

Современные методы дифференциальной диагностики истинной (аутоиммунной) пузырчатки и буллезного пемфигоида

Ткаченко С.Б.¹, Теплюк Н.П.², Миннибаев М.Т.², Алленова А.С.^{1,2}, Куприянова А.Г.^{3,4}, Лепехова А.А.², Пятилова П.М.²

¹Лаборатория по изучению репаративных процессов в коже НИЦ (зав. – проф. С.Б. Ткаченко) ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва; ²кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова (зав. – проф. О.Ю.Олисова) ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва; ³лаборатория патоморфологии и иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 125412, г. Москва; ⁴кафедра трансплантологии и искусственных органов ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва

Представлена дифференциально-диагностическая характеристика двух наиболее частых аутоиммунных буллезных дерматозов – истинной акантолитической пузырчатки и буллезного пемфигоида Левера. Приведено сравнительное описание их клинической картины, лабораторных методов дифференциальной диагностики – классических и новых, в том числе неинвазивных: прижизненной конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, оптической когерентной томографии, ультразвукового дермасканирования и других, а также некоторые их модификации. Указаны дифференциально-диагностические критерии истинной акантолитической пузырчатки и буллезного пемфигоида Левера по клиническим признакам, а также по основным способам лабораторной диагностики. Показаны преимущества и ограничения методов, а также перспективные возможности применения новых и модифицированных классических методов для дифференциальной диагностики истинной акантолитической пузырчатки и буллезного пемфигоида Левера.

Ключевые слова: аутоиммунные буллезные дерматозы; дифференциальная диагностика; истинная акантолитическая пузырчатка; буллезный пемфигоид; иммуногистохимическое исследование; прямая и непрякая реакция иммунофлюоресценции; конфокальная микроскопия; ультразвуковое дермасканирование.

Для цитирования: Ткаченко С.Б., Теплюк Н.П., Миннибаев М.Т., Алленова А.С., Куприянова А.Г., Лепехова А.А., Пятилова П.М. Современные методы дифференциальной диагностики истинной (аутоиммунной) пузырчатки и буллезного пемфигоида. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015; 18(3): 17-22.

MODERN METHODS FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF TRUE (AUTOIMMUNE) PEMPHIGUS AND BULLOUS PEMPHIGOID

Tkachenko S.B.¹, Teplyuk N.P.², Minnibaev M.T., Allenova A.S.^{1,2}, Kupriyanova A.G.^{3,4}, Lepekhova A.A.², Pyatilova P.M.²

¹Laboratory for Studies of Reparative Processes in the Skin, Research Center, I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; ²V.A.Rakhmanov Department of Skin and Venereal Diseases, I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia; ³Laboratory of Pathomorphology and Immunology, Clinical Institute of Pediatrics, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University, 125412, Moscow, Russia; ⁴Department of Transplantology and Artificial Organs, I.M.Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

Differential diagnosis of two most incident autoimmune bullous dermatoses is described: true acantholytic pemphigus and Lever's bullous pemphigoid. Clinical picture, laboratory methods for differential diagnosis are described – classical and new ones, including noninvasive methods: life-time confocal laser scanning microscopy, optical coherent tomography, ultrasonic dermascanning, etc., and some of their modifications. Differential diagnostic criteria of true acantholytic pemphigus and Lever's bullous pemphigoid by clinical signs are presented and the main laboratory diagnostic methods for each condition are enumerated. The advantages and limitations of the methods, potentialities of new and modified classical methods for differential diagnosis of the two diseases are discussed.

Key words: autoimmune bullous dermatoses; differential diagnosis; true acantholytic pemphigus; bullous pemphigoid; immunohistochemical study; direct and indirect immunofluorescence; confocal microscopy; ultrasonic dermascanning.

Citation: Tkachenko S.B., Teplyuk N.P., Minnibaev M.T., Allenova A.S., Kupriyanova A.G., Lepekhova A.A., Pyatilova P.M. Modern methods for differential diagnosis of true (autoimmune) pemphigus and bullous pemphigoid. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2015; 18(3): 17-22. (in Russian)

Диагностика и лечение аутоиммунных буллезных дерматозов (АБД) остается одной из наиболее сложных проблем в дерматологии, что обусловлено не только большим разнообразием и клиническим сходством АБД, но и развитием атипичных вариантов этих заболеваний [1–4]. В практической деятельности врача-дерматовенеролога трудности в дифференциальной диагностике представляют два наиболее распространенных АБД – истинная (аутоиммунная) пузырчатка (ИП) и буллезный пемфигоид Левера (БП). Именно правильная и своевременная диагностика этих заболеваний способствует назначению адекватного лечения больному, а подчас и сохранению ему жизни.

Известно, что в практической медицине дифференциальная диагностика ИП и БП базируется на клинической картине заболеваний, данных цитологического, гистологического и иммуногистохимического (прямая реакция иммунофлюоресценции – РИФ) методов диагностики.

Клинические проявления и особенности течения ИП и БП подробно представлены как в отечественной [5], так и в зарубежной классической литературе [9]. Ключевые дифференциально-диагностические особенности представлены в **табл. 1**. Однако у некоторых больных только клинические проявления заболевания не позволяют поставить окончательный диагноз. Но даже в случае, если диагноз с высокой степенью вероятности можно предположить уже на этапе опроса и осмотра пациента, дальнейшее обследование является обязательным для подтверждения предположительного диагноза в связи с назначением лечения, часто приводящего к развитию осложнений при иммуносупрессивной терапии.

На первом этапе лабораторного обследования больного при проведении дифференциального диагноза между ИП и БП выполняют *цитологическое исследование мазков-отпечатков* со свежих эрозий на коже или слизистых оболочек больного. При этом у больных ИП обнаруживают акантолитические клетки (АК) (клетки Тцанка) [6]. По некоторым данным [7], при цитологическом исследовании АК выявляют только у 15–52% больных ИП. В настоящее время предприняты попытки модифицировать цитологический метод диагностики ИП.

V. Aithal и соавт. [8] при проведении прямой РИФ мазков-отпечатков обнаружили АК у 40% пациентов. Однако пока данный метод не имеет широкого применения в практической медицине.

Таким образом, цитологическое исследование не

Сведения об авторах:

Ткаченко Сергей Борисович, член-корреспондент РАН, доктор мед. наук, профессор (doc4200@yandex.ru); Теплюк Наталья Павловна, доктор мед. наук, профессор (Teplyukn@gmail.com); Миннибаев Марат Талгатович, доктор мед. наук (8964761@mail.ru); Алленова Анастасия Сергеевна, аспирант (erika-mma@yandex.ru); Куприянова Анна Геннадьевна, кандидат мед. наук, доцент (annak2003@bk.ru); Лепехова Анфиса Александровна, ассистент (anfisa.lepехova@yandex.ru); Пятилова Полина Михайловна, ординатор (pypolina@mail.ru).

Corresponding author:

Allenova Anastasiya, post graduate (erika-mma@yandex.ru).

Таблица 1
Клинические дифференциально-диагностические признаки истинной (аутоиммунной) пузырчатки и буллезного пемфигоида

Признак	ИП	БП
Субъективные ощущения	Болезненность, жжение, зуд	+/-
Поражение слизистых оболочек	+ (вульгарная, паранеопластическая)	-/+ (редко)
Покрышка пузырей	Вялая (в начале процесса напряженная)	Напряженная
Кожа вокруг пузыря	Не изменена	Может быть эритема
Симптом Никольского	+	-

всегда является достаточным для постановки диагноза ИП и не исключает проведение гистологического и иммуногистохимического (прямая РИФ) исследований.

Проведение биопсии для *гистологического исследования* предполагает взятие биоптата кожи с проявлениями, характерными для буллезного заболевания. Однако если при БП взятие материала в области эритемы вблизи пузырьного элемента не представляет сложности, то при ИП возможна отслойка эпидермиса в связи с акантолизом (феномен Никольского) и как следствие постановка ошибочного диагноза. Прямая РИФ предполагает взятие биопсии неизмененного участка кожи. Таким образом, для проведения дифференциального диагноза между ИП и БП необходимо проведение двух биопсий.

Гистологически при ИП выявляется супрабазальный пузырь с акантолизом, что является основным дифференциально-диагностическим гистологическим признаком ИП (**рис. 1**). Кроме того, в зависимости от формы ИП могут выявляться и другие признаки – папилломатоз и акантоз с гиперкератозом (при вегетирующей пузырчатке). На ранних стадиях ИП возможен спонгиоз с образованием спонгиозных микрополостей по типу спонгиозных пустул, содержащих эозинофилы [9]. При БП обнаруживается субэпидермальный пузырь (**рис. 2**), поверхностный дермальный инфильтрат, состоящий из лимфоцитов, эозинофилов и/или нейтрофилов. Как и при ИП, встречается спонгиоз с образованием спонгиозных микрополостей по типу спонгиозных

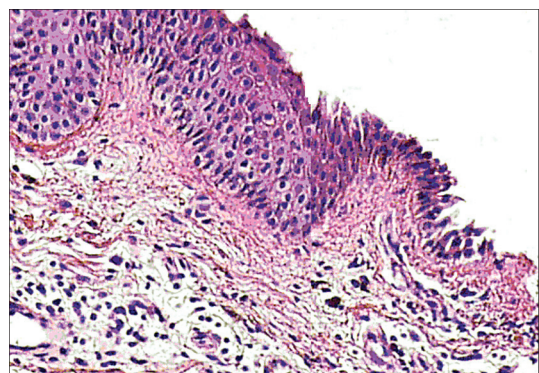


Рис. 1. Истинная (аутоиммунная) пузырчатка. Гистологическое исследование. Надбазальный пузырь. Видны клетки шиповатого слоя, базального слоя («tomb stones»).

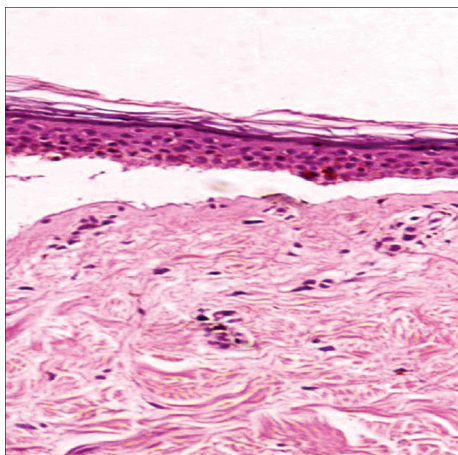


Рис. 2. Буллезный пемфигоид. Гистологическое исследование. Субэпидермальный пузырь.

отических пустул, содержащих эозинофилы и/или нейтрофилы [5, 9].

Таким образом, гистологическое исследование биоптата кожи из очага поражения позволяет определить ключевые диагностические признаки — уровень расположения пузырей, явления акантолиза, нейтрофильный или эозинофильный инфильтрат [10].

Взятие биопсийного материала является инвазивным методом исследования; возможно, в будущем альтернативой данному методу станет прижизненная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия — один из наиболее информативных неинвазивных оптических методов обследования [11]. С его помощью в режиме реального времени можно получить изображения эпидермиса и верхнего слоя дермы с высоким разрешением, что позволяет различить не только отдельные клетки, но и некоторые субклеточные структуры [12, 13]. Снимки представляют собой полутоновые изображения и являются горизонтальными оптическими срезами (в отличие от вертикальных срезов кожи при гистологическом исследовании), что может вызывать некоторые трудности в сравнении результатов с данными традиционной биопсии [14]. Однако точно дифференцировать клетки инфильтрата невозможно. При ИП четко визуализируется основной диагностический признак — интраэпидермальные пузыри, с расположенными в них клетками Тцанка; при БП — субэпидер-

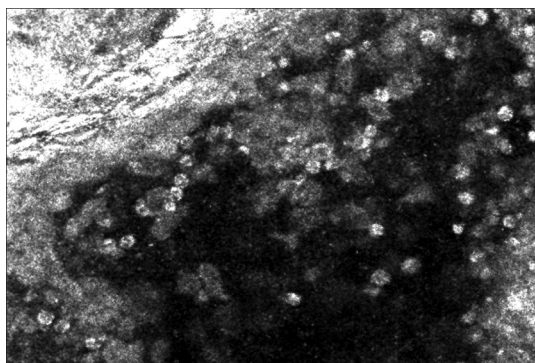


Рис. 3. Истинная (аутоиммунная) пузырчатка. Конфокальная микроскопия. Акантолитические клетки в полости пузыря.

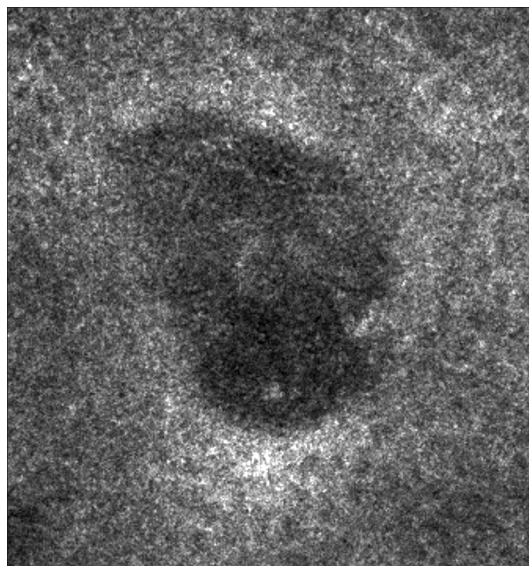


Рис. 4. Буллезный пемфигоид. Конфокальная микроскопия. Субэпидермальный пузырь, акантолитические клетки отсутствуют.

мальные пузыри (рис. 3, 4). Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия возможно будет применяться в дифференциальной диагностике ИП и БП наряду с классическими методами исследований.

Гистологическое исследование кожи и конфокальная микроскопия не исключает подтверждение диагноза методом прямой иммунофлюоресценции [15].

Иммуногистохимическое исследование (метод прямой РИФ) остается «золотым стандартом» при проведении дифференциального диагноза ИП и БП. Для каждого буллезного дерматоза характерным является не только присутствие определенных иммуноглобулинов, но и особенности их расположения в дерме: при ИП IgG располагаются в межклеточной склеивающей субстанции кератиноцитов шиповатого слоя (рис. 5), при БП — линейно вдоль базальной мембраны (рис. 6) [1, 5].

Ультразвуковое дермасканирование (УЗД) выявляет структуры с различной акустической плотностью, определяет глубину их расположения и

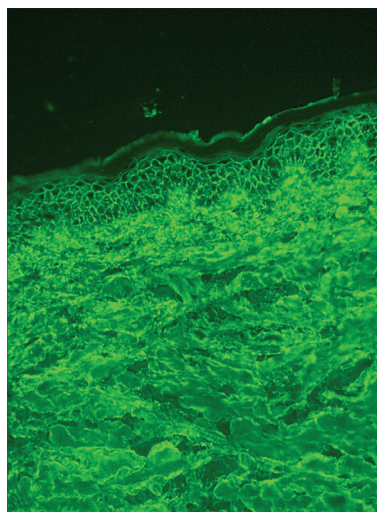


Рис. 5. Истинная (аутоиммунная) пузырчатка. Прямая реакция иммунофлюоресценции. Фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции клеток шиповатого слоя.

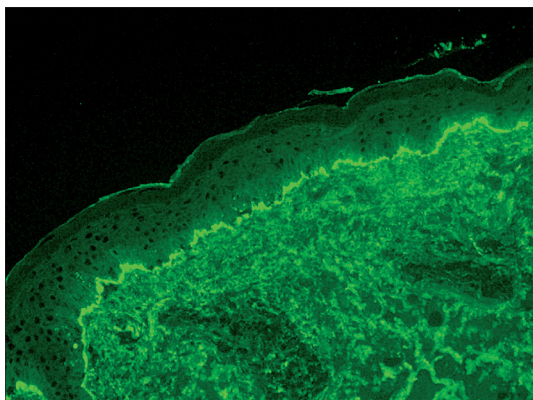


Рис. 6. Буллезный пемфигоид. Прямая реакция иммунофлюоресценции. Отложения С3-комплемента.

истинные размеры пузыря, так как зачастую они визуальнo не определяются на поверхности кожи. УЗД способен ориентировочно определить характер содержимого буллезного элемента; оценить особенности окружающих тканей (выраженность отека, воспалительной инфильтрации) [16, 17] (рис. 7, 8).

Глубина сканирования составляет 8–10 мм. Однако метод УЗД не обладает удовлетворительной разрешающей способностью, идентификация клеточных структур невозможна, т.е. специфичность его невысокая [11, 12].

Таким образом, именно при буллезных дерматозах, при которых уровень формирования пузыря различен, УЗД может быть дополнительным неинвазивным методом обследования для проведения дифференциально-диагностического поиска при АБД. Вместе с тем он не заменяет методы классической лабораторной диагностики АБД, а только дополняет их и позволяет осуществлять контроль эффективности проводимой терапии, так как изучение кожного покрова с его помощью можно проводить в динамике, а частота исследований не ограничена.

Остальные методы диагностики буллезных дерматозов являются вспомогательными и в практической медицине применяются редко. К ним относят метод непрямой реакции иммунофлюоресценции (непрямая РИФ), иммуноблот, оптическую когерентную томографию и др.

Метод непрямой реакции иммунофлюоресценции (непрямая РИФ) используют для выявления антител к определенным структурам кожи в сыворотке крови. С помощью непрямой РИФ у 75–90% больных вульгарной пузырчаткой в стадии обострения в сыворотке выявляют циркулирующие IgG-антитела к десмоглеинам (ДСГ): ДСГ3 или к ДСГ3 и ДСГ1.

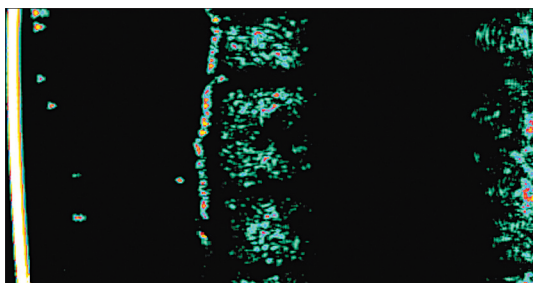


Рис. 7. Истинная (аутоиммунная) пузырчатка. Ультразвуковое дермасканирование.

При БП выявляются циркулирующие IgG-антитела к BPAG1 (bullous pemphigoid antigen) или к BPAG2.

При ИП методом непрямой РИФ с тестированием на двух тканевых субстратах позволяет дифференцировать ее клинические варианты, вульгарную и листовидную пузырчатку [10].

При ИП титр антител, как правило, соответствует тяжести процесса, в то время как при БП такая корреляция наблюдается редко [10]. Определение титров антител в динамике позволяет оценить эффективность проводимой терапии [10].

Важно учитывать, что в период ремиссии, а также на ранней стадии заболевания, при локализованных формах результаты непрямой РИФ часто демонстрируют отрицательные данные исследования, что ограничивает информативность метода [12].

Метод иммуноблоттинга (Western blotting) позволяет установить типы циркулирующих антител: при ИП определяются циркулирующие IgG-антитела к 130 кД-протеину или к 130 кД- и 160 кД-протеинам, при БП — к 180 кД- или 230 кД-протеинам [5].

Метод оптической когерентной томографии (ОКТ) позволяет обнаружить ОКТ-эквиваленты многих важнейших гистологических признаков АБД: уровень формирования пузыря, что позволяет дифференцировать БП от ИП [18]. Некоторые авторы указывают на высокую эффективность метода для дифференциальной диагностики ИП и герпетиформного дерматита Дюринга [19]. Преимуществами ОКТ являются высокое разрешение (15 мкм), глубина зондирования до 1,5 мм и достаточная контрастность изображений [11]. Однако метод имеет ограничение: с его помощью невозможно исследование клеточных структур [12].

С помощью контактной биомикроскопии и прижизненной микрофлюориметрии определяют глубину расположения пузыря (интраэпидермальный, субэпидермальный), выявляют акантолитические клетки и эозинофилы [11]. В.И. Прохоренков и соавт. [20] предлагают применять указанные методы в клинической практике в качестве быстрого ориентировочного теста. Также авторы продемонстрировали, что при использовании экзогенных флюорохромов или аутофлюоресценции по степени выраженности флюоресценции возможно оценить активность репарации эпидермиса и на основе этого прогнозировать течение ИП [20].

Другие современные методы диагностики, такие как трансмиссионная электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия и инфракрасная (ИК) спектроскопия в настоящее время применяются преимущественно для изучения патоморфологических

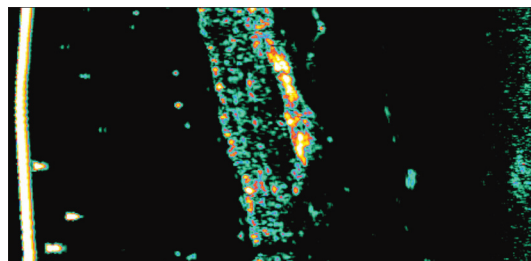


Рис. 8. Буллезный пемфигоид. Ультразвуковое дермасканирование.

Лабораторные дифференциально-диагностические критерии аутоиммунной пузырчатки и буллезного пемфигоида

Метод исследования	ИП	БП
Цитологический (мазки-отпечатки)	Акантолитические клетки (клетки Тцанка)	Отсутствуют
Эозинофилы в пузырной жидкости	-/+ (небольшое количество)	-
Гистологический	Супрабазальные (внутриэпидермальные) пузыри с акантолизом	Субэпидермальный пузырь
Конфокальная микроскопия	Супрабазальные пузыри с акантолизом	Субэпидермальный пузырь
Иммуногистохимический	Фиксация IgG в межклеточной склеивающей субстанции кератиноцитов (в шиповатом слое)	Фиксация IgG линейно вдоль базальной мембраны
Серологический	Циркулирующие IgG-антитела к ДСГ3 или к ДСГ3 и ДСГ1	Циркулирующие IgG-антитела к BPAG1 или к BPAG2
Иммуноблоттинг	Циркулирующие IgG-антитела к 130 кД-протеину или к 130 кД- и 160 кД-протеинам	Циркулирующие IgG-антитела к 180 кД- или 230 кД-протеинам
Ультразвуковой	Супрабазальные пузыри	Субэпидермальные пузыри

и патогенетических особенностей АБД [10] и в практической медицине пока не используются. В частности, с помощью атомно-силовой и ИК-спектроскопии изучают ультраструктурные особенности коллаген-протеогликанового комплекса у больных ИП [21].

На основании наиболее доступных и информативных методов обследования больных ИП и БП нами разработана таблица с основными дифференциально-диагностическими критериями ИП и БП (табл. 2).

Приводим собственное клиническое наблюдение истинной аутоиммунной пузырчатки.

Пациент В., 41 год, поступил в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Первого МГМУ им. И.М.Сеченова с жалобами на высыпания на коже волосистой части головы и туловища.

Болен в течение 1 года, когда впервые отметил появление буллезных высыпаний на коже туловища и волосистой части головы. Обращался к дерматологам, которые предполагали разные диагнозы, в том числе аллергический дерматит, токсикодермию. Проводилось лечение антигистаминными препаратами, сорбентами, топическими стероидами без эффекта. Постепенно количество высыпаний увеличивалось. Обратился в Клинику в Берлине, в институте биопсии было выполнено гистологическое исследование. Однако в связи с неясной гистологической картиной точный диагноз не поставлен. В заключении: гистологическая картина в первую очередь указывает на герпетический пемфигус; в рамках дифференциальной диагностики необходимо учесть пемфигус, вызванный приемом медикаментов. Обратился в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. После обследования установлен диагноз вульгарной пузырчатки; данные анамнеза в пользу диагноза медикаментозного пемфигуса отсутствовали. В стационаре получал следующее лечение: преднизолон в начальной дозе 80 мг/сут (с постепенным снижением дозы) в сочетании с метотрексатом 15 мг в неделю, корригирующую терапию (аспаркам, фамотидин, рулид, дифлазон). Наблюдался положительный эффект в виде значительного регресса высыпаний. Поддерживающая доза преднизолона составляла 10 мг/сут. Ремиссия продолжалась несколько месяцев.

В связи с появлением новых высыпаний вновь обратился в Клинику кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова. Данное обострение длилось около 1 мес. На момент обострения больной получал преднизолон в дозе 10 мг/сут в сочетании с корригирующей терапией.

При осмотре: на коже волосистой части головы и туловища немногочисленные эрозии, покрытые корками, еди-

ничные пузыри, поствоспалительные пятна. Симптом Никольского отрицательный, кожа вне очагов поражения не изменена. Видимые слизистые чистые. Волосы и ногти не изменены. Субъективно: умеренный зуд в местах высыпаний. Наследственность не отягощена, вредные привычки отрицает. Сопутствующие заболевания отрицает. Больного госпитализировали для проведения курса обменного плазмафереза и коррекции лечения в условиях стационара. В клинике проведено следующее дополнительное обследование: ультразвуковое исследование (УЗИ) и конфокальная микроскопия кожи. При УЗИ кожи (см. рис. 7) в области высыпаний выявлено снижение акустической плотности дермы, а также отсутствие небольшого участка эпидермиса (в области края покрывки пузыря). При конфокальной микроскопии обнаружен супрабазальный пузырь, в полости которого хорошо видно большое количество отдельных клеток (см. рис. 3). На основании результатов обследования больному подтвержден диагноз вульгарной пузырчатки.

Таким образом, на основании данных литературы и собственных наблюдений можно сделать вывод о том, что на современном этапе дерматология обладает широким арсеналом методов исследования для дифференциальной диагностики АБД. Однако по-прежнему «золотым стандартом» остается гистологическое и иммуногистохимическое (прямая РИФ) исследования, а метод конфокальной микроскопии может со временем заменить гистологический при проведении дифференциальной диагностики ИП и БП. Несмотря на имеющиеся ограничения, он достаточно информативен и открывает новые возможности и перспективы в распознавании АБД [22], позволяет не только получить необходимые данные, но и проводить диагностическое исследование максимально безболезненно, комфортно для пациента, а также оценивать эффективность проводимого лечения в динамике.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Иванов О.Л., Курдина М.И., Макаренко Л.А., Теплюк Н.П. Локализованная форма буллезного пемфигоида Левера ятрогенной природы. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2011; 4: 37–40.
- [Ivanov O.L., Kurдина M.I., Makarenko L.A., Teplyuk N.P. Localized form of bullous pemphigoid Lever of iatrogenic nature. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2011; 4: 37–40]. (in Russian)

2. Теплоу Н.П., Алтаева А.А., Белоусова Т.А., Грабовская О.В., Каюмова Л.Н. Буллезный пемфигоид Лёвера как паранеопластический процесс. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012; 4: 5–10.
- [Teplyuk N.P., Altaeva A.A., Belousova T.A., Grabovskaya O.V., Kayumova L.N. Bullous pemphigoid Lever as a paraneoplastic process. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2012; 4: 5–10]. (in Russian)
3. Теплоу Н.П. Буллезный пемфигоид Лёвера (лекция–обзор) *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2007; 1: 43–49.
- [Teplyuk N.P. Bullous pemphigoid Lever (Lecture review). *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2007; 1: 43–49]. (in Russian)
4. Махнева Н.В., Молочков В.А., Белецкая Л.В. Медикаментозная пузырчатка. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2004; 3: 14–8.
- [Makhneva N.V., Molochkov V.A., Beletskaya L.V. Drug-induced pemphigus. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2004; 3: 14–8]. (in Russian)
5. Самцов А.В., Белоусова И.Э. Буллезные дерматозы. СПб.: КОСТА. 2012.
- [Samtsov A.V., Belousova I.E.. Bullous dermatoses. St. Petersburg: KOSTA; 2012]. (in Russian)
6. Махнева Н.В. Симптом Никольского в клинике аутоиммунных дерматозов. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008; 5: 26–29.
- [Makhneva N.V. Nikolsky's symptom in the clinical picture of autoimmune dermatoses. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2008; 5: 26–9]. (in Russian)
7. Uzun S., Durdu M. The specificity and sensitivity of Nikolskiy sign in the diagnosis of pemphigus. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 54(3): 411–5.
8. Aithal V., Kini U., Jayaseelan E. Role of direct immunofluorescence on Tzanck smears in pemphigus vulgaris. *Diagn. Cytopathol.* 2007; 35(7): 403–7.
9. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилккрест Б.А., Паллер Э.С., Леффель Д.Дж. *Дерматология Фицпатрика в клинической практике*. Пер. с англ. М.: Изд. Панфилова; БИНОМ; 2012. т.1: 487–565.
- [Wolff K., Goldsmith L.A., Katz S.I., Gilchrest B.A., Paller A.S., Leffell D.J. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Transl. from Engl. Moscow: BINOM; 2012. vol.1, 487–565]. (in Russian)
10. Карачева Ю.В., Гайдаш А.А., Прохоренков В.И., Синица Л.Н., Белый В.И., Бабенко О.А. и др. Буллезные дерматозы (вопросы клинико-морфологической диагностики по данным электронной и атомно-силовой микроскопии). Красноярск: ИПЦ КАСС; 2008.
- [Karacheva Yu.V., Gaidash A.A., Prokhorenkov V.I., Sinitsa L.N., Belyi V.I., Babenko O.A., et al. Bullous dermatosis (questions of clinical and morphological diagnosis by electron and atomic force microscopy). Krasnoyarsk: KASS; 2008]. (in Russian)
11. Резайкин А.В., Кубанова А.А., Резайкина А.В. Неинвазивные методы исследования кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009; 6: 28–32.
- [Rezaikin A.V., Kubanova A.A., Rezaikina A.V. Non-invasive methods of investigation of the skin. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009; 6: 28–32]. (in Russian)
12. Штиршнайдер Ю.Ю., Миченко А.В., Катунина О.Р., Зубарев А.Р. Современные неинвазивные технологии визуализации в дерматологии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2011; 5: 41–53.
- [Shtirshneider Yu.Yu., Michenko A.V., Katunina O.R., Zubarev A.R. Up-to-date non-invasive visualization technologies in dermatology. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 5: 41–53]. (in Russian)
13. Levi A., Ophir I., Lemster N., Maly A., Ruzicka T., Ingber A., Enk C.D. Noninvasive visualization of intraepidermal and subepidermal blisters in vesicubullous skin disorders by in vivo reflectance confocal microscopy. *Lasers Med. Sci.* 2012; 27(1): 261–6. doi: 10.1007/s10103-011-0943-9.
14. Потекаев Н.Н., Ткаченко С.Б., Овчинникова А.Ю., Лукашева Н.Н. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия на примере Vivascope 1500: принцип работы и возможности применения в дерматологии. *Российский медицинский форум: научный альманах*. 2008; 1: 36–41.
- [Potekaev N.N., Tkachenko S.B., Ovchinnikova A.Yu., Lukashcheva N.N. Confocal laser scanning microscopy by the example Vivascope 1500: the principle of operation and applications in dermatology. *Russian medical forum: scientific almanac*. 2008; 1: 36–41]. (in Russian)
15. Кубанов А.А., Катунина О.Р., Абрамова Т.В., Миченко А.В. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в дифференциальной диагностике истинной аканиолитической пузырчатки и буллезного пемфигоида. В сборнике материалов XXXI научно-практической конференции Рахмановские чтения. *Дерматология в России*. 2014; 3(S1): 38.
- [Kubanov A.A., Katunina O.R., Abramova T.V., Michenko A.V. Confocal laser scanning microscopy in the differential diagnosis of true akaniolitic pemphigus and bullous pemphigoid. In: Abstracts XXXI scientific-practical conference «Rakhmanovskie chteniya». *Dermatology in Russia*. 2014; 3(S1): 38]. (in Russian)
16. Schmid-Wendtner M.H., Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology. *Arch. Dermatol.* 2005; 141(2): 217–24.
17. Wortsman X.C., Holm E.A., Wulf H.C., Jemec G.B. Real-time spatial compound ultrasound imaging of skin. *Skin Res. Technol.* 2004; 10(1): 23–31.
18. Mogensen M., Morsy H.A., Nurnberg B.M., Jemec G.B.E. Optical coherence tomography imaging of bullous diseases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22(12): 1458–64.
19. Петрова Г.А., Дерпалюк Е.Н., Гладкова Н.Д., Никулин Н.К., Иксанов Р.Р., Геликонов В.М. и др. Возможности оптической когерентной томографии в прижизненной дифференциальной диагностике дерматозов. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология*. 2005; 5: 11–5.
- [Petrova G.A., Derpalyuk E.N., Gladkova N.D. Nikulin N.K., Iksanov R.R., Gelikonov V.M., et al. The possibility of optical coherence tomography in the lifetime differential diagnostics of dermatoses. *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya dermatokosmetologiya*. 2005; 5: 11–5]. (in Russian)
20. Прохоренков В.И., Новиков А.И., Карачева Ю.В., Гайдаш А.А., Чигодайкин Г.П., Гринева О.В. Возможности контактной биомикроскопии при дифференциальной диагностике буллезных поражений кожи. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2008; 4: 32–4.
- [Prokhorenkov V.I., Novikov A.I., Karacheva Yu.V., Gaidash A.A., Chigodaikin G.P., Grineva O.V. Opportunities of contact biomicroscopy in the differential diagnosis of bullous skin lesions. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2008; 4: 32–4]. (in Russian)
21. Гайдаш А.А., Карачева Ю.В., Прохоренков В.И. Коллаген-протеогликановый комплекс кожи при акантолитической пузырчатке по данным атомно-силовой микроскопии и ИК-спектроскопии. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2009; 2: 4–12.
- [Gaidash A.A., Karacheva Yu.V., Prokhorenkov V.I. Collagen and proteoglycan skin complex at acantolytic pemphigus based on atomic force microscopy and infrared spectroscopy. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2009; 2: 4–12]. (in Russian)
22. Angelova-Fischer I., Pfeuti T., Zillikens D., Rose C. In vivo confocal laser scanning microscopy for non-invasive diagnosis of pemphigus foliaceus *Skin Res. Technol.* 2009; 15(1): 40–4.