

## МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Хисматуллина З.Р.<sup>1</sup>, Чичкова В.В.<sup>1</sup>, Григорьева Р.Р.<sup>1</sup>, Губачёва Т.К.<sup>1</sup>, Валямова А.Ф.<sup>1</sup>, Журавлёва О.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, e-mail: hzr07@mail.ru

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) – острое рецидивирующее заболевание кожи и слизистых оболочек, связанное с реакцией гиперчувствительности на применение лекарственного препарата, инфекцию, злокачественные новообразования, вакцинацию или заболевания аутоиммунной природы. Точная частота возникновения многоформной экссудативной эритемы неизвестна. Этиологические особенности и клинические проявления данного заболевания разнообразны. Несмотря на разнообразие причин развития МЭЭ, инфекционные заболевания составляют около 90% случаев, наиболее распространенным возбудителем является вирус простого герпеса. Самые ранние проявления МЭЭ обычно представляют собой круглые, эритематозные, отечные папулы, окруженные участками просветления, которые могут напоминать укусы насекомых или папулезную крапивницу. Затем на месте папул образуются хорошо известные мишеневидные очаги. Очаг-мишень состоит из части эпидермального некроза, расположенного по центру, который может выглядеть как темная область или волдырь. Основой постановки диагноза многоформной экссудативной эритемы являются анамнез заболевания и объективный клинический осмотр. В большинстве случаев МЭЭ не требует дополнительных методов исследования. Знание этиологических факторов и клинических проявлений данной патологии позволяет своевременно диагностировать заболевание и начать лечение для предупреждения развития серьезных осложнений.

Ключевые слова: многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона, очаг-мишень, вирус простого герпеса.

## ERYTHEMA MULTIFORME: ETIOLOGY, PATHOGENESIS AND CLINICAL ASPECTS

Khismatullina Z.R.<sup>1</sup>, Chichkova V.V.<sup>1</sup>, Grigoreva R.R.<sup>1</sup>, Gubacheva T.K.<sup>1</sup>, Valyamova A.F.<sup>1</sup>, Zhuravleva O.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU HE «Bashkir State Medical University», Ufa, e-mail-hzr07@mail.ru

Multiform exudative erythema (MEE) is an acute recurrent disease of the skin and mucous membranes associated with a hypersensitivity reaction to the use of a drug, infection, malignant neoplasms, vaccination, or autoimmune diseases. The exact frequency of the occurrence of exudative erythema multiforme is unknown. The etiological features and clinical manifestations of this disease are diverse. Despite the variety of causes of MEE, infectious diseases account for about 90% of cases, and the most common pathogen is the herpes simplex virus. The earliest manifestations of MEE are usually round, erythematous, edematous papules surrounded by areas of enlightenment that may resemble insect bites or papular urticaria. Then, in the place of papules, well-known target-like foci are formed. The target lesion consists of a portion of the epidermal necrosis located in the center, which may look like a dark area or blister. The basis for the diagnosis of multiform exudative erythema is anamnesis of the disease and an objective clinical examination. In most cases, the MEE does not require additional research methods. Knowledge of the etiological factors and clinical manifestations of this pathology allows timely diagnosis and treatment to prevent the development of serious complications.

Keywords: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, target focus, herpes simplex virus.

Многоформная экссудативная эритема (МЭЭ) – это острое, иммуно-опосредованное состояние, вызванное реакцией гиперчувствительности с появлением в эпителии цитотоксических Т-лимфоцитов, обычно связанное с инфекцией или лекарственными препаратами [1]. Это заболевание характеризуется акрально расположенными, отчетливыми очагами-мишенями с концентрическим изменением цвета, иногда сопровождающимися эрозиями слизистой оболочки полости рта, половых органов, глаз или их комбинацией [2]. Хотя

МЭЭ, как правило, разрешается самостоятельно, частые эпизоды в течение многих лет могут привести к рецидивирующему характеру заболевания [3]. До недавнего времени считалось, что МЭЭ представляет собой спектр расстройств, включая собственно МЭЭ, синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз. Однако в последнее время представлены данные, свидетельствующие о том, что МЭЭ и ССД являются отдельными заболеваниями, в основе которых лежит схожий цитотоксический иммунологический процесс и которые проявляются сходными эрозиями слизистых оболочек, но различными поражениями кожи [4].

Цель исследования – обоснование этиологии, эпидемиологии, патогенеза и клинических особенностей МЭЭ.

В современной литературе описывается множество факторов, приводящих к развитию МЭЭ. К данным факторам, по информации большинства источников, относят: некоторые инфекционные заболевания, употребление лекарственных средств, злокачественные новообразования, вакцинацию и заболевания аутоиммунной природы [5]. Инфекционные заболевания составляют около 90% случаев, наиболее распространенным возбудителем является вирус простого герпеса (ВПГ) [5]. Наиболее часто в литературе описываются случаи индуцирования МЭЭ вирусом простого герпеса 1-го типа, но вирус 2-го типа также может стать провоцирующим агентом [6]. Еще одним доказанным инфекционным агентом, имеющим четкую ассоциацию с МЭЭ, является *Mycoplasma pneumoniae* [7]. Особенно в литературе отмечается роль этого возбудителя в развитии МЭЭ у детей [7]. Хотя собственно МЭЭ наиболее часто встречается у подростков и молодых людей, тем не менее, известны случаи данного заболевания у младенцев и новорожденных [8]. Лекарственно-ассоциированная МЭЭ регистрируется менее чем в 10% случаев [8]. Хотя выявлено множество лекарств, виновных в развитии заболевания, наиболее часто МЭЭ вызывают нестероидные противовоспалительные препараты, сульфаниламиды, противосудорожные и антибактериальные препараты [8]. Также в литературе описывается связь развития МЭЭ и вакцинации, наиболее часто – вакцинами от кори, краснухи, паротита, пневмококковой инфекции и вакцинации против туберкулеза [9]. В одной из статей, опубликованной *Viegus et al.*, МЭЭ фигурирует в качестве возможного раннего кожного проявления болезни Кавасаки, особенно в случае неполной формы [10]. Возвращаясь к теме инфекционных агентов, провоцирующих развитие МЭЭ, стоит обратить внимание на недавние исследования, в которых предполагается развитие данного заболевания под воздействием новой коронавирусной инфекции. Так, МЭЭ при новой коронавирусной инфекции была отмечена в четырех случаях *Rubio-Muniz et al.* [11], в одном случае *Chaabane et al.* [12] и в одном случае лихорадки и сыпи *Navaeifar et al.* [13]. В исследовании *Jimenez-Cauhe et al.* сообщалось о

четырёх случаях мультиформной эритемы после 10–16 дней лечения гидроксихлорохином, лопинавиром/ритонавиром и азитромицином [14]. Sakaida et al. описали случай типичных высыпаний при МЭЭ у 52-летней женщины после 3 дней лечения цефкапеном и локсопрофеном во время стоматологической процедуры, через 7 дней после которой у нее развились симптомы новой коронавирусной инфекции. В этом случае высыпания появились в латентном периоде и могли быть объяснены лекарственной гиперчувствительностью, выраженной у некоторых пациентов с коронавирусной инфекцией. Также все описанные выше случаи развития МЭЭ скорее свидетельствуют о лекарственно-индуцированной многоформной эритеме, но не исключают роль новой коронавирусной инфекции в патогенезе заболевания.

Хотя МЭЭ характеризуется как заболевание, способное к саморазрешению от 2 до 6 недель, около 20% пациентов имеют повторные эпизоды заболевания, обычно весной и осенью. Частое возникновение МЭЭ в течение ряда лет известно как рецидивирующая многоформная эритема. В литературе описываются в среднем шесть эпизодов МЭЭ в год у таких пациентов, средняя продолжительность заболевания составляет от 6 до 10 лет [15]. Исследования показали, что от 60% до 100% рецидивирующих случаев МЭЭ вызваны инфекцией ВПГ [16]. Несмотря на эти данные, в исследовании Wetteretal (2010 г.) было показано, что только 23% случаев рецидивирующей МЭЭ имели четкую ассоциацию с ВПГ-инфекцией [17]. Также в этом исследовании были выявлены факторы рецидивирования, такие как: рецидивирующая инфекция *M.pneumoniae*, гепатит С, вульвовагинальный кандидоз и интоксикация пищевым консервантом (бензойной кислотой) [17]. Однако сообщалось, что у 60% обследованных рецидивирующая МЭЭ была идиопатической [17]. Несмотря на идиопатический характер заболевания у некоторых пациентов, вполне вероятно, в некоторых из этих случаев имела субклиническая инфекция ВПГ в сочетании с гипокомплементемией и циркулирующими иммунными комплексами. Генетическая предрасположенность может быть провоцирующим фактором у некоторых пациентов с МЭЭ. Имеются сообщения о повышенной предрасположенности к заболеваниям пациентов с рецидивирующей МЭЭ в ассоциации с аллелями HLA-B35 (человеческого лейкоцитарного антигена), HLA-62 и HLA-DR53 [18]. Редкий вариант МЭЭ, характеризующийся непрерывным возникновением типичных и атипичных очагов, называют персистирующей многоформной эритемой [19]. Данный вариант заболевания, согласно литературе, встречается редко [19].

Механизмы, описывающие патогенез МЭЭ, основаны на исследованиях ВПГ-ассоциированных случаев. Считается, что такая МЭЭ является результатом клеточно-опосредованной иммунной реакции против вирусных антиген-позитивных клеток, содержащих ген ДНК-полимеразы ВПГ [20]. Эта гипотеза подтверждается обнаружением

ВПГ в парафиновых биоптатах, взятых у пациентов с МЭЭ [21]. Через несколько дней после рецидива ВПГ-инфекции вирус циркулирует в крови, затем фагоцитируется циркулирующими мононуклеарами. Захваченная ДНК ВПГ транспортируется в эпидермис, а в дальнейшем переносится в кератиноциты. Вирус простого герпеса располагается в кератиноцитах базального слоя и шиповидном слое эпидермиса. Экспрессия фрагментов вирусной ДНК приводит к активации CD4+ Т-хелперов. Этот вирусспецифический ответ также продуцирует эффекторные цитокины, такие как интерферон- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), фактор некроза опухоли-  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ). Эти клетки и цитокины отвечают за патологический воспалительный процесс, наблюдаемый при МЭЭ [22].

Почему лишь некоторые пациенты с рецидивирующей ВПГ-инфекцией сталкиваются с МЭЭ, на данный момент неизвестно. Хотя эффекторным цитокином при ВПГ-ассоциированной МЭЭ является ИФН- $\gamma$ , случаи лекарственно-индуцированной многоформной эритемы связаны с ФНО- $\alpha$ , перфорином и гранзимом В, которые вызывают эпидермальную деструкцию [23]. Несмотря на это, в литературе имеются сообщения, что МЭЭ может развиваться в условиях анти-ФНО терапии при бляшечном псориазе [24].

Точная частота возникновения МЭЭ неизвестна [25]. В эпидемиологическом плане известно лишь, что данное заболевание встречается преимущественно у лиц более молодого возраста, с небольшим преобладанием женского пола и без особенностей расовой принадлежности [25].

Клиническим проявлениям МЭЭ может предшествовать короткий продромальный период, проявляющийся недомоганием, миалгией и, возможно, лихорадкой [26]. Часто пациенты не обращают внимания на эти симптомы при сборе анамнеза заболевания [26]. Но при вовлечении слизистых оболочек продромальные симптомы становятся более явными. Клиническая картина продромального периода может быть как проявлением собственно МЭЭ, так и проявлением инфекционного заболевания, ставшего причиной МЭЭ.

Клинически МЭЭ может отличаться у разных пациентов. Очаги поражения способны изменять форму и окраску с течением болезни у одного пациента, образуя ложный полиморфизм [27]. Эти проблемы иногда затрудняют морфологическую диагностику заболевания. Самые ранние проявления МЭЭ обычно представляют собой круглые, эритематозные, отечные папулы, окруженные участками просветления, которые могут напоминать укусы насекомых или папулезную крапивницу [28]. Эти папулы увеличиваются, и развиваются концентрические изменения морфологических признаков и окраски, что приводит к формированию хорошо известных мишеневидных очагов [29]. Очаг-мишень состоит из части эпидермального некроза, расположенного по центру, который может выглядеть как темная область или волдырь [29]. Вокруг зоны эпидермального некроза

располагается темно-красная воспалительная зона, окруженная более светлым отечным кольцом с эритематозной зоной по периферии. Кроме классической картины, пациенты с МЭЭ могут иметь атипичную морфологическую картину, проявляющуюся очагами только с двумя зонами или плохо выраженной границей между зонами [30]. При классической МЭЭ очаги поражения чаще всего распределяются симметрично на разгибательных поверхностях конечностей. Хотя очаги повреждения в конечном итоге распространяются центростремительно, туловище, как правило, поражается гораздо меньше, чем конечности. В литературе имеются данные о преимущественном появлении очагов МЭЭ в зонах физической травмы и солнечных ожогов, что свидетельствует об изоморфной реакции и фоточувствительности [31]. Также описывается характерная группировка повреждений вокруг локтей и коленей [32]. Частота поражения слизистой оболочки при МЭЭ оценивается в 25–60%. В зависимости от наличия или отсутствия поражения слизистых оболочек выделяют две формы МЭЭ: большую и малую. При поражении слизистых оболочек мы можем говорить о развитии большой формы МЭЭ. Вовлечение слизистой оболочки часто происходит с появлением высыпаний на коже. Иногда первичным проявлением МЭЭ становится поражение слизистой, а кожные высыпания развиваются позже [33]. В редких случаях у пациентов могут присутствовать поражения слизистой оболочки при отсутствии поражения кожи [33]. Наиболее распространенной слизистой оболочкой, вовлеченной в МЭЭ, является слизистая оболочка полости рта, которая поражается более чем у 70% пациентов [34]. Обычно наблюдается вовлечение слизистой оболочки губ, слизистой оболочки щек и десен [34]. Очаги поражения первоначально характеризуются эритемой с некоторым отеком и прогрессируют до поверхностных эрозий с образованием псевдомембран [34]. Сообщалось, что, даже если первичные проявления пероральной МЭЭ ограничиваются слизистой оболочкой полости рта, последующие приступы могут привести к более тяжелым формам МЭЭ с участием кожи. Хотя МЭЭ чаще всего поражает слизистую полости рта, в литературе описывают также поражение слизистой оболочки глаз, гениталий, верхних дыхательных путей и глотки [35]. Пациенты с поражением слизистой оболочки глаза могут иметь кератит, конъюнктивальное рубцевание, увеит или постоянное нарушение зрения [36]. Редким, но серьезным осложнением МЭЭ атипичной локализации является эзофагит со стриктурами пищевода и эрозиями верхних дыхательных путей, приводящими к пневмонии [37]. Дифференциальная диагностика МЭЭ проводится в первую очередь с ССД. В дебюте заболевания очаги поражения схожи у обоих заболеваний, но ССД имеет тенденцию поражать слизистые оболочки более чем в 90% случаев, характеризуется обширными зонами некроза и отслоением эпидермиса и обычно сопровождается системными симптомами, а его появление часто связано с приемом лекарственных препаратов. Характерно, что высыпания при ССД обычно появляются через 30

мин – 8 ч после введения препарата и разрешаются спонтанно после прекращения приема препарата [38]. При повторном воздействии препарата у пациента развиваются очаги поражения в том же месте.

Основой постановки диагноза многоформной эксудативной эритемы являются анамнез заболевания и объективный клинический осмотр. В большинстве случаев МЭЭ не требует дополнительных методов исследования. Однако в атипичных случаях возможно применение биопсии кожи с дальнейшим гистопатологическим исследованием, в то время как при классическом гистологическом исследовании выявляются типичные изменения вакуолизации на дермоэпидермальном стыке со спонгиозом и частичным утолщением эпидермального некроза. Результаты варьируются в зависимости от времени и места биопсии и должны использоваться только в качестве вспомогательного метода дифференциальной диагностики [38]. Классически при МЭЭ наблюдается заметное скопление мононуклеарных клеток в эпидермисе с более выраженным воспалением кожи и индивидуальным некрозом кератиноцитов по сравнению с ССД. Напротив, ССД характеризуется недостаточным количеством воспалительного инфильтрата в дерме и эпидермисе с большими очагами эпидермального некроза [39]. При иммуногистохимическом исследовании самые ранние очаги поражения МЭЭ демонстрируют большое скопление Т-лимфоцитов в эпидермисе и поверхностных слоях дермы, в то время как ранние очаги поражения при ССД обычно демонстрируют плотную макрофагальную инфильтрацию в дерме и эпидермисе и значительную иммунореактивность ФНО- $\alpha$  в эпидермисе [39]. Также сообщалось, что стойкую МЭЭ сопровождают низкие уровни сывороточного комплемента, поэтому в качестве дифференциальной диагностики в неясных или атипичных случаях следует исследовать данный параметр [40]. Обнаружение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса простого герпеса в биоптатах кожи пациентов с МЭЭ подтверждает идею опосредованной Т-клетками цитолитической реакции, направленной против вирусных антигенов, присутствующих в кератиноцитах, ответственных за развитие заболевания. Согласно литературным данным, наиболее сильное соответствие аллелю между типами HLA A33, B35, B62 (B15), DR4, DQB1, DQ3 и DR53 было выявлено у пациентов с герпес-ассоциированной МЭЭ [41]. В качестве дополнительного диагностического метода может использоваться дерматоскопия. При МЭЭ дерматоскопическая картина характеризуется красно-синими участками в центральной зоне, невыразительным бледным ободком и гомогенной эритемой, соответствующей внешнему красному кольцу [42]. Кроме описанных выше методов диагностики, возможно использование в диагностике МЭЭ оптической конфокальной микроскопии. Под конфокальным микроскопом при МЭЭ наблюдается эпидермальный некроз разной степени, визуализируются некротизированные кератиноциты на всех уровнях

эпидермиса и базальная вакуолизация. На стыке между эпидермисом и дермой при конфокальной микроскопии видны небольшие дискретные вакуоли, характерные меланофаги и периваскулярный инфильтрат.

Терапевтический подход должен основываться на степени тяжести МЭЭ. Обычно данное заболевание имеет тенденцию к саморазрешению без проведения лечения. В качестве терапии пациентов для облегчения симптомов могут быть использованы антигистаминные препараты, топические глюкокортикостероидные препараты и местная анальгезия. Если МЭЭ связана с герпесвирусной инфекцией, непрерывная пероральная терапия ацикловиром или валацикловиром может предотвратить рецидивирование. Очевидно, вакцина против вируса простого герпеса может в конечном итоге оказаться наиболее действенным методом предотвращения рецидива заболевания. Пациентам, не имеющим ответа на противовирусную терапию, может быть полезна иммуносупрессивная или иммуномодулирующая терапия. Альтернативные методы лечения МЭЭ включают дапсон, противомалярийные препараты, азатиоприн, циметидин и талидомид [43]. Однако пациенты с подозрением на МЭЭ должны находиться под наблюдением на ранней стадии заболевания на предмет признаков десквамации или изменений элементов сыпи, которые могут свидетельствовать о развитии ССД или токсического эпидермального некролиза, который аналогично является реакцией гиперчувствительности слизистых оболочек, но может потребовать более тщательного мониторинга и более интенсивного лечения в специализированном отделении. Наконец, тяжелые случаи МЭЭ с поражением слизистой оболочки могут сопровождаться нарушением приема пищи и воды и в дальнейшем потребовать госпитализации в стационар для купирования болевого синдрома и тщательного мониторинга электролитов крови.

### **Заключение**

Таким образом, этиологические факторы при МЭЭ очень разнообразны, но клиническая картина имеет свои особенности. Несмотря на преимущественное развитие МЭЭ на фоне ВПГ-инфекции или лекарственных препаратов, остается значительная доля идиопатических случаев, что является причиной для дальнейшего изучения этиологии и патогенетических аспектов заболевания. Знание этиологических факторов и клинических проявлений данной патологии позволяет своевременно диагностировать и начать эффективное лечение для предупреждения развития серьезных осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

### **Список литературы**

1. Павлюк И.В., Воляк Н.Н., Потемкина Г.А. Многоформная эксудативная эритема: клиника, диагностика, лечение. Львов: ГалДент, 2010. 143 с.
2. Stoopler E.T., Huston A.M., Chmieliauskaite M. Erythema multiforme. *J Emerg Med* 2015. № 21. P. 1–2.
3. Sokumbi O., Wetter D.A. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 2012. № 51. P. 889–902.
4. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *ExpertRevClinImmunol*. 2011. № 7. P. 803-815.
5. Samim F., Auluck A., Zed C., Williams P.M. Erythema multiforme: a review of the epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *DentClin N Am*. 2013. № 57. P. 583–596.
6. Мавров Г.И. Многоформная эксудативная эритема, ассоциированная с герпетической инфекцией, особенности терапии: мат. науч.-практ. конф. 2013. С. 53–54.
7. Bau J.T., Cooper C.L. Erythema multiforme major associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Canadian Medical Association Journal*. 2019. № 43. P. 1195-1195.
8. Trayes K.P., Love G., Studdiford J.S. Erythema multiforme: recognition and management. *Am Fam Physician*. 2019. № 100. P. 82–88.
9. Monastirli A., Pasmatzis E., Badavanis G., Tsambaos D. Erythema multiforme following pneumococcal vaccination. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*. 2017. № 1. P. 25-26.
10. Vierucci F., Tuoni C., Moscuzza F., Saggese G., Consolini R. Erythema multiforme as first sign of incomplete Kawasaki disease. *Ital J Pediatr*. 2013. № 39. P. 11.
11. Rubio-Muniz C., Puerta-Peña M., Falkenhain-López D., Arroyo-Andrés J., Agud-Dios M., Rodriguez-Peralto J., Ortiz-Romero P., Rivera-Díaz R. The broad spectrum of dermatological manifestations in COVID-19: Clinical and histopathological features learned from a series of 34 cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol*. 2020. Vol. 34. P. 574.
12. Chaabane I., Loukil M., Amri R., Badri I., Baha H., Lajmi M., Bouzaidi K., Ghrairi H. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases. *Arch. Dermatol. Res*. 2020. Vol. 7. P. 1–4.
13. Navaeifar M.R., Ghazaghi M.P., Shahbaznejad L., Rouhanizadeh H., Abutalebi M., Varandi M.R., Rezai M.S. Fever with Rash is One of the First Presentations of COVID-19 in Children: A Case Report. *Int. Med. Case Rep. J*. 2020. Vol. 13. P. 335–340.
14. Jimenez-Cauhe J., Ortega-Quijano D., Carretero-Barrío I., Suarez-Valle A., Saceda-Corralo D., Del Real C.M., Fernandez-Nieto D. Erythema multiforme-like eruption in patients with COVID-19 infection: Clinical and histological findings. *Clin. Exp. Dermatol*. 2020. Vol. 45. P. 892–895.

15. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / Клаус Вольф и др.; под общ. ред. А. А. Кубановой и др.; науч. ред. пер. В. П. Адаскевич, А. Н. Львов; пер. с англ. В. П. Адаскевич, М. В. Гантман. М.: Изд-во Бином, 2012. 372 с.
16. Невозинская З.А., Куприянова В.В., Сакания Л.Р., Купцова Е.А., Корсунская И.М. Многоформная эксудативная эритема в практике дерматолога // Приложение к журналу *Consilium Medicum*. 2015. № 3. С. 13-14.
17. Wetter D.A., Davis M.D. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000–2007. *J Am Acad Dermatol*. 2010. № 62. С. 45–53.
18. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*, 3rd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone / Elsevier. 2010. P. 50–53, 202–207, 536–538.
19. López-Cedeño A., Cañedo G., Knöpfel N., Colmenero I., Pérez-Pastrana E., Torrelo A. Erythema multiforme after orf virus infection. *PediatrDermatol*. 2018. № 4. P. 237-238.
20. Samim F., Auluck A., Zed C., Williams P.M. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin N Am*. 2013. № 57. P. 583–596.
21. Pavlos R., Mallal S., Ostrov D., Pompeu Y., Phillips E. Fever, rash, and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014. № 2. P. 21–33.
22. Сорокина Е.В., Ахматова Н.К., Хоменков В.Г. Особенности динамики сывороточных цитокинов у больных многоформной эритемой в ходе иммунотерапии // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2014. № 1. С. 36-41.
23. Heng Y.K., Lim Y.L. Cutaneous adverse drug reactions in the elderly. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2015. № 15. P. 300–307.
24. Ahdout J., Haley J.C., Chiu M.W. Erythema multiforme during anti-tumor necrosis factor treatment for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2010. № 62. 874–879.
25. Hughey L.C. Approach to the hospitalized patient with targetoid lesions. *Dermatol Ther*. 2011. № 24. P. 196–206.
26. Григорьев Д.В. Многоформная эксудативная эритема, синдром Стивенса–Джонсона и синдром Лайелла – современная трактовка проблемы // Русский медицинский журнал. 2013. № 22. С. 15-18.
27. Maman M., Medhioub Y. Ectyima contagiosum, compliqué d'érythème polymorphe: à propos d'un cas [A case of Orf disease complicated by erythema multiforme]. *Arch Pediatr*. 2017. № 2. P. 1241- 1243.
28. Viarnaud A., Ingen-Housz-Oro S., Marque M., et al. Severe sequelae of erythema multiforme: three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018. № 1. P. 34-36.

29. Trayer K.P., Love G., Studdiford J.S. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician*. 2019. № 2. P. 82-88.
30. Yager J.A. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *V Dermatol*. 2014. № 5. P. 406-464.
31. Sola C.A., Beute T.C. Erythema multiforme. *J Spec Oper Med*. 2014. № 3. P. 90-92.
32. Shimizu M., Hamaguchi Y., Matsushita T. Sequentially appearing erythema nodosum, erythema multiforme and Henoch-Schönlein purpura in a patient with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report. *J Med Case Reports*. 2012. № 6. P. 398-399.
33. Булгакова А.И., Хисматуллина З.Р., Зацепина М.В. Результаты исследования заболеваемости и клинических проявлений в полости рта многоформной экссудативной эритемы // *Стоматология для всех*. 2017. № 4. С. 16-18.
34. Lerch M., Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clinic Rev Allerg Immunol*. 2018. № 54. С. 177–184.
35. Waters T., Chen S. Erythema multiforme major with esophageal involvement. *Journal of Investigative Medicine*. 2018. № 1. P. 167-169.
36. Moreau J.F., Watson R.S., Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Ferris L.K. Epidemiology of ophthalmologic disease associated with erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in hospitalized children in the United States. *Pediatr Dermatol*. 2014. № 2. P. 163-168.
37. Ladizinski B., Carter J.B., Lee K.C., Aaron D.M. Diagnosis of herpes simplex virus-induced erythema multiforme confounded by previous infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *J Drugs Dermatol*. 2013. № 6. P. 707-709.
38. Lerch M., Mainetti C., Terziroli Beretta-Piccoli B., Harr T. Current perspectives on erythema multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018. Vol. 54. P. 177–184.
39. Zoghaib S., Kechichian E., Souaid K. Triggers, clinical manifestations, and management of pediatric erythema multiforme: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2019. Vol. 81 (3). P. 813–822.
40. Elfatoiki F.Z., Chiheb S. Atypical erythema multiforme. *Pan Afr Med J*. 2015. № 20. P. 436.
41. Langley A., Anooshiravani N., Kwan S., et al. Erythema multiforme in children and *Mycoplasma pneumoniae* aetiology. *J Cutan Med Surg*. 2016. Vol. 20. P. 453–457.
42. Kaliyadan F. Dermoscopy of erythema multiforme. *Indian Dermatol Online J*. 2017. №1. P. 75.
43. Routt E., Levitt J. Famciclovir for recurrent herpes-associated erythema multiforme: a series of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 2014. Vol. 71. P. 146–147.