#### Системная терапия синдрома Свита [1]

Т	а	б	Л	И	Ц	a	2
---	---	---	---	---	---	---	---

Терапия	Препарат	Лечение			
Препараты 1-й линии	Преднизолон	1 мг/кг в сутки, однократно per os по утрам; на протяжении 4–6 нед дозу постепенно снижают до 10 мг/сут			
	Метилпреднизолона сукцинат	В/в до 1000 мг/сут в течение 1 ч ежедневно на протяжении 3–5 дней; затем следует прием рег оs с постепенным снижением			
	Йодид калия	Назначают per os в форме таблеток 3 раза в день (суточная доза 900 мг) или в форме раствора йодида калия (1 г/мл воды)			
Препараты 2-й линии	Индометацин	Назначают per os в суточной дозе 150 мг в течение 7 дней, а затем 100 мг в течение 14 дней			
	Циклоспорин	Начальная доза per os составляет от 2 мг/кг в сутки до 4 мг/кг в сутки			
	Дапсон	Начальная доза per os составляет от 100 мг/кг в сутки до 200 мг/кг в сутки			

опластического процесса (онкомаркеры, IgG к Yersinia Enterocolitica, ANCA, колоно- и гастроскопия). На фоне проводимого лечения отмечено заметное размягчение узлов, в связи с чем лечение было продолжено.

Учитывая течение заболевания, пациенту рекомендовано 1 раз в полгода проходить углубленное обследование с целью исключения онкологической патологии и системных заболеваний крови

Интерес представленного клинического случая заключается в редкости данного нейтрофильного дерматоза, трудности в постановке правильного диагноза, поиске интеркуррентных заболеваний и назначении адекватного лечения. Системная терапия синдрома Свита приведена в табл. 2 [2].

Пациент был представлен на заседании МОДВ им. А.И. Поспелова № 1099 17.11.15.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016 УДК 616.527-092:612.017.1]-078.33-073.537

Довганич А.А.<sup>1</sup>, Насонов А.В.<sup>1</sup>, Крылов А.С.<sup>1</sup>, Махнева Н.В.<sup>2</sup>

# ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ ДИАГНОСТИКА И АНАЛИЗ ОБРАЗЦОВ ЕЕ ИЗОБРАЖЕНИЙ ПРИ АУТОИММУННОЙ ПУЗЫРЧАТКЕ

<sup>1</sup>Лаборатория математических методов обработки изображений факультета вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, Москва, Россия; <sup>2</sup>Кафедра дерматовенерологии и дерматоонкологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», 129110, Москва, Россия.

Аутоиммунная пузырчатка – группа аутоиммунных буллезных дерматозов, характеризующаяся внутриэпителиальным образованием пузырей и присутствием специфических IgG-аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции (МСС) многослойного плоского эпителия.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



- Адаскевич В.П., Мяделец О.П. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные. М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Из-во НГМА; 2001. Вольф К., Голдсмит Л.А., Кац С.И., Джилкрест Б.А., Паллер Э.С., Леффень 1.
- 2
- Больр К., толдоми Эл., кац С.н., даклически планср Э.С., нефраль Дж. Дерматология Фицлатрика в клинческой практике. Пер. с англ. М.: БИНОМ: Из-во Панфилова; 2012. т. 1. Каламкарян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимов Л.Я. Клиническая дерматоло-гия: редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан; 1989. Панина Л.В., Швидун Д.В., Слесаренко Н.А., Платонова А.Н., Грашкина И.Г., Гнилосыр О.А. Случаи синдрома Свита в практике врача дерматовенеролога. Силотер С.С. 2010. 3
- 4
- Саратовский научно-медицинский журнал. 2012; 8(2): 633–7. Адаскевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Медицинская 5. книга; 2004.
- Liu C., Su S. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. *Cutis*. 1986; 37(2): 167–74. Von Den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 31(4): 535–60.
- Walker D. C., Cohen P.R. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. J. Am. Acad. Dermatol. 1996; 34(1); 918–23. 8.
- Cohen P.R, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. Int. J. Dermatol. 2003; 42(2): 761-4. 9
- 10 Хэбиф Т.П. Кожные болезни: диагностика и лечение. Пер с англ. М.: МЕД-пресс-информ; 2007. Довжанский С.И. Диагностика и лечение кожных заболеваний. Саратов: Аква-11
- payse; 2006.
   Saez M., Garcia-Bustinduy M., Noda A., Dorta S., Escoda M., Fagundo E., et al.
   Drug-induced Sweet's syndrome. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2004; 18(2): 233.

#### REFERENCES

- 1.
- 3 4
- Adaskevich V.P., Myadelets O.P. Dermatoses eosinophilic and neutrophilic Moscow: Medical Book; N. Novgorod: NSMA; 2001. (in Russian) 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. (in Russian) Kalamkaryan A.A., Mordovtsev V.N., Trofimova L.Ya. Clinical Dermatology: rare and atypical dermatoses. Erevan: Ayastan; 1989. (in Russian) Panina L.V., Shvidun D.V., Clesarenko N.A., Platonova A. N., Grashkina I. G., Gnilosyr O.A. Sweet's syndrome cases in the practice dermatologist. Saratov Journal of Medical Scientific (Saratovskiy nauchno-meditisinskiy zhurnal). 2012; 8(2): 633–7. (in Russian) Adaskevich V.P. Diagnostic codes in dermatology. Moscow: Medical Book; 2004. Adaskevich V.P. Diagnostic codes in dermatology. Moscow: Medical Book; 2004. 5
- (in Russian)
- 6.
- (in Russian) Su W.P., Liu H.N. Diagnostic criteria for Sweet's syndrome. Cutis. 1986; 37(2): 167–74. Von Den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis) *J. Am. Acad. Dermatol.* 1994; 31(4): 535–60. Walker D.C., Cohen P.R. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatosi: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1996; 34(1); 918–23. Cohen P.R., Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int. J. Dermatol.* 2003; 42(2): 761–4. Habif T.P. Skin diseases: diagnosis and treatment. Transl. from Engl. Moscow: 8.
- 9 10
- Habit T.P. Skin diseases: diagnosis and treatment. Transl. from Engl. Moscow: MEDpress-inform; 2007. (in Russian) Dovzhansky S.I. Diagnosis and treatment of skin diseases. Saratov: Akvarius; 2006. 11
- (in Russian) Saez M., Garcia-Bustinduy M., Noda A., Dorta S., Escoda M., Fagundo E., et al. 12
- Drug-induced Sweet's syndrome. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2004; 18(2): 233. Поступила 26.12.1 Принята к печати 20.01.16

Характерная иммуноморфологическая картина (фиксация IgG в MCC эпидермиса) позволяет диагностировать аутоиммунная пузырчатка. Однако, в ряде случаев, в ходе использования данного метода диагностики визуализация специфических признаков затруднительна в силу слабовыраженной и/или неравномерной специфической иммуногистохимической реакции, что не позволяет с абсолютной точностью поставить диагноз. В работе проведен анализ 805 изображений иммунофлюоресцентной картины диагностики при аутоиммунной пузырчатке у 54 больных. Предлагается алгоритм компьютерной обработки изображений образиов ткани кожи, заключающийся в повышении качества и выделении конкретных межклеточных структур, характерных для оценки иммуноморфологической картины пузырчатки. Алгоритм состоит из выравнивания освещенности, медианной фильтрации, обработки фильтром Гаусса, детектирования хребтовых структур при помощи матрицы Гессе, бинаризации изображения, выделения, на полученной карте хребтовых структур, связных компонент и удаления компонент с малым радиусом. Это позволяет в сомнительных случаях дифференцировать и диагностировать аутоиммунную пузырчатку. Кроме того, четкая визуализация характера (гранулярное или линейное) фиксации иммуноглобулина класса G в межклеточных пространствах эпидермиса повышает точность прогнозирования дальнейшего течения болезни (благоприятное либо торпидное), обеспечивая своевременное адекватное ведение пациента с назначением патогенетически обоснованных схем лечения. Данная работа подчеркивает важность внедрения современных компьютерных методов обработки медицинских изображений, позволяющих существенно совершенствовать методы диагностики заболеваний человека, включая аутоиммунных буллезных дерматозов.

Ключевые слова: аутоиммунная пузырчатка; иммунофлюоресценция; математические методы обработки изображений; хребтовые структуры.

Для цитирования: Довганич А.А., Насонов А.В., Крылов А.С., Махнева Н.В. Иммунофлюоресцентная диагностика и анализ образцов ее изображений при аутоиммунной пузырчатке. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2016; 19(1): 31-35. DOI 10.18821/1560-9588-2016-19-1-31-35

### Dovganich A.A.<sup>1</sup>, Nasonov A.V.<sup>1</sup>, Krylov A.S.<sup>1</sup>, Makhneva N.V.<sup>2</sup>

#### IMMUNOFLUORESCENCE DIAGNOSIS AND ANALYSIS OF SAMPLES OF ITS IMAGES **IN AUTOIMMUNE PEMPHIGUS**

<sup>1</sup>Laboratory of mathematical methods of image processing, Faculty of Computational Mathematics and Cy-bernetics of Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Department of Dermato-venereology and dermato-oncology of Moscow Regional Research and Clinical Institute, 129110, Moscow, Russia

Autoimmune Pemphigus is a group of autoimmune bullous dermatosis characterized by intraepithelial blister formation and the presence of specific IgG-antibodies to the antigens of the intercellular bonding substance (MCC) stratified squamous epithelium. Specific immunomorphological picture (fixing IgG in MCC epidermis) allows to diagnose this bullous dermatosis. However, in some cases, during the use of this diagnostic method visualization of specific features is difficult because of the use of mild and/or non-uniform specific immunohistochemical reaction that prevents to diagnose pemphigus with absolute precision. The analysis of immunofluorescence diagnosis in autoimmune pemphigus was performed. Skin tissue image analysis algorithm is proposed. The algorithm performs image quality enhancement and detects inter-cell structures that are typical for pemphigus assessment. The algorithm consists of alignment illumination, median filtering, Gaussian filter processing, ridge detection using Hessian, image binarization, separation, for a ridge map, connected components and removing components with a small radius. In cases of doubt this allows to differentiate and diagnose autoimmune pemphigus. In addition, a clear visualization of character (granular or linear) fixing the immunoglobulin class  $\hat{G}$  in the intercellular spaces of the epidermis increases the accuracy of the prediction of further disease progression (favorable or torpid) providing timely and appropriate management of the patient prescribing pathogenetic treatment regimens. This work emphasizes importance of introducing the modern computer methods of medical images, that allow significantly to improve the methods of diagnosis of human diseases, including autoimmune bullous dermatosis.

K e y w o r d s : autoimmune pemphigus; immunofluorescence; image processing; ridge detection.

For citation: Dovganich A.A., Nasonov A.V., Krylov A.S., Makhneva N.V. Immunofluorescence diagnosis and analysis of samples of its images in autoimmune pemphigus. Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Boleznei). 2016; 19(1): 31-35. (in Russian). DOI 10.18821/1560-9588-2016-19-1-31-35

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. Funding. The study was supported by Grant RFBR 16-07-01207. Received 15 December 2015 Accepted 20 January 2016

Аутоиммунная пузырчатка (АП) – группа аутоиммунных буллезных дерматозов, характеризующаяся внутриэпителиальным образованием пузырей и присутствием

Для корреспонденции:

*Крылов Андрей Серджевич*, доктор физ.-мат. наук, профессор, зав. лабора-торией математических методов обработки изображений факультета Вычис-лительной математики и кибернетики МГУ им. М. В. Ломоносова, 119991, Москва, Россия. E-mail: kryl@cs.msu.ru.

- For correspondence:
- *Krylov Andrey S.*, Doctor of Phys.-Math. Sciences, Professor, head of the laboratory of mathematical methods of image processing, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics of Lomonosov's Moscow State University. 119991, Moscow, Russian Federation. E-mail: kryl@cs.msu.ru.

Information about authors:

Dovganich A.A., http://orcid.org/0000-0002-1855-1113. Nasonov A.V., http://orcid.org/0000-0002-7844-4627. Krylov A.S., http://orcid.org/0000-0001-9910-4501. Makhneva N.V., http://orcid.org/0000-0001-6238-1804.

специфических IgG-аутоантител к антигенам межклеточной связывающей субстанции (МСС) многослойного плоского эпителия [1, 2]. Характерная иммуноморфологическая картина (фиксация IgG в МСС эпидермиса) позволяет с точностью диагностировать АП [1, 3]. При этом, как показывает многолетнее наблюдение, иммуноморфологическая картина фиксированного IgG в МСС эпидермиса имеет многообразие: в виде «сетки» (тонкая или толстая), «пунктира», «гранул» или их сочетания. Оценка характера фиксации IgG в межклеточных пространствах эпидермиса позволяет выявить особенности и степень выраженности процесса, спрогнозировать течение пузырчатки и провести индивидуальные лечебные мероприятия [4, 5]. Так, наличие фиксированного IgG в межклеточных пространствах в виде «тонкой сетки» характерно для благоприятного тече-



IgG в межклеточных пространствах эпидермиса при аутоиммунной пузырчатке:

сетки», красная стрелка указывает местоположение структуры; в - вид «гранул», красная стрелка указывает местоположение структуры; г - вид «пунктира»; д - сочетание «гранул» и «тонкой сетки».

ния болезни с достижением клинической ремиссии только препаратами глюкокортикостероидного ряда. Фиксация IgG в виде грубых «гранул» форм сопровождается обычно тяжелым торпидным течением, требующим присоединение к глюкокортикостероидам цитостатиков. Однако, в ряде случаев, в ходе использования данного метода диагностики визуализация выше указанных специфических признаков аутоиммунной пузырчатки затруднительна в силу слабовыраженной и/или неравномерной специфической иммуногистохимической реакции, что не позволяет с абсолютной точностью диагностировать пузырчатку. С этой целью рассмотрена задача улучшения качества диагностики АП по изображениям образцов тканей кожи, обработанных мечеными антителами.

#### Материал и методы

Рассмотрены 805 изображений иммуноморфологической картины пузырчатки 54 больных, страдающих АП, с использованием программного комплекса, разработанного на языке С# с применением технологий .Net, в основе которого лежат алгоритмы выравнивания освещенности, детектирования хребтовых структур и выделения связных компонент.

#### Результаты и обсуждение

В ходе исследования выявлены конкретные межклеточные структуры, которые необходимо детектировать на изображениях иммуноморфологической картины пузырчатки, а также проблемы, возникающие при их обнаружении и один из возможных способов их решения. Так, анализ изображений продемонстрировал следующие типы особенностей фиксированного IgG в МСС эпидермиса:

Вид «толстой сетки» (рис. 1, *a*). Данная структурная особенность характеризуется проявлением на коже пациента непрерывной сетки средней яркости за счет окраски межклеточного вещества IgG и освещения люминесцентной лампой. Величина яркости считается относительно яркости тонкой сетки и яркости гранул. При сравнительном анализе на снимках одинакового масштаба имеет диаметр линий больший, чем у «тонкой сетки».

Вид «тонкой сетки», представляющей собой непрерывную сетку низкой яркости, относительно «толстой сетки» и «гранул» (**рис.** 1,  $\delta$ ). При сравнительном анализе на снимках одинакового масштаба имеет диаметр линий меньший, чем у «толстой сетки».

Вид «гранул», которые проявляются в межклеточном веществе и характеризуются высокой яркостью и слабой связностью между собой (рис. 1, в).

Вид «пунктира» - структуры, внешне напоминающие сетку, но имеющие разрывы, величина которых больше некоторого порогового значения, со средней или низкой яркостью (**рис.** 1, *г*).

Проявление «гранул» возможно в комбинации с одним из типов «сетки» (рис. 1, *д*).

При обнаружении межклеточных структур возникает целый ряд проблем:

- из-за условий проведения исследования изображения имеют крайне неравномерную освещенность (рис. 2);

 на изображениях присутствует тепловой шум сенсоров. Он искажает результаты алгоритмов выделения границ. Неточное обнаружение границ мешает правильному выделению таких структур, как «сетка» и «пунктир»;



Рис. 2. Снимки (цифровое изображение) иммуноморфологической картины аутоиммунной пузырчатки без выравнивания освещенности (*a*) и с выровненной освещенностью (б).

 присутствие на изображении «битых» пикселей, появляющиеся ввиду несовершенства аппаратуры, ухудшает алгоритмическое обнаружение гранул, так как подобные искажения могут быть приняты за гранулы.

Данные проблемы можно решить на этапе предобработки изображений. С помощью медианной фильтрации удаляют «битые» пиксели, а обработка фильтром Гаусса позволяет снизить влияние теплового шума.

Основную сложность представляет собой задача нахождения межклеточных границ. Межклеточные границы представляют собой хребтовые структуры, таким образом, с точки зрения математической обработки изображений, под определение границы они не подпадают. Межклеточная граница же сама по себе является отдельной областью, так как сопоставима по размеру с областями, которые она разделяет, поэтому для её детектирования необходим особый подход.

Эта проблема решается детектированием хребтовых структур, удалением связных компонент малого радиуса и наложением полученной карты на исходное изображение. Общий вид алгоритма следующий:

- 1. Предобработка изображения:
- выравнивание освещенности [6];
- медианная фильтрация [7];
- обработка фильтром Гаусса  $c^{\sigma=20}$

2. Детектирование хребтовых структур с помощью вычисления и анализа собственных значений матрицы Гессе

$$H = \begin{bmatrix} L_{XX} & L_{XY} \\ L_{XY} & L_{YY} \end{bmatrix}$$

где *L* – значения исходного изображения [8–10].

3. Бинаризация изображения.

4. Выделение связных компонент с удалением компонент малого радиуса [11].

5. Наложение полученной карты хребтовых структур на изображение с выровненной освещенностью.

В качестве примеров экспериментальных результатов представлены снимки двух пациентов (**рис. 3**, 4). У первого на снимках выявлена структура «толстой сетки», у второго – «пунктир» с «гранулами». Для каждого пациента приводится по три изображения: исходное изображение, изображение с выровненной освещенностью и



Рис. 3. Изображение иммуноморфологической картины аутоиммунной пузырчатки в виде «толстой сетки» у пациента А., 58 лет. *a* – исходное изображение без выровненной освещенности; *б* – изображение с выровненной освещенностью; *в* – карта хребтовых структур.

34



Рис. 4. Изображение иммуноморфологической картины аутоиммунной пузырчатки в виде сочетания «пунктира» и «гранул» у пациента К., 73 лет.

a – исходное изображение без выровненной освещенности; б – изображение с выровненной освещенностью; в – карта хребтовых структур.

карта хребтовых структур, с удаленными компонентами малого радиуса.

Таким образом, в результате применения данного алгоритма детектирования хребтовых структур происходит четкая визуализация границы фиксации антитела с антигеном десмосомального аппарата (межклеточное соединение) многослойного плоского эпителия, что позволяет в сомнительных случаях диагностировать АП. Кроме того, четкая визуализация характера (гранулярное или линейное) фиксации IgG в межклеточных пространствах эпидермиса повышает точность прогнозирования дальнейшего течения болезни, обеспечивая своевременное адекватное ведение пациента с назначением патогенетически обоснованных схем лечения. Необходимо подчеркнуть, что использование математических методов обработки цифровых изображений (или снимков) позволяет повысить чувствительность метода меченых антител, в то время как полученные ранее этим методом результаты не позволяют человеческому глазу увидеть необходимые для постановки диагноза детали, что продемонстрировано, в том числе, и нашими исследованиями. Внедрение современных компьютерных методов обработки медицинских изображений позволяет существенно совершенствовать методы диагностики заболеваний человека, включая аутоиммунные буллезные дерматозы.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 16-07-01207

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.



- Amagai M. Pemphigus family of diseases. In: Gaspari A.A., Tyring S.K., eds. Clinical and 1.
- basic immunodermatology. London: Springer-Verlag London Limited; 2008: 739–50. Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Иммунопатологические аспекты аутоимун-2 ных буллезных дерматозов. Saarbrucken, Germany: Palmarium Academic Publishing; 2012.
- 3 Махнева Н.В., Белецкая Л.В. Иммунофлюоресценция в клинике аутоиммунных буллезных дерматозов. М.: Академия Естествознания; 2010

- Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В. Способ прогнозирования характера течения аутоиммунной пузырчатки. Патент на изобретение № 2429482 от 20.09.11. Махнева Н.В., Давиденко Е.Б., Белецкая Л.В. Прогнозирование течения ауто-4.
- 5 иммунной пузырчатки на основе оценки характера фиксации иммунноглобулина класса G в межклеточной связывающей субстанции эпидермиса. Методические рекомендации №38. М.: Департамент здравоохранения г. Москвы; 2013. Лукин А.С. Введение в цифровую обработку сигналов. Учебное пособие фа-
- 6. культета вычислительной математики и кибернетики МГУ. М.: МГУ; 2007 7
- Brownrigg D.R.K. The weighted median filter. *Communications of the ACM*. 1984; 27(8): 807–18. DOI: 10.1145/358198.358222. 8
- Z(8): 807–18. DOI: 10.1145/558198.538222.
   Eberly D. Ridges in image and data analysis. Computational imaging and vision.
   vol. 7. Dordrecht: Springer Science and Business Media; 1996.
   Eberly D., Gardner R., Morse B., Pizer S., Scharlach C. Ridges for image analysis.
   J. Math. Imaging Vis. 1994; 4(4): 353–73. 9
- J. Math. Imaging Vis. 1994, 4(4), 555–55.
  Eberly D.H. Fast algorithms for ridge construction. Photonics for Industrial Applications. International Society for Optics and Photonics. Proceedings SPIE. Vision Geometry III. vol. 2356. 1995: 231–42. https://scholar.google.ru/scholar?q= Eberly+D,+H.%2C+Fast+algorithms+for+ridge+construction%2C+In+Photonics+ for+Industrial+Applications,+Internation
  Shapiro L.G., Stockman G.C. Computer Vision. Prentice Hall; 2001. 10

## REFERENCES

- Amagai M. Pemphigus family of diseases. In: Gaspari A.A., Tyring S.K., eds. 1. Clinical and basic immunodermatology. London: Springer-Verlag London Limited; 2008: 739-750.
- 2008: 739-750. Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Immunological aspects of autoimmune bullous dermatoses. Saarbrucken, Germany: Palmarium Academic Publishing; 2012. (in Russian) Makhneva N.V., Beletskaya L.V. Immunofluorescence in clinic of autoimmune bullous dermatosis. Moscow: Akademiya Estestvoznaniya; 2010. (in Russian) Makhneva N.V., Davidenko E.B., Beletskaya L.V. Method for prediction of clinical course of autoimmune pemphigus. Patent RF № 2429482, 20.09.11. (in Russian) Makhneva N.V., Davidenko E.B., Beletskaya L.V. Prediction of course of autoimmune enemphique baced on the associatement of the nature of fixing of immunoglobulin class. 2 3
- 4.
- 5.
- maximum at  $N_{\rm eff}$  barded by the sessment of the nature of fixing of immodulous bound of the sessment of the nature of fixing of immodulous of building in the intercellular substance of epidermis. Guidelines (Metodicheskie rekomendatsii)  $N_{\rm eff}$ . Moscow: Department of health of Moscow; 2013. (in Russian)
- rekomendatsii) №38. Moscow: Department of health of Moscow; 2013. (in Russian) Lukin A.S. Introduction to digital signal processing. Study Guide, Faculty of Computational Mathematics and Cybernetics MSU (Uchebnoe posobie fakul'teta vychislitel'noy matematiki i kibernetiki MGU). Moscow: MSU; 2007. (in Russian) Brownrigg D.R.K. The weighted median filter. *Communications of the ACM*. 1984; 27(8): 807–18. DOI: 10.1145/358198.358222. Eberly D. *Ridges in image and data analysis. Computational imaging and vision*. vol. 7. Dordrecht: Springer Science and Business Media; 1996. Eberly D., Gardner R., Morse B., Pizer S., Scharlach C. Ridges for image analysis. *J. Math. Imaging Vis*. 1994; 4(4): 353–73. Eberly D. H. Fast aleorithms for ridge construction. Photonics for Industrial 6.
- 7. 8.
- 9
- 5. Main. Imaging Vis. 1994, 4(4), 553–53.
  Eberly D.H. Fast algorithms for ridge construction. Photonics for Industrial Applications. International Society for Optics and Photonics. Proceedings SPIE. Vision Geometry III. vol. 2356. 1995: 231–42. https://scholar.google.ru/scholar?q=Eberly-D.+H.%2C+Fast+algorithms+for+ridge+construction%2C+In+Photonics+for+Industrial+Applications.+Internation
  Shapiro L.G., Stockman G.C. Computer Vision. Prentice Hall; 2001. 10
- 11 Поступила 15 12 15

Принята к печати 20.01.16