

10. *Andreo P. et al.* Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water // IAEA TRS. 2000. Vol. 398. P. 242.
11. *Ding G.X., Rogers D.W.O., Mackie T.R.* Mean energy, energy-range relationships and depth-scaling factors for clinical electron beams // Medical physics. 1996. Vol. 23. № 3. PP. 361-376.
12. *Rogers D.W.O., Bielajew A.F.* Differences in electron depth-dose curves calculated with EGS and ETRAN and improved energy-range relationships // Medical physics. 1986. Vol. 13. № 5. PP. 687-694.
13. ONCOR Digital Medical Linear Accelerator Specifications [электронный ресурс] / <http://www.siemens.com.tr/i/assets/saglik/onkoloji/oncor.pdf> (дата обращения: 19.11.2018 г.).
14. Описание клинического дозиметра DOSE-1 [электронный ресурс] / [https://www.iba-dosimetry.com/media/1370/rt-br-e-dose1\\_rev1\\_0211.pdf](https://www.iba-dosimetry.com/media/1370/rt-br-e-dose1_rev1_0211.pdf) (дата обращения: 20.11.2018 г.).
15. Описание цилиндрической ионизационной камеры SNC125c [электронный ресурс] / <https://www.sunnuclear.com/documents/datasheets/snc125c.pdf> (дата обращения: 20.11.2018 г.).
16. Описание водного фантома 3D Scanner [электронный ресурс] / <https://www.sunnuclear.com/solutions/dosimetry/3dscanner> (дата обращения: 15.11.2018 г.).
17. Таблица соответствия марок медных сплавов, латуней, бронз по ASTM, EN, DIN, BS(BSi), JIS, SN [электронный ресурс] / <http://tehtab.ru/Guide/GuideMaterials/Metalls/CooperBronsesAndBrasses/CopperalloysANSIdinetc/> (дата обращения: 16.11.2018 г.).
18. Цифровой линейный ускоритель: физические основы / Siemens AG. Издание № T2-000.621.28.05.12. 2015.
- Ирина Алексеевна Милойчикова,*  
*ассистент,*  
*ОЯТЦ ИЯШТ,*  
*Национальный исследовательский университет,*  
*Томский политехнический университет,*  
*инженер,*  
*отделение радиотерапии,*  
*НИИ онкологии Томского НИМЦ,*  
*г. Томск,*  
*Борис Михайлович Гавриков,*  
*медицинский физик, отделение радиологии,*  
*Московская городская*  
*онкологическая больница № 62,*  
*г. Москва,*  
*Ангелина Александровна Красных,*  
*аспирант,*  
*ИШФВП,*  
*Юрий Михайлович Черепенников,*  
*канд. техн. наук, доцент,*  
*ОЯТЦ ИЯШТ,*  
*Сергей Геннадьевич Стучебров,*  
*канд. физ.-мат. наук, доцент,*  
*ИШФВП,*  
*Национальный исследовательский*  
*Томский политехнический университет,*  
*г. Томск,*  
*e-mail: miloichikova@gmail.com*

*С.П. Скворцов, Н.С. Масленков, В.И. Нечаев, А.П. Кравченко*

## Контроль параметров кавитации в ультразвуковой хирургии

### Аннотация

Представлены результаты численного моделирования и экспериментальных исследований пульсаций кавитационных пузырьков. На основании проведенных исследований предложен новый метод организации обратной связи в ультразвуковых аппаратах на основе анализа состава субгармоник в спектре кавитационного шума и в спектре оптического излучения, рассеянного кавитационной областью при оптическом зондировании данной области лазерным излучением.

### Введение

Основными факторами лечебного действия ультразвука через раствор лекарственного вещества принято считать кавитацию, акустические течения, переменное звуковое давление [1], [2]. Лечебное действие ультразвука во многих случаях существенно возрастает при превышении порога кавитации [1], [3], [4].

Известно, что существуют режимы ультразвуковой кавитации, при которых эффективность ее лечебного действия максимальна [5], [6]. Ввиду того, что проявления кавитации существенно зависят от многих параметров, для организации обратной связи традиционно применяемых параметров обратной связи [7], [8] недостаточно. Использование эрозионного теста, сонолюминесценции, звукохимических реакций [9], [10] ограничено спецификой медицинских задач. Поэтому перспективными представляются методы контроля, основанные на регистрации параметров пульсаций кавитационных пузырьков в масштабе реального времени, исследованию которых посвящена настоящая статья.

### Материалы и методы

#### Теоретическая база исследования

Для численного моделирования пульсаций использовано уравнение Кирквуда-Бете, учитывающее сжимаемость жидкости [10]:

$$R \left( 1 - \frac{\dot{R}}{c_0} \right) \ddot{R} + \frac{3}{2} \left( 1 - \frac{\dot{R}}{3c_0} \right) \dot{R}^2 + \left( 1 + \frac{\dot{R}}{c_0} \right) H - \frac{\dot{R}}{c_0} \left( 1 - \frac{\dot{R}}{c_0} \right) R \frac{dH}{dt} = 0,$$

где  $R$  – радиус полости, м;  $\dot{R}$  – скорость на границе полости радиуса  $R$ , м/с;  $c$  – локальная скорость звука в жидкости, м/с;  $t$  – время, с;  $H$  – свободная энтальпия на поверхности сферы, Дж/кг.

Рассчитанные зависимости радиуса пузырька от времени (пульсации) для разных амплитуд колебаний ультразвукового инструмента (излучателя) представлены на рис. 1.

Кавитационный пузырек может совершать длительные периодические пульсации, но при увеличении амплитуды звукового давления схлопывается сначала в течение 1-го периода звукового давления, а при дальнейшем увеличении амплитуды – в течение 2-го, 3-го или последующих периодов. В момент схлопывания пузырька по различным оценкам [11] происходит локальное повышение температуры до 2000 К и давления в ударной волне до нескольких сотен атмосфер. Процессы релаксации сразу после схлопывания пузырьков пока не изучены, но, по-видимому, коалесценция образующихся микропузырьков приводит к образованию новых зародышей, которые в следующую фазу растяжения жидкости воспроизводят пульсации схлопнувшихся пузырьков. Вероятно, существуют промежуточные пульсации меньшей амплитуды между моментом схлопывания и началом следующей фазы растяжения жидкости, но основной вклад в эффекты кавитации должны вносить типы пульсаций, начинающиеся с новой фазой растяжения жидкости.

При численном моделировании данного уравнения были сделаны следующие допущения: пузырьки возникают из зародышей одного и того же размера; форма пульсаций пузырьков в составе кавитационной области повторяет форму пульсаций отдельных пузырьков.

В рамках данной модели можно объяснить появление субгармоники шума на половинной частоте ультразвука: после

схлопывания пузырька аналогичная пульсация вновь образованного пузырька возможна только с началом нового периода звукового поля в фазу растяжения жидкости. Это приводит к тому, что период колебаний пузырька удваивается. Аналогичным образом при переходе момента схлопывания через границу 1-го, 2-го и последующих периодов звуковой волны возникают 2-я, 3-я и последующие субгармоники.

Максимумы эффективности кавитации, наблюдавшиеся при возникновении субгармоники на половинной частоте [1], [3], [12], по-видимому, связаны с указанными переходами момента схлопывания через границу периода звукового поля [10]: когда стенка пузырька набрала максимальную скорость в конце фазы сжатия звукового поля, эффекты кавитации выражены сильнее всего. При переходе момента схлопывания ближе к середине следующего периода звукового поля часть кинетической энергии стенки на заключительном этапе пульсации пузырька расходуется на работу против растягивающей силы, поэтому скорость схлопывания и сопутствующие эффекты уменьшаются. Аналогичная картина должна наблюдаться и при переходе момента схлопывания из 2-го в 3-й период звукового поля и т. д.

Можно предположить, что основная частота периодических физических процессов, связанных с кавитацией, например, кавитационного шума, коэффициента светопропускания кавитационной области [13]-[16], должна совпадать с основной частотой пульсации пузырьков. Для проверки этих предположений был выполнен расчет спектра шума, излучаемого пузырьком [12], и спектра сигнала светорассеяния [17]. Результаты

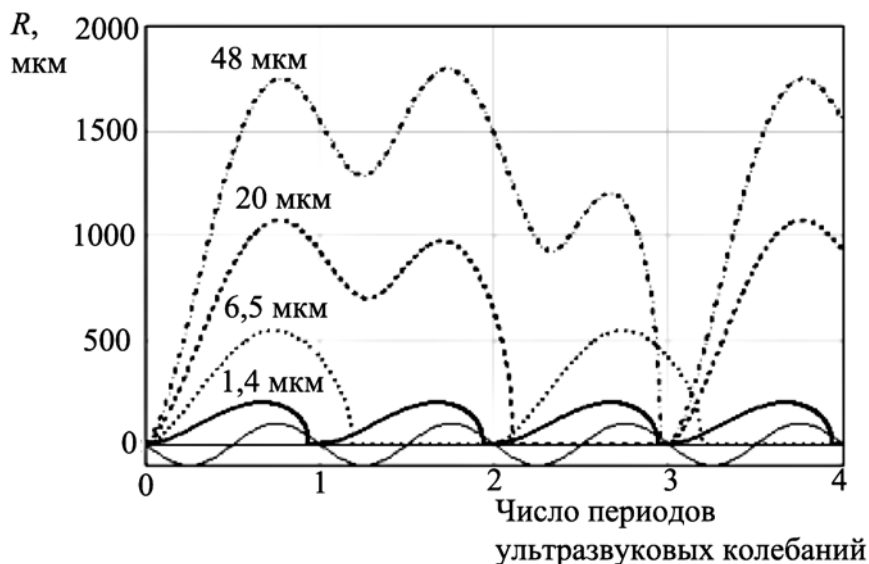


Рис. 1. Зависимость радиуса пузырька от времени при различных амплитудах звукового давления (пояснения в тексте); внизу показан гармонический закон изменения давления в звуковой волне

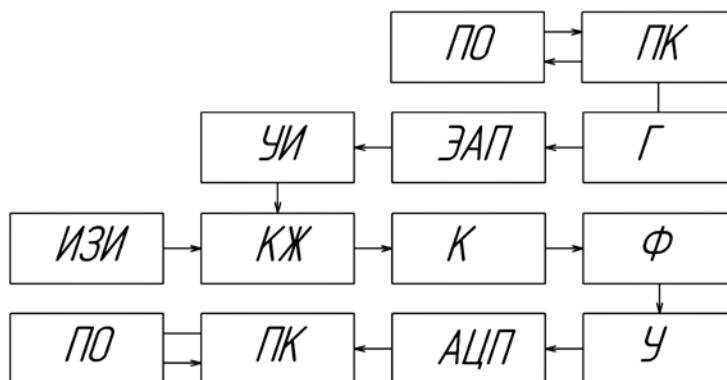


Рис. 2. Схема лабораторной установки: ПО – программное обеспечение; ПК – персональный компьютер; УИ – ультразвуковой инструмент; ЭАП – электроакустический преобразователь; Г – генератор; ИЗИ – источник зондирующего излучения; КЖ – кювета с жидкостью; К – коллиматор; Ф – фотодатчик; У – усилитель фотоприемника; АЦП – плата аналого-цифрового преобразователя; ПО – программное обеспечение

расчетов приведены ниже вместе с результатами собственных экспериментальных исследований.

### Оборудование и порядок проведения экспериментального исследования

Целью экспериментального исследования была проверка математической модели и обоснование возможности определять режим наибольшей эффективности ультразвукового воздействия по появлению субгармоник кавитационного шума и оптического излучения, рассеянного кавитационной областью.

Кавитационная область создавалась в кювете с жидкостью (КЖ) рабочим окончанием ультразвукового инструмента (УИ), совершающего колебания с частотой около 26,5 кГц и амплитудой до 50 мкм. Генератор (Г) под управлением компьютера (ПК) обеспечивал формирование сигнала возбуждения электроакустического преобразователя (ЭАП), поддержание требуемых параметров воздействия и их регистрацию для дальнейшей обработки. Излучение гелий-неонового лазера (ИЗИ) после прохождения через кавитационную область регистрировалось фотодатчиком (Ф) ФД-256 с коллиматором (К), уси-

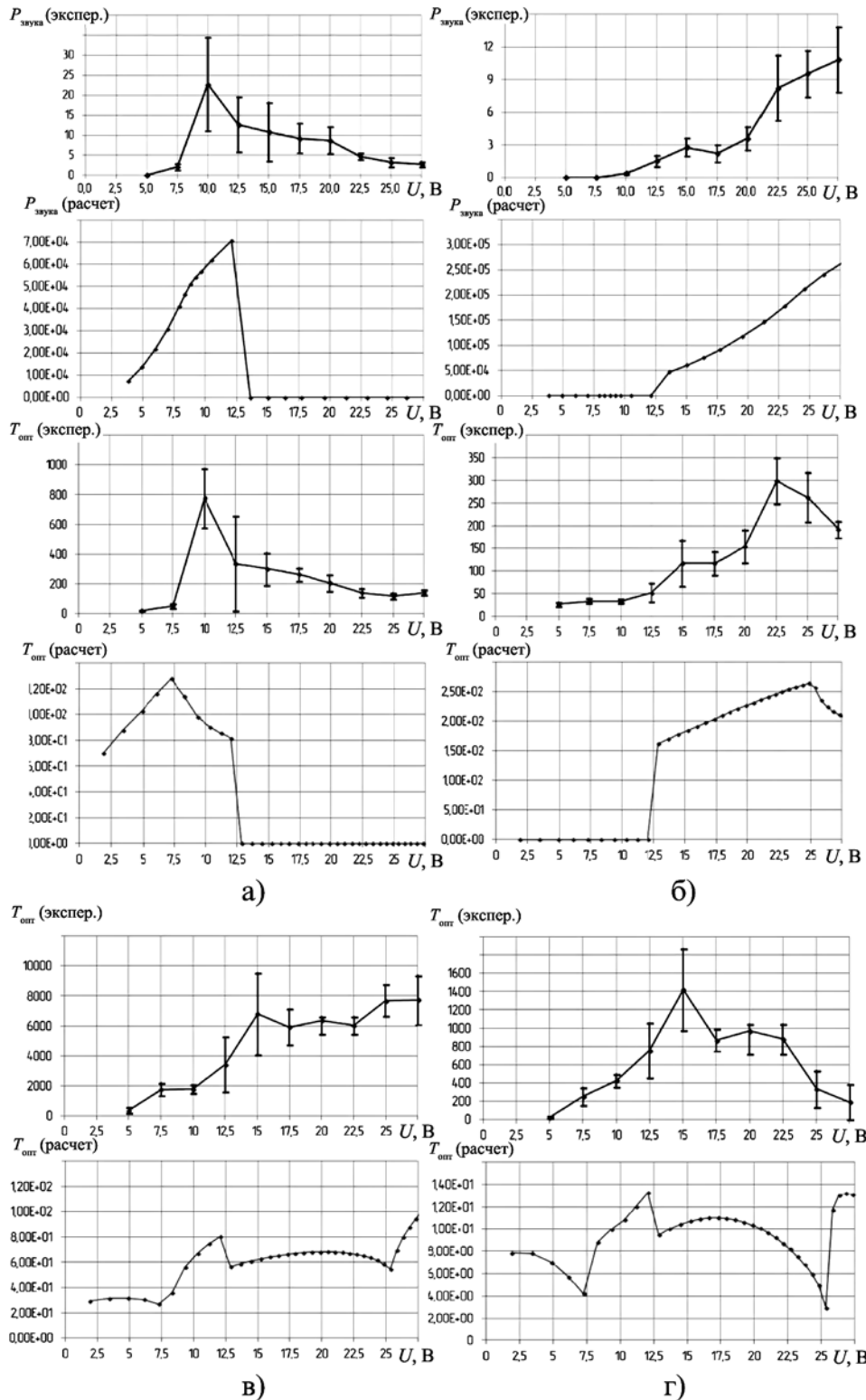


Рис. 3. Экспериментальные и расчетные зависимости амплитуд спектральных компонент шума и сигнала фотодатчика от амплитуды напряжения на ЭАП: на частоте  $1/2$  (а) и  $1/3$  (б) от частоты ультразвука; на частоте ультразвука (в) и удвоенной частоте ультразвука (г),  $\rho = 0,95$

ливалось предусилителем (У) и регистрировалось при помощи модуля АЦП (АЦП) «LCARD E2010» (рис. 2).

Кавитационный шум регистрировался при помощи измерительного микрофона «Behringer ECM8000» с равномерным постоянным коэффициентом пропускания в полосе от 0 до 20 кГц, размещаемого вблизи кюветы с жидкостью, усиливался микрофонным усилителем «Behringer Eurogack UB802» (на рис. 2 не показаны) с типовым уровнем эквивалентного входного шума –95 дБ, оцифровывался с частотой дискретизации 48 кГц и разрядностью 16 бит и сохранялся на ПК.

В кювету помещали образцы из алюминиевой фольги, которые после окончания озвучивания извлекали из кюветы, сканировали с разрешением 600 dpi. Полученные изображения обрабатывали и анализировали для определения площади поврежденной поверхности.

Для получения равномерной плотности распределения акустической энергии в кавитационной области расстояние между торцом ультразвукового инструмента и фольгой кюветы составляло 3 мм. Ширина луча лазера не превышала 2 мм. После регистрации сигналов с микрофонного усилителя и с усилителя фотодатчика при помощи дискретного преобразования Фурье с шагом по частоте 1 Гц вычислялись спектры и выделялись соответствующие субгармоники. Для каждого значения амплитуды напряжения выполняли 10 измерений, для каждого из них в раствор помещали новый образец фольги.

## Результаты

На рис. 3 представлено сопоставление расчетных и измеренных зависимостей амплитуд спектральных компонент кавитационного шума и сигнала фотодатчика. Характер поведения расчетных и измеренных зависимостей подтверждает правильность сделанных допущений о причине появления субгармоник и доказывает возможность косвенного определения типа пульсации пузырьков по совокупности сигналов субгармоник кавитационного шума и фотодатчика. Поскольку форма пульсации пузырьков однозначно связана с амплитудой давления в ударной волне при схлопывании пузырьков, которая может быть получена расчетным путем, измерение указанных амплитуд субгармоник позволяет косвенно определять эту амплитуду в масштабе реального времени. Сходство расчетных и измеренных зависимостей подтверждает предположение о том, что форма пульсаций отдельного пузырька достаточно близка к форме пульсаций пузырька внутри кавитационной области.

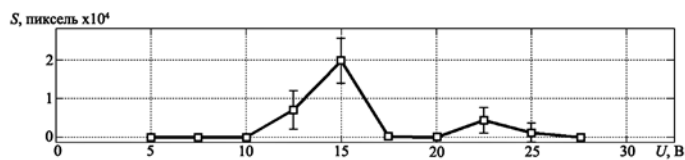


Рис. 4. Результаты эрозионного теста,  $p = 0,95$

На рис. 4 представлены результаты эрозионного теста. Сопоставление с рис. 3 подтверждает предположение о том, что наибольшая эффективность кавитации достигается при амплитудах, соответствующих моменту схлопывания пузырька вблизи начала нового периода звукового поля. Так при амплитуде напряжения 12,5...15,0 В наблюдается отчетливый максимум на рис. 4, ему соответствует переход момента схлопывания пузырька из 2-го в 3-й период ультразвукового поля, определяемый на рис. 3 по исчезновению субгармоники на частоте 1/2 и появлению субгармоники на частоте 1/3 от частоты ультразвукового поля. На рис. 4 виден только один отчетливый максимум: по-видимому, максимум, соответствующий переходу момента схлопывания пузырька из 1-го во 2-й период, отсутствует потому, что давление ударных волн было еще недостаточным для разрушения фольги, а последующие максимумы не были достигнуты в эксперименте. Отсутствие в эксперименте резких границ между субгармониками связано предположительно с наличием дополнительных пульсаций на интервале между схлопыванием пузырька и началом следующе-

го периода ультразвукового поля, что требует более детального исследования.

Таким образом, теоретические и экспериментальные расчеты доказывают возможность косвенного определения параметров пульсаций кавитационных пузырьков, в частности амплитуды давления в ударной волне, определяющих эффективность кавитации, по субгармоникам кавитационного шума и рассеянного оптического сигнала в масштабе реального времени.

## Заключение

1. В результате численного моделирования и экспериментального исследования продемонстрирована причина появления субгармоник кавитационного шума и субгармоник рассеянного оптического сигнала, связанная с переходом момента схлопывания пузырьков во 2-й, 3-й и последующие периоды звукового поля от образования пузырька.

2. Численно и экспериментально доказана возможность определения максимумов интенсивности кавитации по появлению субгармоник в спектре рассеянного оптического сигнала и спектра акустического шума.

3. Выявлено соответствие модели пульсаций отдельного пузырька пульсациям пузырька в составе кавитационной области на основании сходства зависимостей субгармоник кавитационного шума и рассеянного оптического сигнала от напряжения на ЭАП и от амплитуды ультразвукового инструмента.

4. Полученные данные дают возможность организовать обратную связь по каждому из указанных сигналов для автоматического поддержания требуемой интенсивности кавитации в масштабе реального времени.

### Список литературы:

1. Николаев Г.А., Лоцилов В.И. Ультразвуковая технология в хирургии. – М.: Медицина, 1980. 272 с.
2. Саврасов Г.В. Инженерные аспекты ультразвуковой ангиохирургии / В сб.: Ультразвуковая ангиохирургия. Под ред. А.В. Покровского, Г.В. Саврасовой, Ю.В. Новиковой, В.А. Красавиной. – Ярославль, 2004. С. 189-251.
3. Хилл К., Миллер Э. Применение ультразвука в медицине: физические основы. – М.: Мир, 1989. 568 с.
4. Акопян В.Б., Еришов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами / Учеб. пособие для вузов. Под ред. С.И. Щукина. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. 222 с.
5. Николаев А.Л. Разработка рациональных подходов к внутриполостной ультразвуковой химиотерапии на модели рака яичников / Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук: 14.00.14. 2004. 25 с.
6. Forbes M.M. The role of ultrasound contrast agents in producing sonoporation. – University of Illinois at Urbana-Champaign, 2009. 146 p.
7. Дедович Н.Н., Романов А.Ф., Улащик В.С. Аппарат для низкочастотной ультразвуковой терапии // Медицинская техника. 2017. № 2. С. 45-48.
8. Скворцов С.П. Методы контроля параметров ультразвуковой кавитации // Наука и образование. 2015. № 2. С. 83-100.
9. Физика и техника мощного ультразвука. В 3-х т. Т. 2. Мощные ультразвуковые поля / Под. ред. Л.Д. Розенберга. – М.: Наука, 1968. 267 с.
10. Маргулис М.А. Звукохимические реакции и сонолюминесценция. – М.: Химия, 1986. 288 с.
11. Маргулис М.А. Сонолюминесценция // УФН. 2000. Т. 170. С. 263-287.
12. Morton K.I., ter Haar G.R., Stratford I.J., Hill C.R. Subharmonic emission as an indicator of ultrasonically-induced biological damage // Ultrasound in Med. and Biol. 1983. Vol. 9. № 6. PP. 629-633.

13. Sijl J., Vos H.J., Rosental T., de Jong N., Lohse D., Versluis M. Combined optical and acoustic detection of single microbubble dynamics // J. Acoust. Soc. Am. 2011. Vol. 130. Iss. 5. PP. 3271-3281.
14. Змиевской Г.Н., Крылов Ю.В., Скворцов С.П. Моделирование процессов при оптическом зондировании ультразвуковой кавитационной области // Биомедицинские технологии и радиоэлектроника. 2005. № 9. С. 55-60.
15. Змиевской Г.Н., Крылов Ю.В., Скворцов С.П. Исследование возможностей оптического зондирования кавитирующей жидкости при ультразвуковом воздействии // Биомедицинская радиоэлектроника. 2006. № 10. С. 32-36.
16. Zmievskoy G., Skvortsov S. Ultrasound Cavitation Detection by Means of Optical Probing / Proceedings of the 6th Russian-Bavarian Conference on Biomedical Engineering. Moscow, 2010. PP. 121-122.
17. Скворцов С.П. Модель светорассеяния в ультразвуковой кавитационной области // Наука и образование. 2015. № 3. PP. 102-119.

Сергей Павлович Скворцов,  
канд. техн. наук, доцент,  
Никита Сергеевич Масленков,  
дипломник,  
Виталий Игоревич Нечаев,  
дипломник,  
Артём Петрович Кравченко,  
дипломник,  
кафедра БМТ-1 «Биомедицинские  
технические системы»,  
МГТУ им. Н.Э. Баумана,  
г. Москва,  
e-mail: skvortsov@bmstu.ru

В.В. Манойлов, Л.В. Новиков, И.В. Заруцкий, А.Г. Кузьмин, Ю.А. Титов

## Методы обработки масс-спектрометрических сигналов выдыхаемых газов для медицинской диагностики

### Аннотация

Состав выдыхаемых человеком газов может быть проанализирован на малогабаритном квадрупольном масс-спектрометре. По результатам такого анализа возможна диагностика состояния здоровья. Математическая обработка масс-спектрометрических сигналов позволяет разделить обрабатываемые масс-спектры по классам: здоров или болен, а также по группам болезней. Представлены описания алгоритмов первичной обработки данных и алгоритмов классификации на основе многомерных статистических методов: дискриминантного и кластерного анализов.

### Введение

Анализ состава выдыхаемого воздуха является одним из важных направлений неинвазивной медицины. Диагностика на основе анализа выдыхаемых газов имеет ряд преимуществ по сравнению с традиционными лабораторными методами. Анализ газовой смеси безопасен для персонала, так как не связан с работой с химическими и биологическими жидкостями. Он является относительно дешевым, занимает немного времени и позволяет обнаруживать летучие компоненты в выдыхаемом воздухе на уровне следовых концентраций вещества в реальном масштабе времени. В статье рассматриваются алгоритмы обработки масс-спектров выдыхаемых газов, полученные на квадрупольном масс-спектрометре MS7-200, с электронной ионизацией и с прямым капиллярным вводом пробы [1]-[3]. Анализируемый газ при атмосферном давлении через капиллярный ввод подается в камеру ионизации источника ионов с электронным ударом. Получившиеся ионы вводятся в масс-анализатор квадрупольного типа. Полученные в процессе регистрации масс-спектрометрические сигналы обрабатываются с помощью специализированного программного обеспечения и сравниваются со спектрами в библиотеке стандартных масс-спектров, затем проводятся идентификация отдельных компонент спектра и определение их концентрации. Капиллярная система ввода пробы в масс-спектрометр, прогреваемая до 50 °С, позволяет проводить анализ на расстоянии до 5 м от прибора. Для анализа используется до 1 мл пробы в минуту. В вакуумной системе применяются диффузионный или турбомолекулярный насосы.

Целью рассматриваемой работы является анализ возможностей алгоритмов обработки информации для классификации пациентов по группам здоровья и патологий.

Традиционные методы анализа данных масс-спектрометров, как правило, включают в себя предварительную (первичную) обработку с целью обнаружения пиков и вторичную об-

работку с целью извлечения нужной для исследователя информации о количественном и качественном составе анализируемого вещества.

### 1 Предварительная обработка данных

Первый этап обработки масс-спектров включает в себя обнаружение пиков на фоне шума, «выбросов», изменения базовой линии и эффекта неполного разделения пиков с целью превращения непрерывного спектра в линейчатый спектр. Для этой задачи применяется метод поиска на основе согласованной фильтрации или метод сравнения величины производных в трех точках скользящего окна данных [4]. Оба подхода могут использоваться как самостоятельно, так и последовательно (первый за вторым), дополняя друг друга.

Масс-спектр можно представить в виде аддитивной смеси  $K$  пиков  $X_k(t)$ ,  $k = 1, \dots, K$ , например гауссовой формы и шума  $n(t)$ , базовой линии  $f(t)$ :

$$y(t) = \sum_{k=1}^K x_k(t) + n(t) + f(t), \quad (1)$$

где

$$x_k(t) = A_k e^{-\frac{t-t_k}{2w_k^2}};$$

$t$  – непрерывное или дискретное время,  $t = i\delta t$ ,  $i = 1, 2, \dots, N$ ,  $N$  – общее число отсчетов данных масс-спектра;  $\delta t$  – интервал дискретизации;  $A_k$ ,  $t_k$ ,  $w_k$  – интенсивность, положение и среднеквадратическая ширина  $k$ -го пика соответственно;  $n(t)$  – шум;  $f(t)$  – базовая линия.

В первом методе используется скользящая свертка исходного сигнала  $y(t)$  с функцией, описывающей форму пика:

$$s(t) = \int_{t-T}^{t+T} y(t_1) g(t-t_1) dt_1, \quad (2)$$