

Метастатическая болезнь Крона у ребенка: редкое внекишечное проявление

Яблокова Е. А.^{1,2,3}, Хавкин А. И.², Ерохина М. И.², Чибрина Е. В.²

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), (ул. Трубецкая, 8 стр. 2, г. Москва, 119435, Россия)

² ГБУЗ МО «Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», (ул. Б. Серпуховская, 62, Москва, 115093, Россия)

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского), (ул. Щепкина 61/2, г. Москва, 129110, Россия)

Резюме

Внекишечные проявления встречаются у каждого второго ребенка с болезнью Крона, могут затрагивать любую систему органов, определять течение, объем терапии и прогноз основного заболевания. Кожа является наиболее частым «органом-мишенью» из всех внекишечных проявлений, спектр кожных поражений значительно клинически и патогенетически гетерогенен. Метастатическая болезнь Крона (МБК) – чрезвычайно редкое внекишечное проявление болезни, подходы к диагностике и ведению которой не стандартизированы ни у взрослых, ни у детей. Наиболее частым описанием МБК в литературе является поражение кожи, хотя возможны и интерстициальное поражение легких, поражение костей и мышц, ЛОР-органов, нередко деструктивного характера. МБК кожи клинически разнообразна: папулезные, эритематозные элементы с возможным изъязвлением. Первичная диагностика таких элементов, крайне сложна, редко производится

своевременно, обязательно требует морфологического подтверждения – обнаружения эпителиоидной гранулемы и ее элементов за пределами ЖКТ. Протоколов терапевтического ведения МБК не существует, в лечении применяются подходы к терапии БК: показан эффект от применения оральных стероидов, препаратов а-ФНОα. В статье описан случай метастатической болезни Крона у подростка 16 лет необычной локализации – носовой перегородки. Деструктивный характер поражения с образованием перфорации носовой перегородки определил сложный путь дифференциального диагноза с гранулематозом Вегенера. При морфологическом исследовании биоптата слизистой оболочки носа были обнаружены эпителиоидные клетки саркоидоподобной гранулемы. Системное применение глюкокортикостероидов (ГКС) привело к эпителизации дефекта носовой перегородки и снижению активности БК в кишечнике.

Для переписки:

Яблокова Екатерина
Александровна
e-mail:
catcom@list.ru

Ключевые слова: болезнь Крона, внекишечные проявления, воспалительные заболевания кишечника, дети, метастатическая болезнь Крона

EDN: TIEIAR



Metastatic crohn's disease in a child: rare extraintestinal manifestation

E. A. Yablokova^{1,2,3}, A. I. Khavkin², M. I. Erokhina², E. V. Chibrina²

¹ First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), (8 building 2, Trubetskaya str., Moscow, 119435, Russia)

² Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region, (62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russia)

³ M. F. Vladimirsky regional clinical Institute in Moscow (MONIKI), (61/2, Shchepkina st., Moscow, 129110, Russia)

Summary

Corresponding author:

Ekaterina A. Yablokova

e-mail:

catcom@list.ru

Extraintestinal manifestations occur in every second child with Crohn's disease, can affect any organ system, and determine the type of therapy and prognosis of the disease. The skin is the most frequent "target organ" of all extraintestinal manifestations, the spectrum of skin lesions is extremely clinically and pathogenically heterogeneous. Metastatic Crohn's disease (MBC) is a rare extraintestinal manifestation of the disease, approaches to the diagnosis and management of which are not standardized in either adults or children. The most frequent description of MBC in the literature is skin damage, although interstitial lung damage, bone and muscle damage, and ENT organs, could be destructive.

MCD lesions vary in morphology and can arise anywhere on the skin, rarely undergo reverse development, require special approaches to therapy. The primary diagnosis of such elements

is extremely difficult, often delayed, biopsy is required for a definitive diagnosis – the detection of epithelioid granuloma and its elements outside the gastrointestinal tract. Therapeutic approaches to MCD are not standardized now, they are carried out according to the protocols of CD management, and the effect of the use of oral steroids, a-TNF α drugs is shown. A case of metastatic Crohn's disease in a 16-year-old teenager with an unusual localization – the nasal septum is described. The destructive nature of the lesion with the formation of perforation of the nasal septum determined the difficult path of differential diagnosis with Wegener's granulomatosis. Morphological examination of the biopsy of the nasal mucosa revealed epithelioid cells of sarcoid-like granuloma. Systemic glucocorticosteroids use (GCS) led to epithelialization of the nasal septum defect and a decrease in the activity of CD in the intestine mucosa.

Keywords: Crohn's disease (CD), extra-intestinal manifestations (EIM), inflammatory bowel diseases (IBD), children, metastatic Crohn's disease (MCD)

В 1932 году доктора Беррилл Б. Крон, Леон Гинзбург и Гордон Д. Оппенгеймер в статье «Регионарный илеит», опубликованной в Журнале Американской медицинской ассоциации, описали заболевание, характеризующееся подострым или хроническим некротизирующим воспалением терминальной части подвздошной кишки [1]. Вскоре было обнаружено, что это гранулематозное воспалительное заболевание может поражать любую область желудочно-кишечного тракта, заболеванию было дано название болезни Крона (БК) [2–3].

В настоящее время значительное увеличение частоты заболеваемости БК во всем мире наблюдается в различных возрастных группах населения, в том числе у детей: европейские когорты, данные отдельных российских детских когорт показывают прирост заболеваемости БК среди детей в 3–10 раз за последние 10 лет [4–7].

Сложность диагностики БК в детском возрасте определяется нередко субклиническим началом, а также значительным спектром кишечных и внекишечных проявлений (ВКП) заболевания, которые не всегда клинически очевидны. ВКП могут затрагивать любую систему органов, однако наиболее часто поражаемые «органы-мишени» у детей и взрослых – суставы, кожа и слизистые оболочки, глаза и гепатобилиарная система [8].

Частота кожных поражений при БК в детских и взрослых когортах колеблется в пределах 10–44%, с преимущественными

проявлениями в виде узловой эритемы, буллезного эпидермолиза, псориаза, гангренозной пиодермии [8–9].

Исследователями предлагаются различные подходы к систематизации большого количества кожных ВКП на основании патофизиологических связей с основным заболеванием. Любопытно деление кожных ВКП ВЗК итальянскими учеными на 5 основных групп (1- со сходным гистологическим строением – перистомальные\ перианальные реакции; 2 – ассоциированные с активностью основного заболевания (к примеру, нодозная эритема); 3 – реактивные дерматологические проявления (нейтрофильные дерматозы, как гангренозная пиодермия); 4 – вторичные, индуцированные терапией (а-ФНО-индуцированный псориаз и пр.); 5 – проявления пищевой мальабсорбции) [10]. Либо предложено деление кожно-слизистых ВКП на 3 большие группы, когда связь с кишечником более или менее очевидна (табл. 1) [3].

Крайне редким (с 1965 года в литературе зарегистрировано чуть больше 100 случаев), интересным, чаще всего именно кожным ВКП БК является *метастатическая БК (МБК)* [3].

В 1965 году Паркс и соавторы впервые описали неказеозные гранулемы в местах, удаленных от желудочно-кишечного тракта. Однако термин *метастатической болезни Крона* введен был позже – в 1970 году Маунтином при описании двух клинически и гистологически сходных случаев [11].

Группа	Тип поражения
Прямое распространение от кишечника к прилегающей коже (кожа промежности, края стомы)	Трещины Свищи Перианальные поражения Поражение полости рта
Дерматоз, тесно связанный с болезнью Крона	Гангренозная пиодермия Узловая эритема Мультиформная эритема Приобретенный буллезный эпидермолиз Афтозный стоматит Энтеропатический акродерматит Изменения кожи, связанные с нарушением всасывания Псориаз Витилиго Узелковый полиартериит кожи
Поражения кожи в местах, не прилегающих к желудочно-кишечному тракту	Метастатическая болезнь Крона (МБК)

Таблица 1.

Кожно-слизистые внекишечные проявления БК, классификация

Клиническая картина МБК

Клинически МБК крайне разнородна. Наиболее распространенными областями кожного поражения являются нижние конечности, наружные половые органы, туловище и лицо [12]. Реже в описаниях встречаются кожа груди, уха, пупка [3,13–15]. В литературе показана предрасположенность таких поражений к влажной среде: межпальцевые промежутки – интертригинозная область, в кожных складках [16]. Поражения интертригинозных областей нередко имеют изъязвленный вид, на конечностях и лице – чаще эритематозные и иногда болезненные. Также описаны фиолетовые перифолликулярные папулы и лихеноидные папулы [17–18]. Метастатические очаги могут также располагаться в легких (интерстиций), в костях и мышцах, в ЛОР-органах (атрофический/гипертрофический ринит, полипозный синусит, эпиглоттит, ларингит со стойким отеком складок и подскладочного пространства). Воспаление во многих случаях носит деструктивный характер [19–20].

МБК одинаково часто поражает представителей обоих полов, детей и взрослых (хотя клиническая картина у детей и взрослых может отличаться). Не отмечено корреляции с активностью и тяжестью БК, МБК чаще всего встречается при толстокишечной локализации заболевания [3, 21].

Патогенез МБК

Предложены 2 основные теории развития МБК [13, 22]. Первая теория предполагает развитие гранулематозных реакций на неизвестные антигены в виде периваскулярно локализованных моноцитов и эпителиоидных гистиоцитов, антигены гематогенно переносятся из ЖКТ и в конечном итоге депонируются в коже. Вторая теория подразумевает течение гранулематозного васкулита, при которой sensibilizированные Т-лимфоциты (реакция гиперчувствительности IV типа) реагируют на циркулирующие в крови антигены, высвобождая различные лимфокины и активированные моноциты, что и приводит к гранулематозному повреждению стенки сосуда и воспалению. Являются ли сосудистые изменения пусковым механизмом МБК или результатом вторичных изменений, еще предстоит определить [3, 23].

Существует и параллельная гипотеза возникновения МБК, как мультифакториального результата иммунных механизмов, генетической предрасположенности на идентификацию бактериальных антигенов, однако присутствия бактериальной РНК в кожных поражениях не было зафиксировано [3,24].

Гистология

Морфологические кожные проявления МБК сходны с первичным поражением кишечника при БК [3]: воспалительный инфильтрат, содержащий неказеозные эпителиоидные гранулемы саркоидного типа, клетки Лангханса, эпителиоидные гистиоциты, плазмоциты, окруженные лимфомоноцитами с расположением в дерме, а иногда и распространяющихся в подкожную клетчатку [3,23]. Некоторые гранулемы расположены периваскулярно, при этом стенка сосуда интактна [3,25], в то время как остальные периваскулярно расположенные гранулемы сопровождают васкулит мелких и средних сосудов. Реже в литературе описывается дегенерация коллагена, известная как некробиоз, инфильтрат, богатый эозинофилами, с вышележащими изъязвлениями в эпидермисе, отеком дермы, лихеноидным и гранулематозным дерматитом [3, 25, 26].

Диагностика и дифференциальный диагноз

Метастатическая болезнь Крона может успешно имитировать значительный список различных заболеваний (табл. 2), что делает ее крайне сложной для диагностики [3, 25,27]. Подробный анамнез и физикальный осмотр помогут специалисту сузить границы диагностического поиска. Однако биопсия кожного поражения является необходимой позицией для подтверждения диагноза МБК. Чаще всего перечень дополнительных обследований для дифференциальной диагностики включает туберкулинодиагностику, окрашивание тканей на кислотоустойчивые бактерии, PAS-окрашивание на полисахариды (периодическое окрашивание кислотой Шиффа), посев тканей [3, 22, 25, 27].

Лечение

Метастатическая болезнь Крона может вызывать значительные терапевтические сложности, стандартных протоколов лечения МБК не

Гранулематозные заболевания	Негранулематозные заболевания
Кожный саркоидоз	Гнойный гидраденит
Туберкулез	Гангренозная пиодермия
Сифилис	Импетиго
Микобактериальная инфекция	Узловатая эритема
Актиномикоз	Артифициальный дерматит (введение инородных веществ)
Глубокие грибковые инфекции	Шистосомоз
Венерическая лимфогранулема	Хроническая лимфедема (хронический лимфостаз)
Паховая гранулема	Рожистое воспаление
	Хронический целлюлит
	Реакция на инородное тело

Таблица 2.

Дифференциальный
диагноз метастатиче-
ской болезни Крона [3]

существует. Сообщалось, что такие кожные проявления могут спонтанно рассасываться, однако в большинстве случаев они являются стойкими [3,10].

Местная терапия растворами красителей (растворы перманганата калия) и антисептиков (хлор-содержащих, цинк-содержащих, раствор Бурроу), увлажняющими средствами, противогрибковыми средствами (клотримазол), PUVA -терапия оказались неэффективными. Положительный ответ отмечен от применения топических стероидов (крема с валератом и дипропионатом бетаметазона, пропионатом клобетазола) и оральных стероидов (преднизолон, 20–40 мг/сут.) [3,10,28]. При стойких поражениях МБК, первоначально леченных преднизолоном, хороший эффект получен от применения дополнительно 3% мази сульфасалазина или приема сульфасалазина, 2–4 г/сут. внутрь. Обсуждается положительный эффект сульфасалазина в ускорении заживления кожных поражений при МБК [3,28]. Применение месалазина также было ожидаемо эффективно с этих же позиций [3,29]. Антибактериальная терапия метронидазолом (0,8–1,2 г/сут.) показала противоречивые результаты [3,28], а применение цефалексина и ципрофлоксацина оказалось неэффективным [22]. Показан заживляющий эффект от местного применения такролимуса, 0,1% [30].

При МБК кожи промежности показана хирургическая обработка поражений, а также гипербарическая оксигенация с сопутствующей терапией метронидазолом [44, 45]. Хирургическое лечение БК (резекция пораженных участков кишки) не улучшает состояние МБК и не предотвращает ее развитие [3,31,32].

Эффективным в терапии МБК оказалось применение различных групп иммуносупрессоров: азатиоприн и 6-меркаптопурин, циклоспорин, микофенолат мофетил [3,33–34].

При тяжелых, рефрактерных к терапии формах, показан эффект от применения препаратов ГИБТ α -ФНО α : инфликсимаба, адалимумаба и цертолизумаба [3,10,35–38]. В случае инфликсимаба нередко использовалось сочетание с метотрексатом, при развитии подкожных абсцессов антибактериальная терапия метронидазолом и ципрофлоксацином в дополнении к α -ФНО α -терапии [3,38–40]. Рецидив может возникнуть при любом из вышеперечисленных методов лечения. Заживление кожных поражений при МБК может происходить с образованием гипертрофических рубцов, которые хорошо поддаются обработке СО₂-лазером [3].

Мы наблюдали единственный случай МБК с поражением носа и перфорацией носовой перегородки у пациентки 16 лет.

Девочка 16 лет поступила в клинику впервые с жалобами на учащенный до 3–4 р/сут стул с прожилками крови, выделения из носа слизисто-гнойного характера.

В раннем анамнезе – без особенностей. Из анамнеза заболевания: больна предположительно с возраста 10 лет с появления примесей крови в оформленном, затем разжиженном и учащенном максимально до 6 р/сут стуле, терапия кишечными антисептиками с кратковременным положительным эффектом. В течение 3 мес. в общем анализе крови признаки воспаления (лейкоцитоз до $14 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 35 мм/ч). В течение года обследования\лечения не проводилось. При госпитализации

год спустя от первых симптомов болезни проведена ректороманоскопия для исключения полипа толстой кишки, установлен диагноз язвенного колита, проктосигмоидита. Ребенок получал препараты месалазина, метронидазола короткими курсами с быстрой отменой, с нечетким положительным эффектом. Ежегодные госпитализации в стационар по месту жительства без назначения патогенетической терапии, в 12 лет – эпизод артралгий в коленных суставах. С 15 лет появились кровянисто-гнойные выделения из носа, рецидивирующие афтозные стоматиты. Осмотрена отоларингологом по месту жительства, диагностирована перфорация носовой перегородки, заподозрен гранулематоз Вегенера (ГВ), ребенок направлен в детское ревматологическое отделение стационара, где по результатам обследования данных за ГВ не получено.

При лабораторном обследовании обращало внимание:

Незначительная лабораторная активность в виде повышения СОЭ до 32 мм/ч в общеклиническом анализе крови, диспротеинемии (альбумин 43,1%↓, альфа1 4,2%, альфа2 9,0%, бета 9,7%↓, гамма 34,0%↑).

При инструментальном исследовании:

Илеоколоноскопия: множественные эрозии слизистой оболочки подвздошной кишки, афтозное поражение купола слепой кишки. Гаустры и физиологические сфинктеры отсутствуют на всем протяжении, за исключением прямой кишки. Просвет кишки в виде трубы на всем протяжении, отличить отделы толстой кишки не представляется возможным, отсутствует характерный треугольный просвет поперечно-ободочного отдела. Заключение: болезнь Крона, илеоколит, осложненное течение – протяженный фиброз стенок толстой кишки.

Морфологическое исследование биоптатов подвздошной и толстой кишки: слизистая оболочка толстой кишки с гипертрофированным поверхностным и криптальным эпителием. Форма крипт резко изменена, в поверхностном эпителии снижено число лимфоцитов, местами выявляется большое число эозинофилов. Выявляются единичные крипт-абсцессы, а также участки, лишенные крипт.

Собственная пластинка диффузно инфильтрирована плазмócитами, лимфоцитами, эозинофилами. Выявляются крупные лимфоидные фолликулы и край гранулемы. Сосудистые стенки с изменениями, соответствующими реакции на воспаление. *Заключение: гистологическая картина соответствует болезни Крона, высокой активности.*

Консультация ЛОР-специалиста: перфорация носовой перегородки в хрящевом отделе, диаметром 0,8 см, с гнойно-омозоленными краями. Слизистая субатрофична.

Биопсия слизистой оболочки носа: участки слизистой полости носа с изъязвлением, участком некроза, инфильтрированным нейтрофилами, в подлежащей ткани участки грануляций, с клетками, напоминающими эпителиоидные. В стенках мелких сосудов и вокруг них воспалительный инфильтрат из лимфоидных элементов, нейтрофилов. *Заключение: картина воспаления с некрозами и васкулитами (вероятно вторичными) без характерных типичных проявлений гранулематоза Вегенера.*

Проводился дифференциальный диагноз между лимфопролиферативным процессом, туберкулезом, синдромом Вегенера, болезнью Крона.

Девочка консультирована онкогематологом (данных за лимфопролиферативное заболевание нет), фтизиатром (вираж туберкулиновых проб, рекомендован курс химиопрофилактики, МБТ при окрашивании на кислотоустойчивые бактерии биоптата слизистой оболочки носа не получено).

Таким образом, у ребенка с длительным анамнезом течения воспалительного заболевания кишечника, не получавшего патогенетической терапии, поступавшего в стационар с перфорацией носовой перегородки для исключения течения ГВ, по результатам госпитализации диагностирована: Болезнь Крона, илеоколит, среднетяжелого течения, умеренной активности. Метастатическая болезнь Крона с поражением носовой перегородки – перфорация носовой перегородки.

В терапии: курс ГКС (преднизолона) орально в дозе 40 мг/сут (1 мг/кг/сут) по схеме на 3 мес., назально топические ГКС (мометазон) длительно. Повторная госпитализация через 3 мес в отделение гастроэнтерологии: при

контрольной колоноскопии – болезнь Крона, низкой активности (афт/эрозий не обнаружено), осмотр отоларинголога – перфорация перегородки в хрящевом отделе с ровными, покрытой слизистой оболочкой краями, диаметром 0,5 см.

Заключение

Метастатическая болезнь Крона является крайне редким внекишечным проявлением болезни. Наиболее частым описанием МБК в литературе является поражение кожи, хотя возможны и интерстициальное поражение легких, поражение костей и мышц, ЛОР-органов, нередко деструктивного характера. Поражения кожи при МБК отличает крайне высокая внешняя гетерогенность: папулезные, эритематозные элементы, с возможными изъязвлениями, что делает крайне сложным первичную диагностику МБК, обязательно включающую морфологическое исследование биоптатов пораженных областей. Обнаружение, прежде всего эпителиоидной гранулемы за пределами ЖКТ, помогает поставить верный диагноз. Однако, вполне вероятно, что часть локализаций МБК (потенциально возможно любое поражение за пределами гастроинтестинальной трубки) так и остается нераспознанными.

В большинстве случаев традиционное местное антисептическое, противовоспалительное лечение кожных проявлений МБК оказывается неэффективным. Терапия БК согласно существующим протоколам: оральными ГКС, а при недостаточной эффективности иммуносупрессорами различных

групп, а далее ГИБТ препаратами а-ФНОα оказывается успешной при таких формах. Дополнительно при кожных формах МБК может быть использовано местное применение топических ГКС, такролимус. Однако специализированных протоколов лечения для МБК не существует, а малочисленность наблюдений не позволяет провести рандомизированные исследования в этой области.

В наблюдаемом нами случае МБК отмечалось крайне сложное для первичной дифдиагностики поражение ЛОР-органов – деструкция носовой перегородки. Ребенок страдал БК, илеоколитом, длительно патогенетической терапии не получал. По поводу хронического течения ринита, сопровождавшегося продолжительным кровянисто-гнойным отделяемым, консультирован отоларингологом по месту жительства. При осмотре диагностирована перфорация носовой перегородки. Дифференцировать вариант МБК от гранулематоза Вегенера позволило морфологическое исследование биоптата слизистой оболочки носа, при котором были обнаружены эпителиоидные клетки саркоидоподобной гранулемы. Назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС) в течение 3 мес. привело к эпителизации дефекта носовой перегородки и снижению активности БК в кишечнике. Более редицивов МБК у ребенка в детстве не отмечалось.

Таким образом, МБК нередко имитирует ряд серьезных патологических состояний, первичная и дифференциальная диагностика вызывает значительные сложности и требует усилий мультидисциплинарной команды специалистов.

Яблокова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н. Ф. Филатова; ведущий научный сотрудник отдела педиатрии; доцент кафедры педиатрии

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, руководитель Московского областного центра детской гастроэнтерологии и гепатологии, главный научный сотрудник отдела педиатрии
Ерохина Мария Ильинична, заведующая отделением гастроэнтерологии; научный сотрудник отдела наследственных и метаболических болезней

Чибрина Елена Владимировна, к.м.н., врач отделения гастроэнтерологии; ведущий научный сотрудник отдела педиатрии

Ekaterina A. Yablokova, MD, PhD, MSc (Medicine), Leading Researcher of the Department of Pediatrics; associate professor of the Department of Children's Diseases, Filatov Clinical Institute for Children's Health; associate professor of the Department of Pediatrics; ORCID: 0000-0003-3364-610X

Anatoly I. Khavkin, MD, PhD, DSc (Medicine), Professor, Head of the Moscow Regional Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Abdominal Surgery; ORCID: 0000-0001-7308-7280

Maria I. Erokhina, MD., Head of the Department of Gastroenterology; ORCID: 0000-0003-3441-4626

Elena V. Chibrina, MD., MD, PhD, MSc (Medicine), gastroenterologist; Leading Researcher, Department of Pediatrics; ORCID: 0000-0003-3332-5090

Литература (References)

1. Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G. D. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. Mt Sinai J Med. 2000 May;67(3):263–8. PMID: 10828911.
2. Shkurko T. V., Kagramanova A. V., Knyazev O. V. Crohn's disease. To the 90th anniversary of the description. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine*. 2022;30(s1): 1162–1166. (in Russ.) doi: 10.32687/0869–866X-2022–30-s1–1162–1166.
Шкурко Т. В., Каграманова А. В., Князев О. В. Болезнь Крона. К 90-летию описания. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2022;30 (спецвы-пуск):1162–1166. doi: 10.32687/0869–866X-2022–30-s1–1162–1166.
3. Aberumand B., Howard J., Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. *Biomed Res Int*. 2017;2017:8192150. doi: 10.1155/2017/8192150.
4. Kornienko E. A. Inflammatory bowel diseases in children. Moscow. Prima Print Publ. 2019. 228 p. (in Russ.) ISBN 978–5–60442241–1–3.
Корниенко, Е. А. Воспалительные заболевания кишечника у детей / Е. А. Корниенко. М.: Прима Принт. – 2019. – 228 с.: ил. – ISBN 978–5–60442241–1–3.
5. Benchimol E.I., Fortinsky K. J., Gozdyra P., Van den Heuvel M., Van Limbergen J., Griffiths A. M. Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jan;17(1):423–39. doi: 10.1002/ibd.21349.
6. van Rheenen P.F., Aloï M., Assa A. et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohn's Colitis*. 2020 Oct 7; jjaa161. doi: 10.1093/ecco-jcc/ jjaa161.
7. Bernstein C.N., Fried M., Krabshuis J. H. et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jan;16(1):112–24. doi: 10.1002/ibd.21048.
8. Vavricka S.R., Schoepfer A., Scharl M., Lakatos P. L., Navarini A., Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92. doi: 10.1097/ MIB.0000000000000392.
9. Yablokova E. A., Dzhabarova A. K., Lokhmatov M. M. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel diseases in children, a modern view of the problem. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;1(1):165–177. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-209–1–165–177. EDN: UVYMBX
Яблокова Е. А., Джабарова А. К., Лохматов М. М., Горелов А. В., Крутихина С. Б., Ерохина М. И., Чибрина Е. В., Римская А. М., Хавкин А. И. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;209(1): 165–177. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-209–1–165–177.
10. Antonelli E., Bassotti G., Tramontana M. et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med*. 2021 Jan 19;10(2):364. doi: 10.3390/jcm10020364.
11. Mountain J. C. Cutaneous ulceration in Crohn's disease. *Gut*. 1970 Jan;11(1):18–26. doi: 10.1136/ gut.11.1.18.
12. Chen W., Blume-Peytavi U., Goerdts S., Orfanos C. E. Metastatic Crohn's disease of the face. *J Am Acad Dermatol*. 1996 Dec;35(6):986–8. doi: 10.1016/ s0190–9622(96)90126–7.
13. Ladefoged K., Balslev E., Jemec G. B. Crohn's disease presenting as a breast abscess: a case report. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001 Jul;15(4):343–5. PMID: 11730049.
14. Chuah J.H., Kim D.S., Allen C., Hollis L. Metastatic Crohn's disease of the ear. *Int J Otolaryngol*. 2009;2009:871567. doi: 10.1155/2009/871567.
15. Phillips R.K., Glazer G. Metastatic Crohn's disease of the umbilicus. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Oct 3;283(6296):887. doi: 10.1136/bmj.283.6296.887.
16. Guest G.D., Fink R. L. Metastatic Crohn's disease: case report of an unusual variant and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2000 Dec;43(12):1764–6. doi: 10.1007/BF02236866.
17. Gontijo J.R., Leidenz F. A., Sousa M. S. Case for diagnosis. Metastatic Crohn's disease. *An Bras Dermatol*. 2016 Jul-Aug;91(4):531–3. doi: 10.1590/ abd1806–4841.20165731.
18. Campos S., Coutinho I., Cardoso J. C., Portela F. Metastatic Crohn's disease despite infliximab therapy. *An Bras Dermatol*. 2017;92(5 Suppl 1):104–106. doi: 10.1590/abd1806–4841.20175713.
19. Panackel C., John J., Krishnadas D., Vinayakumar K. R. Metastatic Crohn's disease of external genitalia. *Indian J Dermatol*. 2008;53(3):146–8. doi: 10.4103/0019–5154.43207.
20. Adler G. Crohn's disease and ulcerative colitis. Transl. Germany. A. A. Sheptulina. Moscow. GEOTAR-MED Publ., 2001. (in Russ.)

21. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. Пер. с нем. А. А. Шептулина. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001.
22. Siroy A., Wasman J. Metastatic Crohn disease: a rare cutaneous entity. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Mar;136(3):329–32. doi: 10.5858/arpa.2010-0666-RS.
23. Miller A.M., Elliott P.R., Fink R., Connell W. Rapid response of severe refractory metastatic Crohn's disease to infliximab. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Aug;16(8):940–2. doi: 10.1046/j.1440-1746.2001.02439.x.
24. Shum D.T., Guenther L. Metastatic Crohn's disease. Case report and review of the literature. *Arch Dermatol.* 1990 May;126(5):645–8. doi: 10.1001/archderm.126.5.645.
25. Crowson A.N., Nuovo G.J., Mihm M.C. Jr, Magro C. Cutaneous manifestations of Crohn's disease, its spectrum, and its pathogenesis: intracellular consensus bacterial 16S rRNA is associated with the gastrointestinal but not the cutaneous manifestations of Crohn's disease. *Hum Pathol.* 2003 Nov;34(11):1185–92. doi: 10.1016/s0046-8177(03)00428-3.
26. Buckley C., Bayoumi A.H., Sarkany I. Metastatic Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol.* 1990 Mar;15(2):131–3. doi: 10.1111/j.1365-2230.1990.tb02049.x.
27. Perret C.M., Bahmer F.A. Extensive necrobiosis in metastatic Crohn's disease. *Dermatologica.* 1987;175(4):208–12. doi: 10.1159/000248828.
28. Marfatia Y., Sarna J., Sharma A. Bilateral nonhealing ulcers in groin: an interesting case of metastatic Crohn's disease. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS.* 2008;29(2):98–100. doi: 10.4103/0253-7184.48735.
29. Hackzell-Bradley M., Hedblad M.A., Stephansson E.A. Metastatic Crohn's disease. Report of 3 cases with special reference to histopathologic findings. *Arch Dermatol.* 1996 Aug;132(8):928–32. doi: 10.1001/archderm.132.8.928.
30. Gilson M.R., Elston L.C., Pruitt C.A. Metastatic Crohn's disease: remission induced by mesalamine and prednisone. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Sep;41(3 Pt 1):476–9. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70125-8.
31. Rice S.A., Woo P.N., El-Omar E., Keenan R.A., Ormerod A.D. Topical tacrolimus 0.1% ointment for treatment of cutaneous Crohn's Disease. *BMC Res Notes.* 2013 Jan 18;6:19. doi: 10.1186/1756-0500-6-19.
32. Williams N., Scott N.A., Watson J.S., Irving M.H. Surgical management of perineal and metastatic cutaneous Crohn's disease. *Br J Surg.* 1993 Dec;80(12):1596–8. doi: 10.1002/bjs.1800801235.
33. Moyes L.H., Glen P., Pickford I.R. Perineal metastatic Crohn's disease: a case report and review of the literature. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007 Jan;89(1):W1–3. doi: 10.1308/147870807X160399.
34. Bardazzi F., Neri I., Tosti A., Guidetti M.S. Cutaneous Crohn's disease responsive to cyclosporin A. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 1995;5(1):87.
35. Nousari H.C., Sragovich A., Kimyai-Asadi A., Orlinsky D., Anhalt G.J. Mycophenolate mofetil in autoimmune and inflammatory skin disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Feb;40(2 Pt 1):265–8. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70203-3.
36. Kiuru M., Camp B., Adhami K., Jacob V., Magro C., Wildman H. Treatment of metastatic cutaneous Crohn disease with certolizumab. *Dermatol Online J.* 2015 Nov 18;21(11):13030/qt17z6j2hv. PMID: 26632928.
37. Cury D.B., Moss A.C., Elias G., Nakao A. Adalimumab for cutaneous metastatic Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 May;16(5):723–4. doi: 10.1002/ibd.21082.
38. Miller F.A., Jones C.R., Clarke L.E., Lin Z., Adams D.R., Koltun W.A. Successful use of adalimumab in treating cutaneous metastatic Crohn's disease: report of a case. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Nov;15(11):1611–2. doi: 10.1002/ibd.20853.
39. Escher J.C., Stoof T.J., van Deventer S.J., van Furth A.M. Successful treatment of metastatic Crohn disease with infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002 Apr;34(4):420–3. doi: 10.1097/00005176-200204000-00021.
40. Konrad A., Seibold F. Response of cutaneous Crohn's disease to infliximab and methotrexate. *Dig Liver Dis.* 2003 May;35(5):351–6. doi: 10.1016/s1590-8658(03)00080-x.
41. Yoong C., Schofield C., Rodins K., Faulkner C. Cutaneous Crohn's disease treated with infliximab and 4 years of follow up. *Australas J Dermatol.* 2014 Aug;55(3):e40–3. doi: 10.1111/ajd.12069.