

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ КРОВЕНОСНЫХ И ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ ВУЛЬВЫ

DOI: 10.17691/stm2019.11.4.03

УДК [618.16:611.13+611.42]–071.756.8:681.787.7

Поступила 17.09.2019 г.



М.А. Сироткина, к.б.н., зав. лабораторией высокоразрешающей микроскопии и генных технологий НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹;

А.Л. Потапов, студент¹;

Н.Н. Вагапова, врач-гинеколог²;

И.К. Сафонов, ординатор¹;

Д.А. Караштин, к.ф.-м.н., научный сотрудник лаборатории атмосферного электричества³;

Л.А. Матвеев, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник лаборатории волновых методов исследования структурно-неоднородных сред³;

С.Г. Раденска-Лоповок, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии им. А.И. Струкова⁴;

А.А. Тимакова, студент⁴;

С.С. Кузнецов, д.м.н., профессор, зав. патологоанатомическим отделением²;

Е.В. Загайнова, д.м.н., профессор РАН, директор НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹;

И.А. Кузнецова, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии¹;

Н.Д. Гладкова, д.м.н., профессор, зав. лабораторией оптической когерентной томографии НИИ экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий¹

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

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, ул. Родионова, 190, Н. Новгород, 603126;

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

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991

Цель исследования — оценить возможности прижизненного изучения особенностей кровеносных и лимфатических сосудов вульвы методом мультимодальной оптической когерентной томографии (ОКТ).

Материалы и методы. Исследование выполнено на мультимодальном оптическом когерентном томографе, разработанном в Институте прикладной физики РАН (Н. Новгород). 3D-изображения размером 3,4×3,4×1,25 мм строятся в масштабе реального времени в течение 26 с. ОКТ-ангиография и ОКТ-лимфангиография базируются на анализе спекловой структуры. Для визуализации кровеносных и лимфатических сосудов не требуется применения дополнительных контрастирующих веществ.

Проведено гистологическое исследование биоптатов вульвы из двух точек забора у 3 пациенток и у 5 пациенток — со склероатрофическим лишаем. 3D ОКТ-данные получены из 2 точек забора вульвы у каждой пациентки. ОКТ-изображения были верифицированы гистологическим исследованием.

Результаты. С помощью мультимодальной ОКТ установлено, что в норме слизистая оболочка вульвы имеет хорошее кровоснабжение и развитую сеть лимфатических сосудов. Четко прослеживается разница в диаметре сосудов по глубине. В субэпителиальной зоне визуализируются только кровеносные капиллярные петли, лимфатические капилляры становятся видимыми только начиная с глубины 170 мкм.

В случае склероатрофического лишая вульвы резко снижается плотность сети кровеносных сосудов, исчезают капиллярные петли в субэпителиальной зоне. Лимфатические сосуды начинают визуализироваться на глубине около 300 мкм и лишь единичные тонкие сосуды остаются видны на глубине от 300 до 600 мкм. Установлена прямая взаимосвязь состояния кровеносных и лимфатических сосудов с состоянием соединительной ткани вульвы. В зоне гиалиноза и склероза коллагеновых волокон резко снижено количество кровеносных и лимфатических сосудов.

Заключение. Впервые методом мультимодальной ОКТ выполнено прижизненное исследование состояния кровеносных и лимфатических сосудов слизистой оболочки вульвы в норме и при склероатрофическом лишае с сопоставлением полученных данных с гистологической характеристикой. Метод позволяет установить зону гиалиноза и склероза коллагеновых волокон по резкому снижению количества кровеносных и лимфатических сосудов.

Для контактов: Сироткина Марина Александровна, e-mail: sirotkina_m@mail.ru

Ключевые слова: ОКТ-ангиография; ОКТ-лимфангиография; вульва; склероатрофический лишай; ОКТ-микроциркуляция; кровеносные сосуды; лимфатические сосуды.

Как цитировать: 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): 26–33, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.4.03>

English

Multimodal Optical Coherence Tomography: Imaging of Blood and Lymphatic Vessels of the Vulva

M.A. Sirotkina, PhD, Head of Scientific Laboratory of High-Resolution Microscopy and Gene Technologies, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹;
A.L. Potapov, Student¹;
N.N. Vagapova, Gynecologist²;
I.K. Safonov, Clinical Resident¹;
D.A. Karashtin, PhD, Researcher, Laboratory of Atmospheric Electricity³;
L.A. Matveev, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Wave Methods for Studying Structurally Inhomogeneous Media³;
S.G. Radenska-Lopovok, MD, DSc, Professor, A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy⁴;
A.A. Timakova, Student⁴;
S.S. Kuznetsov, MD, DSc, Professor, Head of Pathological and Anatomical Department²;
E.V. Zagaynova, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹;
I.A. Kuznetsova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology¹;
N.D. Gladkova, MD, DSc, Professor, Head of the Scientific Laboratory of Optical Coherence Tomography, Institute of Experimental Oncology and Biomedical Technologies¹

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

²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia;

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

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

The aim of the study was to test the method of optical coherence tomography (OCT) for its ability to obtain images of blood and lymphatic vessels of the vulva.

Materials and Methods. The study was performed using a multimodal optical coherence tomography device developed in the Institute of Applied Physics of the Russian Academy of Sciences (Nizhny Novgorod). In this setup, 3D images of 3.4×3.4×1.25 mm are created within 26 s. OCT angiography and OCT lymphangiography are based on the speckle structure analysis. Visualization of blood and lymphatic vessels does not require any additional contrast agents.

A histological study of vulvar biopsy samples from two locations was performed in 3 patients without vulvar pathology and in 5 patients with vulvar lichen sclerosis; the results were then compared with 3D OCT images obtained at the same locations.

Results. Using the multimodal OCT, we found that normal mucous membrane of the vulva had a well-developed network of blood and lymphatic vessels; their diameters were increasing with depth. In the subepithelial zone, only blood capillary loops could be seen, whereas lymphatic capillaries became detectable starting from a depth of 170 μm (submucosa layer).

In the case of vulvar lichen sclerosis, the density of the blood vessel network decreases dramatically and the capillary loops in the subepithelial zone disappear. Lymphatic vessels become detectable at a depth of 300 μm, and only few thin vessels can be detected at depths of 300 to 600 μm. The results suggest that the presentation of blood and lymphatic vessels depends on the state of the vulvar connective tissue. Specifically, the number of blood and lymphatic vessels is reduced in areas of hyalinosis and sclerosis of collagen fibers.

Conclusion. For the first time, using multimodal OCT, an *in vivo* study of blood and lymphatic vessels of the vulvar mucosa was performed on normal and lichen sclerosis-affected vulva; the obtained OCT images were then compared with histological images of the same tissues. The OCT method allows one to diagnose a zone of hyalinosis and sclerosis of collagen fibers characterized by an abnormally low number of blood and lymphatic vessels.

Key words: OCT angiography; OCT lymphangiography; vulva; lichen sclerosis; OCT microcirculation; blood vessels; lymphatic vessels.

Введение

Склероатрофический лишай является хроническим воспалительным кожно-слизистым расстройством генитальной и экстрагенитальной локализации. Это изнурительное заболевание, вызывающее зуд, боль, дизурию, ограничение мочеиспускания, диспареунию и значительные сексуальные дисфункции у женщин [1]. Этиология склероатрофического лишая еще недостаточно ясна, но многие данные, полученные в последние годы, указывают на аутоиммунную природу заболевания у генетически предрасположенных пациентов. Так, в работе N. Оуата с соавт. [2] примерно у 75% пациентов со склероатрофическим лишаем (против 7% в контрольной группе) обнаружены циркулирующие аутоантитела, направленные против ЕСМ1 (белок внеклеточного матрикса 1). Подтверждение этим данным можно найти и в других работах [3].

В норме белок ЕСМ1 экспрессируется в различных компонентах кожи, включая все живые слои эпидермиса, стенки кровеносных сосудов и коллагеновые волокна дермы, способствуя тем самым поддержанию общей структуры кожи. О роли белка ЕСМ1 известно, что он участвует в контроле дифференцировки кератиноцитов в эпидермисе; играет роль в структурной организации дермы, связываясь с перликаном, матриксной металлопротеиназой 9 и фибулином; стимулирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез [4].

Нарушение функции белка ЕСМ1 при склероатрофическом лишае происходит вследствие аутоиммунной реакции и приводит к развитию следующих клинико-патологических изменений: со стороны эпителия — к гиперкератозу и/или атрофии; со стороны дермы — к гомогенизации, склерозу и гиалинозу волокон коллагена; со стороны кровеносных сосудов — к повреждению эндотелия, приводящему к усилению проницаемости сосудистой стенки [4]. При склероатрофическом лишае снижение экспрессии белка ЕСМ1 в кровеносных сосудах происходит на фоне повышенного синтеза коллагена V типа, что является причиной гиалинизации субэпителиальной зоны [5]. Важно отметить, что гиалинизация коллагеновых волокон сосочкового слоя дермы и кровеносных капилляров является классическим признаком склероатрофического лишая, который был предложен в качестве системы оценки степени его тяжести еще в 1986 г. [6].

В ряде исследований детально изучались изменения в кровеносных сосудах при развитии склероатрофического лишая вульвы [7–9]. Так, в работе [8] методом электронной микроскопии и иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала обнаружено несколько феноменов: а) повреждение эндотелиальных клеток кровеносных сосудов за счет отслоения перicyтов от эндотелиальных клеток; б) дезорганизация архитектоники кровеносных сосудов и в) исчезновение капилляров в сосочковом слое дермы.

О роли лимфатических сосудов в патогенезе дан-

ного заболевания практически ничего не известно. В здоровой коже лимфатические сосуды — это слепые концы, берущие начало в интерстициальном пространстве кожных сосочков. Лимфатические капилляры представляют собой тонкостенные сосуды размером от 30 до 80 мкм в диаметре, состоящие из одного слоя эндотелиальных клеток, напоминающих по форме лист дуба [10]. Лимфатическая сосудистая сеть координирует местное воспаление и иммунитет, а ее дисфункция может способствовать нерегулируемому локальному воспалению. Лимфатическая недостаточность делает данный участок кожи или слизистой оболочки уязвимым для инфекции, воспаления и малигнизации [10–12].

Прижизненная диагностика дистрофических заболеваний вульвы затруднена в том числе и из-за отсутствия информативных и объективных методов визуализации. Вульвоскопия обычно проводится с целью выявления атипического эпителия для исключения малигнизации. Серьезным ограничением метода вульвоскопии является высокая зависимость от толщины эпителия, которая неравномерна в разных участках вульвы и варьирует от пациента к пациенту, а также от наличия на поверхности рогового слоя. До сих пор не существует общепринятых вульвоскопических признаков дистрофии вульвы, поэтому вопрос об информативности вульвоскопии в диагностике ее дистрофических заболеваний является дискуссионным [13]. Золотым стандартом постановки диагноза дистрофии вульвы по-прежнему остается гистологический анализ биопсийного материала.

Мультимодальная оптическая когерентная томография (ОКТ) является неинвазивным методом визуализации биологических тканей с высоким пространственным разрешением — 10–15 мкм на глубину до 1,5 мм [14, 15]. С помощью ОКТ можно оценить как общую структуру биоткани (количество и толщину слоев, яркость сигнала) и состояние соединительной ткани, так и микроциркуляцию (кровоток и лимфоток) в реальном масштабе времени. Этот подход уже рекомендовал себя в решении ряда задач, включая задачи визуализации микроциркуляции на слизистой оболочке полости рта [16] и мониторинг сосудистой реакции в ответ на лечение [17, 18].

ОКТ-лимфангиография основана на анализе соответствия пространственно-временной спекловой статистики в областях интереса и ожидаемой [19, 20]. Для визуализации микроциркуляции в кровеносных и лимфатических сосудах не требуется применения дополнительных контрастирующих веществ.

Исследований, направленных на прижизненное изучение состояния кровеносных и лимфатических сосудов в ткани вульвы, нами не обнаружено. Поэтому **целью данной работы** явилось изучение возможностей прижизненного исследования особенностей кровеносных и лимфатических сосудов вульвы при склероатрофическом лишае методом мультимодальной оптической когерентной томографии.

Материалы и методы

Характеристика пациентов. Исследование проведено на базе I отделения гинекологии НОКБ им. Н.А. Семашко Н. Новгорода. Обследовано 8 пациенток, которые были разделены на две группы. В 1-й группе наблюдали трех пациенток без заболеваний вульвы, проходивших лечение в стационаре по поводу пролапса стенки влагалища. Средний возраст их составил 49 лет (30–65 лет). Во 2-ю группу вошли 5 пациенток со склероатрофическим лишаем, предъявляющих жалобы на сухость слизистой оболочки вульвы и выраженный зуд, особенно в ночное время. В ОКТ-исследовании были включены случаи без выраженного гиперкератоза, препятствующего проникновению оптического излучения. Средний возраст пациенток составил 57,2 года (46–68 лет).

Все исследования одобрены Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета (Н. Новгород). ОКТ-исследования проведены с информированного согласия пациенток.

Мультимодальная ОКТ. Изучение состояния кровеносных и лимфатических сосудов вульвы выполнено методом мультимодальной ОКТ прижизненно без применения контрастирующих агентов. Спектральный ОКТ-прибор разработан в Федеральном исследовательском центре Институте прикладной физики РАН (Н. Новгород) [21, 22]. Источником излучения в ОКТ служит суперлюминесцентный диод с центральной длиной волны 1310 нм, шириной спектра 100 нм. Продольное разрешение составляет 10 мкм, разрешение по латеральной координате — 15 мкм (полная ширина пучка — на половине от его максимума). 3D-изображения размером 3,4×3,4×1,25 мм строятся в реальном масштабе времени в течение 26 с. ОКТ-блок оснащен гибким волоконно-оптическим зондом, который заканчивается торцевым объективом «карандашного» типа (длина — 15 см, диаметр — 1 см) и предназначен для контактного исследования ткани. ОКТ-ангиография и ОКТ-лимфангиография основаны на анализе спекловой структуры [23, 24].

3D-массив ОКТ-данных у каждой пациентки был получен из двух точек, расположенных в центральной зоне на границе внутреннего и среднего вульварного кольца [13] (справа и слева). Для каждой исследованной точки из 3D-набора данных получали 2D-изображения поперечного сечения ткани вглубь — структурное ОКТ-изображение, на котором оценивали количество слоев, толщину эпителия, наличие кератиновых масс на поверхности эпителия, ОКТ-сигнал от соединительной ткани. Также получали *en-face* изображения кровеносных и лимфатических сосудов на разных глубинах.

Гистологический анализ. Состояние всех компонентов ткани вульвы верифицировали гистологическими методами с окраской препаратов гематоксилином и эозином и пикрофуксином по Ван-Гизону. Верификация лимфатических сосудов в ткани вульвы

выполнена методом иммуногистохимии с помощью антител на маркеры эндотелиоцитов лимфатических сосудов Podoplanin. Гистологические препараты оценивали с помощью микроскопа Leica DM 2500 (Leica Biosystems, Германия) с цифровой видеокамерой DFC 245 C в проходящем свете. Биопсийный материал забирали сразу после проведения ОКТ из исследуемых точек. Прицельность взятия биопсии обеспечивалась маркировкой границ ОКТ-исследования.

Результаты и обсуждение

ОКТ-визуализация ткани вульвы в норме. Кожа и слизистая оболочка вульвы в норме имеют равномерную бледно-розовую окраску. На ОКТ-изображениях визуализируется слоистая структура (рис. 1, а, б). Верхний слой с низкой интенсивностью сигнала соответствует эпителию. Толщина эпителия равномерная, граница с подлежащей соединительной тканью контрастная. ОКТ-сигнал от соединительной ткани высокий, быстро затухает с глубиной.

В соединительной ткани видны продолговатые включения с низким уровнем ОКТ-сигнала, соответствующие лимфатическим сосудам при иммуногистохимическом окрашивании (рис. 1, в). На ОКТ-ангиографических изображениях (рис. 1, г–ж) визуализирована плотная сеть кровеносных сосудов. В субэпителиальном слое, на глубине до 170 мкм от поверхности ткани, видны преимущественно кровеносные капиллярные петли (см. рис. 1, г). В более глубоких слоях соединительной ткани, на глубине от 170 до 600 мкм, визуализируется плотная сеть артериол и венул. Диаметр сосудов увеличивается с глубиной (см. рис. 1, д–ж). Метод ОКТ-ангиографии чувствителен к потокам в сосудах диаметром от единиц микрометров (субразрешаемые капилляры) и толще, при этом минимальный характеризуемый размер при построении ОКТ-ангиограмм оказывается порядка разрешения ОКТ-системы (15 мкм).

В отличие от кровеносных, лимфатические сосуды образуют менее плотную сеть из более крупных сосудов (рис. 1, г'–ж'). Самые крупные лимфатические сосуды расположены в соединительной ткани на глубине 300–450 мкм (рис. 1, е'). Важно отметить, что в субэпителиальном слое, на глубине до 170 мкм от поверхности ткани, лимфатические сосуды методом ОКТ-лимфангиографии не визуализируются (см. рис. 1, г'). Это можно объяснить тем, что в данной области лимфатические капилляры еще не сформированы, а лимфатическая система представлена так называемыми прелимфатиками — тканевыми щелями вдоль пучков коллагеновых волокон [25], размер которых находится за пределами разрешения метода ОКТ.

ОКТ-визуализация ткани вульвы при склероатрофическом лишае. Такой лишаёй клинически проявляется в виде фарфорово-белых папул или бляшек, которые сопровождаются покраснением, гиперкератозом, трещинами и эрозиями (рис. 2, а).

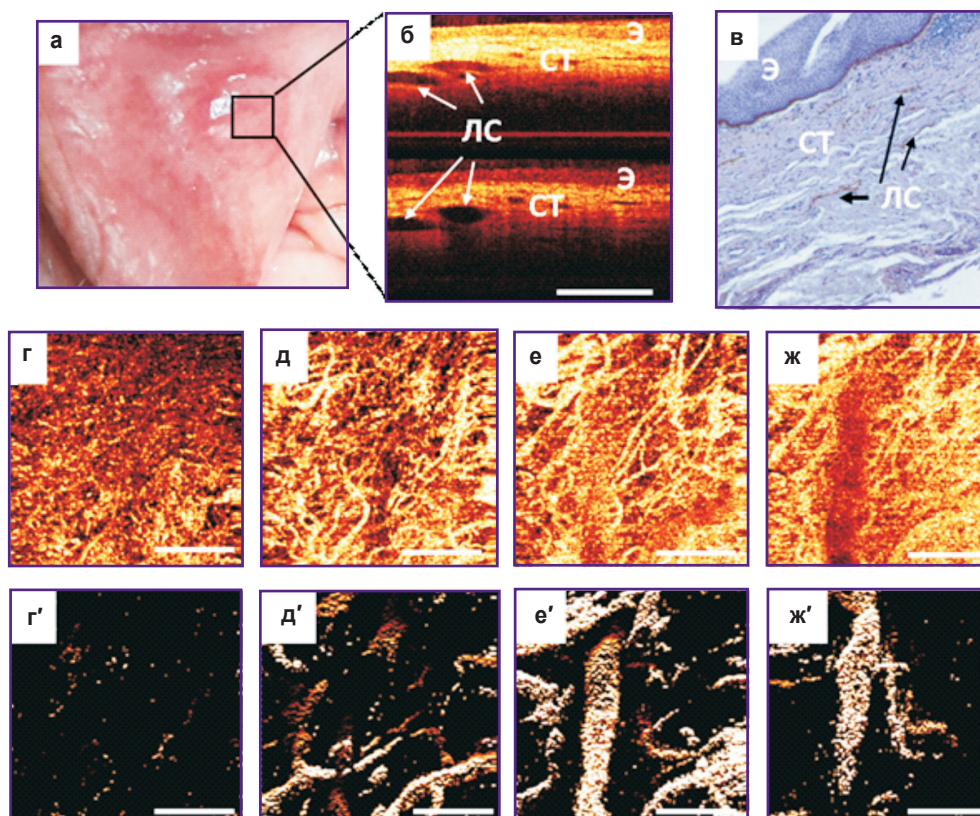


Рис. 1. Пациентка К., 67 лет. Слизистая оболочка вульвы без патологии:

а — фотография места ОКТ-исследования и взятия биопсии; б — структурное ОКТ-изображение (В-скан); в — иммуногистохимическое окрашивание лимфатических сосудов антителами к Podoplanin; г и г' — кровеносные и лимфатические сосуды (*en-face* ОКТ-изображения) сразу под эпителием на глубине до 170 мкм от поверхности вульвы; д и д' — кровеносные и лимфатические сосуды на глубине 170–300 мкм; е и е' — кровеносные и лимфатические сосуды на глубине 300–450 мкм; ж и ж' — кровеносные и лимфатические сосуды на глубине 450–600 мкм; бар — 1 мм. Стрелками показаны лимфатические сосуды. Э — эпителий; СТ — соединительная ткань; ЛС — лимфатические сосуды

У обследованных нами пациенток он распространялся на малые половые губы, большие половые губы, межгубную борозду и клитор.

ОКТ-изображения склероатрофического лишая сохраняют слоистую структуру, однако эпителий становится очень тонким (атрофичным), толщина его равномерна (рис. 2, б). По гистологическим данным толщина эпителия составляет 35–55 мкм. Граница с соединительной тканью менее контрастная, чем в норме. На поверхности эпителия заметны яркие точки, что соответствует гиперкератозу (рис. 2, в). На В-сканах в соединительной ткани продолговатые включения (лимфатические сосуды) чаще всего не визуализируются.

На гистологических препаратах соединительная ткань изменена. В очагах хронического воспаления волокна коллагена склерозированы (см. рис. 2, в). Склероз начинается сразу под эпителием и распространяется на разные глубины (в наших наблюдениях — от 145 до 880 мкм). В некоторых случаях в субэпителиальной зоне среди склерозированной стромы

отмечены очаги гиалиноза. В зоне склероза и гиалиноза наблюдается снижение количества кровеносных сосудов в субэпителиальной зоне, а также васкулярный и периваскулярный склероз практически всех кровеносных сосудов. Лимфатические сосуды чаще отсутствуют или обнаруживаются единичные мелкие сосуды (рис. 2, в). В глубоких слоях соединительной ткани, где коллагеновые волокна не изменены (глубже зоны фиброза), кровеносные и лимфатические сосуды — без изменений и представлены в большом количестве.

На ОКТ-ангиографических изображениях на всех исследуемых глубинах плотность сети кровеносных сосудов резко снижена по сравнению с нормой (рис. 2, д–з). В субэпителиальной зоне, на глубине до 170 мкм от поверхности ткани, кровеносные капиллярные петли, характерные для нормальной слизистой оболочки, исчезают. Капилляров в этой зоне либо совсем нет, либо видны «обрывки» сосудов (см. рис. 2, д). Известно, что метод ОКТ-ангиографии визуализирует только сосуды с движущейся кровью [26]. Сосуды,

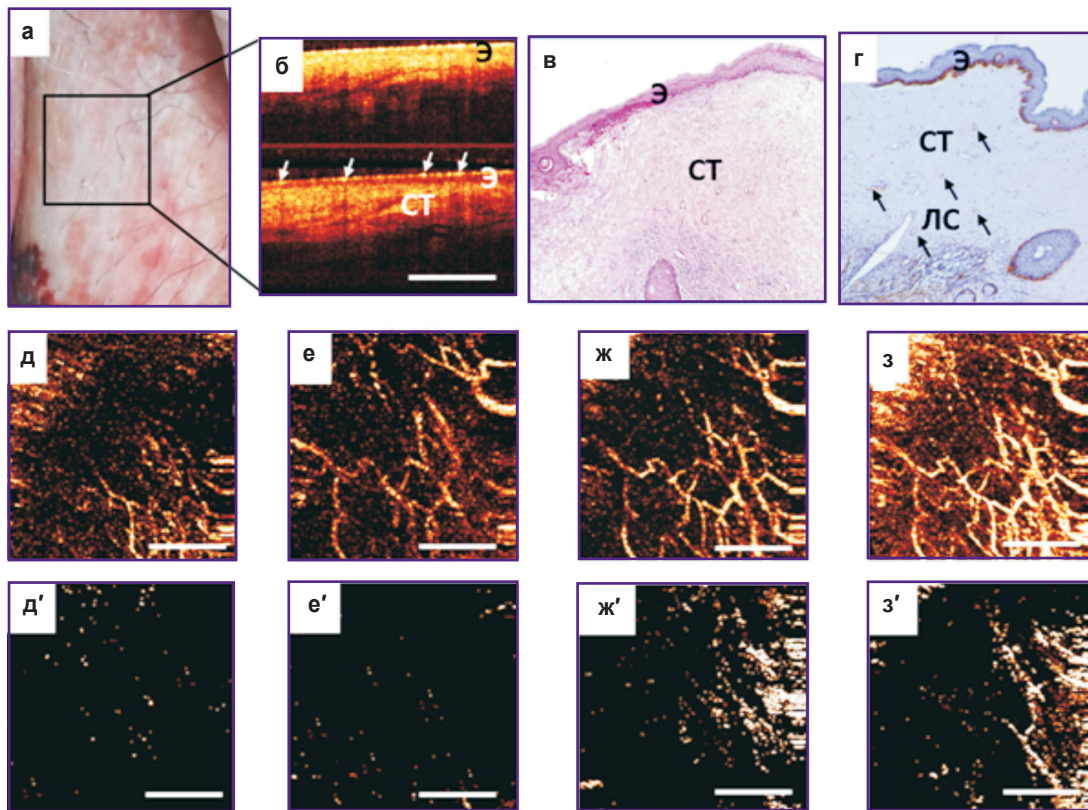


Рис. 2. Пациентка К., 58 лет. Диагноз — склероатрофический лишай вульвы:

а — фотография места исследования; б — структурное ОКТ-изображение (В-скан); в — гистологический препарат, окраска гематоксилином и эозином; г — иммуногистохимическое окрашивание лимфатических сосудов антителами к Podoplanin; д и д' — кровеносные и лимфатические сосуды (*en-face* ОКТ-изображения) сразу под эпителием на глубине до 170 мкм от поверхности вульвы; е и е' — кровеносные и лимфатические сосуды на глубине 170–300 мкм; ж и ж' — кровеносные и лимфатические сосуды на глубине 300–450 мкм; з и з' — кровеносные и лимфатические сосуды на глубине 450–600 мкм; бар — 1 мм. Э — эпителий; СТ — соединительная ткань; ЛС — лимфатические сосуды. Белыми стрелками показано скопление кератиновых масс на поверхности эпителия, черными — лимфатические сосуды

в которых кровоток останавливается или критическим образом снижается, перестают быть видны. Периваскулярный склероз стенок кровеносных сосудов, приводящий к существенному снижению их просвета, по всей вероятности, служит причиной плохой визуализации кровеносных сосудов на ОКТ-ангиографических изображениях.

На ОКТ-лимфангиографических изображениях на глубине до 300 мкм лимфатические сосуды, которые характерны для нормальной слизистой оболочки вульвы, не визуализируются (рис. 2, д', е'). Далее, на глубине от 300 до 600 мкм, в некоторых случаях могут визуализироваться очень тонкие и прерывистые лимфатические сосуды (рис. 2, ж', з'). Причиной этому служат грубые нарушения соединительной ткани — фиброз и гиалиноз коллагеновых волокон.

Таким образом, метод мультимодальной ОКТ, включающий оценку структуры тканевых слоев вульвы с функцией ангиографии и лимфангиографии, позволяет прижизненно, без контрастирующих агентов

и в реальном масштабе времени, оценить состояние эпителия и соединительной ткани, плотность и архитектуру сети кровеносных и лимфатических сосудов. ОКТ дает возможность в реальном масштабе времени проводить оценку состояния тканей на разных глубинах, тем самым диагностировать глубину поражения соединительной ткани при склероатрофическом лишае вульвы и мониторировать ее состояние в ходе лечения.

Заключение

Впервые методом мультимодальной ОКТ прижизненно исследованы особенности микроциркуляции (кровотока и лимфотока) слизистой оболочки вульвы в норме и при склеротическом лишае на разных глубинах. Установлена прямая зависимость архитектоники сетей кровеносных и лимфатических сосудов от состояния соединительной ткани. При развитии склероза и гиалиноза субэпителиального слоя наблюдается

резкое снижение плотности сети кровеносных сосудов и практически полное исчезновение лимфатических сосудов, что еще больше нарушает трофику ткани.

Финансирование исследования. Работа по ОКТ-исследованию ткани вульвы была поддержана Российским научным фондом, соглашение №19-75-10084.

Разработка принципов метода ОКТ-лимфангиографии на основе анализа параметров спеклов выполнена при поддержке гранта Президента РФ №МК-3416.2018.2 (Матвеев Л.А.).

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Tasker G.L., Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28(2): 128–133, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2003.01211.x>.
2. Oyama N., Chan I., Neill S.M., South A.P., Wojnarowska F., Kawakami Y., D'Cruz D., Mepani K., Hughes G.J., Bhogal B.S., Kaneko F., Black M.M., McGrath J.A. Development of antigen-specific ELISA for circulating autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *J Clin Invest* 2004; 113(11): 1550–1559, <https://doi.org/10.1172/jci200420373>.
3. Olek-Hrab K., Jenerowicz D., Osmola-Mańkowska A., Polańska A., Teresiak-Mikołajczak E., Silny W., Adamski Z. Selected vulvar dermatoses. *Ginekol Pol* 2013; 84(11): 959–965, <https://doi.org/10.10172/gp/1667>.
4. Oyama N., Merregaert J. The extracellular matrix protein 1 (ECM1) in molecular-based skin biology. In: Farage M., Miller K., Maibach H. (editors). *Textbook of aging skin*. Springer, Berlin, Heidelberg; 2015; p. 1–20, https://doi.org/10.1007/978-3-642-27814-3_8-2.
5. Godoy C.A., Teodoro W.R., Velosa A.P., Garippo A.L., Eher E.M., Parra E.R., Sotto M.N., Capelozzi V.L. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulval lichen sclerosus by type V collagen and ECM 1 protein. *Clinics (Sao Paulo)* 2015; 70(5): 356–362, [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(05\)09](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(05)09).
6. Hewitt J. Histologic criteria for lichen sclerosus of the vulva. *J Reprod Med* 1986; 31(9): 781–787.
7. Kowalewski C., Kozłowska A., Chan I., Górska M., Woźniak K., Jabłońska S., McGrath J.A. Three-dimensional imaging reveals major changes in skin microvasculature in lipoid proteinosis and lichen sclerosus. *J Dermatol Sci* 2005; 38(3): 215–224, <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2005.01.012>.
8. Li Y.Z., Wu Y., Zhang Q.H., Wang Y., Zhen J.H., Li S.L. Hypoxia-ischaemia is involved in the pathogenesis of vulvar lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(8): e531–e536, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03571.x>.
9. van der Avoort I.A., van der Laak J.A., Otte-Höller I., van de Nieuwenhof H.P., Massuger L.F., de Hullu J.A., van Kempen L.C. The prognostic value of blood and lymph vessel parameters in lichen sclerosus for vulvar squamous cell carcinoma development: an immunohistochemical and electron microscopy study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(2): 167.e1–167.e8, <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2010.02.002>.
10. Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med* 2011; 17(11): 1371–1380, <https://doi.org/10.1038/nm.2545>.
11. Ruocco E., Puca R.V., Brunetti G., Schwartz R.A., Ruocco V. Lymphedematous areas: privileged sites for tumors, infections, and immune disorders. *Int J Dermatol* 2007; 46(6): 662, <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03244.x>.
12. Lund A.W., Medler T.R., Leachman S.A., Coussens L.M. Lymphatic vessels, inflammation, and immunity in skin cancer. *Cancer Discov* 2016; 6(1): 22–35, <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0023>.
13. Harni V., Babic D., Barisic D. “Three rings vulvoscopy” a new approach to the vulva. In: Watson L. (editor). *Cryosurgery and colposcopy*. Nova Science Publishers, Inc.; 2016; p. 146–153.
14. Gelikonov G.V., Gelikonov V.M. New approach to cross-polarized optical coherence tomography based on orthogonal arbitrarily polarized modes. In: *Proc. SPIE 6429, Coherence Domain Optical Methods and Optical Coherence Tomography in Biomedicine XI, 64290L*. SPIE; 2007, <https://doi.org/10.1117/12.704015>.
15. Husvogt L., Ploner S., Maier A. Optical coherence tomography. In: Maier A., Steidl S., Christlein V., Hornegger J. (editors). *Medical imaging systems. Lecture notes in computer science*. Vol. 11111. Springer, Cham; 2018; p. 251–261, https://doi.org/10.1007/978-3-319-96520-8_12.
16. Maslennikova A.V., Sirotkina M.A., Moiseev A.A., Finagina E.S., Ksenofontov S.Y., Gelikonov G.V., Matveev L.A., Kiseleva E.B., Zaitsev V.Y., Zagaynova E.V., Feldchtein F.I., Gladkova N.D., Vitkin A. In-vivo longitudinal imaging of microvascular changes in irradiated oral mucosa of radiotherapy cancer patients using optical coherence tomography. *Sci Rep* 2017; 7(1): 16505, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16823-2>.
17. Sirotkina M.A., Matveev L.A., Shirmanova M.V., Zaitsev V.Y., Buyanova N.L., Elagin V.V., Gelikonov G.V., Kuznetsov S.S., Kiseleva E.B., Moiseev A.A., Gamayunov S.V., Zagaynova E.V., Feldchtein F.I., Vitkin A., Gladkova N.D. Photodynamic therapy monitoring with optical coherence angiography. *Sci Rep* 2017; 7(1): 41506, <https://doi.org/10.1038/srep41506>.
18. Sirotkina M.A., Moiseev A.A., Matveev L.A., Zaitsev V.Y., Elagin V.V., Kuznetsov S.S., Gelikonov G.V., Ksenofontov S.Y., Zagaynova E.V., Feldchtein F.I., Gladkova N.D., Vitkin A. Accurate early prediction of tumour response to PDT using optical coherence angiography. *Sci Rep* 2019; 9(1): 6492, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43084-y>.
19. Leitgeb R., Hitzinger C.K., Fercher A.F. Performance of fourier domain vs. time domain optical coherence tomography. *Opt Express* 2003; 11(8): 889–894, <https://doi.org/10.1364/oe.11.000889>.
20. Matveev L.A., Demidov V.V., Sovetsky A.A., Moiseev A.A., Matveyev A.L., Gelikonov G.V., Zaitsev V.Y., Vitkin A. OCT-based label-free 3D mapping of lymphatic vessels and transparent interstitial-fluid-filled dislocations. In: *International conference laser optics (ICLO)*. IEEE; 2018; p. 512, <https://doi.org/10.1109/lo.2018.8435727>.
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 Electronics* 2014; 44(7): 664, <https://doi.org/10.1070/qe2014v044n07abeh015465>.
22. Shilyagin P.A., Ksenofontov S.Y., Moiseev A.A., Terpelov D.A., Matkivsky V.A., Kasatkina I.V., Mamaev Y.A., Gelikonov G.V., Gelikonov V.M. Equidistant recording of the spectral components in ultra-wideband spectral-domain

optical coherence tomography. *Radiophysics and Quantum Electronics* 2018; 60(10): 769–778, <https://doi.org/10.1007/s11141-018-9845-z>.

23. Matveev L.A., Demidov V., Sirotkina M.A., Karashtin D.A., Moiseev A.A., Popov I., Sovetsky A.A., Matveyev A.L., Demidova O., Gelikonov G.V., Flueraru C., Zagaynova E.V., Gladkova N.D., Zaitsev V.Y., Vitkin I.A. OCT lymphangiography based on speckle statistics evaluation. In: *Proc. SPIE 11065, Saratov Fall Meeting 2018: Optical and Nano-Technologies for Biology and Medicine, 1106502*. SPIE; 2019, <https://doi.org/10.1117/12.2523291>.

24. Moiseev A.A., Ksenofontov S., Sirotkina M., Kiseleva E., Gorozhantseva M., Shakhova N., Matveev L., Zaitsev V., Matveyev A., Zagaynova E., Gelikonov V., Gladkova N., Vitkin A., Gelikonov G. Optical coherence

tomography-based angiography device with real-time angiography B-scans visualization and hand-held probe for everyday clinical use. *J Biophotonics* 2018; 11(10): e201700292, <https://doi.org/10.1002/jbio.201700292>.

25. Бородин Ю.И. Лимфатическая система и старение. Фундаментальные исследования 2011; 5: 11–15. Borodin Yu.I. Lymphatic system and ageing. *Fundamental'nye issledovaniya* 2011; 5: 11–15.

26. Matveev L.A., Zaitsev V.Y., Gelikonov G.V., Matveyev A.L., Moiseev A.A., Ksenofontov S.Y., Gelikonov V.M., Sirotkina M.A., Gladkova N.D., Demidov V., Vitkin A. Hybrid M-mode-like OCT imaging of three-dimensional microvasculature in vivo using reference-free processing of complex valued B-scans. *Opt Lett* 2015; 40(7): 1472–1475, <https://doi.org/10.1364/ol.40.001472>.