

*Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, А.В. Старикова, Н.А. Гвоздюк, Н.В. Любимова*

## УВЕИТЫ ПРИ БОЛЕЗНИ БЕХЧЕТА У ДЕТЕЙ. АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И ОПИСАНИЕ СЛУЧАЕВ

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, 105062, Москва, РФ

Изучены особенности течения и результаты лечения увеита при болезни Бехчета у 4 детей. Проанализированы данные литературы по этому заболеванию. Установлена редкая манифестация болезни Бехчета в детском возрасте и отличия клинических проявлений наблюдаемой симптоматики у взрослых пациентов, что затрудняет своевременную диагностику. Обнаружено более тяжелое, чем у взрослых, течение увеита при манифестации болезни Бехчета в детском возрасте, приводящее при отсутствии адекватной терапии к быстрому развитию разнообразных осложнений. Обоснована необходимость раннего и активного противовоспалительного лечения увеита при болезни Бехчета, установлена эффективность ингибиторов фактора некроза опухоли альфа при рефрактерных увеитах. Показано, что ранняя диагностика и эффективная терапия позволяют избежать тяжелых осложнений и сохранить хорошие зрительные функции у большинства детей.

**Ключевые слова:** *болезнь Бехчета; дети; увеит; генно-инженерные биологические препараты*

*L.A. Katargina, E.V. Denisova, A.V. Starikova, N.A. Gvozdyuk, N.V. Lyubimova*

## UVEITIS IN BEHCET'S DISEASE IN CHILDREN. ANALYSIS OF LITERATURE AND DESCRIPTION OF CASES

Federal state budgetary institution «Moscow Helmholtz Institute of Ophthalmology», Ministry of Health of the Russian Federation, 105062, Moscow, Russian Federation

The study of peculiarities of the course and results of the treatment of uveitis in Behcet's disease in 4 children and the analysis of literature were conducted. Rare manifestation of Behcet's disease in childhood and differences of clinical implications in children and adults were observed, causing difficulties in making timely diagnosis. More severe course of uveitis in Behcet's disease was observed in children than in adults, resulting in the rapid development of wide range of complications in the absence of adequate therapy. The necessity of early and active anti-inflammatory treatment of uveitis in Behcet's disease was proved; the efficacy of TNF- $\alpha$  inhibitors in refractory uveitis was established. It was demonstrated that early diagnosis and effective treatment can prevent serious complications and preserve good vision in majority of children.

**Key words:** *Behcet's disease; uveitis; children; genetic engineering; biological agents*

Общепризнано наличие существенных отличий этиологической структуры, течения и исходов эндогенных увеитов у детей и у взрослых. Для увеитов детского возраста характерно преимущественно бессимптомное начало, что нередко является причиной поздней диагностики, более тяжелое и хроническое течение, быстрое развитие разнообразных осложнений, приводящих к значительному, часто необратимому снижению зрительных функций. Кроме того, ряд нозологических форм увеитов, характерных для взрослых, в детском возрасте встречается редко, что также затрудняет их выявление и лечение [1—6].

Болезнь Бехчета — мультисистемное заболевание неясной этиологии, ведущим проявлением которого является рецидивирующий аутоиммунный васкулит. Несмотря на возможность поражения практическими всеми органами, наиболее характерными симптомами заболевания являются рецидивирующие афты слизистой оболочки полости рта (90—100% случаев), язвы наружных половых органов (60—80% случаев), увеит (60—90% случаев) и поражение кожи в виде узловой эритемы, псевдофолликулита или папулопустулеза (40—90% случаев). Реже отмечаются артриты

(47—69% случаев), язвы желудочно-кишечного тракта (3—30% случаев), поражение нервной системы (8—30% случаев) [1, 2, 6—8].

В патогенезе болезни Бехчета важное значение придается нарушениям Т-клеточного звена иммунитета, коагуляционной и фибринолитической систем, эндотелиальной дисфункции, а одним из триггерных факторов может быть микробная инфекция (выделяемые бактериями протеины теплового шока). Генетическая предрасположенность к болезни Бехчета доказывается частым выявлением у пациентов антигена HLA-B51 [1, 2, 6—8].

Заболевание наблюдается практически повсеместно, однако чаще встречается на Ближнем Востоке, в районах бассейна Средиземного моря и в Японии. Распространенность болезни Бехчета в зависимости от региона варьирует от 80 до 370 случаев на 100 000 населения. Пик заболеваемости приходится на второе-третье десятилетия жизни. Дебют болезни Бехчета в детском возрасте наблюдается редко, а единого мнения о наличии особенностей заболевания у детей нет [6, 9—16].

**Целью** нашей работы явилось изучение течения и результатов лечения увеита при болезни Бехчета у де-

тей на основании собственных наблюдений и анализа данных литературы.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 4 ребенка (2 мальчика и 2 девочки) с увеитом, ассоциированным с болезнью Бехчета. Диагноз болезни Бехчета был поставлен на основании комплекса симптомов, характерных для данного заболевания и подтвержден ревматологами [17]. Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование, включая флюоресцентную ангиографию (ФАГ) и оптическую когерентную томографию (ОКТ). Длительность заболевания увеитом до обращения в Московский НИИ глазных болезней варьировала и была у 3 детей от 1 до 3 мес, у 1 — 8 лет. Длительность динамического наблюдения составила от 1,5 до 6 лет.

**Результаты и обсуждение.** Анализ показал, что у всех детей увеит манифестировал в школьном возрасте (от 8 до 14 лет, в среднем 11,3 года). Следует отметить, первым симптомом болезни Бехчета, возникшим в возрасте от 3 до 11 лет (в среднем 7,4 года) был рецидивирующий афтозный стоматит. Увеит манифестировал позже стоматита через 1 мес — 8 лет. Другими симптомами заболевания, развившимися как до, так и после дебюта увеита были: рецидивирующие язвы наружных половых органов — у 2 детей, пустулезные высыпания на коже — у 2, артрит или артропатия — у 2. В 2 случаях выявлен специфичный для болезни Бехчета положительный тест патергии (образование пустулы через 24—48 ч после внутрикожного укола стерильной иглой).

Необходимо подчеркнуть, что болезнь Бехчета у всех детей была заподозрена только после дебюта увеита, а наличие таких экстраокулярных симптомов как папулопустулез и язвы наружных половых органов выявлено только при сборе анамнеза. При этом интервал между появлением первых симптомов заболевания и постановкой диагноза составил от 3 мес до 9 лет (в среднем 5,3 года).

У всех пациентов наблюдался тяжелый панувеит: у 3 — двусторонний, у 1 — односторонний. В период активности воспалительного процесса выявлялась клеточная взвесь в передней камере и стекловидном теле. Гипопион, характерный для увеита при болезни Бехчета, отмечен только у 1 ребенка. Типичными симптомами были ретиноваскулит, проявлявшийся расширением и извитостью ретинальных сосудов, папиллит и макулярный отек, имевший диффузный или кистовидный характер (см. рисунок). У 2 детей обнаружены мелкие периферические ретинальные очаги, которые полностью резорбировались на фоне лечения.

При ФАГ наблюдалась экстравазация флюоресцина из сосудов сетчатки, подтверждающая наличие генерализованного ретиноваскулита, гиперфлюоресценция диска зрительного нерва (ДЗН), макулярный отек. Проминенция ДЗН, утолщение слоя нервных волокон парапапиллярно и макулярный отек выявлены также при ОКТ (см. рисунок).

Следствием тяжелого воспалительного процесса явилось раннее развитие осложнений и их комбинированный характер. В период активного увеита у 1 ребенка наблюдались рецидивирующие ретинальные и витреальные кровоизлияния, у 2 возникли новообразованные сосуды на ДЗН. Наиболее частыми структурными изменениями со стороны переднего отрезка глаза были формирование задней субкапсулярной катаракты, вы-

явленной у всех пациентов, реже — задних (в 3 глазах) и периферических передних (в 1 глазу) синехий. Осложнениями со стороны заднего сегмента были формирование мембран в стекловидном теле (в 2 глазах), эпипапиллярных мембран (в 2 глазах), частичная атрофия ДЗН (в 2 глазах). Следует отметить атипичное течение воспалительного процесса у ребенка с односторонним увеитом, у которого через 3 мес после манифестации заболевания глаза возникла экссудативно-тракционная отслойка сетчатки (по поводу которой ребенок был направлен в Московский НИИ глазных болезней).

При HLA-типировании: положительный HLA-B5 антиген выявлен у 1 ребенка, HLA-A10 (26) — у 2 из 3 обследованных.

Для купирования воспалительного процесса во всех случаях потребовалось назначение системной иммуносупрессивной терапии. При этом ответ на различные препараты варьировал. У 2 пациентов, несмотря на местное лечение кортикостероидами и системное циклоспорином, увеит практически непрерывно рецидивировал. У 1 ребенка возникли осложнения кортикостероидной терапии (синдром Кушинга и гирсутизм). В связи с недостаточной эффективностью «стандартной» терапии обоим пациентам ревматологами был назначен Адалimumаб (Хумира), на фоне которого через 4—6 мес наступила ремиссия заболевания. Отмечен регресс новообразованных сосудов ДЗН и кистовидного макулярного отека, отменен циклоспорин и местная терапия. В ходе динамического наблюдения в течение 37 и 45 мес рецидивов заболевания выявлено не было. Однако через 3 мес после прекращения одним ребенком приема препарата выявлено обострение увеита.

У ребенка с односторонним увеитом до постановки диагноза болезни Бехчета проводилась только местная стероидная терапия, на фоне которой воспалительный процесс персистировал. После установления диагноза начато лечение системными кортикостероидами и циклоспорином. Однако через 7 мес терапии выявлено повышение уровня креатинина в сыворотке крови, в связи с чем циклоспорин был отменен. Ревматологами начато лечение Инфликсимабом (Ремикейд). Во время третьего введения препарата наблюдалась тяжелая инфузионная реакция, поэтому Инфликсимаб был заменен на Адалimumаб. На фоне этой терапии достигнута ремиссия увеита, однако рецидивировал афтозный стоматит, поэтому Адалimumаб заменен на Азатиоприн. Наблюдение за пациентом продолжается. У 1 ребенка ремиссия заболевания наступила в результате комбинированной системной терапии кортикостероидами, циклоспорином и азатиоприном.

Следует отметить, что после достижения ремиссии не наблюдалось развития новых осложнений увеита, а повышение остроты зрения в результате терапии отмечено в 3 (42,9%) глазах. При этом острота зрения варьировала и была менее 0,05 в 1, 0,05—0,3 — в 2, 0,4 и выше — в 4 глазах. Причинами низкого зрения были отслойка сетчатки в 1 случае, частичная катаракта — в 1, частичная атрофия ДЗН — в 2 случаях.

Согласно критериям международной группы по изучению болезни Бехчета, диагноз заболевания ставится на основании наличия у пациента рецидивирующего афтозного стоматита и одного из симптомов, включающих язвы гениталий, увеит, типичные изменения кожи или положительный тест патергии [17].



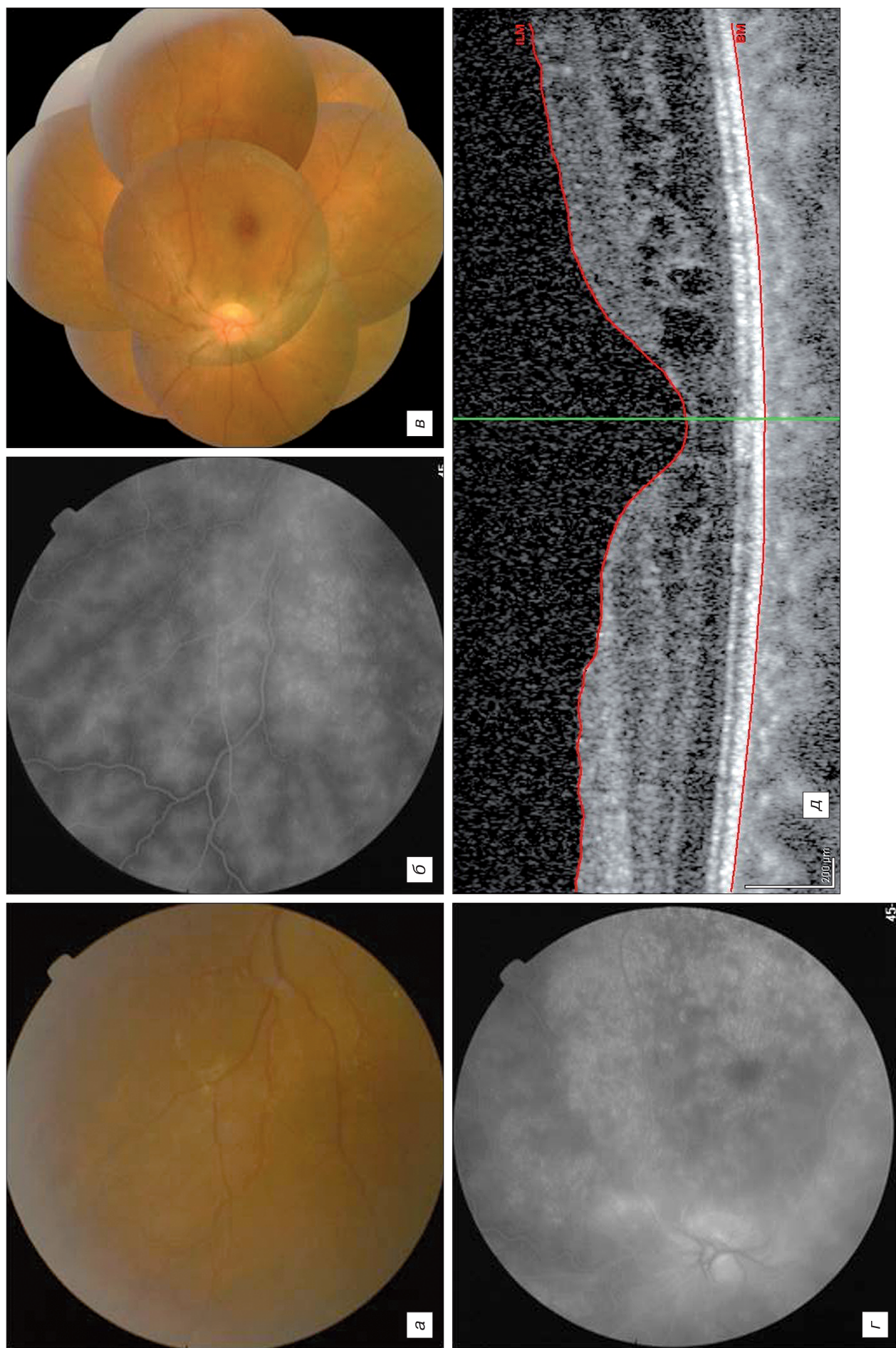


Рис. 1. Пациентка К., 11 лет. Диагноз: болезнь Бехчета.

а — глазное дно правого глаза, на периферии: извитость и расширение сосудов сетчатки, свидетельствующие о наличии васкулита; б — ФАГ: протекание красителя из сосудов и отек сетчатки; в — глазное дно левого глаза, в центре: ступенчатость границ ДЗН (папиллит), ретинальное кровоизлияние парапапиллярно сверху, кистовидный макулярный отек; г — ФАГ: гиперфлуоресценция ДЗН (папиллит), кистовидный макулярный отек, протекание красителя из сосудов, отек сегчатки, д — сканограмма ОКТ: кистовидный макулярный отек.

Дебют болезни Бехчета у детей наблюдается редко — их удельный вес среди заболевших составляет от 3 до 8% [6, 9, 18]. Наиболее ранний случай манифестации заболевания зарегистрирован у ребенка в возрасте 1,5 лет, однако в большинстве случаев первые симптомы болезни Бехчета наблюдаются в школьном возрасте. Диагностика болезни Бехчета у детей представляет значительные трудности не только в связи с редкостью патологии, но и с наличием временного интервала между развитием характерных симптомов, отсутствием полного симптомокомплекса у ряда пациентов, отличием клинических проявлений болезни у детей и взрослых.

Единого мнения об особенностях течения болезни Бехчета при ее дебюте в детском возрасте нет. Большинство исследователей отмечают общность клинических проявлений заболевания у детей и взрослых, но разную частоту их развития. Имеются данные о более редком поражении наружных половых органов и возникновении венозных тромбозов у детей, и в то же время более частых симптомах со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и артралгий [14, 19, 20]. При дебюте заболевания в детском возрасте обнаружена большая, чем у взрослых, частота семейных случаев (15—45%) [12, 14, 19, 21]. Мнения о тяжести болезни Бехчета у детей также неоднозначны: имеются сведения как о более легком [20], так и о более тяжелом [19] ее течении при манифестации в детском возрасте. Следует отметить, что у наблюдаемых нами пациентов выявлен практически весь спектр клинических проявлений заболевания, однако малое количество случаев не позволяет судить об их частоте и тяжести в детском возрасте.

Болезнь Бехчета, как правило (90%), дебютирует с рецидивирующим афт слизистой полости рта. И хотя данный симптом не является строго патогномичным для болезни Бехчета, дети с рецидивирующим стоматитом должны находиться под пристальным вниманием педиатра и периодически осматриваться офтальмологом для выявления в случае их манифестации других симптомов заболевания.

Развитие увеита — одного из основных и при отсутствии адекватного лечения инвалидизирующих проявлений болезни Бехчета — у детей отмечается как несколько чаще [18, 20], так и реже [6, 10, 12], чем у взрослых. При этом единодушным является мнение о его более тяжелом течении и большей частоте осложнений в детском возрасте [12—14, 18], о чем свидетельствует и проведенный нами анализ 4 клинических случаев. При болезни Бехчета может развиваться передний или задний увеит, однако наиболее частой клинической формой и у взрослых, и у детей является панувеит [9, 11, 14, 16, 18], диагностированный у всех наших пациентов, а ведущими осложнениями, приводящими к снижению зрения, являются катаракта, вторичная макулодистрофия и частичная атрофия ДЗН. Следует отметить, что в отличие от рецидивирующего течения у взрослых, у всех наблюдаемых нами детей увеит имел хроническое течение.

Лечение тяжелых увеитов продолжает оставаться сложной проблемой. До настоящего времени наиболее эффективными препаратами для купирования острого воспалительного процесса являются кортикостероиды. Однако их длительное (более 2—3 мес) применение в высоких (более 0,15 мг/кг) дозах может привести к раз-

витию побочных эффектов. Для уменьшения «стероидной нагрузки» и повышения эффективности лечения применяют иммунодепрессанты, раннее назначение которых у пациентов с болезнью Бехчета показано при задних увеитах и панувеитах. Среди традиционных препаратов наилучшие результаты в лечении увеита отмечены при применении циклоспорина, азатиоприна и такролимуса, однако терапевтический эффект достигается не у всех пациентов, что требует поиска новых средств лечения. Несмотря на удовлетворительную эффективность аликлирующих агентов (циклофосфамид, хлорамбуцил), эти препараты в настоящее время для терапии увеитов практически не применяются в связи с высокой частотой побочных эффектов [8, 22—25].

Появление в клинической практике нового класса лекарственных средств, так называемых генно-инженерных биологических препаратов, позволило улучшить результаты лечения рефрактерных увеитов при болезни Бехчета. Проведенные исследования продемонстрировали эффективность интерферона альфа и ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), в том числе в детском возрасте [8, 26—30]. Необходимо подчеркнуть, что у 3 из 4 наблюдаемых нами детей ремиссия увеита достигнута только после назначения анти-ФНО терапии.

#### Выводы

1. Болезнь Бехчета в детском возрасте дебютирует редко, а спектр клинических проявлений отличается от наблюдаемой симптоматики у взрослых пациентов, что затрудняет своевременную диагностику заболевания.
2. Увеит при манифестации болезни Бехчета в детском возрасте протекает тяжелее, чем у взрослых, и при отсутствии адекватного лечения приводит к быстрому развитию разнообразных осложнений.
3. Увеит при болезни Бехчета требует раннего и активного противовоспалительного лечения. При недостаточной эффективности традиционной терапии препаратами выбора могут быть ингибиторы ФНО- $\alpha$ .
4. Ранняя диагностика и эффективная терапия позволяют избежать тяжелых осложнений и сохранить хорошие зрительные функции у большинства детей.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Катаргина Л.А., Хватова А.В. Эндогенные увеиты у детей и подростков. М.: Медицина; 2000.
2. Катаргина Л.А., Архипова Л.Т. Увеиты: патогенетическая и иммуносупрессивная терапия. Тверь: ООО «Издательство «Триада»; 2004.
3. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. Br. J. Ophthalmol. 2005; 89 (4): 444—8.
4. de Boer J., Wulffraat N., Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. Br. J. Ophthalmol. 2003; 87 (7): 879—84.
5. Smith J.A., Mackensen F., Sen H.N., Leigh J.F., Watkins A.S., Pyatetsky D. et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. Ophthalmology. 2009; 116 (8): 1544—51.
6. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. J. Ophthalm. Vis. Res. 2011; 6 (4): 259—69.
7. Алекберова З.С. Болезнь Бехчета. Вестник РАМН. 2008; 6: 33—7.
8. Zierhut M., Stubiger N., Deuter C., Kotter I. Behçet's disease. In: Pleyer U., Mondino B., eds. Uveitis and immunological disorders. Springer; 2005: 173—200.
9. Citiric M., Berker N., Songur M.S., Soykan E., Zilelioglu O. Ocular findings in Childhood-onset Behçet's disease. J. AAPOS. 2009; 13 (4): 391—5.
10. Kari J.A., Shah V., Dillon M.J. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. Rheumatology (Oxford). 2001; 40 (8): 933—8.



11. Kesen M.R., Goldstein D.A., Tessler H.H. Uveitis associated with pediatric Behçet's disease in the American Midwest. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146 (6): 819—27.
12. Kone-Paut I., Yurdakul S., Bahabri S.A., Shafae N., Ozen S., Ozdogan H. et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J. Pediatr.* 1998; 132 (4): 721—5.
13. Kramer M., Amer R., Mukamel M., Snir M., Jaouni T., Friling R. Uveitis in juvenile Behçet's disease: clinical course and visual outcome compared with adult patients. *Eye.* 2009; 23 (11): 2034—41.
14. Laghmari M., Karim A., Allali-F., Elmadani A., Ibrahimy W., Hajjaj Hassouni N. et al. Childhood Behçet's disease: clinical and evolutive aspects. About 13 cases. *J. Fr. Ophthalmol.* 2002; 25 (9): 904—8.
15. Mundy T.M., Miller J.J. 3rd Behçet's disease presenting as chronic apthous stomatitis in a child. *Pediatrics.* 1978; 62 (2): 205—8.
16. Tugal-Tutkun I., Ur gancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behçet disease: a descriptive study of 36 cases. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136 (6): 1114—9.
17. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990; 335: 1078—80.
18. Pivetti-Pezzi P., Accorinti M., Abdulaziz M.A., La Cava M., Torella M., Riso D. Behçet's disease in children. *Jpn J. Ophthalmol.* 1995; 39 (3): 309—14.
19. Karıncaoglu Y., Borlu M., Toker S.C., Akman A., Onder M., Gunasti S. et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58 (4): 579—84.
20. Krause I., Uziel Y., Guedj D., Mukamel M., Harel L., Molad Y. et al. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38 (5): 457—62.
21. Borlu M., Uksal U., Ferahbas A., Evereklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45 (6): 713—6.
22. Jabs D.A., Rosenbaum J.T., Foster C.S., Holland G.N., Jaffe G.J., Louie J.S. et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 130 (4): 492—513.
23. Hamuryudan V., Ozyazgan Y., Hizli N., Mat C., Yurdakul S., Tuztin Y. et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40 (4): 769—74.
24. Ozdal P.C., Ortaç S., Taskintuna I., Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Docum. Ophthalmol.* 2002; 105 (3): 301—12.
25. Kilmartin D.J., Forrester J.V., Dick A.D. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 1998; 6 (2): 101—9.
26. Guillaume-Czitrom S., Berger C., Pajot C., Bodaghi B., Wechsler B., Kone-Paut I. Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticoid-dependent uveitis of paediatric Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (10): 1570—3.
27. Wechsler B., Bodaghi B., Huong D.L., Fardeau C., Amoura Z., Cassoux N. et al. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behçet's disease. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2000; 8 (4): 293—301.
28. Accorinti M., Pirraglia M.P., Paroli M.P., Priori R., Conti F., Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J. Ophthalmol.* 2007; 51 (3): 191—6.
29. Sfikakis P.P. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (Suppl. 2): 51—3.
30. Tugal-Tutkun I., Mudun A., Urgancioglu M., Kamali S., Kasapoglu E., Inane M. et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52 (8): 2478—84.
6. Tugal-Tutkun I. Pediatric uveitis. *J. Ophthalm. Vis. Res.* 2011; 6 (4): 259—69.
7. Alekberova Z.S. Bolezn' Bekhcheta. *Vestnik RAMN.* 2008; 6: 33—7 (in Russian).
8. Zierhut M., Stubiger N., Deuter C., Kotter I. Behçet's disease. In: Pleyer U., Mondino B., eds. *Uveitis and immunological disorders.* Springer; 2005: 173—200.
9. Citiric M., Berker N., Songur M.S., Soykan E., Zilelioglu O. Ocular findings in Childhood-onset Behçet's disease. *J. AAPOS.* 2009; 13 (4): 391—5.
10. Kari J.A., Shah V., Dillan M.J. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40 (8): 933—8.
11. Kesen M.R., Goldstein D.A., Tessler H.H. Uveitis associated with pediatric Behçet's disease in the American Midwest. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146 (6): 819—27.
12. Kone-Paut I., Yurdakul S., Bahabri S.A., Shafae N., Ozen S., Ozdogan H. et al. Clinical features of Behçet's disease in children: an international collaborative study of 86 cases. *J. Pediatr.* 1998; 132 (4): 721—5.
13. Kramer M., Amer R., Mukamel M., Snir M., Jaouni T., Friling R. Uveitis in juvenile Behçet's disease: clinical course and visual outcome compared with adult patients. *Eye.* 2009; 23 (11): 2034—41.
14. Laghmari M., Karim A., Allali-F., Elmadani A., Ibrahimy W., Hajjaj Hassouni N. et al. Childhood Behçet's disease: clinical and evolutive aspects. About 13 cases. *J. Fr. Ophthalmol.* 2002; 25 (9): 904—8.
15. Mundy T.M., Miller J.J. 3rd Behçet's disease presenting as chronic apthous stomatitis in a child. *Pediatrics.* 1978; 62 (2): 205—8.
16. Tugal-Tutkun I., Ur gancioglu M. Childhood-onset uveitis in Behçet disease: a descriptive study of 36 cases. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136 (6): 1114—9.
17. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet.* 1990; 335: 1078—80.
18. Pivetti-Pezzi P., Accorinti M., Abdulaziz M.A., La Cava M., Torella M., Riso D. Behçet's disease in children. *Jpn J. Ophthalmol.* 1995; 39 (3): 309—14.
19. Karıncaoglu Y., Borlu M., Toker S.C., Akman A., Onder M., Gunasti S. et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet's disease: A controlled multicenter study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58 (4): 579—84.
20. Krause I., Uziel Y., Guedj D., Mukamel M., Harel L., Molad Y. et al. Childhood Behçet's disease: clinical features and comparison with adult-onset disease. *Rheumatology (Oxford).* 1999; 38 (5): 457—62.
21. Borlu M., Uksal U., Ferahbas A., Evereklioglu C. Clinical features of Behçet's disease in children. *Int. J. Dermatol.* 2006; 45 (6): 713—6.
22. Jabs D.A., Rosenbaum J.T., Foster C.S., Holland G.N., Jaffe G.J., Louie J.S. et al. Guidelines for the use of immunosuppressive drugs in patients with ocular inflammatory disorders: recommendations of an expert panel. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 130 (4): 492—513.
23. Hamuryudan V., Ozyazgan Y., Hizli N., Mat C., Yurdakul S., Tuztin Y. et al. Azathioprine in Behçet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40 (4): 769—74.
24. Ozdal P.C., Ortaç S., Taskintuna I., Firat E. Long-term therapy with low dose cyclosporin A in ocular Behçet's disease. *Docum. Ophthalmol.* 2002; 105 (3): 301—12.
25. Kilmartin D.J., Forrester J.V., Dick A.D. Tacrolimus (FK506) in failed cyclosporin A therapy in endogenous posterior uveitis. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 1998; 6 (2): 101—9.
26. Guillaume-Czitrom S., Berger C., Pajot C., Bodaghi B., Wechsler B., Kone-Paut I. Efficacy and safety of interferon-alpha in the treatment of corticoid-dependent uveitis of paediatric Behçet's disease. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46 (10): 1570—3.
27. Wechsler B., Bodaghi B., Huong D.L., Fardeau C., Amoura Z., Cassoux N. et al. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behçet's disease. *Ocul. Immunol. Inflamm.* 2000; 8 (4): 293—301.
28. Accorinti M., Pirraglia M.P., Paroli M.P., Priori R., Conti F., Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behçet's disease. *Jpn J. Ophthalmol.* 2007; 51 (3): 191—6.
29. Sfikakis P.P. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann. Rheum. Dis.* 2002; 61 (Suppl. 2): 51—3.
30. Tugal-Tutkun I., Mudun A., Urgancioglu M., Kamali S., Kasapoglu E., Inane M. et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthr. and Rheum.* 2005; 52 (8): 2478—84.

## REFERENCES

1. Katargina L.A., Khvatova A.V. Endogennyye uveity u detey i podrostkov. M.: Meditsina; 2000 (in Russian).
2. Katargina L.A., Arkhipova L.T. Uveity: patogeneticheskaya i immunosuppressivnaya terapiya. Tver': OOO «Izdatel'stvo «Triada»; 2004 (in Russian).
3. BenEzra D., Cohen E., Maftzir G. Uveitis in children and adolescents. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89 (4): 444—8.
4. de Boer J., Wulffraat N., Rothova A. Visual loss in uveitis of childhood. *Br. J. Ophthalmol.* 2003; 87 (7): 879—84.
5. Smith J.A., Mackensen F., Sen H.N., Leigh J.F., Watkins A.S., Pyatetsky D. et al. Epidemiology and course of disease in childhood uveitis. *Ophthalmology.* 2009; 116 (8): 1544—51.