

# КРОСС-ПОЛЯРИЗАЦИОННАЯ ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ ДЛЯ КЛИНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ДЕРМЫ ПРИ СКЛЕРОТИЧЕСКОМ ЛИХЕНЕ ВУЛЬВЫ

DOI: 10.17691/stm2023.15.1.06

УДК 618.16–073.756.8:616.516

Поступила 17.10.2022 г.

- © **А.Л. Потапов**, аспирант, лаборант лаборатории оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий<sup>1</sup>;  
**М.М. Логинова**, младший научный сотрудник лаборатории оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий<sup>1</sup>;  
аспирант института биологии и биомедицины<sup>2</sup>;  
**А.А. Моисеев**, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории высокочувствительных оптических измерений<sup>3</sup>;  
**С.Г. Раденска-Лоповок**, д.м.н., профессор Института клинической морфологии и цифровой патологии<sup>4</sup>;  
**С.С. Кузнецов**, д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением<sup>5</sup>;  
**И.А. Кузнецова**, д.м.н., зав. 2-м гинекологическим отделением<sup>5</sup>;  
доцент кафедры акушерства и гинекологии<sup>1</sup>;  
**Н.Н. Мустафина**, врач акушер-гинеколог<sup>5</sup>;  
**И.К. Сафонов**, врач акушер-гинеколог<sup>5</sup>;  
**Н.Д. Гладкова**, д.м.н., профессор, зав. лабораторией оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий<sup>1</sup>;  
**М.А. Сироткина**, к.б.н., директор НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, проспект Гагарина, 23, Н. Новгород, 603950;

<sup>3</sup>Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН, ул. Ульянова, 46, Н. Новгород, 603950;

<sup>4</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, 8/2, Москва, 119991;

<sup>5</sup>Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, ул. Родионова, 190, Н. Новгород, 603126

**Цель исследования** — выявить различные степени поражения дермы при склеротическом лихене вульвы (СЛВ) методом кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) на основе коэффициента затухания для обнаружения ранних проявлений заболевания и мониторинга эффективности проводимого лечения в клинике.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовало 10 пациентов без патологии и 39 пациентов с гистологическим диагнозом «склеротический лихен вульвы». КП ОКТ проводили *in vivo* на внутренней поверхности малых половых губ, в зоне основного поражения. Из точки сканирования получен 3D-массив данных за 26 с, который имел размер 3,4×3,4×1,25 мм<sup>3</sup>. КП ОКТ-исследование выполняли в сравнении с гистологическим анализом образцов, окрашенных пикрофуксином по Ван-Гизону.

Количественный анализ ОКТ-изображений проводили путем расчета коэффициентов затухания сигнала в ко-поляризации и кросс-поляризации. Для визуального анализа были построены цветокодированные карты на основе коэффициентов затухания сигнала ОКТ.

**Результаты.** Согласно гистологическому исследованию все пациенты с СЛВ были разделены на 4 группы по степени поражения дермы: начальная (8 пациентов); умеренная (7 пациентов); выраженная (9 пациентов); тяжелая (15 пациентов). Начальная степень характеризовалась наличием межфибриллярного отека на глубине до 250 мкм, умеренная — утолщенными пучками коллагена без отека на глубине до 350 мкм, выраженная — гомогенизацией дермы на глубине до 700 мкм, тяжелая степень — гомогенизацией дермы и тотальным отеком на глубине до 1200 мкм.

Методом КП ОКТ по значениям коэффициентов затухания в ко- и кросс-канале визуализировали такие патологические процессы, возникающие в дерме при СЛВ, как межфибриллярный отек и гомогенизация коллагеновых пучков. Однако метод КП ОКТ

**Для контактов:** Потапов Арсений Леонидович, e-mail: Arseniy1109@gmail.com

оказался менее чувствительным к изменению толщины коллагеновых пучков и не позволил статистически значимо отличить утолщенные коллагеновые пучки от нормальных. Методом КП ОКТ удалось дифференцировать все степени поражения дермы между собой. Все степени поражения, кроме умеренной, статистически значимо отличались от нормы по значениям коэффициентов затухания ОКТ-сигнала.

**Заключение.** Впервые методом КП ОКТ установлены количественные параметры для каждой степени поражения дермы при СЛВ, в том числе начальной, что дает возможность выявлять заболевание на ранней стадии и следить за эффективностью проводимого лечения в клинике.

**Ключевые слова:** кросс-поляризационная ОКТ; коэффициент затухания ОКТ-сигнала; ко-поляризация; кросс-поляризация; вульва; склеротический лишай вульвы.

**Как цитировать:** Potapov A.L., Loginova M.M., Moiseev A.A., Radenska-Lopovok S.G., Kuznetsov S.S., Kuznetsova I.A., Mustafina N.N., Safonov I.K., Gladkova N.D., Sirotkina M.A. Cross-polarization optical coherence tomography for clinical evaluation of dermal lesion degrees in vulvar lichen sclerosis. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2023; 15(1): 53, <https://doi.org/10.17691/stm2023.15.1.06>

**English**

## Cross-Polarization Optical Coherence Tomography for Clinical Evaluation of Dermal Lesion Degrees in Vulvar Lichen Sclerosus

**A.L. Potapov**, PhD Student, Laboratory Assistant, Scientific Laboratory of Optical Coherence Tomography, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies<sup>1</sup>;

**M.M. Loginova**, Junior Researcher, Scientific Laboratory of Optical Coherence Tomography, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies<sup>1</sup>; PhD Student, Institute of Biology and Biomedicine<sup>2</sup>;

**A.A. Moiseev**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Highly Sensitive Optical Measurements<sup>3</sup>;

**S.G. Radenska-Lopovok**, MD, DSc, Professor, Institute of Clinical Morphology and Digital Pathology<sup>4</sup>;

**S.S. Kuznetsov**, MD, DSc, Professor, Head of Pathological Department<sup>5</sup>;

**I.A. Kuznetsova**, MD, DSc, Head of the 2<sup>nd</sup> Gynecological Department<sup>5</sup>; Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup>;

**N.N. Mustafina**, Obstetrician-Gynecologist<sup>5</sup>;

**I.K. Safonov**, Obstetrician-Gynecologist<sup>5</sup>;

**N.D. Gladkova**, MD, DSc, Professor, Head of the Scientific Laboratory of Optical Coherence Tomography, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies<sup>1</sup>;

**M.A. Sirotkina**, PhD, Director of the Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

<sup>2</sup>National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

<sup>3</sup>Federal Research Center Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences, 46 Ulyanova St., Nizhny Novgorod, 603950, Russia;

<sup>4</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Malaya Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia;

<sup>5</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

**The aim of the study** was to identify different degrees of dermal lesions in vulvar lichen sclerosis (VLS) using cross-polarization optical coherence tomography (CP OCT) based on attenuation coefficient to detect disease early manifestations and to monitor the effectiveness of treatment.

**Materials and Methods.** The study included 10 patients without pathology and 39 patients with vulvar lichen sclerosis diagnosed histologically. CP OCT was performed *in vivo* on the inner surface of the labia minora, in the main lesion area. From each scanning point, a 3.4×3.4×1.25-mm<sup>3</sup> 3D data array was obtained in 26 s. CP OCT examination results were compared with histological examination of specimens stained with Van Gieson's picrofuchsin.

Quantitative analysis of OCT images was performed by measuring the attenuation coefficient in co-polarization and cross-polarization. For visual analysis, color-coded charts were developed based on OCT attenuation coefficients.

**Results.** According to histological examination, all patients with VLS were divided into 4 groups as per dermal lesion degree: initial (8 patients); mild (7 patients); moderate (9 patients); severe (15 patients). Typical features of different degrees were interfibrillary

edema up to 250  $\mu\text{m}$  deep for initial degree, thickened collagen bundles without edema up to 350  $\mu\text{m}$  deep for mild degree, dermis homogenization up to 700  $\mu\text{m}$  deep for moderate degree, dermis homogenization and total edema up to 1200  $\mu\text{m}$  deep for severe degree.

Pathological processes in dermis during VLS like interfibrillary edema and collagen bundles homogenization were visualized using CP OCT method based on values of attenuation coefficient in co- and cross channels. However, CP OCT method appeared to be less sensitive to changes of collagen bundles thickness not allowing to distinguish thickened collagen bundles from normal ones with enough statistical significance. The CP OCT method was able to differentiate all degrees of dermal lesions among themselves. OCT attenuation coefficients differed from normal condition with statistical significance for all degrees of lesions, except for mild.

**Conclusion.** For the first time, quantitative parameters for each degrees of dermis lesion in VLS, including initial degree, were determined by CP OCT method allowing to detect the disease at an early stage and to monitor the applied clinical treatment effectiveness.

**Key words:** cross-polarization OCT; OCT attenuation coefficient; co-polarization; cross-polarization; vulva; vulvar lichen sclerosus.

## Введение

Склеротический лишай вульвы (СЛВ) — это воспалительное заболевание кожи вульвы и перианальной области, которое характеризуется хроническим и рецидивирующим течением. Этиология заболевания мало изучена, однако предполагается аутоиммунный патогенетический механизм [1]. СЛВ чаще всего поражает женщин в постменопаузу, вызывает изнуряющие клинические симптомы (зуд, жжение), которые снижают качество жизни [2]. Длительное течение заболевания неминуемо приводит к деструктивному рубцеванию кожи вульвы с разрушением ее анатомических структур, что вызывает серьезные функциональные нарушения со стороны мочевыделительной и репродуктивной системы [3]. Существует риск развития плоскоклеточного рака, который увеличивается при длительном течении и поздней диагностике СЛВ. Разные исследователи оценивают абсолютный риск развития рака от 0,2 до 4,0% [4]. Ранняя диагностика заболевания с последующей длительной терапией местными кортикостероидами способна предотвратить рубцевание и малигнизацию, помогает контролировать симптомы заболевания [5]. Однако до сих пор несвоевременная диагностика СЛВ является распространенным явлением.

Сложность ранней диагностики заключается в том, что СЛВ на ранней стадии имеет маловыраженные и неспецифические клинические симптомы. В таком случае для уточнения диагноза необходимо проведение биопсии [6]. Биопсия как инвазивный метод исследования имеет ряд ограничений и зачастую не проводится гинекологами из-за отсутствия четких клинических показаний или из-за отказа пациента.

При СЛВ основные патологические процессы затрагивают внеклеточный матрикс дермы. Изменения дермы в свою очередь являются патогномоничными и используются как критерии для постановки гистологического диагноза [7]. В предыдущей нашей работе мы решили проблему ранней гистологической диагностики СЛВ, используя микроскопию генерации второй гармоники (ГВГ) [8]. ГВГ-микроскопия является мощным инструментом визуализации коллагеновых волокон с

высокой чувствительностью, специфичностью и субмикронным разрешением [9]. Это позволило оценить организацию коллагеновых волокон в нормальной и измененной дерме вульвы и выделить четыре степени поражения при СЛВ: начальная, умеренная, выраженная и тяжелая [8]. Данная классификация легла в основу настоящей работы.

Оптическая когерентная томография (ОКТ) — это быстро развивающийся, неинвазивный, не требующий контрастных веществ метод визуализации структуры биологических тканей, работающий в реальном времени с разрешением до нескольких микрометров на глубину до 1,5 мм [10]. ОКТ уже многие годы используется для оценки состояния кожи при различных заболеваниях. В 2021 г. группа исследователей из Королевского колледжа Лондона показала эффективность ОКТ в оценке воспалительных заболеваний кожи [11], однако СЛВ не был изучен. Ранее нашей группой успешно продемонстрировано применение ОКТ для неинвазивной диагностики состояния кровеносных и лимфатических сосудов при СЛВ [12]. В данной работе мы используем метод кросс-поляризационной ОКТ (КП ОКТ) для неинвазивной идентификации ОКТ-признаков четырех степеней поражения дермы при СЛВ.

Метод КП ОКТ является чувствительным к изменению поляризации света в ткани. Изменение плоскости поляризации в биологических тканях может наблюдаться за счет двойного лучепреломления или за счет микроскопической анизотропии рассеяния [13, 14]. Благодаря этому становится возможным детектировать анизотропные структуры ткани, у которых продольные размеры значительно превышают поперечные [15]. Примером таких структур являются коллагеновые волокна в дерме.

Для объективной оценки структуры дермы при СЛВ необходимо продемонстрировать абсолютные величины, характеризующие ткань. Одной из таких величин, которую можно получить, используя ОКТ-сигнал, является коэффициент затухания — скорость уменьшения (затухания) с глубиной ОКТ-сигнала в ткани. Расчет коэффициента затухания позволяет неинвазивно оценивать изменения морфологии ткани, приводящие к

перемене таких оптических свойств, как поглощение или рассеяние зондирующего излучения. Расчет коэффициента затухания преобразует исходные значения ОКТ-сигнала, зависящего не только от свойств ткани, но и от особенностей устройства ОКТ, в характеристики самой ткани, которые будут повторяться независимо от используемого прибора [16, 17]. Метод расчета коэффициента затухания ОКТ-сигнала все чаще используется для характеристики ткани, чтобы обеспечить дополнительный контраст относительно структурных ОКТ-изображений [17]. Таким образом, продемонстрирована его эффективность при изучении ожоговых рубцов кожи [16, 17], возрастных изменений кожи [18], а также меланомы [19] и базально-клеточного рака [20].

В недавно опубликованной работе нашей группы было показано, что на разных стадиях СЛВ коллагеновые волокна претерпевают значительные специфические изменения архитектуры [8], а значит, изменяются их рассеивающие и поляризационные свойства. Следовательно, есть основание предполагать, что разные степени поражения дермы будут иметь специфические значения затухания сигнала в ко- или кросс-поляризации. Это позволит неинвазивно идентифицировать степени поражения дермы при СЛВ, в том числе и начальную.

**Цель исследования** — выявить различные степени поражения дермы при склеротическом лихене вульвы методом кросс-поляризационной ОКТ на основе коэффициента затухания для обнаружения ранних проявлений заболевания и мониторинга эффективности проводимого лечения в клинике.

## Материалы и методы

**Характеристика пациентов.** Исследование кожи вульвы проводили на базе 1-го гинекологического отделения Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко (Н. Новгород) с марта 2018 г. по февраль 2020 г. За этот период было отобрано 10 пациентов без патологии вульвы и 39 пациентов с клиническим диагнозом «склеротический лихен вульвы». Средний возраст пациентов без патологии вульвы составлял 59 лет (возрастной диапазон — 44–68 лет); пациентов с СЛВ — 58 лет (52–69 лет). ОКТ-исследование проводили на внутренней поверхности малых половых губ в области основного поражения. После ОКТ-исследования выполняли инцизионную биопсию. Ранее пациенты не применяли местные кортикостероиды и ингибиторы кальциневрина, под действием которых могли бы произойти морфологические изменения кожи вульвы. После гистологического анализа пациенты с СЛВ были разделены на 4 группы по степени тяжести поражения: начальная (8 пациентов); умеренная (7 пациентов); выраженная (9 пациентов); тяжелая (15 пациентов).

Перед проведением ОКТ-исследования и биопсии получено информированное добровольное

согласие от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (протокол №17 от 11.10.2019 г.) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013).

**Кросс-поляризационная система ОКТ.** Исследование состояния соединительной ткани дермы проводили с использованием КП ОКТ-прибора, в основе которого лежит спектральный принцип приема сигнала. Прибор разработан в Институте прикладной физики РАН (Н. Новгород) [21, 22]. Источником излучения служит суперлюминесцентный диод с центральной длиной волны 1310 нм, мощностью 3 мВт. Осевое разрешение системы составляет 10 мкм, поперечное — 15 мкм (в воздухе). Устройство имеет скорость сканирования 20 000 А-сканов/с. Из каждой точки сканирования получен массив 3D-данных в течение 26 с, который имел размер  $3,4 \times 3,4 \times 1,25$  мм<sup>3</sup> [23]. При сканировании в режиме реального времени строятся два сопряженных изображения: в ко- и в кросс-поляризациях. Прибор оснащен гибким волоконно-оптическим зондом «карандашного типа» для контактных исследований.

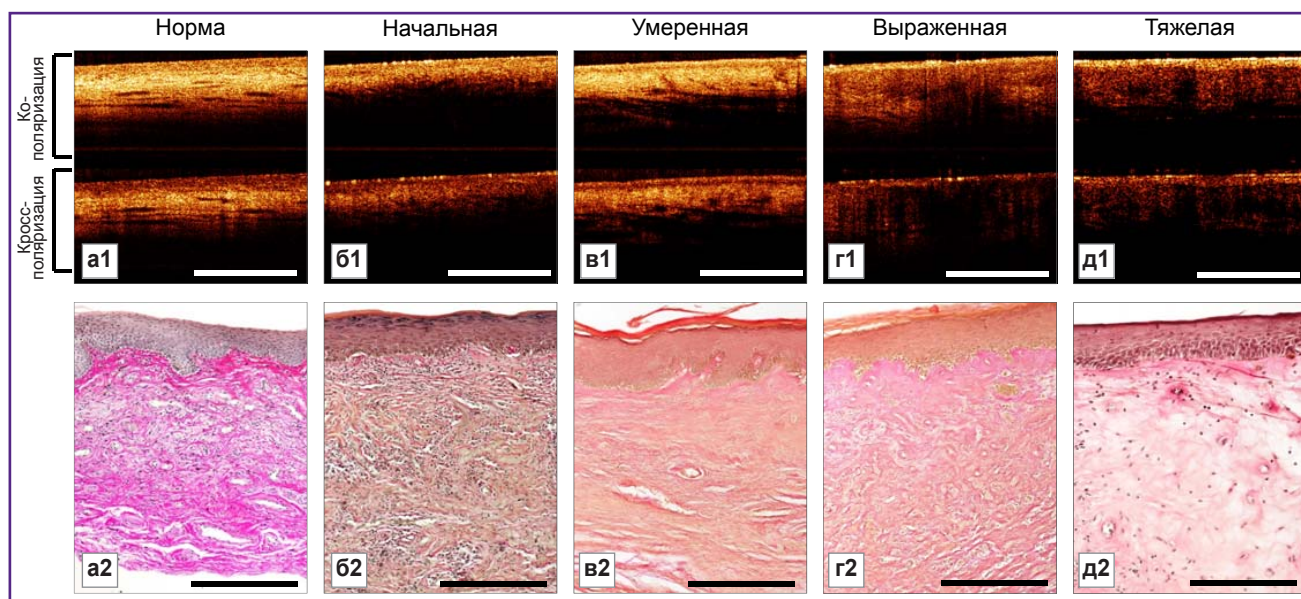
**Анализ полученных ОКТ-данных.** Анализ включал три этапа: 1) визуальный анализ структурных КП ОКТ-изображений; 2) построение цветокодированных карт коэффициентов затухания и последующий их визуальный анализ; 3) количественная и статистическая оценка коэффициентов затухания в ко- и кросс-поляризациях.

**Первый этап.** Визуальный анализ двумерных КП ОКТ-изображений (b-scan) проводили для выявления характерных параметров сигнала дермы с различной степенью поражения.

**Второй этап.** Эффективным средством визуализации коэффициентов затухания является представление карт в плоскости *en face*, т.е. параметрических изображений коэффициента затухания [24]. Цветокодированные карты получали на основе распределения значений коэффициентов для ОКТ-изображений в ко- и кросс-поляризациях. Для этого 3D-массив ОКТ-данных был преобразован в 2D *en face* изображения, которые строились на двух глубинах — в диапазоне 0–350 и 350–700 мкм от дермо-эпидермального соединения. Исходя из разброса численных значений оптических коэффициентов выбрана универсальная цветовая шкала для карт в ко- и кросс-поляризации. Минимальное и максимальное значения, принимаемые за синий и красный псевдоцвет соответственно, были установлены с учетом оптимального контраста цветов (оптимальное значение —  $0-12$  мм<sup>-1</sup>).

**Третий этап.** Для количественной и статистической оценки коэффициента затухания в ко-поляризации применяли подход с разрешением по глубине. Такой подход был предложен К.А. Vermeer с соавт. [25] и предполагает, что коэффициент обратного рассеяния пропорционален коэффициенту затухания





**Рис. 1.** Структурные ОКТ-изображения (b-скан) и гистологические изображения нормальной кожи вульвы (норма) и кожи при склеротическом лихене вульвы с различными степенями изменения дермы (начальная–тяжелая): a1, б1, в1, г1, д1 — структурные ОКТ-изображения в ко- и кросс-поляризации (бар — 1,5 мм); a2, б2, в2, г2, д2 — гистологические изображения, окраска пикрофуксином по Ван-Гизону (бар — 300 мкм)

при постоянном соотношении между ними в диапазоне глубины ОКТ. В настоящем исследовании был принят метод, модифицированный нашей группой и описанный E.V. Gubarikova и соавт. [26], поскольку он учитывает шум с ненулевым средним значением, который присутствует в распределении абсолютных значений изображений ОКТ. Это позволяет избежать систематической погрешности оценки коэффициента затухания, характерной для метода K.A. Vermeer с соавт. [25].

Для вычисления значений коэффициента затухания в кросс-поляризации использовали метод линейной подгонки логарифмического сигнала по С. Kut и соавт. [27], поскольку дифференциальные уравнения, описывающие распространение сигнала в ко-поляризации, не справедливы для сигнала в кросс-поляризации, и, следовательно, метод, основанный на их решении, не может быть применен непосредственно к сигналу в кросс-поляризации.

Оба коэффициента затухания были проанализированы в диапазоне глубин 0–350 мкм (субэпидермальная зона) и 350–700 мкм (глубокая зона) от дерма-эпидермального соединения. Выбор диапазона глубин обусловлен разной глубиной поражения дермы в зависимости от степени ее деструкции.

**Гистологический анализ.** Гистологическую оценку проводили с целью верифицирования полученных данных методом КП ОКТ. Общую гистологическую структуру дермы изучали с помощью окрашивания пикрофуксином по методу Ван-Гизона: коллагеновые волокна приобретали малиново-красный цвет, ядра клеток — черный цвет, другие тканевые элементы —

желтый цвет (рис. 1, a2–d2). Данная окраска более информативна, чем стандартное окрашивание гематоксилином и эозином при изучении соединительной ткани, богатой коллагеном. Анализ гистологических препаратов осуществляли с использованием автоматизированной системы визуализации EVOS M7000 (Thermo Fisher Scientific Inc., США) в проходящем свете. Гистологический диагноз был подтвержден двумя независимыми патологоанатомами.

**Статистический анализ.** Статистическую обработку проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 26 (США). Для идентификации статистически значимых различий между несколькими исследуемыми группами использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони на множественную проверку гипотез. Результаты считали статистически значимыми, если  $p < 0,05$ . Значения коэффициента затухания выражены как Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — значения 25-го и 75-го перцентилей соответственно.

## Результаты и обсуждение

**КП ОКТ-структура нормальной кожи вульвы.** Нормальная кожа вульвы на структурных ОКТ-изображениях имеет слоистое строение: первый слой соответствует эпидермису и характеризуется низкой интенсивностью ОКТ-сигнала; второй слой является дермой и обладает более высоким уровнем сигнала. Граница между эпидермисом и дермой контрастна, в кросс-канале этот контраст выше (рис. 1, a1). В дерме наблюдаются продолговатые включения с низким

уровнем ОКТ-сигнала, которые являются лимфатическими сосудами [28].

Цветокодированные карты коэффициента затухания в субэпидермальном слое (0–350 мкм) в ко-канале имеют красно-желтую палитру цветов (рис. 2, а1), а в кросс-канале — желто-зеленую (рис. 2, а2). В глубоком слое дермы (350–700 мкм) карты представлены желто-оранжевой палитрой коэффициента затухания как в ко-, так и в кросс-канале (рис. 2, а3, а4).

Гистологическое исследование с окрашиванием пикрофуксином демонстрирует упорядоченную структуру дермы. В субэпидермальном слое расположены короткие коллагеновые пучки, толщина которых увеличивается от субэпидермальной к глубокой дерме (см. рис. 1, а2).

**КП ОКТ-структура дермы при начальной степени поражения.** Уже при начальной степени поражения дермы структурные ОКТ-изображения претерпевают значительные изменения. Наблюдается снижение контрастности дерма-эпидермального соединения и снижение интенсивности ОКТ-сигнала от дермы в ко- и кросс-канале по сравнению с нормой (рис. 1, б1). В дерме отсутствуют щелевидные структуры с низким сигналом (лимфатические сосуды).

В субэпидермальной зоне цветокодированные

карты коэффициента затухания в ко- и кросс-канале представлены зелено-голубой палитрой с желтыми включениями (рис. 2, б1, б2), что отличает их от нормы. В глубокой зоне дермы в ко-канале наблюдается красно-зеленая палитра коэффициента затухания, неотличимая от нормы (рис. 2, б3), а в кросс-канале — зелено-голубая, отличная от нормы (рис. 2, б4).

При гистологическом исследовании в субэпидермальном слое дермы отмечаются тонкие, удлинённые коллагеновые пучки, промежутки между которыми расширены за счет отека и клеточного воспалительного инфильтрата (см. рис. 1, б2). Глубина поражения дермы составляла до 200–250 мкм, поэтому изменения на картах коэффициентов затухания наблюдаются только в верхнем слое дермы.

Уменьшение интенсивности ОКТ-сигнала от дермы, а значит, и значений коэффициентов затухания при начальном поражении дермы происходит за счет снижения плотности расположения коллагеновых пучков в результате отека. Продемонстрированные ранее результаты о низком уровне ОКТ-сигнала от дермы при псориазе в результате воспалительной реакции (расширение сосудов, клеточная инфильтрация и интерстициальный отек) [29] полностью согласуются с нашими данными.

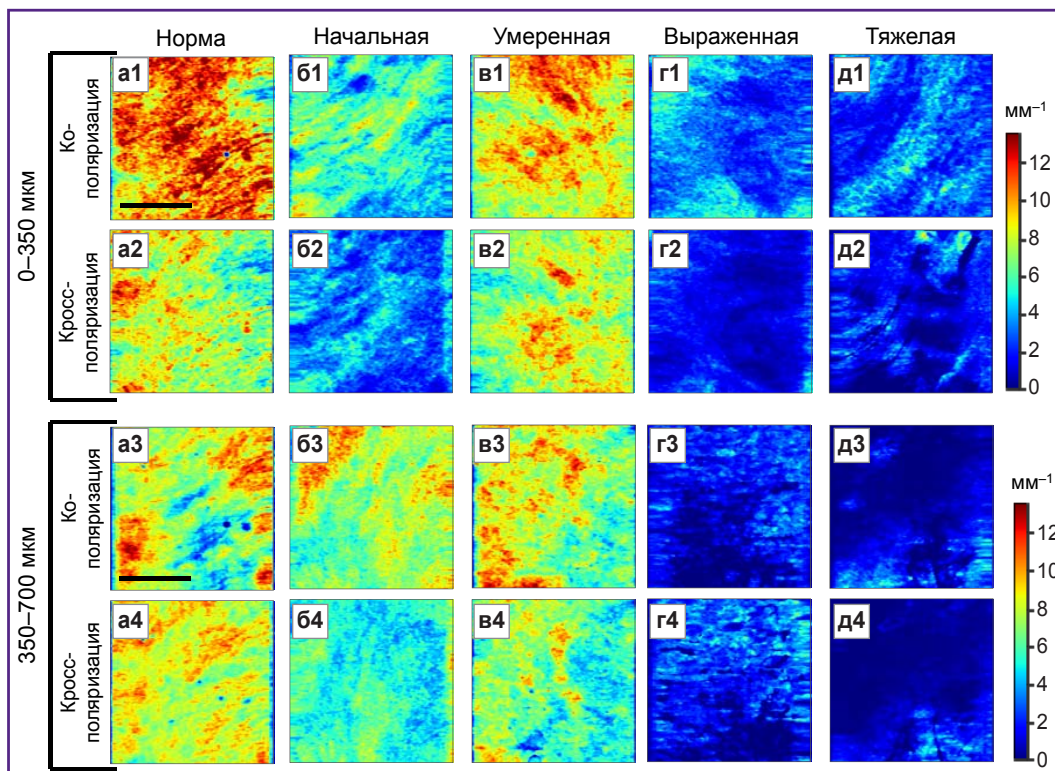


Рис. 2. Цветокодированные ОКТ-карты изображения коэффициента затухания в ко- и кросс-поляризации нормальной кожи вульвы (норма) и при склеротическом лихене вульвы с различными степенями изменения дермы (начальная–тяжелая) на глубинах 0–350 и 350–700 мкм от дермо-эпидермального соединения

Справа от *en face* цветокодированных карт расположены цветковые шкалы. Бар на ОКТ-картах — 1,5 мм



**КП ОКТ-структура дермы при умеренной степени поражения.** Важно отметить, что в группе пациентов СЛВ с умеренной степенью поражения ткани структурные ОКТ-изображения визуализируются подобно тем, которые мы видим в нормальной вульве. Структура эпидермиса не нарушена. Дермо-эпидермальная граница более контрастна в кросс-, чем в ко-канале. Сигнал от дермы близок к нормальному (рис. 1, в1), однако в дерме наблюдается снижение количества щелевидных образований.

Как в ко-, так и в кросс-канале цветовая палитра коэффициентов затухания представлена в желто-зеленых тонах с красными включениями и неотличима от нормы. Однако она резко отличается как от начальной, так и от выраженной стадии поражения (рис. 2, в1, в2). В глубокой зоне коэффициенты сохраняют желто-зеленую палитру с включениями красного цвета (рис. 2, в3, в4).

Гистологическая картина дермы при этом существенно отличается от нормальной. Она представлена плотно расположенными короткими и утолщенными пучками коллагеновых волокон. Отек и воспалительный инфильтрат отсутствуют. Область поражения лежит непосредственно под эпидермисом и заменяет нормальную сосочковую дерму на глубину до 320–350 мкм (рис. 1, в2).

Увеличение значения коэффициентов затухания по сравнению с начальным поражением обусловлено плотным расположением утолщенных коллагеновых пучков, которые интенсивно рассеивают назад зондирующее ОКТ-излучение и создают высокий ОКТ-сигнал [30].

**КП ОКТ-структура дермы при выраженной степени поражения.** При выраженной степени поражения на структурных ОКТ-изображениях наблюдается повышенный сигнал от эпидермиса и резко сниженный — от дермы, по сравнению с более легкими поражениями дермы (начальное, умеренное). Причем снижение сигнала от дермы в кросс-канале более выражено, чем в ко-канале. Сигнал от эпидермиса сохранен, дермо-эпидермальная граница контрастная (рис. 1, г1).

В субэпидермальной зоне карты коэффициентов затухания представлены голубой палитрой как в ко-, так и в кросс-канале (рис. 2, г1, г2), в глубокой зоне — голубой и синей палитрой (рис. 2, г3, г4), что характерно отличает данную степень от нормы, начального и умеренного поражения кожи при СЛВ.

На гистологических препаратах, окрашенных пикрофуксином по Ван-Гизону, наблюдается потеря волокнистой структуры дермы с образованием гомогенных масс с маловыраженным воспалительным лимфоцитарным инфильтратом и отеком (рис. 1, г2). Зона поражения затрагивает как субэпидермальную, так и глубокую дерму.

Несмотря на то, что стандартные гистологические методы демонстрируют гомогенизацию дермы, с помощью высокоразрешающей ГВГ-микроскопии пока-

зано, что данная область содержит большое количество крайне тонких коллагеновых волокон [8]. Этим обусловлено снижение рассеивающих и анизотропных свойств дермы в ближнем инфракрасном диапазоне, а значит, и коэффициентов затухания, как в ко-, так и в кросс-канале ОКТ.

**КП ОКТ-структура дермы при тяжелой степени поражения.** Структурные ОКТ-изображения демонстрируют повышенный сигнал от эпидермиса за счет гиперкератоза и резко сниженный, однородный сигнал от дермы. Такое распределение сигнала создает высокий контраст дермо-эпидермального соединения как в ко-, так и в кросс-канале (рис. 1, д1).

На цветокодированных изображениях коэффициентов затухания превалирует синяя палитра без контрастных включений на всем протяжении дермы как в ко-, так и в кросс-канале (рис. 2, д1–д4), что характерно именно для тяжелой степени поражения дермы при СЛВ.

С гистологической точки зрения это объясняется образованием гомогенной ткани в виде «матового стекла» с интенсивным отеком и незначительным включением лимфоцитов, которая также характеризуется резким снижением плотности кровеносных сосудов (рис. 1, д2). Глубина гомогенизации дермы варьировала от 480 до 1200 мкм.

**Количественный анализ коэффициентов затухания ОКТ-сигнала.** Для объективной оценки состояния дермы мы провели количественный анализ коэффициентов затухания в ко- и кросс-каналах. Результаты количественного анализа позволили статистически значимо идентифицировать каждую степень поражения дермы друг от друга (рис. 3). От нормальной кожи вульвы статистически значимо отличались все группы с поражением, кроме группы с умеренной степенью поражения дермы. Подобное наблюдение было сделано и при визуальном анализе цветокодированных карт коэффициентов затухания. Возможно, при увеличении группы наблюдения с умеренным поражением дермы мы получим статистически значимые результаты.

Ниже приведены количественные параметры коэффициентов затухания, позволяющие статистически значимо идентифицировать степень поражения дермы от нормальной ткани вульвы (значения представлены как Me [Q1; Q3]).

**1. Начальное поражение дермы.**

Субэпителиальная зона (0–350 мкм):

коэффициент затухания в ко-канале 4,69 [3,62; 5,45] мм<sup>-1</sup>, p<0,001;

коэффициент затухания в кросс-канале 1,75 [1,57; 2,97] мм<sup>-1</sup>, p<0,001.

Глубокая зона (350–700 мкм):

коэффициент затухания в ко-канале 5,18 [3,79; 5,93] мм<sup>-1</sup>, p=0,001;

коэффициент затухания в кросс-канале 3,37 [2,38; 4,8] мм<sup>-1</sup>, p<0,001.

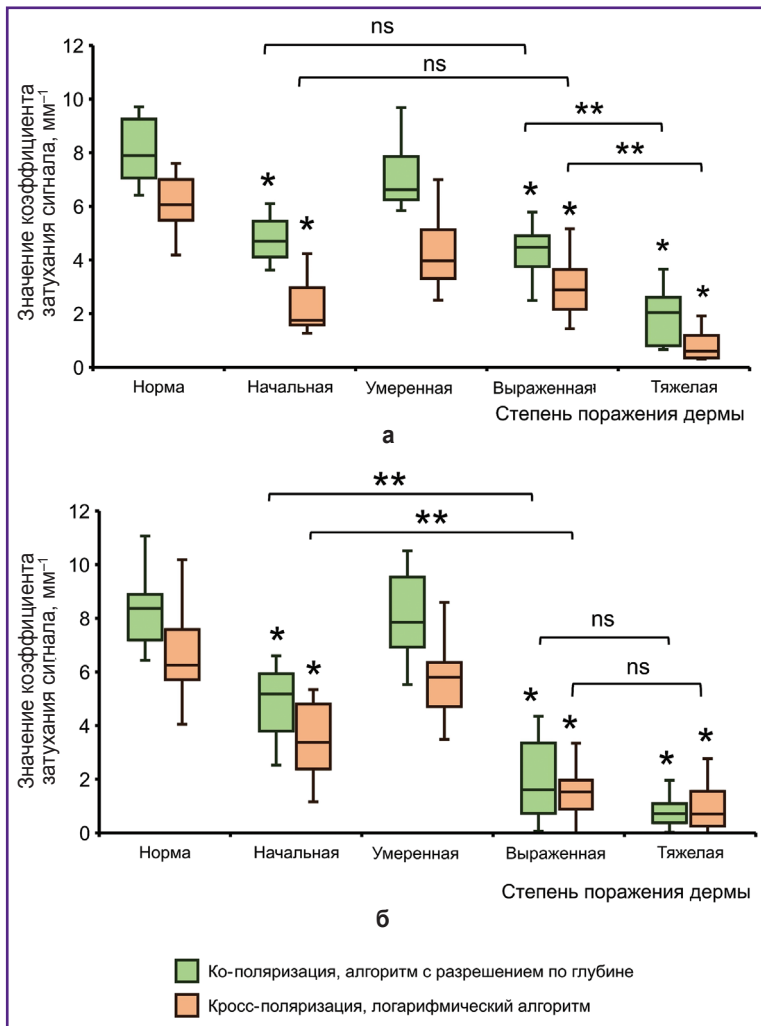


Рис. 3. Количественные параметры коэффициентов затухания в субэпидермальном (а) и глубоком (б) слое дермы (0–350 и 350–700 мкм соответственно)

Данные представлены в виде диаграмм размаха, где центральная линия представлена медианой, верхняя и нижняя граница тела диаграммы — Q3 и Q1 соответственно, усы — значения в пределах 1,5-кратного межквартильного интервала Q1–Q3, крайние значения приближаются к 95% доверительному интервалу медианы. Статистический анализ проведен с использованием непараметрического теста Краскела–Уоллиса с поправкой Бонферрони; \* — группы, статистически значимо отличающиеся от нормы ( $p < 0,05$ ); \*\* — отличающиеся между собой ( $p < 0,05$ ); ns — нет статистически значимых различий между группами ( $p > 0,05$ )

2. Умеренное поражение дермы.

Статистически значимые различия параметров отсутствуют.

3. Выраженное поражение дермы.

Субэпителиальная зона (0–350 мкм):

коэффициент затухания в ко-канале 4,47 [3,75; 4,89] мм<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ;

коэффициент затухания в кросс-канале 2,88 [2,16; 3,64] мм<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ .

Глубокая зона (350–700 мкм):

коэффициент затухания в ко-канале 1,61 [0,73; 3,35] мм<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ;

коэффициент затухания в кросс-канале 1,53 [0,89; 1,97] мм<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ .

4. Тяжелое поражение дермы.

Субэпителиальная зона (0–350 мкм):

коэффициент затухания в ко-канале 2,04 [0,8; 2,6] мм<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ;

коэффициент затухания в кросс-канале 0,59 [0,35; 1,19] мм<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ .

Глубокая зона (350–700 мкм):

коэффициент затухания в ко-канале 0,72 [0,38; 1,09] мм<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ ;

коэффициент затухания в кросс-канале 0,69 [0,26; 1,55] мм<sup>-1</sup>,  $p < 0,001$ .

Закключение

Впервые методом КП ОКТ охарактеризованы оптические свойства начальной, умеренной, выраженной и тяжелой степени поражения дермы при СЛВ. Установлены количественные параметры для каждой степени поражения, благодаря чему становится возможным мониторинг динамики изменений тканей вульвы в процессе лечения. Продемонстрировано, что значения коэффициентов затухания ОКТ-сигнала в дерме позволяют статистически значимо отличить начальную степень поражения дермы при СЛВ от нормальной кожи вульвы. Это дает возможность провести неинвазивную диагностику в реальном времени при самой ранней степени развития заболевания. В то же время нам не удалось установить статистически значимых различий умеренной степени поражения дермы от других групп по коэффициентам затухания ОКТ-сигнала. Возможно, это связано с небольшой статистической выборкой.



**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда, соглашение №19-75-10084-П.

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов.

## Литература/References

1. Terlou A., Santegoets L.A., van der Meijden W.I., Heijmans-Antonissen C., Swagemakers S.M., van der Spek P.J., Ewing P.C., van Beurden M., Helmerhorst T.J., Blok L.J. An autoimmune phenotype in vulvar lichen sclerosus and lichen planus: a Th1 response and high levels of microRNA-155. *J Invest Dermatol* 2012; 132(3 Pt 1): 658–666, <https://doi.org/10.1038/jid.2011.369>.
2. Wijaya M., Lee G., Fischer G. Quality of life of women with untreated vulval lichen sclerosus assessed with vulval quality of life index (VQLI). *Australas J Dermatol* 2021; 62(2): 177–182, <https://doi.org/10.1111/ajd.13530>.
3. Kirtschig G., Cooper S., Aberer W., Günthert A., Becker K., Jasaitiene D., Chi C.C., Kreuter A., Rall K.K., Riechardt S., Casabona F., Powell J., Brackenbury F., Erdmann R., Lazzeri M., Barbagli G., Wojnarowska F. Evidence-based (S3) guideline on (anogenital) lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31(2): e81–e83, <https://doi.org/10.1111/jdv.13740>.
4. Spekreijse J.J., Streng B.M.M., Vermeulen R.F.M., Voss F.O., Vermaat H., van Beurden M. The risk of developing squamous cell carcinoma in patients with anogenital lichen sclerosus: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2020; 157(3): 671–677, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.020>.
5. Lee A., Bradford J., Fischer G. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosus: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 2015; 151(10): 1061–1067, <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0643>.
6. Lewis F.M., Tatnall F.M., Velangi S.S., Bunker C.B., Kumar A., Brackenbury F., Mohd Mustapa M.F., Exton L.S. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus, 2018. *Br J Dermatol* 2018; 178(4): 839–853, <https://doi.org/10.1111/bjd.16241>.
7. *Vulvar pathology. 2015th edition.* Hoang M.P., Selim M.A. (editors). New York, NY: Springer New York; 2015.
8. Potapov A.L., Sirotkina M.A., Matveev L.A., Dudenkova V.V., Elagin V.V., Kuznetsov S.S., Karabut M.M., Komarova A.D., Vagapova N.N., Safonov I.K., Kuznetsova I.A., Radenska-Lopovok S.G., Zagaynova E.V., Gladkova N.D. Multiphoton microscopy assessment of the structure and variability changes of dermal connective tissue in vulvar lichen sclerosus: a pilot study. *J Biophotonics* 2022; 15(9): e202200036, <https://doi.org/10.1002/jbio.202200036>.
9. Cox G., Kable E., Jones A., Fraser I., Manconi F., Gorrell M.D. 3-dimensional imaging of collagen using second harmonic generation. *J Struct Biol* 2003; 141(1): 53–62, [https://doi.org/10.1016/s1047-8477\(02\)00576-2](https://doi.org/10.1016/s1047-8477(02)00576-2).
10. Leitgeb R., Placzek F., Rank E., Krainz L., Haindl R., Li Q., Liu M., Andreana M., Unterhuber A., Schmoll T., Drexler W. Enhanced medical diagnosis for dOCTors: a perspective of optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2021; 26(10): 100601, <https://doi.org/10.1117/1.jbo.26.10.100601>.
11. Wan B., Ganier C., Du-Harpur X., Harun N., Watt F.M., Patalay R., Lynch M.D. Applications and future directions for optical coherence tomography in dermatology. *Br J Dermatol* 2021; 184(6): 1014–1022, <https://doi.org/10.1111/bjd.19553>.
12. Sirotkina M.A., Potapov A.L., Vagapova N.N., Safonov I.K., Karashtin D.A., Matveev L.A., Radenska-Lopovok S.G., Timakova A.A., Kuznetsov S.S., Zagaynova E.V., Kuznetsova I.A., Gladkova N.D. Multimodal optical coherence tomography: imaging of blood and lymphatic vessels of the vulva. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(4): 26, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.4.03>.
13. Moiseev A.A., Achkasova K.A., Kiseleva E.B., Yashin K.S., Potapov A.L., Bederina E.L., Kuznetsov S.S., Sherstnev E.P., Shabanov D.V., Gelikonov G.V., Ostrovskaya Y.V., Gladkova N.D. Brain white matter morphological structure correlation with its optical properties estimated from optical coherence tomography (OCT) data. *Biomed Opt Express* 2022; 13(4): 2393–2413, <https://doi.org/10.1364/boe.457467>.
14. Schmitt J.M., Xiang S.H. Cross-polarized backscatter in optical coherence tomography of biological tissue. *Opt Lett* 1998; 23(13): 1060–1062, <https://doi.org/10.1364/ol.23.001060>.
15. Yashin K.S., Kiseleva E.B., Moiseev A.A., Kuznetsov S.S., Timofeeva L.B., Pavlova N.P., Gelikonov G.V., Medyanik I.A., Kravets L.Y., Zagaynova E.V., Gladkova N.D. Quantitative nontumorous and tumorous human brain tissue assessment using microstructural co- and cross-polarized optical coherence tomography. *Sci Rep* 2019; 9(1): 2024, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38493-y>.
16. Gong P., McLaughlin R.A., Liew Y.M., Munro P.R., Wood F.M., Sampson D.D. Assessment of human burn scars with optical coherence tomography by imaging the attenuation coefficient of tissue after vascular masking. *J Biomed Opt* 2014; 19(2): 21111, <https://doi.org/10.1117/1.jbo.19.2.02111>.
17. Gong P., Almasian M., van Soest G., de Bruin D.M., van Leeuwen T.G., Sampson D.D., Faber D.J. Parametric imaging of attenuation by optical coherence tomography: review of models, methods, and clinical translation. *J Biomed Opt* 2020; 25(4): 1–34, <https://doi.org/10.1117/1.jbo.25.4.040901>.
18. Vingan N.R., Parsa S., Barillas J., Culver A., Kenkel J.M. Evaluation and characterization of facial skin aging using optical coherence tomography. *Lasers Surg Med* 2023; 55(1): 22–34, <https://doi.org/10.1002/lsm.23611>.
19. Boone M.A.L.M., Suppa M., Dhaenens F., Miyamoto M., Marneffe A., Jemec G.B.E., Del Marmol V., Nebosis R. In vivo assessment of optical properties of melanocytic skin lesions and differentiation of melanoma from non-malignant lesions by high-definition optical coherence tomography. *Arch Dermatol Res* 2016; 308(1): 7–20, <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1608-5>.
20. Boone M., Suppa M., Miyamoto M., Marneffe A., Jemec G., Del Marmol V. In vivo assessment of optical properties of basal cell carcinoma and differentiation of BCC subtypes by high-definition optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2016; 7(6): 2269–2284, <https://doi.org/10.1364/boe.7.002269>.
21. Shilyagin P.A., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M., Moiseev A.A., Terpelov D.A. Achromatic registration of quadrature components of the optical spectrum in spectral domain optical coherence tomography. *Quantum Electron* 2014; 44(7): 664, <https://doi.org/10.1070/qe2014v044n07abeh015465>.
22. Shilyagin P.A., Ksenofontov S.Yu., Moiseev A.A.,

- Terpelov D.A., Matkivsky V.A., Kasatkina I.V., Mamaev Yu.A., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M. Equidistant recording of the spectral components in ultra-wideband spectral-domain optical coherence tomography. *Radiophys Quantum Electron* 2018; 60(10): 769–778, <https://doi.org/10.1007/s11141-018-9845-z>.
23. Gelikonov V.M., Romashov V.N., Shabanov D.V., Ksenofontov S.Yu., Terpelov D.A., Shilyagin P.A., Gelikonov G.V., Vitkin I.A. Cross-polarization optical coherence tomography with active maintenance of the circular polarization of a sounding wave in a common path system. *Radiophys Quantum Electron* 2018; 60(11): 897–911, <https://doi.org/10.1007/s11141-018-9856-9>.
24. McLaughlin R.A., Scolaro L., Robbins P., Saunders C., Jacques S.L., Sampson D.D. Parametric imaging of cancer with optical coherence tomography. *J Biomed Opt* 2010; 15(4): 046029, <https://doi.org/10.1117/1.3479931>.
25. Vermeer K.A., Mo J., Weda J.J.A., Lemij H.G., de Boer J.F. Depth-resolved model-based reconstruction of attenuation coefficients in optical coherence tomography. *Biomed Opt Express* 2013; 5(1): 322–337, <https://doi.org/10.1364/boe.5.000322>.
26. Gubarkova E.V., Moiseev A.A., Kiseleva E.B., Vorontsov D.A., Kuznetsov S.S., Vorontsov A.Y., Gelikonov G.V., Sirotkina M.A., Gladkova N.D. Tissue optical properties estimation from cross-polarization OCT data for breast cancer margin assessment. *Laser Phys Lett* 2020; 17(7): 075602, <https://doi.org/10.1088/1612-202x/ab9091>.
27. Kut C., Chaichana K.L., Xi J., Raza S.M., Ye X., McVeigh E.R., Rodriguez F.J., Quiñones-Hinojosa A., Li X. Detection of human brain cancer infiltration ex vivo and in vivo using quantitative optical coherence tomography. *Sci Transl Med* 2015; 7(292): 292ra100, <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010611>.
28. Sirotkina M.A., Potapov A.L., Vagapova N.N., Safonov I.K., Karabut M.M., Kuznetsova I.A., Karashtin D.A., Matveev L.A., Radenska-Lopovok S.G., Timakova A.A., Zagaynova E.V., Gladkova N.D. In vivo study of vulvar mucosa microcirculation in norm and diseases. *Proceedings Volume 11362, Clinical Biophotonics* 2020; 1136205, <https://doi.org/10.1117/12.2555366>.
29. Welzel J., Bruhns M., Wolff H.H. Optical coherence tomography in contact dermatitis and psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295(2): 50–55, <https://doi.org/10.1007/s00403-003-0390-y>.
30. Phillips K.G., Wang Y., Levitz D., Choudhury N., Swanzey E., Lagowski J., Kulesz-Martin M., Jacques S.L. Dermal reflectivity determined by optical coherence tomography is an indicator of epidermal hyperplasia and dermal edema within inflamed skin. *J Biomed Opt* 2011;16(4): 040503, <https://doi.org/10.1117/1.3567082>.