

Узловатая эритема при ревматических заболеваниях

О.Н. ЕГОРОВА, Б.С. БЕЛОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Информация об авторах:

Егорова Ольга Николаевна – к.м.н., ревматолог, старший научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; e-mail: onegorova@yandex.ru

Белов Борис Сергеевич – д.м.н., ревматолог, заведующий лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга

безопасности лекарственной терапии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; e-mail: belovbor@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен узловатой эритеме (УЭ), которая является типичным вариантом септального панникулита без васкулита и представляет собой неспецифический иммуновоспалительный синдром. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (РЗ), саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические болезни и т. д., что может послужить причиной поздней диагностики и, соответственно, назначения адекватной терапии.

Ключевые слова: узловатая эритема, этиология, патогенез, патоморфология, клиника, ревматические заболевания

Для цитирования: Егорова О.Н., Белов Б.С. Узловатая эритема при ревматических заболеваниях. *Медицинский совет.* 2019; 6: 95-99. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-95-99>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Erythema nodosum in rheumatic diseases

Olga N. EGOROVA, Boris S. BELOV

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Russia, Moscow, Kashirskoye sh., 34 A.

Author credentials:

Egorova Olga Nikolaevna – Ph. D., rheumatologist, senior researcher of the laboratory for the study of comorbid infections and monitoring the safety of drug therapy V.A.

Nasonova Research Institute of Rheumatology, e-mail: onegorova@yandex.ru

Belov Boris Sergeevich – MD, rheumatologist, head of the laboratory for the study of

comorbid infections and monitoring the safety of drug therapy V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, e-mail: belovbor@yandex.ru

ABSTRACT

The review is devoted to erythema nodosum (UE), which is a typical variant of septal panniculitis without vasculitis and is a nonspecific immune inflammatory syndrome. Often, UE acts as one of the symptoms of systemic pathology, including rheumatic diseases (RH), sarcoidosis, Crohn's disease, ulcerative colitis, cancer, etc., which can cause late diagnosis and, accordingly, the appointment of adequate therapy.

Keywords: erythema nodosum, etiology, pathogenesis, pathomorphology, clinic, rheumatic diseases

For citing: Egorova O.N., Belov B.S. Erythema nodosum in rheumatic diseases. *Meditinsky Sovet.* 2019; 6: 95-99. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-95-99>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В современных условиях панникулиты (Пн) рассматривают как совокупность гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов [1, 2].

Многообразие клинических и гистологических форм, а также отсутствие специфического лечения определяет обращение больных с Пн к разным специалистам (ревматолог, терапевт, дерматолог, хирург, онколог и др.). Правильная оценка и интерпретация указанных измене-

ний играют большую роль в дифференциально-диагностическом поиске, способствуют достоверному и своевременному распознаванию болезни.

Ряд авторов предложили группировать Пн в зависимости от этиологии и гистоморфологической картины. В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный (СПн) и лобулярный панникулиты. Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания [1].

Типичным представителем СПн без васкулита является узловатая эритема (УЭ) – неспецифический иммуно-воспалительный синдром, возникающий в результате различных причин [1, 3].

ТЕРМИНОЛОГИЯ

Впервые УЭ описана в 1798 г. английским дерматологом R. Willan в классической монографии, посвященной эритемам, где автор подчеркнул высокую частоту встречаемости этой патологии у женщин. Позднее E. Wilson (1842) описывал УЭ как одно из проявлений мультиформной эритемы. В 1860 г. F. von Hebra расширил клинические характеристики процесса, охарактеризовал цветочные изменения при развитии повреждений, ввел термин «контузиформенный дерматит» (*dermatitis contusifformis*), причислив его к острым лихорадочным заболеваниям. В 1881 г. J. Neuman предложил различать идиопатическую УЭ, характеризующуюся острым началом, лихорадочным состоянием, кратковременным течением, и симптоматическую, или септическую, наблюдаемую при многих инфекционных и токсических заболеваниях [4, 5].

В 1944–1945 гг. H. Montgomery, P.O' Leary и N. Barker ввели клиническое понятие «узловато-аллергический васкулит» (*vasculitis allergica nodosa*), характеризующийся хроническим нетуберкулезным поражением голеней преимущественно у женщин, связанный с поражением кровеносных сосудов подкожной клетчатки. Однако многие исследователи этот термин считали «слишком расплывчатым понятием» [4]. По существу, термин «узловатый васкулит» в настоящее время потерял свое первоначальное клиническое значение, став морфологическим понятием.

В 1951–1954 гг. шведский ученый В. Värfverstädt выделил особый клинический вариант УЭ, отличающийся более длительным, подострым течением (продолжительность одной стадии высыпаний составляет 1 ½ – 3 ½ мес., в некоторых случаях даже до 10–11 мес.), со склонностью к рецидивам и немногочисленными малочувствительными к надавливанию узлами, назвав его «мигрирующая УЭ» (*erythema nodosum migrans*). Этот термин был предложен еще Wohlstein (1928), который расценивал это заболевание как «атипичную УЭ», а H. Perry и R. Winkelman – «подострый мигрирующий узловатый панникулит» [4, 5].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИКА

УЭ встречается чаще у женщин, преимущественно в фертильном возрасте [3, 5]. Несмотря на то что УЭ не является редким заболеванием и характеризуется достаточно выразительной клинической симптоматикой, до настоящего времени не существует цельной и единой концепции ее этиопатогенеза, клинико-морфологического субстрата и терапии. Нередко УЭ выступает как один из симптомов системной патологии, включая ревматические заболевания (РЗ), саркоидоз, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, онкологические болезни и т. д.,

что может послужить причиной поздней диагностики и, соответственно, назначения адекватной терапии.

УЭ характеризуется поражением кожи в виде резко болезненных мягких единичных (до пяти) эритематозных узлов диаметром 1–5 см, локализующихся на голенях, в области коленных и голеностопных суставов. Кожные высыпания могут сопровождаться повышением температуры, ознобом, недомоганием, полиартралгиями и миалгиями. Типичной для УЭ является цветовая динамика поражений кожи от бледно-красной до желто-зеленой окраски («цветение синяка») в зависимости от стадии процесса. При УЭ узелки полностью регрессируют без изъязвления, атрофии или образования рубцов [3–6].

ПАТОГЕНЕЗ УЗЛОВАТОЙ ЭРИТЕМЫ

В XIX веке некоторые ученые считали УЭ ангионевротической реакцией или проявлением бактериальной эмболии. Однако S. Löfgren рассматривал УЭ как гиперергическую реакцию на воздействие бактериальных и некоторых других антигенов [4, 5]. Это мнение является общепринятым в настоящее время [3, 6]. Разнообразие возможных антигенных факторов, способных вызвать УЭ, свидетельствует о том, что кожа и ПЖК являются реактивными зонами, реагирующими на различные провоцирующие агенты.

УЭ, вероятно, возникает в результате образования иммунных комплексов, которые накапливаются внутри и вокруг венул перегородок (септ) соединительной ткани в подкожном жире. При УЭ выявляются циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) [4] и активация комплемента [6]. Гистопатологические особенности сформировавшихся очагов повреждений свидетельствуют о механизме замедленной гиперчувствительности. Исследования с применением метода прямой иммунофлюоресценции выявили депозиты иммуноглобулинов в стенках кровеносных сосудов перегородок подкожного жира [7]. Однако другие авторы не выявили ЦИК у пациентов с УЭ [8]. Предполагается, что замедленная реакция гиперчувствительности IV типа может играть важную роль в патогенезе данного заболевания [4, 5, 7].

На ранней стадии морфологическая картина УЭ характеризуется нейтрофильными воспалительными инфильтратами в септах подкожной жировой ткани. Недавно выполненные исследования продемонстрировали, что при УЭ показатели выработки реактивных промежуточных форм кислорода, активированные нейтрофилами периферической крови, в четыре раза превышали таковые у доноров. Кроме того, процент клеток, продуцирующих указанные реактивные формы, коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Таким образом, эти формы могут участвовать в патогенезе УЭ путем окислительного поражения тканей и стимуляции воспаления в них [4].

Иммунный ответ при вторичной УЭ обусловлен органической патологией, развившейся в рамках основного заболевания. Так, при саркоидозе отмечается накопление CD4+ Т-лимфоцитов вследствие иммунного ответа Th1-типа.

Саркоидоз сопровождается высоким уровнем иммунологической активности макрофагов и лимфоцитов в местах развития патологического процесса. По неизвестной причине активированные макрофаги и лимфоциты скапливаются в том или ином органе и продуцируют повышенное количество интерлейкинов-1 (ИЛ-1), ИЛ-2, ИЛ-12, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Последний считают ключевым цитокином, участвующим в формировании гранулемы при саркоидозе [3, 5]. У таких больных обнаруживается обмен нуклеотидов (G-A) в позиции 308 активатора (промотора) гена ФНО, в то время как у больных УЭ, не ассоциированной с саркоидозом, частота аналогичного аллеля не отличается от контроля [9].

Иммуногенетические исследования, выполненные у пациентов с заболеваниями кишечника, свидетельствуют о выраженной взаимосвязи между развитием УЭ и уровнем ФНО- α , а также о слабой корреляции УЭ с HLA-B15 [9]. В то же время другими авторами было показано, что при УЭ, вне зависимости от связи с инфекционным агентом, имеют место высокие концентрации ИЛ-6 при незначительном повышении ФНО- α [9]. Обнаружена высокая встречаемость УЭ у женщин, имеющих HLA B8, что может указывать на наличие наследственной предрасположенности к данному заболеванию [5].

Таким образом, в этиопатогенезе УЭ существенная роль отводится иммунному ответу макроорганизма-хозяина на инфекционный патоген. Механизмы этого взаимодействия, как и роль реактивности человеческого организма в развитии УЭ, до сих пор не изучены. Остается нерешенным вопрос: УЭ как индуцированный инфекцией процесс с последующим развитием воспаления – это цепь последовательных событий или различные аспекты единой проблемы?

Учитывая преобладающие этиологические агенты, важным направлением дальнейших исследований является разработка различных схем и методов антиинфекционной терапии в комплексном лечении рассматриваемой патологии.

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Основные патологические изменения, развивающиеся при УЭ в коже и в подкожной жировой клетчатке, были описаны W. Pick [4].

H. Montgomery, P. O'Leary и N. Barker рассматривали УЭ как узловатый васкулит, представляющий собой первичное, воспалительное поражение кровеносных сосудов подкожной клетчатки, которое приводит к различной степени их облитерации. Клеточный инфильтрат имеет лимфогистиоцитарный состав. Впоследствии развивающийся фиброз ведет к атрофии жировой ткани. Эти же авторы указывают на трудности гистологической дифференцировки узловатого васкулита, индуративной эритемы, панникулита, эритроцианоза и других, клинически близких к ним форм [10].

Показано, что у больных с болезнью Бехчета (ББ) и высыпаниями на коже, похожими на УЭ (erythema nodosum-like), имеется дольковый панникулит в сочета-

нии с выраженной клеточной инфильтрацией, состоящей преимущественно из нейтрофилов, и лейкоцитокластическим васкулитом [11].

S. Irgang установил, что признаки некроза и казеозного распада при УЭ отсутствуют, а чаще отмечаются изменения вен и реже артерий [12]. Ряд исследователей придерживаются мнения, что в зависимости от этиологического фактора и формы УЭ меняется и гистологическая картина болезни [1, 3, 4].

При туберкулезе в биоптатах кожи и подкожно-жировой клетчатки выявляются скопления эпителиоидных и гигантских клеток, которые ничем не отличаются от таковых при туберкулезной эритеме Базена [3, 5, 12, 13]. При аллергическом васкулите выявляются тромбоз и фибриноидный некроз сосудистой стенки с творожистым некрозом жировой ткани. Исследования С. Hellerström [14] показали идентичную гистологическую картину как при мигрирующей, так и при обычной форме УЭ.

Морфологическая картина УЭ имеет свои особенности в зависимости от стадии заболевания. Сочетание воспалительного процесса с вазодилатацией обуславливает эритематозную окраску кожи в начале заболевания, в то время как изменения в подкожной клетчатке являются причиной образования узлов, определяемых при пальпации. В поздней стадии инфильтрат состоит преимущественно из гистиоцитов, плазматических клеток, лимфоцитов. Местами обнаруживаются эпителиоидные и гигантские клетки. Стенки сосудов резко инфильтрированы, с выраженными симптомами пролиферации эндотелия [4–6].

Одной из особенностей УЭ является наличие так называемых радиальных гранул Мишера, которые состоят из маленьких, четких узловых скоплений гистиоцитов вокруг центральной области, имеющей вид звезды или банана. Природа центральной области остается неизвестной, при иммуногистохимических и ультраструктурных исследованиях радиальных гранул Мишера не выявлено эндотелиальных или других клеток в этой области [5, 6]. Другой патоморфологической особенностью УЭ считают отсутствие васкулита, хотя в редких случаях некротизирующий васкулит мелких сосудов с фибриноидным некрозом сосудистой стенки обнаруживается в междольковой перегородке. Со временем, несмотря на обширный фиброз, процесс регрессирует без атрофии или рубцевания септы [5, 15].

Несмотря на многочисленные исследования, в современной литературе по-прежнему ведется дискуссия о морфологическом субстрате УЭ. Остается спорной оценка характера воспалительных изменений сосудистой стенки и/или ПЖК, определяющих клинику [3, 6, 13].

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА ПРИ РЗ

В доступной литературе, несмотря на значительное количество наблюдений, имеются единичные контролируемые клинические исследования УЭ при РЗ. Так, В. Kisacik с соавт. [16] проанализировали 107 пациентов с диагнозом УЭ (37 мужчин, 70 женщин), наблюдавшихся в ревматологическом отделении. У 37 участников (34,6%)

основное заболевание не выявлено, и УЭ расценена как идиопатическая (первичная). Вторичная УЭ была у 70 пациентов (65,4%, 12 мужчин, 25 женщин, средний возраст: $42,9 \pm 9,2$ года), которая у 40 больных ассоциировалась с ББ, у 17 – с саркоидозом, у 9 – со стрептококковой инфекцией и прочими РЗ. Другие исследователи наблюдали 100 пациентов (средний возраст 37 лет, 1 мужчина, 16 женщин) с диагнозом УЭ. В 53% случаев диагностирована идиопатическая УЭ, в 47% – подтверждена нозологическая принадлежность. Ведущей причиной вторичной УЭ являлась стрептококковая инфекция (11%), туберкулез и саркоидоз (по 10%), ББ (6%), аллергические реакции на лекарственные препараты (5%), воспалительные заболевания кишечника (3%) и беременность (2%). Идиопатическая УЭ ежегодно рецидивировала у 62% (33 из 53) пациентов. Исследование показало, что лихорадка, лейкоцитоз, повышенный уровень С-реактивного белка, высокая скорость оседания эритроцитов, кашель, боль в горле, диарея, артрит и легочная патология являются предикторами вторичной УЭ [17]. А. Papaigrigoriaki с соавт. при пятилетнем проспективном наблюдении за 124 пациентами (средний возраст 39,5 лет, медиана 37 лет, диапазон 4–90 лет) с УЭ в 41,1% подтвердили идиопатическую УЭ [18]. В 25,8% причиной развития УЭ считали инфекции, в 15,3% – прием контрацептивов, в 11,2% – системные заболевания и в 6,5% – беременность.

В литературе имеются отдельные описания случаев развития УЭ при системной красной волчанке (СКВ), ревматоидном артрите (РА), синдроме Шегрена, антифосфолипидном синдроме (АФС) и болезни Лайма. Так, N. Ajubi и J.C. Nossent представили два случая УЭ, подтвержденной морфологически, с последующим развитием СКВ [19]. Авторы полагают, что УЭ в 3% случаев может быть первым проявлением СКВ. Другие авторы представили случай СКВ с амилоидозом у 57-летней женщины, у которой наблюдалась УЭ и рентгенологические изменения, соответствующие 2-й стадии саркоидоза [20].

K. Verschuere с соавт. описывают двух женщин 46 и 53 лет с серопозитивным РА и длительностью болезни 7 и 6 лет соответственно, которым проводилась терапия этанерцептом [21]. Через 6 мес. лечения у одной пациентки развился кашель и диспноэ, у другой через год – УЭ. По данным биопсии медиастинальных лимфатических узлов, в обоих случаях диагностирован саркоидоз. Авторы высказывают предположение о взаимосвязи лечения этанерцептом и развития данной легочной патологии, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях.

По данным ряда авторов, УЭ входит в кожные проявления синдрома Шегрена. Так, N. Shioya с соавт. представляют 36-летнюю женщину с синдромом Шегрена, саркоидозом, увеитом и УЭ, которая принимала глюкокортикоиды (ГК) и нестероидные противовоспалительные препараты [22]. В работе японских авторов развитие УЭ предшествовало появлению клинической симптоматики синдрома Шегрена у трех из четырех наблюдавшихся больных [23]. В биоптатах кожи имела место картина септального или долькового Пн с лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрацией дермы различной степени выраженности.

Достоверных признаков васкулита не обнаружили, однако в двух случаях определяли утолщение и фибриноидные изменения стенок сосудов дермы и подкожной ткани. При прямой иммунофлюоресценции каких-либо депозитов в сосудистой стенке не выявлено. Авторы полагают, что в генезе УЭ при синдроме Шегрена существенную роль играют молекулы клеточной адгезии, которые экспрессируются в слезных и слюнных железах у этих больных. По данным В.И. Васильева, сочетания УЭ с клиническими признаками синдрома Шегрена требуют подтверждения диагноза саркоидоза, в частности внутригрудных лимфатических узлов и/или ткани легкого. При патоморфологическом исследовании околоушной железы этих больных в 100% случаев выявляются саркоидные гранулемы [24].

Другие исследователи представили три случая УЭ у пациентов с повышением содержания антител к кардиолипину, предполагая их взаимосвязь [25]. G.I. Remondino с соавт. наблюдали 26-летнюю женщину с УЭ, синдромом Рейно, полиартралгиями, миалгиями, головокружением, кратковременными обморочными состояниями, артериальной гипертензией и люпус-нефритом. При лабораторном обследовании были выявлены антинуклеарный фактор, антитела к dsДНК, волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипином. На основании полученных данных диагностирован СКВ-подобный синдром и вторичный АФС [26]. Сходные результаты были получены С.Г. Раденска-Лоповок и Т.М. Решетняк при анализе 28 больных с АФС, среди которых, наряду с типичными кожными проявлениями основного заболевания, в трех случаях диагностирована УЭ с признаками продуктивного лимфоцитарного васкулита [27].


Патогномичным симптомом болезни Лайма является мигрирующая эритема, развивающаяся на месте укуса клеща. Она наблюдается у большинства больных (до 70%) [3, 14, 28, 29]. Во II стадии заболевания могут иметь место неспецифические поражения кожи в виде УЭ, капилляритов ладоней, сплошной некольцевидной эритемы, а у отдельных больных – своеобразной доброкачественной лимфоцитомы, характеризующейся развитием узелков или бляшек буроватого цвета на участках очаговой лимфоретикулярной пролиферации. Так, N.S. Rosa Neto [28] представили наблюдение за молодой женщиной с болезнью Лайма, у которой в течение года развились олигоартрит, когнитивные нарушения, менингоэнцефалит и УЭ. Диагноз установлен на основании типичной клинической картины и положительного вестерн-блота к *Borrelia burgdorferi sensu strictu*. Проводимая терапия цефтриаксоном 2 г/сут в течение 30 дней с последующим двухмесячным приемом доксициклина 200 мг/сут позволила купировать активный воспалительный процесс. Другие авторы приводят наблюдение за пациенткой с болезнью Лайма, расценивая проявления Пн как местное распространение спирохеты [29].

В нашем исследовании, которое проводилось в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в 2007–2017 гг., проанализированы 687 пациентов с Пн (613 женщин и 74 мужчины, средний возраст – $39,7 \pm 11,31$ и $41,2 \pm 12,57$ года соответственно) с диагнозами «Узловатая эритема» или «Панникулит».

Направительные диагнозы включали: УЭ (406 пациентов, 59,09%), Пн (191 пациент, 27,80%); РЗ (60 больных, 8,7%), в том числе СКВ (8 больных, 13,3%), РА и системную склеродермию (по 7 пациентов, 11,6), дерматомиозит (6 больных, 10%), ББ и болезнь Шегрена (по 4 пациента, 6,66%), анкилозирующий спондилоартрит (2 больных, 3,33%), острую ревматическую лихорадку (1 пациент, 1,66%), эозинофильный фасцит (1 больной, 1,66%), идиопатический лобулярный панникулит (16 пациентов, 26,66%), системный узелковый полиартериит (4 пациента, 6,66%), а также инфекционные и гнойные заболевания кожи и ПЖК (12 больных, 1,74%), онкозаболевания (9 больных, 1,31%), атерому (9 пациентов, 1,31%).

В результате проведенного комплексного обследования УЭ была диагностирована у 400 из 687 пациентов. Причиной развития УЭ были: бактериально-вирусная инфекция (167 пациентов, 41,75%), синдром Лефгрена (145 больных, 36,25%), беременность (41 пациентка, 10,25%), РЗ (25 больных, 6%), наличие HBV- и HCV-инфекции (11 пациентов, 3,25%), поражения желудочно-кишечного тракта (болезнь Крона, хронический колит – 7 больных, 2%), неуточненная УЭ (4 пациента, 1%).

У 25 пациентов (58,13%) с СПн при РЗ клиническая картина соответствовала УЭ при СКВ (8 пациентов, 32%), реактивном артрите (7 больных, 28%), РА (4 пациента, 16%), антифосфолипидном синдроме (2 пациента, 8%), болезни Лайма и смешанном заболевании соединительной ткани (по 1 пациенту, 4% соответственно). У 18 больных (41,86%) с ББ диагностирована erythema nodosum-like, которая при патоморфологическом исследовании уплотнения характеризовалась поверхностным мигрирующим тромбофлебитом.

Таким образом, несмотря на длительное изучение УЭ, данная нозологическая форма по-прежнему представляет большой интерес как в научном, так и в практическом аспекте для врачей различных специальностей, включая ревматологов. На сегодняшний день констатировано многообразие этиологических агентов и полиморфность клинической симптоматики УЭ. Однако остается много вопросов, ждущих своего решения. Это касается морфологического субстрата УЭ, участия в патогенезе провоспалительных цитокинов и кодирующих их синтез генов, разработки классификации, а также единых подходов к диагностике и терапии этого заболевания. 

Поступила/Received 19.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wick M.R. Panniculitis: a summary. *Seminars in diagnostic pathology*. 2017;34(3):261–272.
- Caputo V., Rongioletti F. Panniculitis in the setting of dermatologic diseases. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia*. 2018;53(2):194–207.
- Rebsamen U., Guenova E., Vallelian F. CME: Erythema nodosum. *Praxis*. 2017;106(18):973–979.
- Шапошников О.К. Хроническая узловатая эритема. Ленинград, 1971:3–42. [Shaposhnikov O.K. Chronic erythema nodosum. Leningrad, 1971:3–42.] (In Russ).
- Вермель А.Е. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. *Клиническая медицина*. 2004;4:4–9. [Vermel A.E. Erythema nodosum in the clinic of internal diseases. *Klinicheskaya Meditsina*. 2004;4:4–9.] (In Russ).
- García-Porruá C., González-Gay M.A., Vázquez-Caruncho M. et al. Erythema nodosum: etiologic and predictive factors in defined population. *Arthritis Rheum*. 2000;43:584–592.
- Niemi K.M., Forstrom L., Hannuksela M. et al. Nodules on the legs. *Acta Derm Venereol*. 1977;57:145–154.
- Nunnery E., Persellin R.H., Pope R.M. Lack of circulating immune complexes in uncomplicated erythema nodosum. *J. Rheumatol*. 1983;10:991–994.
- Хаммаганова И.В. Узловатая эритема у больных с гипертрофией носоглоточной миндалины. *Вестн. дермат.* 1989;11:60–62. [Khamaganova I.V. Erythema nodosum in patients with hypertrophy of nasopharyngeal tonsil. *Vestn. Dermat.* 1989;11:60–62.] (In Russ).
- Montgomery H., O'Leary P.A., Barker N.W. Disease of the skin. *JAMA*. 1945;128:335–341.
- Kutlubay Z., Mat C.M., Aydin Ö. et al. Histopathological and clinical evaluation of papulopustular lesions in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(6 Suppl 94):101–106.
- Irgang S. Nodular vasculitis; report of a case with clinical resemblance to papulonecrotic tuberculid. *Arch. Dermat. Syph*. 1956;74:673–75.
- Porges T., Shafat T., Sagy I. et al. Clinical, epidemiological, and etiological changes in erythema nodosum. *Isr Med Assoc J*. 2018;20(12):770–772.
- Hellerström S. Erythema nodosum. *Acta Derm Venereol*. 1966;46(6):469–72.
- White W.L., Hichcock M.G. Diagnosis: erythema nodosum or not? *Semin. Cutan. Med. Surg*. 1999;18:47–55.
- Kisacik B., Onat A.M., Pehlivan Y. Multiclinical experiences in erythema nodosum: rheumatology clinics versus dermatology and infection diseases clinics. *Rheum. International*. 2013;33(2):315–318.
- Mert A., Kumbasar H., Ozaras R. et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(4):563–570.
- Papagrigoraki A., Gisoni P., Rosina P. et al. Erythema nodosum: etiological factors and relapses in a retrospective cohort study. *European journal of dermatology*. 2010;20(6):773–777.
- Ajubi N., Nossent J.C. Panniculitis as the first manifestation of systemic lupus erythematosus: description of two cases. *The Netherlands journal of medicine*. 1993;42(1–2):25–29.
- Rezgui A., Hassine I.B., Karmani M. et al. Amyloidosis, sarcoidosis and systemic lupus erythematosus. *The Pan African medical journal*. 2016;24:23.
- Verschueren K., Van Essche E., Verschueren P. et al. Develoment of sarcoidosis in etanercept-treated rheumatoid arthritis patients. *Clinical rheumatology*. 2007;26(11):1969–1971.
- Shioya N., Shibata S., Kojika M., Endo S. Multiple transverse colonic perforations associated with slow-release nonsteroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids: a case report. *Case reports in critical care*. 2011; Article ID 824639: 4 p.
- Yamamoto T., Yokoyama A., Yamamoto Y., Mamada A. Erythema nodosum associated with Sjögren's syndrome. *British journal of rheumatology*. 1997;36(6):707–708.
- Васильев В.И., Логвиненко О.А., Симонова М.В. и соавт. Развитие сухого синдрома при саркоидозе с поражением слюнных желез. *Тер. архив*. 2005;77(1):62–67. [Vasilyev V.I., Logvinenko O.A., Simonova M.V., et al. Development of dry syndrome in sarcoidosis with damage to the salivary glands. *Ter. Archive*. 2005;77(1):62–67.] (In Russ).
- Nekhlyudov L., Gradzka M., Conti-Kelly A.M., Greco T.P. Erythema nodosum associated with antiphospholipid antibodies: a report of three cases. *Lupus*. 2000;9(8):641–645.
- Remondino G.I., Mysler E., Pissano M.N. et al. A reversible bilateral renal artery stenosis in association with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2000;9(1):65–67.
- Раденска-Лоповок С.Г., Решетняк Т.М., Забек Я., Войцеховская Б. Морфологические особенности сосудов при антифосфолипидном синдроме. *Архив патологии*. 2001;6:8–11. [Radenska-Lopovok S.G., Reshetnyak T.M., Zabeck J., Wojciechowska B. Morphological features of the vessels in the antiphospholipid syndrome. *Arkhiv Patologii*. 2001;6:8–11.] (In Russ).
- Rosa Neto N.S., Gauditano G., Yoshinari N.H. Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio-Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution. *Revista brasileira de reumatologia*. 2014;54(2):148–151.
- Dittmer M.R., Willis M.S., Selby J.C., Liu V. Septolobular panniculitis in disseminated Lyme borreliosis. *J. cutan. Pathology*. 2018;45(4):274–277.