

Оперативная прижизненная оценка состояния соединительной ткани мочевого пузыря в возможности прогнозирования тяжести лучевого поражения

О.С. Стрельцова¹, А.А. Моисеев², Е.Б. Киселева¹, А.В. Масленникова¹, Е.А. Тарарова³

¹ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Н. Новгород,

² Институт прикладной физики Российской академии наук, Н. Новгород,

³ ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Н. Новгород.

Сведения об авторах:

Стрельцова О.С. – д.м.н., профессор кафедры урологии им. Е.В. Шахова Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России; e-mail: strelzova_uro@mail.ru

Strelzova O.S. – Dr.Sc., Professor, Department of Urology named after E.V. Shahov of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; e-mail: strelzova_uro@mail.ru

Моисеев А.А. – к. физ.-мат.н., старший научный сотрудник института прикладной физики РАН

Moiseev A.A. – PhD, Senior Researcher, Institute of Applied Physics, RAS

Киселева Е.Б. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории Оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий Приволжского исследовательского медицинского университета Минздрава России

Kiseleva E.B. – PhD, Researcher of the Laboratory of Optical Coherence Tomography of the Research Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies, Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

Масленникова А.В. – д.м.н., профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики; профессор кафедры биофизики

Maslennikova A.V. – Dr.Sc., professor of the department of oncology, radiation therapy, radiation diagnostics of Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Health of Russia; Professor of the Department of Biophysics

Тарарова Е.А. – к.м.н, врач онколог Нижегородского областного клинического онкологического диспансера

Tararova E.A. – PhD, oncologist of the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary

Лучевая терапия является одним из основных методов лечения онкологической патологии органов малого таза. Известно, что ткани различных органов имеют существенно разные, нередко сильно персонифицированные пороги устойчивости к ионизирующему излучению [1,2]. В результате воздействия ионизирующего излучения, наряду с опухолевыми, гибнут недифференцированные клетки, отвечающие за регенерацию тканей [3]. Все эти факторы лежат в основе тканевых и органных реакций на облучение [4-6]. Одним из основных побочных эффектов облучения по поводу злокачественных новообразований органов малого таза является лучевой цистит.

Исследования патогенеза и прогнозирования степени тяжести радиационно-индуцированных повреждений мочевого пузыря проводятся более двадцати лет [7]. Для прогнозирования реакции нормальных тканей на воздействие ионизирующего излучения созданы и изучены различные модели, учиты-

вающие тип тканей и особенности взаимодействия с ними ионизирующей радиации [8,9]. Анализ литературных данных показал, что повышенный риск развития тяжелых радиационно-индуцированных повреждений имеют пациенты с сахарным диабетом [10], патологией сердечно-сосудистой системы [11], заболеваниями, передающимися половым путем в анамнезе, в том числе с ВИЧ-инфекцией [12] и системными заболеваниями соединительной ткани [13], а также с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника и мочевого пузыря, в том числе циститом [14-16]. Тем не менее, несмотря на выделение групп риска, до настоящего времени отсутствуют методы предсказания развития тяжелых осложнений лучевого лечения со стороны мочевого пузыря у конкретных пациенток.

Задняя стенка и мочепузырный треугольник являются «горячими» зонами при проведении лучевой терапии, поскольку именно они получают дозу, превышающую толерантное значение для мочевого пузыря [17]. Важную роль в патогенезе луче-

вого повреждения играет деструкция коллагеновых волокон мочевого пузыря, так как именно с ней связаны изменения сосудистой стенки и последующая облитерация сосудов, которая приводит к гипоксии и дистрофическим изменениям тканей [18,19]. Известно, что матриксные структуры – волокнистый компонент (коллагеновые и эластические волокна) и аморфный компонент (гликопротеины, гликозаминогликаны, протеоглики и их агенты) – биохимически и функционально связаны. Они играют важнейшую роль в регуляции тканевого метаболизма, являясь для клеток опорными структурами и химическими раздражителями [20].

Состояние соединительнотканых подэпителиальных структур в мочевом пузыре пациентов после лучевой терапии изучены нашей исследовательской группой в предыдущих работах [21,22]. Для изучения состояния соединительнотканного матрикса на уровне общей архитектоники ткани была использована кросс-поляризационная оптическая когерентная томография (КП ОКТ)

[22]. Являясь методом прижизненной визуализации, КП ОКТ имеет пространственное разрешение порядка 15 мкм при глубине зондирования 1-1,5 мм, что позволяет характеризовать изменения нормальной структуры тканей стенки мочевого пузыря по свойствам общего обратного рассеяния зондирующего излучения, а также регистрировать изменения состояния подэпителиальных коллагенсодержащих компонентов слизистой оболочки мочевого пузыря по свойствам кросс-рассеяния от волокнистых структур. В ряде работ показано, что кросс-рассеяние позволяет выявлять качественные и количественные изменения топологии волокон коллагена [23,24]. Ранее нами было показано, что признаками лучевого цистита различной степени тяжести на КП ОКТ изображениях стенки мочевого пузыря являются изменения именно подэпителиальных соединительнотканых структур. Для ранних циститов характерна потеря контраста изображений в кополяризации и резкое ослабление и даже исчезновение сигнала в кросс-поляризации, что является признаком серьезных структурных изменений коллагеновых волокон, их дезорганизации. При поздних лучевых циститах на фоне атрофии эпителиального слоя отмечается выраженный фиброз подэпителиальных соединительнотканых структур. Однако визуальная оценка КП ОКТ изображений имеет определенные недостатки, главным из которых является зависимость интерпретации изображений от квалификации специалиста. Кроме того, при визуальной оценке изображений отсутствует возможность прогнозирования развития той или иной степени лучевого повреждения ткани мочевого пузыря.

Современные подходы к диагностике и мониторингу патологических состояний различного генеза предполагают наличие информационно-технологической поддержки процесса диагностики и сопровождения лечения на основе численного анализа медицинских изображений, по-

лученных с помощью многообразных методов визуализации. Количественная оценка изображений позволяет во-первых, извлекать дополнительную информацию, которую невозможно получить при интерпретации «невооруженным глазом»; во-вторых, численный анализ и автоматическая классификация изображений делают метод «оператор-независимым», т.е. повышают вероятность получения объективного, независимого от квалификации исследователя результата. Наконец, сопоставление количественных показателей может стать основой для разработки предиктивных критериев метода.

В данной работе предложен алгоритм количественной оценки оптических изображений, полученных методом КП ОКТ, и определены прогностические критерии степени лучевых осложнений со стороны мочевого пузыря при лучевой терапии органов малого таза.

Цель: на основе КП ОКТ данных разработать метод оперативной диагностики состояния соединительнотканного матрикса мочевого пузыря, позволяющий с определенной точностью рассчитать вероятность развития его тяжелых осложнений при лучевой терапии заболеваний органов малого таза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Метод КП ОКТ

Качественные изменения соединительнотканного матрикса мочевого пузыря (топология коллагенсодержащих волокон) определялись у пациенток, получавших консультацию или лечение в клинике урологии ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко» по поводу хронического рецидивирующего цистита (n-28), лучевого цистита различной степени тяжести (n-21) на основе цистоскопии с КП ОКТ исследованием и гистологическим исследованием. У пациенток, которые получали лечение по поводу мочекаменной болезни, камней верхних мочевых путей, мочевой

пузырь был принят за нормальный (n=5).

Использованный в данной работе прибор «ОКТ-1300У» имеет следующие характеристики. Источником излучения служит суперлюминесцентный диод, рабочая длина волны 1310 нм, ширина спектра 130 нм, что обеспечивает аксиальное разрешение 15 мкм. Латеральное разрешение составляет 25 мкм. При сканировании ткани по глубине получается профиль рассеяния излучения по глубине или А-скан, из которых при поперечном сканировании строится 2D изображение. Использование в качестве зондирующего поляризованного излучения позволяет строить два сопряженных друг с другом ОКТ изображения: в исходной (ко-поляризации) и ортогональной исходной (кросс-) поляризациях, что имеет решающее значение при оптическом разделении имеющих в ткани не волокнистых (клетки) и волокнистых (коллагенсодержащие компоненты) элементов. 2D ОКТ изображение в каждой поляризации имеет размер 1,8x1,3 (ширина x высота) мм², в рабочем окне программы они объединены в одно КП ОКТ изображение.

Группы КП ОКТ изображений

КП ОКТ изображения мочевого пузыря при разных патологических состояниях и в норме получены *in vivo* с использованием эндоскопического контактного торцевого зонда. Для морфологической верификации патологии из области дна мочевого пузыря выполняли забор биопсийного материала резектоскопом с последующей окраской гистологических препаратов гематоксилином и эозином. Проведение исследования одобрено решением Этического комитета НижГМА (протокол №14 от 10 декабря 2013 г.). Все пациенты подписывали Информированное согласие.

Полученные наборы КП ОКТ изображений стенки мочевого пузыря в соответствии с клиническим диагнозом и гистологическим заключением разделены на 4 группы: условная

норма с минимальными проявлениями воспалительного процесса ($n=22$), хронический цистит с преобладанием атрофии эпителия и фиброзом в слизистой и подслизистой структурах ($n=122$), лучевое поражение I-II ($n=40$) и III-IV ($n=34$) степеней тяжести.

Алгоритм для автоматической идентификации патологических изменений по КП ОКТ изображениям

Поскольку патологические процессы мочевого пузыря имеют характерные проявления на КП ОКТ изображениях, существует возможность построить алгоритм автоматической идентификации патологических изменений. Для построения такого алгоритма необходимо представить каждое изображение как набор чисел, после чего создать функцию, принимающую в качестве аргумента данные числа и выдающую в качестве результата значение между 0 и 1, соответствующее вероятности того, что данное КП ОКТ изображение ткани принадлежит к определенному морфологическому типу. Таким образом, задача построения алгоритма классификации может быть условно разделена на две отдельные задачи: 1) представление каждого изображения в виде набора чисел (построение характеристического вектора); 2) создание функции, связывающей набор чисел, характеризующих данное изображение, и вероятность принадлежности данного изображения к одному из целевых классов.

Основной информацией, получаемой с помощью КП ОКТ прибора, является распределение рассеивателей по глубине в ко- и кросс-поляризациях, так называемый А-скан. Набор А-сканов составляет КП ОКТ изображение. Таким образом, особенности КП ОКТ изображений, характерные для различных состояний мочевого пузыря, могут быть зарегистрированы на отдельных А-сканах, и КП ОКТ изображение может быть с определенной точностью описано с помощью усредненного А-скана. Сам по себе А-скан представляет собой

256 чисел, соответствующих величине рассеяния на каждой глубине в исходной поляризации и 256 чисел, соответствующих величине рассеяния на каждой глубине в ортогональной поляризации. Данные 512 чисел в принципе могут быть использованы в качестве искомого набора, характеризующего состояние ткани. Однако уменьшение данного числа является желательным для более эффективного решения второй части задачи – создания алгоритма классификации: связывающей набор чисел, характеризующих данное изображение, и вероятность принадлежности данного изображения одному из целевых классов. Это позволит данной функции выдавать результаты, более устойчивые к индивидуальным особенностям изображений, не связанным с развивающимися в ткани патологическими процессами.

Для описания каждого изображения с помощью набора чисел, усредненный А-скан в ко- и кросс-поляризациях раскладывался по трем базисам ортогональных функций. Первый набор ортогональных векторов получен методом главных компонент из всего набора записанных А-сканов; второй набор получен из набора А-сканов, составляющих КП ОКТ изображения нормального мочевого пузыря; третий – из набора А-сканов, составляющих КП ОКТ изображения мочевого пузыря с патологией.

Наблюдаемые А-сканы в обеих поляризациях рассматривались как один вектор с размерностью 512. Метод главных компонент позволяет представить данные измерения в виде суммы базисных векторов, причем основная информация о распределении содержится лишь в ограниченном количестве данных векторов. В настоящей работе оказалось достаточно использовать 8 первых коэффициентов для каждого из трех базисов, итого 24 значения. В качестве функции, связывающей полученный набор из 24 чисел, характеризующих данное изображение, и вероятность принадлежности данного

изображения одному из целевых классов, использовался алгоритм классификации, известный как случайный лес решающих деревьев (Random Forest Tree) [25,26]. В качестве результата примененный алгоритм действий выдавал число в диапазоне 0-1, которое можно интерпретировать как вероятность того, что исследуемое КП ОКТ изображение принадлежит к определенному классу (норма в случае классификации норма/цистит и радиационное поражение I-II степени в случае дифференциации степеней радиационного поражения). В зависимости от выбранного значения данной величины, разделяющей интересующие состояния мочевого пузыря, алгоритм анализа КП ОКТ изображений дает различные значения чувствительности / специфичности / диагностической точности, которые проанализированы в разделе «Результаты».

Поскольку точность метода классификации увеличивается вместе с увеличением количества входных данных (из-за того, что алгоритм Random Forest Tree имеет возможность вычленивать систематические закономерности, не сбиваясь на индивидуальные особенности отдельных изображений), каждое полученное КП ОКТ изображение автоматически разбивалось на 15 фрагментов меньшего размера, что позволило эффективно увеличить количество входных данных для построения классификатора. При этом половина данных изображений была использована для обучения методики алгоритма, вторая половина – для анализа результатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

КП ОКТ изображения, характерные для каждой из исследуемых групп (нормы и 3-х групп патологии), представлены на рисунке 1. КП ОКТ изображения нормального мочевого пузыря структурные: можно видеть горизонтально направленные слои: тонкий верхний слой со средней интенсивностью сигнала, соответствующий уротелию

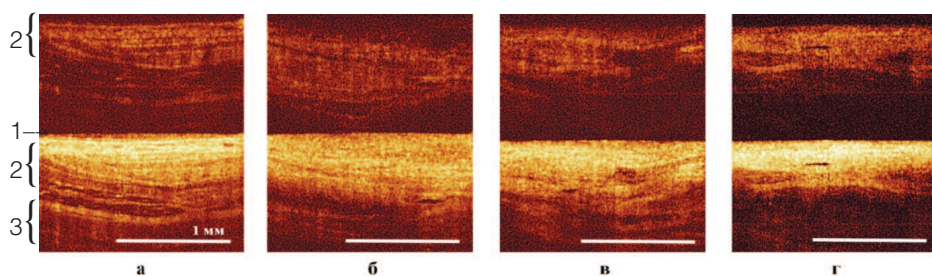


Рис. 1. КП ОКТ изображения стенки мочевого пузыря в норме (а), при хроническом цистите (б), при I-II (в) и III-IV (г) степенях радиационного повреждения. Верхняя часть каждого изображения – кросс-поляризация, нижняя часть – ко-поляризация

(40-60 мкм); второй слой с высокой интенсивностью сигнала включает субэпителиальные соединительнотканые структуры, включая собственную пластинку слизистой оболочки и подслизистую оболочку. Граница уротелий – подлежащая соединительная ткань при этом четкая; нижний третий слой с низким уровнем сигнала соответствует мышечной оболочке (рис. 1а). Наиболее четко соединительнотканые структуры видны в кросс-поляризации как яркий ОКТ-сигнал, сигнал от уротелия и мышечной оболочки при этом на уровне фона (рис. 1а, верхняя часть изображения, цифра 2). При хроническом цистите в ко-поляризации четко определяется контраст продольных структур внутри соединительнотканного слоя (рис. 1б, нижняя часть изображения); в кросс-поляризации соединительнотканые подэпителиальные структуры определяются на ту же глубину, что и в ко-поляризации и имеют высокий уровень сигнала (рис. 1б, верхняя часть изображения).

При II степени тяжести осложнений лучевой терапии морфологически структура внеклеточного соединительнотканного матрикса (коллагеновых и эластических волокон)

сохраняется на фоне их уплотнения, при этом КП ОКТ изображения, полученные *in vivo*, характеризуются истончением и атрофией первого (эпителиального) слоя, расширением второго слоя (соединительнотканых структур) иногда на всю глубину изображения, с большей интенсивностью сигнала от него (рис. 1в). Для III степени тяжести лучевого поражения характерны: атрофия эпителиального слоя с одновременным выраженным фиброзом соединительнотканых структур, что проявляется исчезновением первого слоя и ярким гомогенным ОКТ-сигналом от второго слоя, что можно заметить по кросс-поляризации (рис. 1г, верхняя часть изображения).

Визуальная оценка КП ОКТ изображений требует от практикующего врача знания морфологических особенностей строения стенки мочевого пузыря при исследуемых патологиях и значительного опыта их интерпретации. В данной работе предложен метод оперативной автоматической оценки состояния соединительнотканного матрикса мочевого пузыря на основе КП ОКТ данных.

Способность построенной предсказательной модели отличать КП

ОКТ изображения нормальной ткани мочевого пузыря от хронического цистита и различать клинические группы радиационного поражения была исследована с помощью анализа кривой ошибок. Данная кривая строится на плоскости по грациям *истинно-положительная пропорция – ложно-положительная пропорция*. Для каждого возможного значения порога, разделяющего два интересных случая, на данной плоскости ставятся соответствующие значения пропорции истинно-определенных случаев и ложно – положительных результатов. В случае предложенного алгоритма, интересующими случаями являются либо норма/цистит, либо радиационный цистит I-II/III-IV степени, а значением, разделяющим данные группы – величина в диапазоне 0-1 (вероятность целевого изображения принадлежать к определенному типу), выдаваемая разработанным алгоритмом в качестве результата.

Кривая ошибок для классификации норма/цистит приведена на рисунке 2; в таблице 1 приведены некоторые из возможных значений порога, разделяющего данные состояния мочевого пузыря по КП ОКТ изображениям, а также значения чувствительности/специфичности/диагностической точности, соответствующие данной величине порога. Подобное представление позволяет выбрать порог, обеспечивающий либо максимальную диагностическую точность, либо оптимальный баланс чувствительности и специфичности.

Аналогичные результаты для классификации степеней тяжести радиационного поражения приведены на рисунке 3 и в таблице 2. ■

Таблица 1. Диагностическая ценность метода при использовании различных значений критерия для градации норма/хронический цистит

| Значения порога вычисляемого критерия | Чувствительность, % | Специфичность, % | Диагностическая точность, % |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|-----------------------------|
| 0,90 | 72 | 90 | 75 |
| 0,86 | 82 | 82 | 82 |
| 0,77 | 90 | 69 | 89 |

Таблица 2. Диагностическая ценность метода при использовании различных значений критерия для градации I-II/III-IV степеней радиационного поражения

| Значения порога вычисляемого критерия | Чувствительность, % | Специфичность, % | Диагностическая точность, % |
|---------------------------------------|---------------------|------------------|-----------------------------|
| 0,51 | 77 | 91 | 85 |
| 0,44 | 84 | 84 | 84 |
| 0,37 | 90 | 76 | 82 |

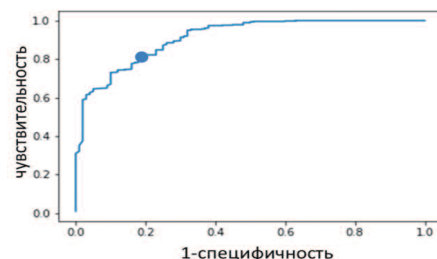


Рис.2. Кривая ошибок для групп нормы и хронического цистита. Точкой отмечен предлагаемый выбор порога (0,86), обеспечивающий, по мнению авторов, оптимальное сочетание чувствительности (82%) и специфичности (82%)

Эффективность критерия для каждого попарного предсказания составила: для градации норма – хронический цистит чувствительность – 82%, специфичность – 82% (площадь под кривой ошибок 0,91) (рис. 2); для градации I-II – III-IV степеней радиационного поражения чувствительность – 84%, специфичность – 84% (площадь под кривой ошибок 0,89) (рис. 3).

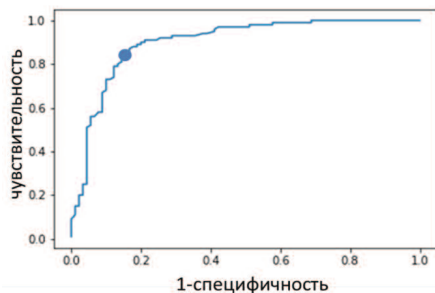


Рис. 3. Кривая ошибок для групп I-II и III-IV степени радиационного поражения. Точкой отмечен предлагаемый выбор порога, обеспечивающий, по мнению авторов, оптимальное сочетание чувствительности (84%) и специфичности (84%)

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в мочевом пузыре способность тканей к репарации после лучевого повреждения зависит от исходного состояния тканей [15]. Ранее нашей исследовательской группой был проведен КП ОКТ мониторинг радиационно-индуцированных повреждений мочевого пузыря для использования в клинической практике. Метод КП ОКТ зарекомендовал себя, как высокочувствительный при диагностике

онкологической патологии мочевого пузыря [23].

Мультимодальный подход к изучению изменения состояния коллагеновых волокон при осложнениях со стороны мочевого пузыря после лучевой терапии позволил нам интерполировать результаты, полученные методами световой, нелинейной [21] и атомно-силовой микроскопии [27], на результаты КП ОКТ исследований.

В результате накопленного значительного опыта исследовательского коллектива определено, что для опытного исследователя, знакомого с морфологическими особенностями строения мочевого пузыря при различной патологии, анализ КП ОКТ изображений не представляет проблем. Однако для начинающего специалиста – уролога, выполняющего КП ОКТ исследование, анализ КП ОКТ изображений может быть затруднителен. Данная работа посвящена созданию независимого от квалификации исследователя метода, позволяющего на основе КП ОКТ данных оперативно оценить вероятность развития тяжелых осложнений со стороны мочевого пузыря при планировании лучевой терапии, а также верифицировать необратимые изменения в мочевом пузыре в постлучевом периоде.

Оперативная автоматическая оценка состояния соединительнотканного матрикса мочевого пузыря на основе КП ОКТ данных для возможности предсказания развития тяжелых

необратимых изменений его ткани при лучевой терапии других органов малого таза до настоящего времени оставалась нерешенной в современной онкоурологии. Предложенный в данной работе алгоритм классификации состояний мочевого пузыря на основе КП ОКТ изображений является важным шагом для решения выше обозначенной задачи и может способствовать внедрению технологии КП ОКТ в широкую урологическую практику, поскольку позволяет получать результаты с предсказуемой чувствительностью и специфичностью в независимости от опыта и квалификации оператора КП ОКТ установки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Создан независимый от квалификации исследователя метод, позволяющий на основе КП ОКТ данных оперативно оценить вероятность развития тяжелых осложнений со стороны мочевого пузыря при планировании лучевой терапии, а также верифицировать необратимые изменения в мочевом пузыре (III-IV клиническая степень осложнений), от обратимых изменений (I-II клиническая степень осложнений) в период после облучения. На основе предложенного метода возможно создание компьютерной программы анализа КП ОКТ изображений во время проведения обследования пациента. Работа поддержана грантом РФФИ № 16-07-00655. ■

Ключевые слова: лучевой цистит, соединительнотканый матрикс мочевого пузыря, кросс-поляризационная оптическая когерентная томография, численный анализ, автоматическая классификация изображений.

Key words: radiation cystitis, connective tissue matrix of the bladder, cross-polarization optical coherence tomography, numerical analysis, automatic classification of images.

Резюме:

В работе предложен алгоритм «оператор-независимой» количественной оценки изображений мочевого пузыря при различных патологических состояниях, полученных методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ).

Цель: на основе КП ОКТ данных разработать метод оперативной диагностики состояния соединительнотканного матрикса мочевого пузыря, позволяющий с определенной точностью рассчитать вероятность развития его тяжелых осложнений при лучевой терапии злокачественных органов малого таза. Использован прибор «ОКТ-1300У». Для численного анализа и автоматической классификации изображений выполнен анализ 4 групп наборов КП ОКТ изображений моче-

Summary:

Fast in vivo assessment of the urinary bladder connective tissue state for evaluation of the radiation injury severity

O.S. Streltsova, A.A. Moiseev, E.B. Kiseleva, A.V. Maslennikova, E.A. Tararova

In this work we proposed an algorithm for “operator-independent” quantitative assessment of the bladder images under various pathological conditions obtained by the cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT).

The aim of our study was to develop a method for operative diagnostics of the bladder connective tissue matrix state based on CP OCT data, which would allow calculating with certain accuracy the probability of develop-

вого пузыря: условная норма (n=22), хронический цистит с преобладанием атрофии эпителия и фиброзом в слизистой и подслизистой структурах (n=122), лучевое поражение I-II (n=40) и III-IV (n=34) степеней тяжести. Для автоматической идентификации патологических изменений по КП ОКТ изображениям применен алгоритм на основе метода главных компонент и алгоритм классификации, известный как случайный лес решающих деревьев (Random Forest Tree). С помощью анализа кривой ошибок построена предсказательная модель, позволяющая отличать КП ОКТ изображения нормальной ткани мочевого пузыря от хронического цистита и различать клинические группы радиационного поражения.

Создан независимый от квалификации исследователя метод, позволяющий на основе КП ОКТ данных оперативно оценить вероятность развития тяжелых осложнений со стороны мочевого пузыря при планировании лучевой терапии, а также верифицировать необратимые изменения в мочевом пузыре (III-IV клиническая степень осложнений), от обратимых изменений (I-II клиническая степень осложнений) в период после облучения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ment of the severe complications during radiation therapy of the pelvic organs diseases. "OKT-1300U" equipment was used. 4 groups of CP OCT sets of bladder images were analyzed for numerical analysis and for their automatic classification: contingent standards (n = 22), chronic cystitis with predominance of epithelial atrophy and fibrosis in the mucosa and submucosa structures (n = 122), I-II (n = 40) and III-IV (n = 34) degrees of radiation injury. An algorithm based on the analysis of principal component and a Random Forest Tree classification algorithm were applied for automatic identification of pathological changes in CP OCT images. A predictive model, which allowed distinguishing not only CP OCT images of normal bladder tissue from chronic cystitis but also different clinical groups of radiation injury, was developed using the analysis of the error curve.

The independent from the investigator's qualifications method, which allows to promptly evaluate the probability of bladder severe complications during radiation therapy treatment planning and to verify irreversible changes in the bladder (III-IV clinical degree of complications) from reversible changes (I - II clinical degree of complications) in the period after irradiation, was developed.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

- Dörr W. Radiation effect in normal tissue –principles of damage and protection. *Nuklearmedizin* 2010; 49(1): 53-58.
- Жизнеспособность клеток, облученных в малых дозах: теоретические и клинические аспекты [под ред. Т. Альпер, пер. с англ.]. М.: Медицина, 1979, 343 с.
- Hur W, Yoon S K. Molecular pathogenesis of radiation-induced cell toxicity in stem cells. *Int J Mol Sci* 2017;18(12): 2749. doi: 10.3390/ijms18122749.
- Dörr W, Hendry JH. Consequential late effects in normal tissues. *Radiother Oncol* 2001;61(3): 223-231.
- Рич Д.П., Д'Амиго Э.В. В кн. Онкоурология [пер. с англ.; под ред. О.Б. Лорана]. М.: Издательство БИНОМ, 2011. С. 72.
- Линденбрaten Л.Д., Лясс Ф.М. Медицинская радиология. М.: Медицина, 1979. 392 с.
- Stewart FA. Mechanism of bladder damage and repair after treatment with radiation and cytostatic drugs. *J Cancer* 1986; 53(VII): 280-291.
- Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L, Duchesne GM. Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2009;91:232-236. doi: 10.1016/j.radonc.2008.
- Trott KR, Doerr W, Facoetti A, Hopewell J, Langendijk J, Luijk P, et al. Biological mechanisms of normal tissue damage: Importance for the design of NTCP models. *Radiother Oncol* 2012;105(1):79-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2012.05.008>.
- Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(3):475-479.
- Hamstra DA, Stenmark MH, Ritter T, Litzenberg D, Jackson W, Johnson S, et al. Age and comorbid illness are associated with late rectal toxicity following dose-escalated radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 85(5): 1246-1253. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.10.042>.
- Eifel PJ, Jhingran A, Bodurka DC, Levenback C, Thames H. Correlation of smoking history and other patient characteristics with major complications of pelvic radiation therapy for cervical cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(17):3651-3657. doi: 10.1200/JCO.2002.10.128
- Shadad AK, Sullivan FJ, Martin JD, Egan LJ. Gastrointestinal radiation injury: Prevention and treatment. *World J Gastroenterol* 2013; 19(2): 199-208. doi: 10.3748/wjg.v19.i2.199.
- Willett CG, Ooi CJ, Zietman AL, Menon V, Goldberg S, Sands BE, Podolsky DK. Acute and late toxicity of patients with inflammatory bowel disease undergoing irradiation for abdominal and pelvic neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(4): 995-998.
- Каприн А.Д., Титова В.А., Крейнina Ю.М., Костин А.А. Урологические осложнения в онкогинекологической практике: диагностика, интервенционная и консервативная коррекция. Москва; 2011; 168 с.
- Каприн А.Д., Титова В.А., Ашрафян Л.А., Костин А.А., Крейнina Ю.М. Интервенционные технологии при урологических осложнениях многокомпонентных программ лечения гинекологических опухолей. *Онкохирургия* 2008;(1):74.
- Павлов А.С., Симакина Е.П., Бриккер И.Н., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф., Репина А.Г., Мардашева Л.В. Гистограммы доза-объем для оценки доз излучения при дистанционной лучевой терапии. Материалы I Конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 4-5 окт.2006г.). Российское общество онкоурологов: Б.и., 2006. - С 47- 48..
- Важенин А.В., Фокин А.А., Терешин О. С. Артериопатия как позднее осложнение лучевой терапии опухолей. *Вопросы онкологии* 2005;51(4):485-487.
- Kochueva M, Dudenkova V, Kuznetsov S, Varlamova A, Sergeeva E, Kiseleva E, Maslennikova A. Quantitative assessment of radiation-induced changes of bladder and rectum collagen structure using optical methods. *J Biomed Opt* 2018;23(9):1-8. doi: 10.1117/1.JBO.23.9.091417.
- Шафранов В.В., Борхунова Е.Н., Таганов А.В., Короткий Н.Г. Келоидные рубцы у детей. Москва: Династия, 2006. 112 с.
- Streltsova OS, Maslennikova AV, Yunusova KE, Dudenkova VV, Kiseleva EB, Kochueva MV, et al. Nonlinear microscopy in studying extracellular matrix state of the urinary bladder in severe complications after radiation therapy of female pelvic tumors. *Sovremennyye Tehnologii v Meditsine* 2017; 9(2):19-26.
- Стрельцова О.С., Дуденкова В.В., Масленикова А.В., Киселева Е.Б., Тарарова Е.А., Юнусова К.Э., Сияжкова Л.А. Роль структурных изменений внеклеточного матрикса мочевого пузыря в возникновении побочных эффектов лучевой терапии разной степени тяжести. *Урология* 2018;(2):14-19.
- Gladkova N, Kiseleva E, Streltsova O, Prodanets N, Snopova L, Karabut M, et al. Combined use of fluorescence cystoscopy and cross-polarization OCT for diagnosis of bladder cancer and correlation with immunohistochemical markers. *J Biophotonics* 2013;6(9):687-98. doi: 10.1002/jbio.201200105.
- Kiseleva E.B., Kirillin M.Yu., Feldchtein F.I., Vitkin I.A., Sergeeva E.A., Zagaynova E.V., Streltsova O.S., Shakhov B.E., Gubarkova E.V., Gladkova N.D. Differential diagnosis of human bladder mucosa pathologies in vivo with cross-polarization optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2015;6(4):1464-76. doi: 10.1364/BOE.6.001464. eCollection 2015.
- Liaw A, Wiener M. Classification and regression by random Forest. *R news* 2002;2(3), 18-22.
- Breiman L. Random forests. *Machine learning* 2001;45(1), 5-32.
- Киселева Е.Б., Губарькова К.В., Дуденкова В.В., Тимашев П.С., Котова С.Л., Тимофеева Л.Б., и др. Комплементарное исследование состояния коллагена при заболеваниях мочевого пузыря методами кросс-поляризованной оптической когерентной томографии, нелинейной и атомно-силовой микроскопии. *Современные технологии в медицине.* 2017;9(1):7-20. doi: 10.17691/stm2017.9.1.01.

REFERENCES (2, 5, 6, 15-18, 20, 22, 27)

- Zhiznesposobnost kletok, obluhenykh v mal'nykh dozakh: teoreticheskie i klinicheskie aspekty / pod red. T. Alper [Transl. from Eng.]. M.: Meditsina, 1979, 343 p. (In Russian)
- Rich D.P., D'Amiko E.V. v kn. *Onkourologiya* [Transl. from Eng. Ed. O.B. Loran]. - M.: Izdatelstvo BINOM, 2011. p. 72. (In Russian)
- Lindenbraten L.D., Lyass F.M. *Meditsinskaya radiologiya*. M.: Meditsina, 1979. 392 s.
- Kaprin A.D., Titova V.A., Kreynina Yu.M., Kostin A.A. Urologicheskie oslozhneniya v onkoginekologicheskoy praktike: diagnostika, interventsionnaya i konservativnaya korrektsiya. Moskva; 2011; 168 p. (In Russian)
- Kaprin A.D., Titova V.A., Ashrafyan L.A., Kostin A.A., Kreynina Yu.M. Interventsionnyye tehnologii pri urologicheskikh oslozhneniyakh mnogokomponentnykh programm lecheniya ginekologicheskikh opuholey. [Interventional techniques for urological complications multicomponent treatment programs of gynecological tumors]. *Onkhirurgiya* 2008;(1):74. (In Russian)
- Pavlov A.S., Simakina E.P., Brikker I.N., Fadeeva M.A., Karyakina N.F., Repina A.G., Mardasheva L.V. Gistogrammy doza-ob'em dlya otsenki doz izlucheniya pri distantsionnoy luchevoy terapii. [Dose-volume histograms for estimating radiation doses in remote radiation therapy]. Materialy I Kongressa Rossiyskogo obshchestva onkourologov (Moskva, 4-5 okt.2006g.) Rossiyskoe obshchestvo onkourologov: B.i.: 2006. P. 47- 48. (In Russian)
- Vazhenin A.V., Fokin A.A., Tereshin O. S. Arteriopatiya kak pozdnee oslozhnenie luchevoy terapii opuholey. [Arteriopathy as a late complication of radiation therapy for tumors]. *Voprosy onkologii* 2005;51(4):485-487. (In Russian)
- Shafranov V.V., Borhunova E.N., Taganov A.V., Korotkiy N.G. Keloidnyye rubtsy u detey. [Keloid scars in children]. Moskva: Dinastiya, 2006. - 112 p. (In Russian)
- Strel'tsova O.S., Dudenkova V.V., Maslennikova A.V., Kiseleva E.B., Tararova E.A., Yunusova K.E.H., Sinyakova L.A. Rol' strukturnykh izmeneniy vneketochnoy matritksa mochevogo puzrya v vozniknovenii pobochnykh ehffektov luchevoy terapii raznoy stepeni tyazhsti. [The role of structural changes in the extracellular matrix of the bladder in the occurrence of side effects of radiation therapy of varying severity.] *Urologiya* 2018;(2):14-19. (In Russian)
- Kiseleva E.B., Gubarkova K.V., Dudenkova V.V., Timashev P.S., Kotova S.L., Timofeeva L.B., i dr. Komplementarnoye issledovanie sostoyaniya kollagena pri zabolevaniyakh mochevogo puzrya metodami kross-polyarizatsionnoy opticheskoy kogerentnoy tomografii, nelineynoy i atomno-silovoy mikroskopii. [Complementary study of collagen state in bladder diseases using cross-polarization optical coherence tomography, nonlinear and atomic force]. *Sovremennyye tehnologii v meditsine.* 2017; 9 (1):7-20. doi: 10.17691/stm2017.9.1.01. (In Russian)