТ (магнитно-резонансная томография) вспомогательным устройствам для наведения ультразвукового пучка и мониторинга процесса обработки ткани. Трансректальные устройства применяют, в основном, для лечения патологии предстательной железы. Существуют два широко используемых клинических устройства этого назначения, производимых компаниями во Франции (Ablatherm®HIFU, EDAP) и США (Sonablate® 500 system; Focus Surgery, Inc.). Обе системы управляются и контролируются методами ультразвукового сканирования. Число вылеченных с их помощью пациентов достигает десятков тысяч человек [51].

Экстракорпоральные устройства более универсальны в применении, чем трансректальные. Их можно использовать для лечения доброкачественной или злокачественной патологии матки, груди, печени, почек, поджелудочной железы, щитовидной железы, яичек, конечностей и других органов, когда ультразвуковое воздействие можно приложить через внешнюю поверх-

ность человеческого тела. Устройства экстракорпоральной HIFU-терапии были разработаны несколькими компаниями в Китае (HAIFU System, *Chongqing HIFU Technology, Co. Ltd.*, Чунцин; HIFU Tumor Therapy System, *China Medical Technologies, Inc.*, Пекин; CZ901 HIFU System; *Mianyang Sonic Electronic*, Сычуань) и в Израиле (Exablate 2000; *InSightec*, Хайфа). Для наведения фокуса ультразвукового пучка на место лечения китайские фирмы используют ультразвуковое сканирование, а израильская — магнитно-резонансную томографию (МРТ).

В настоящее время в мире существуют около 20 фирм, производящих коммерчески доступные системы для HIFU-терапии, из них более 10 производителей — в Китае. Система ультразвуковой абляции CMT FER-VY (производитель *Haifuning HIFU Technology (Beijing) Co., Ltd*) является наиболее безопасной, эффективной и экономичной среди всех производимых (см. рис. 4). В настоящее время она занимает 80 % мирового рынка среди аналогичных систем, с её помощью успешно пролечено более 50 000 пациентов за последние 10 лет. Эта система используется более чем в 500 госпиталях по всему миру [52].



Рис. 4. Система ультразвуковой абляции CMT FER-VY

О мотивациях развития метрологического обеспечения НТУ-лечения

Лечение НТУ должно базироваться на знании требуемой дозы ультразвукового воздействия, но для таких знаний пока не существует метрологической инфраструктуры. Не установлено до настоящего времени и само определение дозы ультразвукового излучения, как это сделано, например, для рентгеновского излучения. В нашем случае доза, как эффективность ультразвукового воздействия, будет определяться не только ультразвуковой

энергией, поглощённой тканью в виде тепла, но и той её частью, которая превращается в ткани в механическую энергию с возникновением кавитации, акустических течений и других механических эффектов. Следует учитывать также, что отрицательные последствия процедуры лечения НГТУ могут произойти как от недостатка требуемой дозы (когда при недостаточном нагреве ускоряется рост опухоли), так и от её переизбытка (повреждение здоровой ткани). Именно поэтому исследование, обоснование и выбор наиболее эффективных и безопасных режимов НГТУ-терапии требует применения достоверных результатов измерения параметров акустического выхода НГТУ-оборудования, а также оценки результатов ультразвукового воздействия непосредственно в ходе операции.

Если первая из этих задач имеет практическое решение, а приемлемые методы измерений параметров НГТУ-оборудования рекомендованы в стандартах МЭК [53, 54], то решение второй задачи всё ещё не вышло из стадии исследований. Это обстоятельство сдерживает внедрение новых многообещающих методов лечения, поскольку их результаты пока ещё слишком неопределённые. Следует ожидать, что проверенные методы измерения и моделирования помогут оптимизировать методы планирования лечения. При их освоении можно максимизировать параметры воздействия (акустические давления и интенсивность в пучке) и в деталях запланировать процедуру лечения с максимальным терапевтическим успехом. По многочисленным публикациям с отчётами об успешном применении НГТУ в лечении одного и того же заболевания нельзя выявить даже оптимальные значения повышения температуры в месте облучения, а тем более, оптимальные режимы ультразвукового воздействия. Лечение одного и того же заболевания может происходить в режимах гипертермии (от 42 до 50 °С), коагуляции протеина в клетках (от 50 до 70 °С) или их абляции (выше 70 °С). Поэтому в настоящее время параметры лечения не могут быть распространены на других пациентов или аппаратуру другого производителя, а у производителей НГТУ-оборудования нет чёткого и единого регламентирующего маршрута выхода на международный рынок этой продукции.

По мнению Р. Lele [55], планирование индивидуальной процедуры НГТУ-терапии представляет собой замкнутый итерационный процесс, который состоит из следующих этапов:

- 1) визуализации как первого шага, заключающегося в разработке точной модели внутренней анатомии пациента. Трёхмерная модель строится по результатам плоского ультразвукового сканирования с помощью компьютерной томографии и включает в себя модели органов, опухоли, отражающих поверхностей и окружающих тканей. Каждому набору тканей в модели назначаются параметры ультразвукового затухания и импеданса;

- 2) оптимизации параметров режимов работы НТУ-системы, включающей:
 - а) выбор частоты, соответствующей размеру опухоли и глубине её залегания, апертуры и фокусного расстояния НТУ-излучателя;
 - б) определение области сканирования и параметров сканирования (если таковое применяется);
 - в) проверку и юстировку ультразвукового пучка, его геометрии и возможности перемещения (для автоматизированного сканирования);
 - г) расчёт и установку требуемого значения интенсивности в фокальной области ультразвукового пучка с учётом эффектов отражения и преломления ультразвуковой волны на поверхностях ткани, поглощения в ней, а также разницы между фокусным расстоянием в поглощающей ткани и геометрическим фокусным расстоянием излучателя в зависимости от частоты и коэффициента затухания;
- 3) теплового моделирования, при котором предварительно оценивают температурное поле и требуемую дозу гипертермического эффекта из итерационного расчёта усреднённого по времени удельного поглощения с использованием соотношения температуры и продолжительности её воздействия для морфологического повреждения твёрдых тканей млекопитающих *in vivo*, а также сопоставимых данных для клеток в культурах суспензии *in vitro*;
- 4) процедуры гипертермии, проводимой по плану, разработанному на предыдущих этапах, и сопровождаемой измерениями температуры ткани в местах, определяемых из предсказанных изотерм, разработанных на шаге 3. Результаты измерения или экстраполированные изотермы при необходимости сравнивают с предсказанными и, если они не сходятся, тогда параметры перфузии ткани и её теплопроводности корректируют соответствующим образом и используют при планировании следующего лечения пациента.

Изложенные процедуры удаётся реализовать при гипертермическом лечении, характеризуемом повышением температуры ткани до 42–50 °С и относительно большой длительностью ультразвукового облучения (до 1 ч и более), воздействующего одновременно (при непрерывном сканировании ультразвуковым пучком) на весь объём опухоли. Моделирование лечения методом абляции тканей при её нагреве выше 70 °С и возникновении разрушающей кавитации чрезвычайно сложно и до сих пор не имеет достоверного решения. Тем не менее проведение изложенных выше процедур требует их серьёзного метрологического обеспечения как на стадии выбора аппаратуры с требуемыми параметрами акустического выхода, так и при её подготовке непосредственно перед операцией, а также при её проведении. Рассмотрим технические возможности выполнения требуемых измерений.

Методы и средства измерений, обеспечивающие эффективность и безопасность НТУ-лечения

Метрологическое обеспечение первой из перечисленных выше процедур НТУ-лечения решается с помощью медицинских приборов ультразвуковой диагностики, параметры которых постоянно совершенствуются. При этом для построения моделей органов и опухоли привлекают измерительные возможности ультразвуковых сканеров, которые у нас в стране всё ещё не признаются средствами измерения [26, 30]. При необходимости, для уточнения данных ультразвуковой визуализации привлекают МРТ.

Для обеспечения второй процедуры, связанной с выбором НТУ-оборудования и режимов его работы, требуются достаточно достоверные сведения о параметрах его акустического выхода при излучении, по крайней мере, в воду. Разработка методов измерения параметров сфокусированных ультразвуковых пучков высокой интенсивности началась более 20 лет назад, а 10 лет назад стала предметом международной стандартизации. Стандарты Международной Электротехнической Комиссии [53, 54] дают подробные рекомендации о методах измерения полной мощности ультразвукового пучка, акустического давления и интенсивности в нем, а также параметров пространственного распределения последних. Несмотря на определённые трудности в реализации этих методов, связанные с необходимостью создания гидрофонов и мишеней, стойких к воздействию высоких акустических давлений (до 40–50 МПа) и интенсивностей (до 10000 Вт/см²), основные проблемы характеризации таких сильных ультразвуковых полей в воде решены, и они положены в основу конструирования и выбора требуемых источников ультразвука. В настоящее время во ВНИИФТРИ создаётся Государственный эталон единицы мощности фокусированного ультразвука высокой интенсивности [32].

Дополнительные задачи применения этих устройств при подготовке к операции связаны с необходимостью проверки работоспособности и юстировки фокусирующего излучателя. Необходимость контроля технического состояния НТУ-оборудования определяется жёсткими условиями его работы на предельной мощности возбуждения, что может привести к выходу его из строя вплоть до разрушения. На рис. 5 показан вид характерного разрушения излучателя, приведённый в [56].

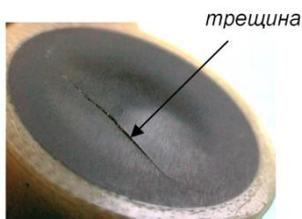


Рис. 5. Дефект фокусирующего излучателя после работы на предельной мощности [56]

Выявить такое разрушение иногда бывает затруднительно, так как преобразователь обычно находится в специальной заполненной водой или маслом ёмкости, герметично закрытой эластичной мембраной. Тем не менее задачу контроля технического состояния излучателя и НИТУ-системы в целом решить можно даже при их излучении в воду [16]. Если же применять специально разработанные тест-объекты (фантомы), заполненные тканеимитирующим материалом с акустическими характеристиками (в том числе и коэффициентом поглощения), сходными с биологической тканью, то можно уточнить параметры фокусировки излучателя при излучении в биологическую ткань. Для визуализации проходящего через фантом ультразвукового пучка материал должен быть относительно прозрачным и термохромным, т.е. изменяющим свой цвет при нагревании. Пример такого тест-объекта, разработанного итальянскими исследователями [57], показан на рис. 6. Помимо визуальной проверки наличия фокусировки, такой тест-объект обеспечивает и пространственную юстировку излучателя. Это особенно важно, если учесть, что в поглощающей среде действительный фокус преобразователя не совпадает с его геометрическим фокусом.

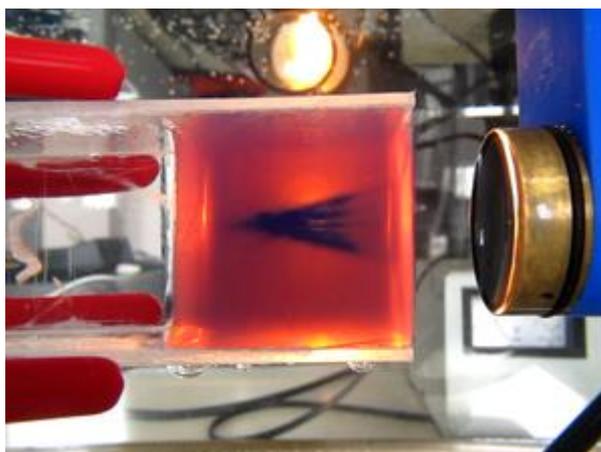


Рис. 6. Тест-объект из термохромного тканеимитирующего материала для проверки фокусировки ультразвукового пучка излучателя НИТУ [57]

Возможность применения термохромных материалов с акустическими характеристиками, сходными с характеристиками биологической ткани, для визуализации пространственной структуры ультразвукового поля излучателей НИТУ подтверждена также английскими [58] и японскими [59] исследователями. Специалисты из NPL (Англия) исследовали распределение интенсивности (а значит, и температуры поглотителя) в поперечном сечении ультразвукового пучка, а японцы — в продольном. Положительные результаты можно получить и без использования термохромных добавок, если облучать

тонкий (2 мм) лист поглотителя, установленный в поперечном сечении пучка и наблюдать распределение температур на его задней поверхности с помощью инфракрасной камеры (*B. Zequiri из NPL*). Калибровку изображений температурного поля в таких тест-объектах можно реализовать с помощью миниатюрных термодатчиков, внедрённых в тканеимитирующий материал, как это рекомендуется делать для тест-объектов, стандартизованных для диагностических полей [60]. Таким образом, создание гаммы стандартных тест-объектов для оценки повышения температуры в различных тканях человеческого организма при их облучении сфокусированным ультразвуком высокой интенсивности, — дело ближайшего будущего. Применение этих устройств облегчит проблему планирования операций с точки зрения выбора режима лечения (мощности, временных параметров импульсного воздействия, общей длительности облучения и пр.).

Для обеспечения эффективности и безопасности проведения лечебной процедуры врачу необходимо достаточно точно знать температуру облучаемой ткани в режиме реального времени. При неинвазивной терапии в облучаемую область нельзя проникнуть термометром или термодатчиком, как это делается в фантомах. Тем не менее дистанционная термометрия всё-таки возможна, если HIFU-терапию совместить с магнитно-резонансной томографией (МРТ), как это реализовано в аппаратах Sonalleve MR-HIFU, выпускаемых фирмой *Philips Healthcare Ltd.*, США, ExAblate 2000, разработанном фирмой *InSightec Ltd.*, Израиль, JC фирмы *Chongqing HAIFU Technology Co.*, Китай и др.

Метод МРТ основан на измерении электромагнитного отклика протонов водорода при их возбуждении определённой комбинацией электромагнитных волн в постоянном магнитном поле высокой напряжённости. Частота испускаемых радиоволн изменяется с нагреванием или охлаждением исследуемых тканей. Однако МРТ-термометрия, по-видимому, имеет недостаточное временное и пространственное разрешение, чтобы уловить тепловые процессы, протекающие в облучаемой HIFU ткани в течение нескольких секунд на площади менее 1 мм². Совместные исследования специалистов из метрологических институтов: NPL (Англия), PTB (Германия) и INRIM (Италия) на тканеимитирующем фантоме показали, что МР томограф (*Verio, Siemens Healthcare*, Германия) правильно показывает температуру только при относительно медленном нагреве: например, при её повышении на 8 °C за 5 мин. При быстром нагреве тест-объекта, например, со скоростью около 10 °K/c в фокальной области диаметром около 0,5 мм томограф занижал скачок температуры примерно в 3 раза [61]. Авторы считают такую недооценку повышения температуры принципиальным недостатком метода МРТ, который в рамках мониторинга лечения несёт риск нежелательного разрушения здоровых тканей или других побочных эффектов. Однако методика прове-

дения МРТ-исследований и её аппаратурная реализация постоянно совершенствуются, и есть надежда, что в ближайшем будущем эти недостатки МРТ-термометрии будут преодолены. Приведённые в [61] результаты в очередной раз подчёркивают необходимость опережающего развития метрологии в освоении столь сложных процессов, как применение фокусированного ультразвука высокой интенсивности, развитие которого происходило без должной метрологической поддержки.

Следует иметь также в виду, что использование МРТ-технологий, связанное с применением дорогостоящей аппаратуры, доступно далеко не во всех клиниках, и в этом заключаются мотивации к совершенствованию возможностей ультразвукового диагностического сканирования для оценки температурного поля и результатов лечения непосредственно во время проведения HIFU-процедуры. Гиперэхогенные изменения при диагностике в В-режиме отражают не повышение температуры, а только активность акустической кавитации или «вскипание» тканей [62, 63]. Таким образом, возможны несоответствия в местах между гиперэхогенными изменениями и реальным коагуляционным некрозом. Для того, чтобы контролировать повреждение от HIFU сразу и точно, сейчас проводятся серьёзные исследования возможностей неинвазивной термометрии с помощью ультразвука. Применяемые методы могут быть основаны на изменении скорости звука с температурой среды [64] или на ультразвуковой визуализации эластичности тканей (методах эластографии) [65]. Наведение терапевтического воздействия и оценка его результатов с помощью ультразвука относительно экономичны, осуществляются в реальном масштабе времени и могут точно спрогнозировать направление и расположение фокуса пучка HIFU, потому что диагностические и терапевтические ультразвуковые волны распространяются по одному и тому же пути. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты исследований в области неинвазивной ультразвуковой термометрии, они пока ещё не вышли на уровень практического применения и не реализованы в существующих HIFU-аппаратах.

В заключение отметим, что диапазон потенциальных применений полей HIFU в медицине, как представляется, намного шире, если иметь в виду многочисленные текущие исследования по гемостазу, тромболизису и целевым доставкам лекарственных средств к месту лечения. И в этом будет состоять очередной вызов метрологам в обеспечении эффективного и безопасного применения аппаратуры HIFU.

Литература

1. Еняков А.М. Установка высшей точности для воспроизведения и передачи размера единицы мощности ультразвука в воде // Сб. научн. тр. ВНИИФТРИ «Проблемы и методы гидроакустических измерений». М., 2003. С. 45–57.

2. Еняков А.М. Государственный специальный эталон единицы мощности ультразвука в воде // Измерительная техника. 2006. № 3. С. 3–7.
3. ГОСТ Р 8.616-2006. ГСИ. Государственная поверочная схема для средств измерений мощности ультразвука в воде в диапазоне частот от 0,5 до 12 МГц.
4. Еняков А.М. Международные ключевые сличения в области измерений мощности ультразвукового излучения в воде // Измерительная техника. 2014. № 7. С. 68–73.
5. Еняков А.М., Кизливский И., Кузнецов С.И., Чалый В.П. Международные пилотные сличения в области измерения ультразвука в воде // Измерительная техника. 2017. № 4. С. 68–72.
6. Еняков А.М. Метрологическое обеспечение гидроакустических измерений на частотах 1–15 МГц // Измерительная техника. 1993. № 2. С. 61–63.
7. Еняков А.М. Гидроакустические измерения при испытаниях медицинского ультразвукового оборудования. Состояние и перспективы развития // Сб. докл. на IV сессии РАО «Акустические измерения Методы и средства». М., 1995. С. 27–29.
8. Еняков А.М. Метрологическое обеспечение гидроакустических измерений в западноевропейских странах // Метрология. 1995. № 8. С. 35–40.
9. Еняков А.М. Гидроакустические технологии и методы измерений в медицинском ультразвуковом приборостроении // Тр. 5-й межд. конф. «Прикладные технологии гидроакустики и гидрофизики». СПб., 2000. С. 233–236.
10. Еняков А.М. Метрологические проблемы обеспечения качества медицинского ультразвукового оборудования // Медицинская физика. 2001. № 11. С. 22.
11. Еняков А.М. Ультразвуковая диагностика. В кн. «Воздействие на организм человека опасных и вредных производственных факторов. Метрологические аспекты: энциклопедия: в 2 т. Т. 2». М.: Изд. Стандартов, 2004. С. 356–396.
12. Еняков А.М. Метрологическое обеспечение ультразвукового медицинского оборудования: монография. Менделеево: ФГУП «ВНИИФТРИ», 2006. 159 с.
13. Еняков А.М. Проблемы метрологического обеспечения гидроакустических измерений на мегагерцовых частотах. В кн. «Точные измерения для высоких технологий». Менделеево: ФГУП «ВНИИФТРИ», 2008. С. 119–250.
14. Еняков А.М. Проблемы измерения параметров акустического выхода литотриптеров // Приборы и системы управления. 1995. № 4. С. 23–26.
15. Еняков А.М. Метрологический контроль медицинского ультразвукового оборудования // Мир измерений. 2006. № 11. С. 10–13.

16. Еняков А.М. Контроль эффективности и безопасности применения медицинского ультразвукового оборудования в процессе его эксплуатации // Мир измерений. 2012. № 12. С. 10–18.
17. Еняков А.М. Об упрощении методов контроля эффективности работы литотриптеров // Материалы научн.-техн. конф. «Проблемы метрологии гидрофизических измерений ПМГИ-2006. Ч. 1». Менделеево: ФГУП «ВНИИФТРИ», 2006. С. 75–80.
18. Еняков А.М. Метрологические проблемы испытаний медицинского ультразвукового оборудования // Медицинская техника. 2001. № 3. С. 20–21.
19. Еняков А.М. Тест-объекты для испытаний и поверки ультразвукового медицинского оборудования // Измерительная техника. 2000. № 9. С. 64–68.
20. Еняков А.М., Савостин И.Ю. Автоматизированная установка для исследований структуры ультразвукового поля в воде // Сб. научных тр. ВНИИФТРИ «Проблемы и методы гидроакустических измерений». М. Вып. 47 (139). С. 235.
21. Еняков А.М., Рудниченко Л.С. Измерители мощности УЗ излучения для испытаний и контроля технического состояния аппаратов УЗ терапии // Сб. материалов II Евразийского конгресса по медицинской физике и инженерии «Медицинская физика — 2005». М., 2005.
22. Еняков А.М. Измерение параметров акустического выхода портативных ультразвуковых датчиков сердцебиения плода // Измерительная техника. 2006. № 11. С. 55–59.
23. Еняков А.М., Рудниченко Л.С. Измеритель мощности ультразвукового излучения // Патент на изобретение RU 2297603. Оpubл. 20.04.2007 в бюл. № 11.
24. Enyakov A., Rudnitchenko L. A method of radiometer with float target for measurement of ultrasonic power of medical equipment. Features of realization // Сб. тезисов 9-й акустич. конф. «WESPAC IX 2006». Корея, Сеул, июнь 2006. С. 105.
25. Еняков А.М. Измеритель мощности ультразвукового излучения // Патент на промышленный образец № 66127 с приоритетом от 19.02.2007.
26. Еняков А.М. Измерительные возможности медицинских приборов ультразвуковой диагностики // Законодательная и прикладная метрология. 2006. № 1. С. 47–55.
27. Еняков А.М. Контроль технических характеристик медицинских эхоимпульсных приборов ультразвуковой диагностики // Законодательная и прикладная метрология. 2006. № 4. С. 13–17.
28. Еняков А.М. О нормативном обеспечении разработки и применения аппаратов для ультразвуковой терапии // Законодательная и прикладная метрология. 2006. № 6. С. 25–30.

29. Еняков А.М. Метрологические проблемы применения ультразвука в терапии // Альманах современной метрологии. 2015. № 4. С. 152–193.
30. Еняков А.М. О перечне измерений, подлежащих государственному регулированию обеспечения единства измерений в области здравоохранения // Законодательная и прикладная метрология. 2017. № 2. С. 15–20.
31. Еняков А.М. Будем ли мы поверять высокотехнологичное медицинское оборудование? // Альманах современной метрологии. 2017. № 9. С. 153–173.
32. Еняков А.М., Лукин Г.С. Метрологические проблемы измерения мощности ультразвука сфокусированных излучателей высокой интенсивности // Законодательная и прикладная метрология. 2018. № 1. С. 47–53.
33. Еняков А.М. Сфокусированный ультразвук высокой интенсивности для медицинских применений и проблемы его метрологического обеспечения // Законодательная и прикладная метрология. 2018. № 3. С. 23–29.
34. Единый перечень измерений, относящихся к сфере государственного регулирования обеспечения единства измерений [Электронный ресурс]. URL: http://www.fundmetrology.ru/07_epi/epi.pdf.
35. AIMUM (1990). Standard Methods for Measuring Performance of Pulse-Echo Ultrasound Imaging Equipment // American Institute of Ultrasound in Medicine. 14750 Sweitzer Lane, Laurel. MD 20707.
36. Thijssen J.M., Weijers G., Korte C.L. Objective Performance Testing and Quality Assurance of Medical Ultrasound Equipment // Ultrasound Med. & Biol. 2007. 33. P. 460.
37. EFSUMB, “Guideline for technical quality assurance (TQA) of ultrasound devices (B-Mode) – Version 10” // Ultraschall in der Medizin. 2012. 33(6). P. 544.
38. Pfandzelter R. et al. Technical quality assurance in diagnostic ultrasound in outpatient care in Germany // Ultraschall in der Medizin. 2012. 33 (6). P. 574.
39. Shaw A., Hekkenberg R. Standards to support performance evaluation for diagnostic ultrasound imaging equipment. NPL Report AC2. UK, Teddington, 2007.
40. IEC TS 62736:2016 Ultrasonics — Pulse-echo scanners — Simple methods for periodic testing to verify stability of an imaging system’s elementary performance.
41. IEC 61391-1:2006 Ultrasonics — Pulse-echo scanners — Part 1: Techniques for calibrating spatial measurement systems and measurement of system point-spread function response.
42. IEC 61391-2:2010 Ultrasonics — Pulse-echo scanners — Part 2: Measurement of maximum depth of penetration and local dynamic range.
43. Блинов А.Ю., Конов В.А. Реальные пределы точности измерений различных структур при использовании современных ультразвуковых диа-

- гностических приборов // Человек. Спорт. Медицина. 2016. Т. 1. № 1. С. 56.
44. Wood R.W., Loomis A.L. The physical and biological effects of high frequency sound waves of great intensity // Philos Mag. 1927. 4. P. 417.
45. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J., Miller A.E. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology // J. Gen. Physiol. 1942. 26. P. 179–193
46. Fry W.J., Barnard J.W., Fry E.J., Krumins R.F., Brennan J.F. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system // Science. 1955. 122. P. 517–518.
47. Буров А.К. Получение ультразвуковых колебаний высокой интенсивности для воздействия на злокачественные опухоли // Доклады АН СССР. 1956. Т. 106. № 2.
48. Буров А.К. Воздействие ультразвуковых колебаний высокой интенсивности на злокачественные опухоли // Доклады АН СССР. 1956. Т. 106. № 3.
49. Faulkner L.L. Ultrasonics: Fundamentals, Technologies, and Applications // Third Edition, Dale Ensminger and Leonard J. Bond. 2012
50. Гаврилов Л.Р. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине // Известия ЮФУ. Технические науки. 2013. № 11 (148). С. 208–217.
51. Solovov V., Shaplygin L., Vozdvizhenskiy M., Khametov R. High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) For the Prostate Cancer: 5-year Experience // International Journal of Tumor Therapy. 2012. 1(4). P. 20–25.
52. Сайт ООО «Интермедицина» [Электронный ресурс]. URL: <http://intermedicina.com.ru/HIFU%20FEP-BY02.html>.
53. IEC 62555-2013 Ultrasonics — Power measurement — High intensity therapeutic ultrasound (HITU) transducers and systems.
54. IEC 62556-2014 Ultrasonics — Field characterization — Specification and measurement of field parameters of high intensity therapeutic ultrasound (HITU) transducers and systems.
55. Lele P.P., Goddard J. Optimizing insonation parameters in therapy planning for deep heating by SIMFU // IEEE / Ninth Annual Conference of the Engineering in Medicine and Biology Society. Boston, 1987, november 13–17,
56. Fleury G., Berriet R., Chapelon J., Haar G. ter, Lafon C., Le Baron O., Chupin L., Pichonnat F., Lenormand J. Safety Issues for HIFU Transducer Design [Electronic resource] // 4th International Symposium on therapeutic ultrasound. 2005. V. 754. P. 734–741. URL: http://www.imasonic.com/Papers/ISTU4_safety.pdf.
57. Palorini F., Origgi D., Guernieri M., Troia A., Magonetto C., Durando G. Measurements of temperature increase induced on a tissue-mimicking material by a clinical US-guided HIFU system // IEEE International Symposium

- on Medical Measurements and Applications (MeMeA) Proceedings. May 2015. P. 112–116.
58. Butterworth I., Barrie J., Zeqiri B., Žauhar G., Parisot B. Exploiting Thermo-chromic Materials for the Rapid Quality Assurance of Physiotherapy Ultrasound Treatment Heads // *Ultrasound in Medicine in Biology*. 2012. V. 38. I. 5. P. 767–776.
59. Kim J., Kim M., Ha K. Visualization of Thermal Distribution Caused by Focused Ultrasound Field in an Agar Phantom // *Jpn. J. Appl. Phys.* V. 50. N. 7S.
60. ГОСТ Р 54479-2011. Оборудование медицинское ультразвуковое диагностическое. Общие требования к тест-объектам для оценки повышения температуры в полях приборов ультразвуковой диагностики.
61. Haller J., Jenderka K., Seifert F., Klepsch T., Martin E., Shaw A., Durando G., Guglielmo C., Girard F. A comparison of three different types of temperature measurement in HITU fields // *Metrologia*, IOP Publishing. 2012. 49. S279
62. Rabkin B.A., Zderic V., Vaezy S. Hyperecho in ultrasound images of HIFU therapy: involvement of cavitation // *Ultrasound Med Biol*. 2005. 31. P. 947–956.
63. Rabkin B.A., Zderic V., Crum L.A., Vaezy S. Biological and physical mechanisms of HIFU-induced hyperecho in ultrasound images // *Ultrasound Med Biol*. 2006. 32. P. 1721–1729.
64. Qian Z.W., Xiong L., Yu J., Shao D., Zhu H., Wu X. Noninvasive thermometer for HIFU and its scaling // *Ultrasonics*. 2006. 44S. E31–E35.
65. Souchon R., Rouviere O., Gelet A., Detti V., Srinivasan S., Ophir J. et al. Visualisation of HIFU lesion using elastography of the human prostate in vivo: preliminary results // *Ultrasound Med Biol*. 2003. 29. P. 1007–1015.