

Узловатая эритема: Васкулит или панникулит?

Б.С. Белов, О.Н. Егорова, С.Г. Раденска-Лоповок, Р.М. Балабанова, Е.Г. Сажина, М.Э. Цанян

НИИ ревматологии РАМН, Москва

Узловатая эритема (УЭ) как отдельная нозологическая форма известна более 200 лет. Длительное изучение заболевания ревматологами, пульмонологами, дерматологами и другими специалистами позволило констатировать разнообразие этиотропных факторов и полиморфность его клинической симптоматики. До настоящего времени продолжается обсуждение гистопатоморфологической природы УЭ: васкулит или панникулит?

Описанное наблюдение позволяет расценивать УЭ в большей степени как проявление васкулита. Необходимы дальнейшие клинические исследования в зависимости от стадии заболевания и этиотропных факторов.

Ключевые слова: узловатая эритема, васкулит, панникулит.

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

ERYTHEMA NODOSUM: VASCULITIS OR PANNICULITIS?

B.S. Belov, O.N. Egorova, S.G. Radenska-Lopovok, R.M. Balabanova, E.G. Sazhina, M.E. Tsanyan

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Erythema nodosum (EN) as an individual entity has been known for more than 200 years. The long-term study of the disease by rheumatologists, pulmonologists, dermatologists, and other specialists has allowed them to state a variety of etiotropic factors and polymorphism of its clinical symptomatology. Up to now, the discussion of the histopathomorphological nature of EN (vasculitis or panniculitis?) has been continued. The described case makes it possible to regard EN as a manifestation of vasculitis to a greater extent. Further clinical studies are needed depending on the stage of the disease and etiotropic factors.

Key words: erythema nodosum, vasculitis, panniculitis.

Contact: Boris Sergeevich Belov belovbor@yandex.ru

Системные васкулиты — гетерогенная группа заболеваний, основным морфологическим признаком которых является воспаление сосудистой стенки, а спектр клинических проявлений зависит от типа, размера, локализации пораженных сосудов и тяжести органной патологии. Они относятся к числу наиболее тяжелых форм хронической патологии человека [1]. В группе гиподермальных ангиитов, характеризующихся воспалительными поражениями сосудов подкожной жировой клетчатки, основное место занимают различные варианты узловатой эритемы (УЭ), которые проявляются плотными болезненными узлами, локализующимися в основном на голенях и бедрах [1–4].

УЭ встречается в любом возрасте, частота ее варьирует от 5 до 45%, но в основном заболевание отмечается в фертильном периоде, что может быть связано с высокой частотой саркоидоза в этом возрасте [2, 4–7]. По данным эпидемиологических исследований, частота УЭ в разных регионах мира значительно отличается и зависит от распространенности того или иного заболевания, являющегося этиологическим фактором УЭ в данной местности. Большинство случаев УЭ регистрируется в первой половине года, что, вероятно, связано с высокой частотой А-стрептококковой, вирусной и других инфекций в этот период [2, 4–6].

Этиология и патогенез УЭ, несмотря на многочисленные исследования, изучены недостаточно [1–7]. Возникновение УЭ может быть связано с различными заболеваниями, поэтому необходимо установить ее причину. Анализ литературы свидетельствует о многочисленности и разнообра-

зии факторов, приводящих к развитию УЭ: инфекции, реакция на лекарственные средства, злокачественные опухоли, аутоиммунные заболевания и др. (табл. 1) [2, 4–7].

В начале XX века R. Gougerot выделил УЭ в самостоятельную группу гиподермитов, объединив несколько форм (индуративные, склеродермоформные, в виде элифантинского склероза с резким фиброзом) на основании клинических проявлений [2].

В 20–30-е годы прошлого столетия ряд авторов расценивали УЭ как воспалительные изменения сосудов, другие — как воспалительные изменения аллергического характера [8–10]. К концу XX века УЭ стали относить к группе панникулитов [5–7, 11, 12].

Поддерживая традиции российских дерматологов и терапевтов, мы считаем целесообразным сохранить термин «узловатая эритема» для обозначения глубоких ангиитов, в том числе подострых и хронических неизъязвляющихся вариантов [1–4].

Согласно современной классификации выделяют: по этиологическому фактору идиопатическую и вторичную УЭ, а по степени выраженности, течению и давности воспалительного процесса острую, мигрирующую и хроническую [1, 2, 4, 13]. Однако данная классификация, по нашему мнению, не отражает всех особенностей течения заболевания.

Гистологическое исследование кожного биоптата выявляет островоспалительную реакцию в нижних слоях дермы и подкожной жировой клетчатке. В острой фазе заболевания, помимо инфильтративного васкулита мелких сосудов дермы

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

Таблица 1. *Этиологические факторы УЭ*

Инфекционные	Соматические	Прочие
1. Бактериальные инфекции: В-гемолитический стрептококк группы А, туберкулез, иерсиниоз, сальмонеллез, сифилис, гонорея, болезнь кошачьей царапины, хламидиоз 2. Вирусные инфекции: ЦМВ, ВПГ 1, 2, 6, ВЭБ, вирус гепатита В и С, ВИЧ-инфекция, корь 3. Грибковая инфекция: кокцидиоидомикоз, гистоплазмоз и другие микозы 4. Протозойная инфекция: амебиаз, аскаридоз, трихомоноз и др.	1. Саркоидоз 2. Ревматические заболевания: синдром Бехчета, синдром Стилла взрослых, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром, серонегативный спондилоартрит, болезнь Шегрена 3. Васкулиты: артериит Такаюсу, гранулематоз Вегенера	1. Прием лекарственных препаратов: сульфаниламиды, бромиды, клофифен, кодеин, котримоксазол, Д-пенициллин, дапсон, диклофенак, диклоксациллин, эстрогены, ибупрофен, индометацин, интерлейкин 2, йодиды и т.д. 2. Беременность 3. Ожог медузы 4. Ингаляция дыма у пожарных

и подкожной жировой клетчатки, в междольковых перегородках выявляются рассеянные скопления лимфоцитарных и гистиоцитарных клеток с примесью нейтрофилов и эозинофилов. Абсцессы или некрозы в жировой ткани, как правило, отсутствуют [1—3, 13]. В начале заболевания сочетание воспалительного процесса с вазодилатацией обуславливает эритематозную окраску кожи, изменения в подкожной жировой клетчатке являются причиной образования узлов, определяемых при пальпации [2]. 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 [2, 3].

Морфологическая картина УЭ также изучена недостаточно [2, 5—7, 12]. В настоящее время спорной остается оценка характера воспалительных изменений сосудистой стенки и/или подкожной жировой ткани, определяющих клинику [1—14].

Приводим наше наблюдение УЭ с дальнейшим обсуждением этой проблемы.

Больная Р., 58 лет, госпитализирована в НИИ ревматологии 11.02.09 для уточнения диагноза. Считает себя больной с 05.01.09, когда после перенесенной ангины стала отмечать периодические подъемы температуры тела до 37,2°C, миалгии нижних конечностей. В конце января впервые появились боль в голеностопных суставах и 4 ярко-красных болезненных выступающих над поверхностью кожи уплотнения величиной от 2 до 5 см, локализующихся на переднелатеральной поверхности голени. Консультирована терапевтом, хирургом заподозрена УЭ. При обследовании выявлено: Нв 120 г/л, л. 10,0·10⁹/л, мон. 10%; СОЭ 35 мм/ч. Анализ мочи и биохимические показатели без изменений. Рекомендована локальная терапия мазью Вишневского и индовазином, что привело к уменьшению боли в мышцах и суставах. Однако продолжали появляться новые болезненные узлы на голенях и в области коленных суставов, плотный отек нижней трети голени. Учитывая прогрессирование заболевания, недостаточную эффективность проводимой терапии, больную направили на консультацию в НИИ ревматологии РАМН с целью исключения аутоиммунного заболевания.

При поступлении — жалобы на множественные болезненные узлы разной окраски от красно-бурых до синюшных, субфебрильную температуру, артралгии голеностопных суставов, плотный отек голени, периодическое повышение АД до 170/90 мм рт. ст. При осмотре: постоянное удовлетворительное; видимые слизистые оболочки обычного цвета; периферические лим-

фатические узлы не увеличены. На голенях — множественные ярко-красные узлы величиной от 2 до 6 см, некоторые имеют сливной характер. Боль при пальпации узла (определяемая при надавливании на центр узла до побеления ногтевой фаланги) Р 65 мм по ВАШ. Плотный отек голени (рис. 1, а, б). Боль при пальпации голеностопных суставов (ВАШ 57 мм). Мышечная система без патологии. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца звучные, ритм сердечных сокращений правильный, АД 170/95 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень — у края реберной дуги, селезенка не увеличена. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицателен. Данные лабораторного обследования: Нв 139 г/л, тр. 331·10⁹/л, л. 5,7·10⁹/л, лимф. 15%; СОЭ 30 мм/ч, общий белок 75,2 г/л, печеночные ферменты — в пределах нормы (АЛТ 20,8 ммоль/л, АСТ 14,8 ммоль/л; ЩФ 82,5 Ед/л, γ-ГТП 48,1 Ед/л), анти-н-ДНК 15 ед., АНФ, криоглобулины и РФ отрицательные, ЦИК 68 ед. опт. пл., иммуноглобулины: IgG 17,6 мг/мл, IgA 2,7 мг/мл, IgM 0,52 мг/мл; СРБ 0,2 мг%, АСЛ-О 200 Ед/мл. Маркеры гепатитов (HBS Ag, анти-HCV), ВИЧ не обнаружены, РВ отрицательная. Общий анализ мочи без патологии. По данным ЭКГ: синусовый ритм, 56 ударов в минуту, изменения миокарда левого желудочка, нормальная ЭОС. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: уплотнение костальной, малой междолевой плевры на отдельных участках; легочные поля без свежих очаговых и инфильтративных изменений; легочный рисунок обогащен по сосудистому типу, местами деформирован по ячеистому типу в средних и нижних легочных полях; корни легких малоструктурны, тяжисты, уплотнены; диафрагма расположена обычно; контуры куполов местами нечеткие, синусы дифференцируются; сердце расширено за счет правых, левых отделов, талия слажена, подчеркнута; аорта развернута, уплотнена, расширена, удлинена. При компьютерной томографии органов грудной клетки, проведенной в режиме до и после внутривенного болюсного введения 75 мл омнипака 300, подтверждено отсутствие очаговых и инфильтративных образований в легких и увеличения лимфатических узлов. Исследования методом иммуноферментного анализа не выявили наличия антител (АТ) к *Yersinia*, *Chlamydia* 3 классов (*trachomatis*, *pneumoniae*, *psittaci*), *Mycoplasma* 2 классов (*trachomatis*, *pneumoniae*), вирусу простого герпеса (ВПГ) II типа. Выявлены в высоких титрах АТ IgG к ВПГ 6-го типа (1:72 900) и в низких титрах АТ IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), ВПГ 1-го типа (1:16 200) и вирусу Эпштейна—Барр (ВЭБ; 1:40), что свидетельствует о вирусоносительстве, на фоне сниженной продукции α-интерферона (128 МЕ/мл) и γ-интерферона (64 МЕ/мл).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ



Рис. 1. УЭ у больной Р., 58 лет (а, б)

Из центральной области эритематозного узла правой голени проведена биопсия кожно-мышечного лоскута, при гистологическом исследовании выявлены: множественные продуктивно-деструктивные васкулиты в дерме (рис. 2, а); очаги липонекроза с лимфоцитарным инфильтратом (рис. 2, б) и гигантскими многоядерными клетками типа инородных тел и липофагов на границе дермы и подкожной жировой клетчатки; эозинофилы в местах поражения (рис. 2, б, в).

Полученные данные позволили исключить системную красную волчанку, ревматоидный артрит и диагностировать идиопатическую УЭ подострого течения, активность II, зрелой стадии с поражением суставов (артралгии). Учитывая течение и активность заболевания, была проведена интенсивная терапия дексаметазоном в суммарной дозе 48 мг с последующим приемом метипреда 4 мг/сут *per os* и сосудистых препаратов

(аскорутин 300 мг/сут, локально — троксевазиновая мазь). По рекомендации вирусолога, начато лечение виростатиками (валтрекс 150 мг/сут в течение 7 дней) и иммунокорректорами (свечи виферон 3 млн МЕ через день в течение 20 дней). На момент выписки состояние пациентки значительно улучшилось: температура тела нормализовалась, существенно уменьшились воспалительные кожные узлы, купированы артралгии голеностопных суставов. Сохранились единичные малоблезненные (10 мм по ВАШ боли) подкожные узелки на переднелатеральной поверхности голени. Другие органы и системы — без особенностей. Отмечена положительная динамика лабораторных показателей (Hb 120 г/л, л. $7,2 \cdot 10^9$ /л, лимф. 24%; СОЭ 12 мм/ч) и антительного ответа на ВПГ 6 — IgG (1:32 000). Общий анализ мочи, биохимические и иммунологические показатели — без патологии. Амбулаторно рекомендовано продолжить прием ме-

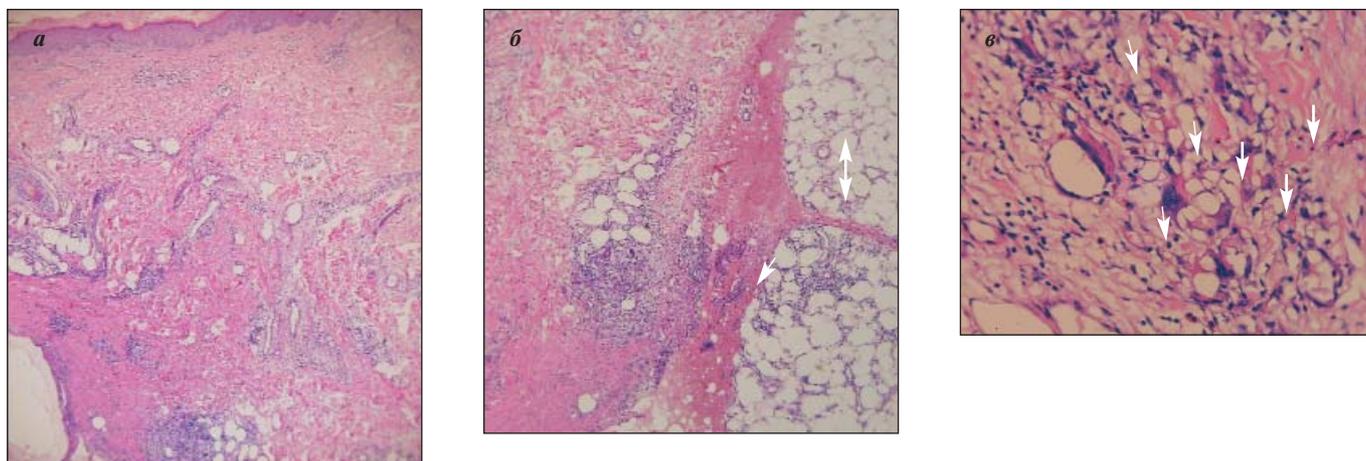


Рис. 2. УЭ. а — множественные васкулиты всех слоев дермы; б — липонекроз и лимфогистиоцитарная инфильтрация дермы и подкожной жировой клетчатки; в — гигантские многоядерные клетки и эозинофилы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 50 (а, б), 400 (в)

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

Таблица 2. Клинические особенности УЭ в зависимости от характера течения процесса

Острое течение	Подострое течение	Хроническое течение
Начинается остро с появления на голенях ярко-красных болезненных сливного характера узлов на фоне отека голеней и стоп. Сопутствующие проявления: повышение температуры тела до 38—39°C, слабость, головная боль, артралгии. Заболеванию предшествуют вирусные инфекции и ангина. Узлы бесследно исчезают через 3—4 нед без изъязвлений. Рецидивы редки.	Те же клинические проявления, что и при остром течении, но с менее выраженным асимметричным воспалительным компонентом. Помимо основного узла, могут быть единичные мелкие узелки, в том числе и на противоположной голени. Заболеванию может длиться до нескольких месяцев.	Упорное рецидивирующее течение, обычно у женщин среднего и пожилого возраста, нередко на фоне сосудистых, аллергических, воспалительных, инфекционных или опухолевых заболеваний. Обострение возникает чаще весной или осенью. Узлы локализуются на переднебоковой поверхности голеней, величиной с грецкий орех, умеренно болезненны, отмечается отечность голеней/стоп. Рецидивы длятся месяцами, одни узлы могут рассасываться, другие появляться.

типреда в дозе 4 мг/сут в течение 3 мес, сосудистых препаратов, виростатиков и иммунокорректоров. Больная выписана под наблюдение ревматолога по месту жительства с повторной консультацией в НИИ ревматологии через 3 мес.

В представленном случае продемонстрировано вовлечение в патологический процесс при УЭ как подкожной жировой клетчатки, так и сосудов, что подтверждено клинической симптоматикой (см. рис. 1, а, б) и данными гистологического исследования (рис. 3).

Обсуждение. Основные патологические изменения в коже и в подкожной жировой клетчатке при УЭ были описаны еще W. Pick [15]. По данным Н. Montgomery и соавт., УЭ представляет собой первичное воспалительное поражение кровеносных сосудов подкожной клетчатки, приводящее к различной степени их облитерации. Клеточный инфильтрат имеет лимфогистиоцитарный состав. Последовательно развивающийся фиброз приводит к атрофии жировой ткани [16]. S. Irgang [17] установил, что явления некроза и казеозного распада жировой ткани не наблюдаются, но при этом чаще отмечается одновременное изменение вен и реже артерий. Ряд исследователей [2, 16—18] придерживается мнения, что гистологическая картина УЭ зависит от этиологического фактора и течения заболевания. Так, при туберкулезе в морфологической картине УЭ выявляются скопления эпителиоидных и гигантских клеток, и она «ничем не отличается от таковой при туберкулезной эритеме Базена» [16, 18], тогда как при аллергическом генезе УЭ отмечаются тромбоз, фибриноидный некроз сосудистой стенки, казеозный некроз жировой ткани. Отмечена идентичная гистологическая картина как при мигрирующей, так и при обычной форме УЭ [2].

Морфологическая картина УЭ имеет особенности в зависимости от стадии заболевания. Сочетание воспалительного процесса с вазодилатацией обуславливает эритематозную окраску кожи в начале заболевания с последующим вовлечением подкожной жировой клетчатки и образованием 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 [1—3, 5—7, 11, 12].

Одной из особенностей УЭ является наличие так называемых радиальных гранулем Мишера, которые состоят из мелких четких узловых скоплений гистиоцитов вокруг центральной области, имеющей вид звезды или банана [19, 20]. Природа центральной области остается неизвестной. При

иммуногистохимических и ультраструктурных исследованиях радиальных гранул Мишера не выявлено эндотелиальных или других клеток в этой области [21]. Другой патоморфологической особенностью УЭ считают отсутствие васкулита, хотя в редких случаях некротизирующий васкулит мелких сосудов с фибриноидным некрозом сосудистой стенки обнаруживается в междольковой перегородке [22]. Со временем, несмотря на обширный фиброз, обратное развитие процесса идет без атрофии или рубцевания септы [5].

Зарубежные исследователи [23] считают УЭ панникулитом и в настоящее время выделяют 4 морфологических варианта: септальный без васкулита; септальный с васкулитом; лобулярный без васкулита и лобулярный с васкулитом. Однако отечественные ученые в соответствии с характером течения, степенью выраженности воспалительных явлений и давностью выделяют острую, подострую и хроническую формы УЭ. Эти разновидности УЭ отличаются не только клинически (табл. 2), но и патогистологически. Так, при остром течении УЭ морфологические изменения локализуются главным образом в подкожной жировой клетчатке, а в дерме обнаруживается лишь неспецифическая периваскулярная инфильтрация с рассеянными скоплениями лимфоидных и гистиоцитарных клеток. При подостром течении, наряду с признаками инфильтративно-продуктивного васкулита мелких гиподермальных сосудов, выявляется распространенный воспалительный инфильтрат в междольковых перегородках. Хроническая УЭ — одна из самых частых форм кожного ангиита — проявляется гиподермальным васкулитом средних и мелких сосудов с утолщением стенок и пролиферацией эндотелия капилляров междольковых перегородок. В клеточном инфильтрате, помимо лимфоидных и гистиоцитарных элементов, нередко обнаруживаются гигантские клетки [2—4, 13].

Ультраструктурные особенности поражения кожи при УЭ проявляются набуханием эндотелиальных клеток с увеличением микроиноцитозных пузырьков. На свободной поверхности эндотелиальных клеток определяется значительное количество цитоплазматических выростов [3]. Подобные изменения, вероятно, могут быть обусловлены инфекционными факторами, которые играют непосредственную роль в развитии УЭ [2, 3, 5—7, 12, 24].

Среди наиболее распространенных патогенов, индуцирующих интраваскулярный воспалительный процесс с активацией синтеза ряда прокоагуляционных и vasoактивных веществ, особое место занимает *Chlamydomydia pneumoniae*, обладающая особым тропизмом к сосудистому эндотелию после попадания в кровоток. Она может длительно персистиро-

К Л И Н И Ч Е С К О Е Н А Б Л Ю Д Е Н И Е

вать и размножаться в гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов, моноцитах-макрофагах и измененных тканях. Рассматривается также роль *Helicobacter pylori* и некоторых представителей семейства герпесвирусов — ВПГ 1 и 6, ВЭБ и ЦМВ, которые путем геномных изменений могут вызвать клональную экспансию популяций интимальных гладкомышечных клеток [24—26]. Известно, что различные группы вирусов могут годами существовать в клетках тканей и органов (в том числе в эндотелии сосудов, миокарде, эндокарде), вызывая полиорганную патологию [27—29].

При хроническом инфекционном процессе на фоне иммунной трансформации происходит повреждение клеток сосудистого эндотелия с образованием иммунных комплексов или цитокинов [25—30].

В современной литературе по-прежнему ведется дискуссия о морфологическом субстрате УЭ. Как уже указывалось [2—4, 13], отечественные авторы относят УЭ к гиподермальным ангиитам. Ряд зарубежных исследователей рассматривают УЭ как одну из форм панникулита [5—7, 11, 14, 15]. Нередко за УЭ ошибочно принимают мягкие красного цвета подкожные узелки, появляющиеся на голенях и сопровождающиеся лихорадкой, артралгиями и абдоминалгиями. Данная патология кожи, развивающаяся при поражении поджелудочной железы (острый панкреатит, адинарная аде-

нокарцинома и другие опухоли), получила название узловатого расплавляющего панникулита (УРП). В отличие от классической УЭ, при УРП узелки подвижные, наиболее крупные из них в своем развитии сходны с абсцессами (флокутируют и разрываются с выделением беловатых кремозидных или маслянистых вязких масс), нередко оставляют после себя гиперпигментированные рубцы со слегка вдавленной поверхностью. При панникулите Вебера—Крисчена поначалу малоподвижные узелки спаиваются с окружающей кожей, а затем по мере уменьшения отека в зоне уплотнения в центре появляется углубление [31, 32].

Таким образом, проблема УЭ не потеряла значения и в наши дни. Богатое литературное наследие, посвященное изучению этиотропов и клинических проявлений УЭ, позволяет расценивать наш случай в большей степени как проявление васкулита. Отсутствие в биоптате четких признаков васкулита в подкожной жировой клетчатке может быть обусловлено стадией заболевания, действием этиологических факторов. Данная патология может встретиться в практике врача любой специальности, в том числе ревматолога. Учитывая полиэтиологичность и многообразие клинических и патоморфологических проявлений УЭ, для ответа на вопрос, поставленный в названии статьи, несомненно, необходимы дальнейшие клинические исследования.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Насонов Е.Л., Баранов А.А., Шилкина Н.П. Васкулиты и васкулопатии. Ярославль, 1999:15—173.
- Шапошников О.К. Хроническая узловатая эритема. Л., 1971;3—42.
- Иванов О.Л. Кожные и венерические болезни. 1998;167—98.
- Тареев Е.М., Корнев Б.М., Моисеев В.С. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. Тер арх 1986;58(6):36—9.
- Requena L., Yus E.S. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 2008;26(4):425—38.
- Mert A. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):563—70.
- Requena L., Requena C. Erythema nodosum. *Dermatology Online Journal* 2002;1. <http://www.medscape.com/view-publication/464>.
- Абрикосов А.И. Мигрирующая узловатая эритема. *Русск клин* 1927;7(33):3—18.
- Gans O. *Histologie der hautkrankheiten*. Bd I Berlin 1928;9—34.
- Pollak R. On cutaneous diseases. *Wien klin* 1912;25(32):1223—5.
- Нгусай Р. Panniculitis in a 32-year-old man. *Ann Acad Med Stetin* 2006;52(2):71—4.
- Вермель А.Е. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. *Клин мед* 2004;4:4—9.
- Пришаева Т.П., Белов Б.С. Узловатая эритема. *РМЖ* 2005;8(13):565—8.
- Psychos D.N., Voulgari P.V., Skopouli F.N. Erythema nodosum: the underlying conditions. *Clin Rheumatol* 2000;19(3):212—6.
- Pick W. Peculiarly erythema nodosum. *Arch Dermat Syph* 1904;72(3):361—72.
- Montgomery H., O'Leary P.A., Barker N.W. Diseases of the skin. *JAMA* 1945;128:335—41.
- Irgang S. Nodular vasculitis; report of a case with clinical resemblance to papulonecrotic tuberculid. *Arch Dermat Syph* 1956;74:673—5.
- Kyrle J. *Verlesungen über histologie der menschlichen Haut und ihrer erkrankungen*. Berlin, 1925.
- Miescher G. Zur frage der radiärknötchen bei erythema nodosum. *Arch Dermatol. Syphl* 1951;193:251—6.
- Sanchez Yus E., Sanz Vico M.D., de Diego V. Miescher' radial granuloma: a characteristic marker of erythema nodosum. *Am J Dermatopathol* 1989;11:434—42.
- White J.M. Jr. Erythema nodosum. *Dermatol Clin* 1985;3:119—27.
- White W., Wieselthier J.S., Hichcock M.G. Diagnosis: erythema nodosum or not? *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:47—55.
- Ter Poorten M.C., Thiers B.H. Panniculitis. *Dermatol Clin* 2002;20(3):421—33.
- Tay Y.K. Erythema nodosum in Singapore. *Clin Exp Dermatol* 2000;20(3):421—33.
- Benditt E.P., Barrett T., McDougall J.K. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(20):6386—9.
- Bohn S., Buchner S., Itin P. Erythema nodosum: 112 case. *Epidemiology, clinical aspects and histopathology*. *Schweiz Med Wschr* 1998;127:1168—76.
- Львов Н.Д., Мельниченко А.В., Никитина А.А. и др. Лабораторная диагностика герпесвирусных инфекций человека. *Вопр вирусол* 2000;4:7—13.
- Biberfeld P., Petren A.L., Eklund A. et al. Human herpesvirus 6 (HHV-6, HBLV) in sarcoidosis and lymphoproliferative disorders. *J Virol Meth* 1988;21:49—59.
- Linde A., Dahl H., Wahren B. et al. IgG antibodies to human herpesvirus 6 in children and adults both in primary Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infection. *J Virol Meth* 1988;21:117—23.
- Wang J.H., Doyle M., Manning B.J. et al. Cutting edge: bacterial lipoprotein induces endotoxin-independent tolerance to septic shock. *J Immunol* 2003;1;170(1):14—8.
- Томас Б. Фитцпатрик, Джеффри Р. Бернард. Кожные повреждения, имеющие общемедицинское значение. М., 1999;67—82.
- Schwartz R.A., Nervi S.J. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician* 2007;75(5):695—700.