



1. Первый блок докладов 8 Международной конференции по Врожденной Аниридии был посвящен дефициту лимбальных стволовых клеток при врожденной аниридии.

Конференция началась с лекции профессора **Yoshinori Oie** из Осакского университета (Японии), который отметил, что дефицит лимбальных стволовых клеток при врожденной аниридии - это очень сложное состояние.

Доктор отметил, что в современной медицине существуют различные методы лечения дефицита лимбальных стволовых клеток. Один из них — **трансплантация культивированного эпителия слизистой оболочки полости рта (Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation, COMET)**, при которой клетки из полости рта пациента пересаживаются на глаз. Профессор представил результаты двухлетнего наблюдения за шестью

пациентами, одним из которых был пациент с врожденной аниридией. У всех 6 пациентов через год центральная часть роговицы стала чистой.

В случае с врожденной аниридией со временем состояние может снова ухудшиться из-за неоваскуляризации и появления новых помутнений (**более ранние исследования пересадки лимбальных стволовых клеток шотландского ученого Мартина Коллинсона <https://www.abdn.ac.uk/people/m.collinson?count=25> на пациентах с врожденной аниридией**)

В Индии в настоящее время также проводятся исследования с использованием COMET. По мнению индийских ученых данная методика открывает дополнительные перспективы для распространения метода COMET в большем количестве медицинских учреждений и среди хирургов, у которых нет доступа к специальным лабораториям для выращивания лимбальных стволовых клеток.

Еще один способ получения лимбальных стволовых клеток – это **метод индуцированных плюрипотентных стволовых клеток (iPSC)**. Профессор **Yoshinori Oie** рассказал, что в нем использовались аллогенные клетки, то есть не от самого пациента. Но эти клетки были запрограммированы в стволовые клетки с помощью плюрипотентных стволовых клеток. Далее их дифференцировали в лимбоподобные стволовые клетки и трансплантировали пациентам с LSCD (недостаточностью лимбальных стволовых клеток).

У всех этих 4-х пациентов с недостаточностью лимбальных стволовых клеток (все они были без врожденной аниридии) через 2 года были отмечены хорошие результаты, более того, роговица оставалась прозрачной даже через 5 лет после операции.

В конце 2026 года в Японии планируется провести более масштабное многоцентровое исследование с участием 12 пациентов, в том числе и пациентов с врожденной аниридией.

В данном методе крайне важно учитывать долгосрочные результаты и эффективность, так как иммунные реакции на терапию стволовыми клетками являются основными проблемами при лечении заболеваний роговицы, связанных с врожденной аниридией.

Профессор также отметил, что Япония хочет создать **реестр пациентов с аниридией** и что доктор очень надеется, что в скором будущем появится пациентская организация, с которой он надеется поддерживать тесное сотрудничество (прим. – в Японии нет пациентской организации/ассоциации по аниридии, но есть ассоциация, поддерживающая пациентов из Японии с WAGR спектром).

Доктор отметил, что в Японии есть **Центр редких заболеваний**, который занимается, в том числе, и редкими заболеваниями глаз. Центр также предоставляет услуги по полногеномному секвенированию пациентов и планирует проводить полномасштабные исследования с использованием образцов, полученных от пациентов с врожденной аниридией. Кроме того,

данный Центр проводит ретроспективный анализ результатов хирургических вмешательств у пациентов с врожденной аниридией.

Профессор подчеркнул, что в рамках полномасштабной работы Центра редких заболеваний в Японии, очень важно создание пациентской организации, которая помогла бы координировать оптимальное сотрудничество Центра и пациентов с врожденной аниридией.

2. Второй блок вопросов, обсуждаемых на конференции, был посвящен персонализированной медицине

Исследователи неоднократно подчеркивали, что они движутся в направлении:

- изучения индивидуальных мутаций гена PAX6,
- понимания поведения различных типов клеток, и, в конечном счете,
- подбора терапии для каждого пациента.

Данный процесс включает в себя:

- геномное секвенирование,
- мультиомиксный анализ,
- моделирование стволовых клеток,
- компьютерное моделирование поведения клеток роговицы.

Главная цель персонализированной медицины в том, что в будущем пациенты смогут получать:

- индивидуальную терапию,
- оптимизированную под каждого пациента дозировку,
- методы лечения, подобранные с учетом конкретной мутации.

Таким образом, персонализированный подход в лечении врожденной аниридии - один из самых многообещающих и долгосрочных методов лечения данного заболевания.

С докладом «**Изучение контроля дифференцировки стволовых клеток в процессе развития роговицы с помощью мультиомных подходов**» выступила профессор **Huiqing (Jo) Zhou** из Голландии (факультет молекулярной биологии развития, университет Радбауд).

Профессор отметила, что получение стволовых клеток роговицы из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, представляет собой многообещающую стратегию клеточной терапии для восстановления поврежденной роговицы. Однако существующие подходы не являются оптимальными, поскольку индуцированные стволовые клетки роговицы часто состоят из различных клеточных популяций, которые не полностью соответствуют стволовым клеткам роговицы, а эффективность этого процесса нестабильна. Более глубокое понимание механизмов, лежащих в основе этого процесса, поможет разработать стратегии его улучшения. В своем исследовании

голландские ученые составили карту молекулярного ландшафта индуцированных стволовых клеток роговицы. Используя передовые экспериментальные и вычислительные технологии мультиомиксного анализа отдельных клеток, они определили популяции клеток, которые могут стать индуцированными стволовыми клетками роговицы, а также ключевые факторы, влияющие на их развитие. Их результаты позволяют разработать потенциальные стратегии для увеличения количества индуцированных стволовых клеток роговицы для будущих методов лечения роговицы пациентов с врожденной аниридией.

Молодая ученый из научной группы профессора Нейла Лагали **Meri Vattulainen** (Швеция, Лингкопский университет) представила доклад на тему **«Изучение развития постнатальной аниридии, вызванной мутацией RAX6, с помощью пространственной транскриптомики»**.

Ее группа провела пространственный транскриптомный анализ с помощью Visium HD на тканях глаза эмбриональных (E14.5 и E18.5) и постнатальных (P7 и P14) мышей с аниридией, вызванной мутацией RAX6 и изучила новый набор данных, чтобы глубже понять ранние молекулярные механизмы, с помощью которых гаплонедостаточность RAX6 влияет на развитие дефицита лимбальных стволовых клеток и провоцирует развитие кератопатии, ассоциированной с аниридией (ААК).

Другая молодая ученый из научной группы профессора Нейла Лагали **Dina Javidjam** представила доклад о **расшифровке механизмов гомеостаза эпителия и обновления стволовых клеток в роговице мышей с аниридией (с ассоциированной кератопатией) с помощью обогащенной пространственно-временной одноклеточной транскриптомики высокого разрешения.**

Ученый отметила, что учитывая отсутствие эффективных методов лечения ААК, и острую необходимость в разработке методов, которые могли бы помочь пациентам с уже развившейся аниридийной кератопатией, крайне важно расширить наши знания о постнатальных молекулярных механизмах, обусловленных гаплонедостаточностью гена RAХ6. Аниридия возникает из-за гетерозиготной потери гена RAХ6 и приводит к прогрессирующей дегенерации роговицы, дефициту лимбальных стволовых клеток, воспалению и потере зрения. Однако клеточные и пространственные процессы, лежащие в основе прогрессирования заболевания после рождения, изучены недостаточно. В этом исследовании она изучила возрастную зависимость ремоделирования роговицы на мышинной модели аниридии с гаплонедостаточностью гена Рах6 на ключевых постнатальных этапах (от 1 до 4 месяцев). Используя новую интегративную методологию, сочетающую секвенирование РНК отдельных клеток и пространственную транскриптомику, ее научная группа создала атлас популяций клеток роговицы и лимба с высоким разрешением.

Ученые нанесли на карту изменения в транскрипции популяций клеток роговицы в рамках целостной структуры ткани. Этот подход позволяет по-новому взглянуть на пространственно-временные механизмы и выявить потенциальные молекулярные мишени для будущих терапевтических стратегий, направленных на сохранение целостности роговицы при аниридии.

С докладом «**Анализ экспрессии генов в лимбальных эпителиальных клетках пациентов с аниридией, вызванной мутацией гена PAX6**» выступила ученый из Голландии **Elsa Berg**.

Аниридия, отметила ученый, вызвана мутациями в гене PAX6, который регулирует экспрессию нижележащих генов-мишеней, необходимых для развития и здоровья глаза. Существует более 800 различных мутаций в гене PAX6, большинство из которых приводят к деградации мутировавшего аллеля, что приводит к снижению уровня белка PAX6. В лимбальных эпителиальных клетках (ЛЭК) роговицы дефицит PAX6 приводит к неспособности ЛЭК восполнять эпителий роговицы, что вызывает кератопатию, ассоциированную с аниридией (ААК). Поскольку точные последствия мутаций *PAX6* для экспрессии генов в ЛЭК остаются неизвестными, изучение этих изменений крайне важно для лучшего понимания механизмов, лежащих в основе дисфункции ЛЭК. Доктор провела анализ экспрессии генов методом массового секвенирования РНК в клетках лимба, полученных от 7 здоровых людей и 7 пациентов с врожденной аниридией с

различными *PAX6* мутациями и разной степенью тяжести врожденной аниридии. Результаты показали, что в клетках лимба при аниридии экспрессия 365 генов повышена, а 589 генов - понижена по сравнению с клетками лимба здоровых людей. Среди генов с пониженной экспрессией был не только сам ген *PAX6*, но также и несколько известных маркеров эпителия роговицы, таких как *KRT12*, *KRT3* и *MUC22*. В целом, отметила Эльза Берг, гены с пониженной экспрессией связаны с такими процессами, как дифференцировка клеток и развитие эпителия, а гены с повышенной экспрессией - с пролиферацией клеток и васкуляризацией. Исследования в настоящее время продолжаются.

Профессор **Maria Del Carmen Acosta** из испанского института нейронаук (г.Аликанте) выступила с докладом **«Современные представления о функционировании роговичного нерва при аниридии»**.

Сенсорные нервы роговицы (механо- и полимодальные ноцицепторы, а также холодовые терморцепторы) не только передают ощущения, возникающие в ответ на стимуляцию, отметила профессор, но и выполняют трофическую функцию, а также участвуют в защитных механизмах поверхности глаза, таких как регуляция слезоотделения и моргания.

Врожденная аниридия характеризуется частичным или почти полным отсутствием радужной оболочки, однако ее влияние на сенсорную функцию роговицы изучено недостаточно. Научная

команда профессора Марии Акоста провела исследование, чтобы впервые получить функциональные характеристики различных типов сенсорных нервов роговицы у пациентов с аниридией, вызванной мутацией гена RAХ6. Ученые обследовали группу детей и взрослых пациентов с врожденной аниридией и оценили их чувствительность к механическим и холодовым раздражителям с помощью бесконтактной эстеziометрии и тепловых стимулов, а также частоту моргания и слезоотделения.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном нарушении функции роговического нерва. Механическая чувствительность и чувствительность к холоду заметно снижены, особенно у взрослых пациентов, у пациентов с прогрессирующей кератопатией, связанной с аниридией. Примечательно, что базальное слезоотделение и моргание оставались стабильными, а рефлекторное слезоотделение было снижено. Эти результаты указывают на прогрессирующую дисфункцию механо- и полимодальных ноцицепторов и терморцепторов, которая коррелирует с тяжестью заболевания и возрастом пациента. В целом эта работа подчеркивает важнейшую роль гена RAХ6 в поддержании сенсорной функции роговицы и предполагает, что сенсорный мониторинг должен стать ключевым компонентом долгосрочного лечения пациентов с врожденной аниридией.

Доктор-офтальмолог из департамента экспериментальной офтальмологии (г.Хомбург, университетская клиника Саарленд) **Nora Szentmary** в своей презентации остановилась на вопросах ААК.

Кератопатия, ассоциированная с аниридией (КАА), отметила доктор, - это прогрессирующее заболевание, вызванное гаплонедостаточностью *РАХ6* и поддерживаемое самоподдерживающимся порочным кругом. Дисфункция лимбальных эпителиальных стволовых клеток приводит к нарушению обновления эпителия, хроническому воспалению и аномальному заживлению ран. Молекулярные исследования, в том числе профилирование РНК и микроРНК, выявили нарушения в механизмах пролиферации, воспалительных сигнальных путях, реакции на гипоксию, а также изменения в экспрессии *miR-204-5p* и *miR-138-5p*. Лимбальные фибробласты демонстрируют усиленную воспалительную реакцию и повышенную восприимчивость к окислительному стрессу, что еще больше дестабилизирует эпителиальную нишу. Эти взаимодействия между эпителием и стромой способствуют неоваскуляризации, истощению стволовых клеток и прогрессирующему повреждению тканей, что в конечном итоге приводит к ухудшению зрительной функции. Понимание этого взаимосвязанного патомеханизма, отметила доктор, может помочь в разработке целенаправленных стратегий, которые позволят разорвать этот порочный круг и восстановить стабильность поверхности глаза.

Профессор **Alejandra Daruich** (Франция, Париж, отделение офтальмологии госпиталя Некер) выступила с докладом **«Поражение сетчатки при врожденной аниридии»**.

Врожденная аниридия (MIM_106210) — редкая панокулярная аномалия развития, характеризующаяся гипоплазией или полным отсутствием радужной оболочки глаза, в большинстве случаев возникающая из-за потери функции гена PAX6. Недавние исследования показали, что фовеальная гипоплазия коррелирует с врожденной аниридией чаще, чем отсутствие радужной оболочки. Таким образом, фовеальная гипоплазия является наиболее характерным клиническим признаком врожденной аниридии.

1. Фовеальная гипоплазия при ВА.

Фовеальная гипоплазия характеризуется сохранением внутренних слоев сетчатки в области макулы, что сопровождается уменьшением или полным отсутствием фовеальной бессосудистой зоны (ФБЗ). Согласно классификации, предложенной Томасом и соавторами, выделяют четыре степени тяжести, отражающие различную степень недоразвития центральной ямки сетчатки. Поскольку гипоплазия центральной ямки сетчатки является наиболее достоверным признаком врожденной аниридии, рекомендуется проводить раннюю спектральную оптическую когерентную томографию (СОКТ), особенно в случаях с незначительными аномалиями радужной оболочки или асимметрией.

У пациентов с врожденной аниридией гипоплазия центральной

ямки сетчатки может быть разной степени тяжести, что объясняет наличие у них нистагма. Степень гипоплазии центральной ямки обычно коррелирует с тяжестью аномалий радужной оболочки. Однако, по имеющимся данным, примерно у 70 % пациентов с мутациями в гене PAX6 и минимальными аномалиями радужной оболочки наблюдается тяжелая гипоплазия макулы. У большинства пациентов гипоплазия центральной ямки симметрична, и лишь в нескольких случаях наблюдается разная степень задержки развития центральной ямки на разных глазах. У членов одной семьи также наблюдались различия в степени гипоплазии радужной оболочки и макулы.

Примерно у 70 % пациентов с диагнозом врожденная аниридия наблюдается самая тяжелая гипоплазия макулы - 3-й или 4-й степени, что позволяет предположить, что остановка развития макулы происходит во время центростремительной миграции колбочек с периферической сетчатки к центральной ямке. Это согласуется с важной ролью PAX6 на самых ранних этапах морфогенеза фовеа. Степень фовеальной гипоплазии обычно коррелирует с остротой зрения с максимальной коррекцией и является ключевым фактором, определяющим зрительную функцию у пациентов с врожденной аниридией. Толщина наружных слоев сетчатки в области макулы постепенно уменьшается по мере прогрессирования фовеальной гипоплазии. Доказано, что толщина наружных слоев сетчатки является наиболее значимым прогностическим фактором хорошей остроты зрения при врожденной аниридии.

У людей с врожденной аниридией также наблюдается снижение плотности колбочек в фовеа по сравнению со здоровыми людьми, что было выявлено с помощью адаптивной оптической визуализации. Кроме того, было обнаружено отсутствие бессосудистой зоны в центральной ямке сетчатки, при этом плотность сосудов в этой области повышена, а в парафовеальной области — снижена, особенно в случаях тяжелой гипоплазии. Это согласуется с концепцией о том, что отсутствие кровеносных сосудов в сетчатке необходимо для формирования центральной ямки сетчатки.

Потеря функции гена PAX6, вызванная такими мутациями, как нонсенс-мутации, мутации со сдвигом рамки считывания и полные или частичные делеции кодирующих последовательностей, приводит к более выраженной гипоплазии центральной ямки, чем мутации, затрагивающие 3'-регуляторные области гена PAX6 без удаления кодирующих последовательностей. Миссенс-варианты вызывают гипоплазию центральной ямки в разной степени, но также выявлены случаи гипоплазии 3-й или 4-й степени при миссенс-мутациях. Примечательно, что при синдроме Гиллеспи гипоплазия центральной ямки наблюдается редко.

2. Гипоплазия диска зрительного нерва и другие аномалии зрительного нерва при врожденной аниридии.

Мутации в гене PAX6 связаны с различными пороками развития зрительного нерва. Наиболее часто встречающимся заболеванием является гипоплазия диска зрительного нерва, которая наблюдается примерно у 10 % пациентов с врожденной аниридией. Недавно на

основании количественного анализа соотношения диаметра диска (ДД) и расстояния от диска до центральной ямки (ДФ) было установлено, что у пациентов с врожденной аниридией размер диска зрительного нерва значительно меньше, чем у здоровых людей. Кроме того, была выявлена значительная отрицательная корреляция между соотношением диаметра диска зрительного нерва и диаметра диска сетчатки и степенью гипоплазии фовеа, а также между тяжестью гипоплазии фовеа и толщиной слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) в височной перипапиллярной области. Нарушения в развитии макулы и аномалии васкуляризации могут иметь долгосрочные структурные последствия для зрительного нерва, нарушая процесс формирования и укладки колбочек, что потенциально может привести к уменьшению количества нервных волокон, формирующих зрительный нерв.

К другим аномалиям диска зрительного нерва, связанным с мутациями гена PAX6, относятся папиллоренальный синдром, колобома диска зрительного нерва, аномалия диска зрительного нерва, аплазия диска зрительного нерва и персистирующая гиперплазия первичного стекловидного тела. PAX6 негативно регулирует экспрессию PAX2 (и наоборот), что может частично объяснять эти специфические клинические проявления.

3. Другие аномалии сетчатки.

У пациентов с врожденной аниридией наблюдаются различные степени дисфункции сетчатки — от тяжелых нарушений до почти нормальных показателей. Страдают как палочки, так и колбочки. Кроме того, у 86 % пациентов с врожденной аниридией

наблюдается гипопигментация глазного дна, что может свидетельствовать о роли RAX6 в эмбриональной дифференцировке пигментного эпителия сетчатки.

Наконец, при врожденной аниридии возможны случаи отслойки сетчатки, особенно в сочетании с гигантскими разрывами сетчатки. Возникновению отслойки сетчатки могут способствовать перенесенные операции на глазах, витреоретинальные аномалии и буфтальм. В группе из 230 пациентов с аниридией, ассоциированной с геном RAX6, наблюдавшихся в больнице Неккер — Энфанс-Маладес, у двух детей в ходе наблюдения развилась отслойка сетчатки.

3. Третий блок докладов был посвящен созданию органоидов роговицы, которые могут ускорить процесс создания лекарственных препаратов для лечения аниридной кератопатии.

Органоиды роговицы из клеток пациентов с аниридией - это крошечные, выращенные в лаборатории ткани роговицы, имитирующие роговицу при врожденной аниридии.

Ученые получают возможность:

- тестировать методы лечения ААК непосредственно на тканях, похожих на роговичную ткань при аниридии,
- наблюдать за потенциальными положительными или негативными эффектами лечения,

- оптимизировать сроки и дозировку лечебных препаратов перед испытаниями на людях.

Это может значительно ускорить:

- подбор терапии,
- развитие прецизионной медицины (персонализированный подход),
- понимание того, почему у одних пациентов ААК (ассоциированная с аниридией кератопатия) прогрессирует быстрее, чем у других.

Руководитель проекта по изучению органоидов роговицы из Нидерландов **Dulce Lima Cunha** (медицинский центр университета Радбуд) выступила с презентацией своей научной работы **«Органоиды роговицы из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток пациента с аниридией»**.

Ученый отметила, что у большинства пациентов с аниридией и мутациями в гене *PAX6* развивается кератопатия, что данный процесс, если его не сдерживать, на последних стадиях кератопатии приводит к слепоте пациентов. Однако точные молекулярные механизмы развития ААК до сих пор досконально не изучены, поэтому крайне важно разработать модели роговицы, имитирующие все сложности заболевания, чтобы понять природу

ААК и разработать эффективные методы лечения аниридной кератопатии, которые остановят ее прогрессирование.

Ученые ее научной группы получили индуцированные плюрипотентные стволовые клетки от двух пациентов с РАХ6 ассоциированной аниридной и разработали протокол дифференцировки данных клеток в трехмерные структуры, напоминающие роговицу, - органоиды роговицы.

Было показано, что органоиды роговицы имитируют ключевые этапы развития роговицы. Одноклеточный анализ показал наличие всех типов клеток-предшественников роговицы - эпителиальных, стромальных и эндотелиальных. По сравнению с контрольными органоидами, органоиды роговицы врожденной аниридии воспроизводят известные симптомы заболевания, такие как повышенное воспаление и маркеры васкуляризации.

Воспалительные изменения обнаруживаются уже на ранних стадиях, но более явные симптомы заболевания проявляются позже.

Данные результаты показывают, что органоиды являются многообещающей платформой для изучения врожденной аниридии и разработки будущих методов для ее лечения.

4. Блок, посвященный проектам, связанным с генной терапией.

Действие препарата **амлексанокс** схоже с аталуреном. Действие препарата направлено на то, чтобы помочь клеткам обойти определенные преждевременные стоп-мутации в гене **РАХ6**.

Амексинокс является потенциальным терапевтическим средством и действует по принципу «прочтения», как анилуриин. Сейчас его тестируют на модели органоидов. Это может помочь в выборе дозировки и времени проведения терапии.

Результаты показывают, что:

- в 70% случаев мутаций гена **РАХ6** препарат воздействует на основную генетическую проблему,
- он может работать без замены всего гена,
- органоидные системы теперь могут помочь оптимизировать эти методы лечения.

Другой многообещающей концепцией генной терапии при врожденной аниридии является **стратегия активации РАХ6 на основе CRISPR:**

В данном методе вместо прямого редактирования ДНК исследователи пытаются активировать здоровую оставшуюся копию PAX6, повышая общую экспрессию PAX6, чтобы компенсировать дефицит.

Потенциальные преимущества метода **CRISPR**:

- метод безопаснее, чем постоянное редактирование генов,
- лечение может быть доставлено непосредственно в роговицу, при этом для повышения эффективности возможно многократное повторение,
- позволяет избежать некоторых рисков, связанных с традиционным методом редактирования CRISPR,
- потенциально лечение может доставляться с помощью липидных наночастиц.

Данные исследования находятся пока на начальной стадии, но они представляют собой значительный шаг к прогрессу на пути к настоящей терапии, способной модифицировать течение болезни.

Профессор Линчопского университета (Швеция), глава COST Aniridia-NET **Нейл Лагали** выступил с обзорным докладом **«Достижения в области изучения аниридии и методов лечения кератопатии, связанной с аниридией».**

Доклад о разработках в области генной терапии для врожденной аниридии можно посмотреть по ссылке

<https://www.youtube.com/watch?v=ES4tPfspmW8&t=3s>

5. Блок, посвященный лечению глаукомы при врожденной аниридии и новым малоинвазивным хирургическим методам ее лечения.

Трансклеральный метод с использованием XEN уже широко внедряется в хирургии глаукомы врожденной аниридии не только в США, но и во Франции и в Германии. Применение данного метода позволяет:

- иметь устойчивое снижение внутриглазного давления у пациентов с глаукомой при врожденной аниридии,
- бережно «обходить» травмирование аниридийной роговицы.

Применение и массовое внедрение XEN в различных странах для лечения глаукомы при врожденной аниридии очень важно, так как традиционные операции по лечению глаукомы при врожденной

аниридии могут нести за собой множество осложнений и рисков, в то время как XEN - это современный малоинвазивный метод, который позволяет проводить «бережную» хирургию при лечении глаукомы у пациентов с врожденной аниридией.

Профессор, ДМН **Христина Групчева** из Болгарии выступила с докладом о роли лазеров при лечении аниридийной глаукомы.

Вторичная глаукома при аниридийной глаукоме обычно возникает в результате прогрессирующих анатомических изменений угла дренажа, когда рудиментарная культя радужки перекрывает трабекулярную сеть. Хотя лазерная хирургия предназначена для увеличения оттока воды через трабекулярную сеть, она обычно считается неэффективной при аниридии с открытыми углами обзора и клинически противопоказана в случаях закрытия синехий или значительного искажения угла обзора. Кроме того, отсутствие ткани радужной оболочки и возможное наличие помутнений роговицы могут затруднить гониоскопическую визуализацию, необходимую для точного проведения лазерной коррекции.

Новая технология - эксимер-лазерная интраокулярная система ELIOS - находится на стадии разработки. Результаты применения этой технологии у пациентов с первичной и вторичной открытоугольной глаукомой весьма многообещающие, но данных для применения этой методики у пациентов с врожденной аниридией нет.

Глава Научного Комитета «Аниридия Европа», заведующая детским офтальмологическим отделением клиники Некер (Париж, Франция) профессор **Dominique Bremond-Gignac** выступила с докладом «**Глаукома, связанная с мутацией гена RAX6.**

Противоглаукомные препараты и MIGS Preserflo».

Врожденная аниридия, вызванная аномалией экспрессии гена RAX6, - редкое панокулярное генетическое заболевание, приводящее к потере трудоспособности, отметила профессор. Заболевание часто сопровождается другими патологиями глаз, в том числе катарактой, кератопатией, ассоциированной с аниридией, гипертонусом глаз и, как правило, глаукомой. Глаукома - это многофакторное осложнение врожденной аниридии, от которого страдают почти 50 % пациентов, а частота заболевания оценивается примерно в 46–70 %.

Глаукома, связанная с мутацией гена RAX6, может проявляться как врожденная глаукома или прогрессирующая ювенильная глаукома. Доктор рассказала, какие антиглаукомные препараты могут быть эффективны при врожденной аниридии, связанной с мутацией гена RAX6, в том числе о важности глазных капель без консервантов. Она отметила, что новые ингибиторы ро-киназы (ROCK) проходят дополнительные испытания при лечении врожденной аниридии с глаукомой.

В одноцентровом когортном исследовании приняли участие 296 глаз (4 энуклеации) 150 пациентов, из которых у 77 (51,3 %) была диагностирована глаукома, что соответствует 139 глаукомным глазам (46,7 %). Возраст начала развития глаукомы составил 15,7 +/- 13,6 года. Врожденная глаукома составила 21,6 % от всех случаев глаукомы. У 62% пациентов глаукома была двусторонней. Более трети пациентов в анамнезе уже перенесли различные операции по хирургии глаукомы: сначала трабекулэктомию, а затем лазерную диодную терапию или имплантацию клапана Ахмеда. Из данных доктора Доминик тяжесть глаукомы не коррелировала у испытуемых со степенью лимбальной недостаточности, гипоплазией макулы или гипоплазией радужной оболочки. В лечении аниридийной глаукомы доктор поделилась своим опытом применения малоинвазивной хирургии - мини-клапаны Preserflo, показывают хорошие результаты, отметила доктор.

Профессор, ДМН, заведующий кафедрой офтальмологии университете Восточной Вирджинии (США), глава Научного Комитета «Аниридия Северная Америка» доктор-офтальмолог **Питер Нетланд** выступил с докладом «**MIGS Xen и когда ничего не помогает...**».

Посмотреть презентацию доктора на русском языке можно по ссылке

<https://www.youtube.com/watch?v=GVdPDF3GwpI&t=5s>

6. Блок, посвященный новым классам препаратов.

1. Ингибиторы ROCK, такие как нетарсудил:

- улучшают отток внутриглазной жидкости, расслабляя трабекулярную сеть,
- в настоящей версии присутствуют консерванты, но в будущем мы ожидаем появление версий без консервантов, так как токсичность препаратов для поверхности глаза является серьезной проблемой при врожденной аниридии.

2. Одним из неожиданно практичных и обнадеживающих моментов стало обсуждение **применения глазных капель с инсулином** для лечения проблем с роговицей при аниридии.

Среди заявленных преимуществ, **глазной раствор с инсулином:**

- способствуют заживлению роговицы,
- уменьшает воспаление роговицы,
- более доступен и гораздо дешевле по сравнению с каплями на основе аутологичной сыворотки,
- показан положительный клинический опыт при длительном применении у пациентов с врожденной аниридией.

3. Другой препарат, **LOSARTAN**, в форме глазных капель, показал эффективность в облегчении симптомов кератопатии у пациентов с врожденной аниридией. Этот препарат блокирует процесс фиброза, который может привести к потере прозрачности роговицы.

Препарат недорогой, но для подтверждения его эффективности при врожденной аниридии необходимы более глубокие научные исследования.

4. OLISENS – препарат для лечения неоваскуляризации.

Препарат был разработан французской офтальмологической лабораторией КОЛ Олисенс для лечения неоваскуляризации роговицы и показывает хорошие результаты.

В отношении препарата Olisens (аганирсен) при врожденной аниридии проводятся целенаправленные исследования, которые уже показали многообещающие результаты:

Доклинические исследования были проведены группой шведских ученых под руководством профессора Нейла Лагали на мышинной модели. Исследования уже закончены и дали положительные результаты.

Принцип действия препарата: Угнетение белка IRS-1 с помощью капель Olisens привело к значительному подавлению роста патологических сосудов в роговице за 90 дней, замедляя

прогрессирование заболевания. Также терапия снижала воспаление и способствовала восстановлению эпителия роговицы. Важно, что признаки токсичности или побочных эффектов отсутствовали.

В мае 2026 года начинается II фаза клинических исследований Олисенса на пациентах с врожденной аниридией.

В эксперименте примут участие 20 пациентов с врожденной аниридией: подростки с 1-2 стадией кератопатии и неоваскуляризацией роговицы от 12 лет и взрослые. Пациентам в течение года будет закапываться Olisens® 0.86 мг/мл дважды в день в течение только в один глаз при двустороннем поражении.

Результаты будут фиксироваться фотографиями сосудов (для независимого анализа), а также будут учитываться такие параметры как острота зрения, качество жизни, безопасность.

· Планы на будущее: Ведется разработка пилотного рандомизированного клинического исследования по предотвращению обострений кератопатии.

6. Блок, посвященный ранней диагностике и профилактике клинических проявлений врожденной аниридии.

В выступлениях ученых в данном блоке подчеркивалась важность:

- раннего выявления врожденной аниридии, ее полномасштабной генетической диагностики,

- тщательного медицинского обследования пациентов с врожденной аниридией,
- мониторинга состояния зрительных нервов и слезной функции,
- раннего начала профилактической терапии аниридийной кератопатии.

Такой подход может замедлить или остановить:

- процесс дегенерации роговицы у пациентов с врожденной аниридией,
- повреждение зрительных нервов при глаукоме у пациентов с врожденной аниридией,
- амблиопию,
- другие заболевания глазной поверхности у пациентов с врожденной аниридией.

Профессор, ДМН, доктор-офтальмолог **Христина Групчева** (г.Варна,Болгария) выступила с докладом, посвященным **воспалению в аниридийном глазу.**

Паравоспаление играет важнейшую роль в патогенезе синдрома сухого глаза (ССГ) у пациентов с аниридией, являясь связующим звеном между хроническим стрессом для глаз и развитием тяжелого хронического воспаления (кератопатии). Кроме того,

снижение функции гена *PAX6* запускает каскад реакций, в результате которых поверхность глаза теряет способность поддерживать гомеостаз, что приводит к тяжелым воспалительным процессам.

Паравоспаление считается «защитным механизмом», но при длительном течении может нанести вред. При аниридии оно возникает из-за хронического стресса глазной поверхности, в том числе дисфункции мейбомиевых желез, нестабильности слезной пленки (в частности, высокой скорости испарения) и дефицита лимбальных стволовых клеток. Исследования показывают прямую зависимость между тяжестью синдрома сухого глаза, определяемой по времени разрыва слезной пленки, и повышенным уровнем воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-17A, FGF2 и MIP-1 α) в слезной жидкости пациентов с аниридией. Паравоспаление во многом способствует высокой распространенности дисфункции мейбомиевых желез у пациентов с врожденной аниридией, что приводит к синдрому сухого глаза и усугубляет повреждение эпителия роговицы. Предполагается, что при аниридии сниженная способность эпителия роговицы к синтезу кортизола ослабляет регуляторные механизмы, сдерживающие иммунную систему, что способствует развитию хронического воспаления.

Понимание этого дисфункционального паравоспалительного процесса крайне важно для лечения аниридийной кератопатии, поскольку раннее вмешательство позволяет уменьшить воспаление до того, как оно перерастет в полноценную хроническую рубцовую кератинизацию. Такие методы лечения, как применение плазмы,

богатой факторами роста (PRGF), более слабых стероидов для местного применения, иммуномодуляторов, раствора инсулина и других новых молекул, могут повысить стабильность поверхности глаза и облегчить симптомы сухости.

7. Блок, посвященный комплексным проявлениям врожденной аниридии как PAX6 синдрома.

Современная наука рассматривает врожденную аниридию, как комплексное заболевание, при котором ген PAX6 влияет не только на формирование органов зрения, но и может конкретно затрагивать:

- слух,
- обоняние,
- сон,
- обмен веществ,
- развитие нервной системы,
- палитру психических состояний пациентов (тревожность, депрессия и т.д.),
- сенсорную обработку.

Важно, чтобы во всех странах междисциплинарный подход к лечению пациентов с врожденной аниридией становится стандартом, был ориентиром для пациентов и медицинских работников, а поддержка пациентов не ограничивалась рамками офтальмологии.

Такой подход может значительно улучшить качество жизни пациентов с врожденной аниридией и членов их семей.

Молодая ученый **Israa Sefawi** (Швеция) из научной группы **Нейла Лагали** выступила с докладом **«Потенциальный PAX6-зависимый механизм, лежащий в основе зрительных и слуховых нарушений при аниридии».**

Аниридия, вызванная гаплонедостаточностью гена PAX6, отметила ученый, влияет на работу нескольких сенсорных систем, однако до сих пор не выявлен единый молекулярный механизм, объясняющий одновременное нарушение зрения и слуха. Кристаллины, классические белки хрусталика, активность которых напрямую регулируется геном PAX6, все чаще рассматриваются как участники более широкого спектра процессов, связанных с клеточными реакциями на стресс, нейропротекцией и развитием сенсорных систем. Их участие в поддержании гомеостаза роговицы и созревании слухового нерва делает их вероятными кандидатами на роль участников общего PAX6-зависимого пути, приводящего к нарушениям при аниридии.

В рамках этого проекта важно ответить на вопрос о том, влияет ли гаплонедостаточность гена PAX6 на экспрессию и функцию кристаллинов в тканях роговицы, улитки и ствола головного мозга, способствуя развитию двустороннего сенсорного нарушения. С помощью мышиной модели Pax6^{+/-} (Seu) учеными из научной группы профессора Лагали регистрируются слуховые стволовые вызванные потенциалы (ССВП) и проводится флуоресцентное иммуноокрашивание на альфа-кристаллин А (CRYAA), альфа-кристаллин В (CRYAB), бета-кристаллин В2 (CRYBB2), гамма-кристаллин С (CRYGC), PAX6 и нейронные маркеры в роговице, улитке и слуховых ядрах. В рамках исследования были проведены первичные регистрации ССВП и иммуноокрашивание, а также предварительный анализ для выявления закономерностей в сенсорных тканях. Эти данные - предварительная иллюстрация развивающихся нарушений в сенсорных путях. В ходе дальнейшей работы ученые планируют увеличить количественные показатели и включить в исследование проверку экспрессии и анализ на уровне сигнальных путей для определения консервативных молекулярных механизмов.

Понимание конвергентных нарушений, связанных с белком PAX6, в различных сенсорных системах может помочь объяснить клиническую вариативность аниридии и прояснить, являются ли дефекты прозрачности роговицы и нарушения слуховой обработки следствием общего молекулярного механизма.

Профессор университета Джорджии, кафедры нейробиологии (США) **Джеймс Лаудердель** представил свой доклад **«За пределами видимости: гаплонедостаточность гена Рах6 и ее влияние на кортикальную и нейроэндокринную функции»**.

Ген РАХ6 является основным регулятором развития глаз и головного мозга, а гетерозиготные мутации, приводящие к потере функции, являются общепризнанной причиной аниридии, отметил профессор. Однако гаплонедостаточность РАХ6 приводит к неврологическим нарушениям, которые затрагивают не только зрительную систему. У людей с аниридией часто наблюдаются нарушения обоняния, обработки слуховой информации и сенсорной интеграции более высокого порядка, что свидетельствует о более широкой роли РАХ6 в развитии переднего мозга. Во время кортикогенеза белок РАХ6 регулирует идентичность клеток-предшественников, дифференцировку нейронов и формирование кортикальных полей, оказывая долгосрочное влияние на организацию нейронных цепей и сенсорную обработку. Кроме того, РАХ6 необходим для нормального развития гипоталамуса и гипофиза, что указывает на нарушение нейроэндокринной регуляции у некоторых пациентов. В своем докладе профессор Лаудердель рассмотрел современные данные, связывающие гаплонедостаточность РАХ6 с кортикальными и нейроэндокринными фенотипами, и подчеркнул его плеiotропное влияние на развитие нервной системы человека.

Доклад на русском языке «Аниридия и мозг» можно посмотреть по ссылке <https://www.youtube.com/watch?v=rw8QuILg5cM&t=5s>

8. Блок, посвященный международному сотрудничеству и созданию пациентских реестров.

Современная наука в области врожденной аниридии не может развиваться динамично и прогрессивно без:

- создания новых реестров,
- международного сотрудничества,
- сотрудничества с пациентскими организациями,
- полногеномного секвенирования,
- создания центров комплексного лечения пациентов с врожденной аниридией.

Разработка методов лечения редких заболеваний часто прогрессирует медленно из-за того, что в какой-либо стране слишком мало данных пациентов, либо данные об этих пациентах разбросаны по разным медицинским организациям, которые не взаимодействуют, не проводят совместных исследований, не обмениваются опытом. Именно поэтому важна концентрация данных пациентов в специализированных центрах, где собрано самое современное необходимое оборудование, где работают

доктора-эксперты, постоянно обновляющие свои знания и сотрудничающие с международным сообществом докторов-экспертов в области врожденной аниридии.

Международное сотрудничество чрезвычайно важно для:

- проведения параллельных клинических испытаний,
- изучения прогрессирования заболевания,
- ускорения разработки методов лечения.

С докладом о **спектре WAGR** выступила медицинский консультант Международной Ассоциации WAGR **Келли Траут**.

Аниридия часто является предвестником более широкого и сложного диагноза — спектра ВАГР, который сопряжен со значительным риском развития опухоли Вильмса, аномалий мочеполовой системы, умственной отсталости и ряда других проблем со здоровьем, развитием и поведением. Оптимальные результаты лечения зависят от проактивной и скоординированной стратегии, выходящей далеко за рамки офтальмологии.

Своевременная генетическая диагностика может помочь в построении междисциплинарного плана лечения пациента на всю жизнь. Цель генетической диагностики состоит в том, чтобы предоставить врачам и исследователям инструменты для прогнозирования осложнений, координации помощи между

специалистами и внедрения основных протоколов наблюдения для улучшения состояния здоровья и качества жизни.

С постерным докладом в форме онлайн **«Имплантация кератопротеза ребенку с врожденной аниридией РАХ6 и полным помутнением роговицы»** выступила заведующая детским офтальмологическим отделением Центральной клинической больницы управления делами президента России кмн **Полякова Екатерина Юрьевна**.

Доктор отметила, что полное васкуляризированное помутнение роговицы при РАХ6 ассоциированной аниридии представляет наибольшую сложность для хирургической реабилитации, поскольку традиционная сквозная кератопластика в таких случаях неэффективна. Кератопротез Федорова-Зуева (разработка российских ученых) с уникальной поддерживающей юбкой и двухэтапной техникой имплантации может обеспечить стабильность в условиях серьезного дефицита лимбальных стволовых клеток.

Цель работы заключалась в оценке эффективности и безопасности двухэтапной имплантации кератопротеза у ребенка с терминальной стадией ААК.

В ходе хирургического лечения 8-летнему мальчику с генетически подтвержденной мутацией РАХ6, тотальным помутнением роговицы, оставшимся световосприятием с неточной проекцией и

тотальной васкуляризированной, на первом этапе хирургического лечения была имплантирована поддерживающая (корнеосклеральная) часть кератопротеза, покрытая тонким полупрозрачным роговичным лоскутом. Через шесть месяцев на втором этапе была проведена оптическая трепанация и установка оптического цилиндра. На обоих этапах проводилась интраоперационная субконъюнктивальная инъекция бевацизумаба.

Послеоперационный период прошел без осложнений, без признаков экстррузии, инфицирования или образования ретропротезной мембраны. Была достигнута полная биологическая интеграция поддерживающей юбки.

С постерным докладом **«Врожденная аниридия: организационные модели оказания помощи и показатели качества жизни»** в форме онлайн выступила также доктор из Казахстана **Марфуга Отеульева**.

Доктор отметила, что врождённая аниридия – это редкое врожденное заболевание, встречающееся у 1 из 40 000–100 000 человек и сопровождающееся тяжёлыми глазными и системными осложнениями. Пациенты на всю жизнь остаются слабовидящими, получают разрозненную медицинскую помощь и сталкиваются со снижением качества жизни.

Целью исследования было оценить организационные модели оказания медицинской помощи, стратегии ведения пациентов и

показатели качества жизни при врожденной аниридии с точки зрения общественного здравоохранения. В рамках исследования был проведен обзорный анализ данных PubMed, Scopus и Google Scholar (за период с 2015 по 2025 год) по методологии Аркси и О'Мэлли и JBI. В обзор вошли 14 исследований, посвященных организационным моделям, ведению пациентов и показателям качества жизни. Было установлено, что интегрированные, междисциплинарные и централизованные модели оказания медицинской помощи являются наиболее эффективными. Центры по изучению редких заболеваний улучшают мониторинг, координацию и реабилитацию. Международное сотрудничество и телемедицина расширяют доступ к экспертным знаниям. Организации по защите прав пациентов обеспечивают навигацию, оказывают психологическую и социальную поддержку, а также ориентируют пациентов на помощь в рамках семейной медицины. Пробелы в системах направления пациентов и профилактическом скрининге на глаукому, аниридию и синдром WAGR указывают на необходимость структурированных подходов. Таким образом, для эффективного лечения аниридии необходим переход от изолированного клинического подхода к комплексным мерам, ориентированным на общественное здравоохранение. Пожизненная многопрофильная помощь, ориентированная на пациента, поддержка реестров, центров передового опыта и цифровых инструментов имеет решающее значение для улучшения клинических результатов, качества жизни и поддержки лиц, осуществляющих уход.

Молодой доктор **Доротея Йорданова** из Болгарии (г.Варна) выступила с постерным докладом на тему «Врожденная аниридия у ребенка в возрасте одного года: клинические проявления и молекулярное подтверждение». **Доктор описала клинический случай:** девочка в возрасте одного года, родившаяся после второй осложненной беременности, изначально наблюдалась по поводу ретинопатии недоношенных. Последующее комплексное офтальмологическое обследование выявило двустороннюю врожденную аниридию с периферической рудиментарной тканью радужки и двустороннюю переднюю полярную катаракту. На момент обследования не было выявлено системных признаков, указывающих на синдромальную аниридию. Семейный анамнез показал, что у отца девочки было серьезное нарушение зрения: у отца была терминальная стадия заболевания глаз, сопровождавшаяся функциональной слепотой; у бабушки и дедушки по отцовской линии были нарушения зрения, не зафиксированные документально. У матери была односторонняя врожденная катаракта, дегенерация стекловидного тела, сенсорный нистагм и контралатеральная энуклеация в младенчестве. Старший брат или сестра не страдали этими заболеваниями.

У пробанда было проведено секвенирование следующего поколения (NGS) с последующим целенаправленным секвенированием по Сэнгеру у обоих родителей. Идентичный гетерозиготный патогенный вариант, с.771G>A, р.(Trp257Ter), в

гене PAX6 был идентифицирован у пациентки и ее отца, в то время как у матери патогенный вариант не был обнаружен, что согласуется с аутосомно-доминантным наследованием.

Доктор отметила важность комплексного клинического и молекулярного исследования, так как данные исследования не только позволяют подтвердить диагноз, но грамотно осуществлять индивидуальный долгосрочный офтальмологический мониторинг для отслеживания прогрессирующих глазных осложнений.

ДМН, заведующая кафедрой офтальмологии медицинского факультета Университета Анкары, **Хубан Атилла** (Турция) выступила с докладом **«Неудовлетворенные потребности пациентов с аниридией в повседневной клинической практике»**.

Доктор отметила, что из-за редкости заболевания большинство офтальмологов за всю свою карьеру сталкиваются лишь с одним-двумя случаями врожденной аниридии в лучшем случае. Это приводит к тому, что многие пациенты и их семьи не получают необходимой помощи. В клинической практике аниридия часто рассматривается как совокупность отдельных глазных осложнений (таких как глаукома или катаракта). Однако для пациентов «неудовлетворенные потребности» часто связаны с «пробелами» многих докторов в методах лечения, в частности с отсутствием комплексного подхода, стандартизированных протоколов и серьезной социально-эмоциональной нагрузкой, на которую часто

не обращают внимания при клинических исследованиях. Сосредоточенность на офтальмологических симптомах и проявлениях может привести к тому, что будут упущены из виду системные заболевания, такие как неврологические проблемы или незначительные нарушения слуха, а также метаболические заболевания, например диабет в раннем возрасте или ожирение.

Доклад доктора **Sabrina Vaccaro** из Италии также был посвящен **многоуровневому подходу в лечении пациентов с врожденной аниридией** с целью повышения не только качества оказания им медицинской помощи, но качества жизни данных пациентов в целом.

Также доктор Сабрина Ваккаро выступила и с другим докладом докладом **«Как оценить качество жизни — взгляд из Европы»**. В докладе был представлен европейский взгляд на оценку качества жизни при врожденной аниридии, основанный на работе рабочей группы по клиническим рекомендациям ANIRIDIA-NET в сотрудничестве с международной организацией «Аниридия Европа». Оценка качества жизни при аниридии должна охватывать не только остроту зрения, но и такие аспекты, как светобоязнь, дискомфорт в глазах, потребности человека в средствах реабилитации, влияние заболевания на способность к обучению, самостоятельность и социальную активность.

Профессор Питер Нетланд (США) выступил с докладом «Как оценить качество жизни — взгляд из США». Доктор отметил, что как офтальмологические, так и системные проявления врожденной аниридии могут влиять на качество жизни. Показатели КЖ, связанные со зрением (VRQoL), в офтальмологии в первую очередь зависят от остроты зрения, поля зрения и функциональных ограничений в повседневной деятельности, таких как вождение и чтение. К другим факторам относятся психологические проблемы (депрессия, страх слепоты), боль в глазах и зависимость от других людей. У людей с аниридией часто ухудшается зрение, и этот процесс может прогрессировать. Качество жизни обычно оценивается с помощью опросников, заполняемых самими пациентами (Patient-Reported Outcome Measures, PROM), на основе валидированных инструментов измерения. Исследования, проведенные среди людей с аниридией в США, показали снижение показателей качества жизни.