

2 июня, 2024

Европейская конференция по аниридии, Стокгольм

**Краткое содержание материалов конференции
(подготовил Проф. Нейл Лагали)**

Отделение офтальмологии

Департамент биомедицинских и клинических наук, ВКВ

Конференция началась с выступления норвежского доктора Тора Пааске Утхайма, который рассказал о синдроме сухого глаза - о мифах и фактах, связанных с ССГ. Доктор отметил, что данное заболевание важно диагностировать и начать лечить как можно раньше и помнить, что синдром сухого глаза — это воспалительное заболевание. Это то, о чем мы не должны забывать, потому что мы знаем, что при аниридии синдром сухого глаза очень распространен. Мы также знаем, что при аниридии наблюдается дисфункция мейбомиевых желез. Даже если выработка слезы нормальная, мейбомиевые железы при аниридии дисфункциональны. Кроме того, ген RAХ6 также влияет на развитие слезной железы. И вся слезная пленка, и ее состав изменены при аниридии. Слезная пленка очень важна для поддержания здоровья поверхности глаза.

Следующий доклад представил доктор из США Питер Нетланд. Доклад был посвящен методам хирургического лечения глаукомы при аниридии. Мы знаем, отметил доктор Нетланд, что дренажные устройства для глаукомы широко используются докторами при аниридии. Безусловно, они являются хорошим средством для снижения внутриглазного давления. Но также мы должны помнить, что все операции при врожденной аниридии инвазивны, они несут большие риски. И это нужно иметь в виду как пациентам, так и врачам при принятии решения о методах хирургии при врожденной аниридии. В настоящее время существуют новые, минимально инвазивные технологии для лечения глаукомы при врожденной аниридии, которые активно проводятся для аниридийных пациентов в США. Данные методы являются

действительно очень многообещающими при хирургическом лечении аниридной глаукомы. Мы надеемся, что этот тип операций, таких как как имплантация стента Xen, сможет начать активно внедряться и в Европе для хирургического лечения глаукомы при врожденной аниридии. Преимущества данной операции в том, что это очень быстрая операция, которая действительно хорошо улучшает дренаж и имеет меньше побочных эффектов, чем традиционная операция по лечению глаукомы. В ближайшие годы мы надеемся, что в этой области нами будет накоплено больше клинических данных.

Следующая сессия была посвящена новым областям исследований врожденной аниридии, не связанным с ее глазными проявлениями. При рассмотрении качества жизни людей с аниридией существует несколько способов сбора информации. Так, одним из способов сбора информации является опрос (анкетирование) пациентов. Другим важным способом информации является описательная медицина в документировании жизненного опыта как самих пациентов, так и членов их семей. Опыт пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, членов их семей, должен учитываться докторами при принятии решения о лечении, при размышлениях о том, как улучшить качество жизни пациентов с аниридией. Эти типы исследований очень важны, так как основной из задач данной конференции является донести информацию о качестве жизни и жизненном опыте людей с аниридией до всех представителей медицинской профессии.

Американский генетик Джеймс Лаудердейл представил результаты своих исследований в области врожденной аниридии и мозга. Ученый отметил, что его исследовательской группой были зафиксированы изменения в мозге, связанные с изменениями в гене **РАХ6** при врожденной аниридии. Данные изменения влияют на различные системы организма и могут в значительной степени объяснить многие симптомы, которые, как мы знаем, испытывают люди с врожденной аниридией: нарушение процесса обоняния, вкусовой информации, слуха, слуховой обработки. Кроме того, есть нарушения в эпифизе, которые связаны с выработкой мелатонина, нарушениями сна

и нарушениями приема пищи, а также другими неврологическими и эндокринологическими проявлениями. Ученый проследил развитие гена PAX6 и его ключевых ролей в различных системах организма, а также в мозге во время развития. Доктор Лаудердель отметил, что изменения в гене PAX6 затрагивают в изменении развития и функционирования поджелудочной железы. Из-за нарушения регуляции глюкозы и инсулина в организме при аниридии есть риск развития диабета. Все эти факторы также играют очень важную роль при описании качества жизни, связанного со здоровьем пациентов с врожденной аниридией.

Следующая сессия конференции была посвящена искусственной радужке, аниридийной катаракте и заднему отрезку глаза при врожденной аниридии. Доктор Вито Романо подытожил состояние наших знаний в систематическом обзоре имплантации искусственной радужки. По его данным искусственная радужка почти в 100% случаев имплантируется одновременно с операцией по удалению катаракты. Это, конечно же, хорошо для минимизации количества операций. Но на основе имеющихся научных данных мы помним, что устройства искусственной радужки имеют значительный риск для ухудшения уже имеющейся глаукомы, а также стимулирования новой глаукомы у пациентов, у которых изначально не было глаукомы. Некоторые доктора описывают улучшение остроты зрения после таких операций, но при этом они не отвечают на вопрос было ли это улучшение остроты зрения связано с операцией по удалению катаракты или это было связано с имплантацией искусственной радужки? Внося ясность в этот вопрос, мы утверждаем, что улучшение зрения было связано с операцией по удалению катаракты.

Тогда есть ли на самом деле какая-либо польза от искусственной радужки с точки зрения улучшения зрительных функций? Уменьшение фотофобии... Но эта проблема легко решается при помощи солнцезащитных (фотохромных) очков. Риски, связанные с имплантацией искусственной радужки, и послеоперационные осложнения делают эту операцию

противопоказанной при врожденной (РАХ6 ассоциированной) аниридии.

Следующий доклад был посвящен новой разработке бельгийской компании **Azalea Vision** - «умной» склеральной контактной линзе. Преимущества данной линзы для аниридийного глаза в том, что крепится она на склеру, не на роговицу. Эффект точечного отверстия в радужной оболочке внутри этой линзы поможет справиться с фотофобией, а сами линзы могут помочь улучшить зрение в той мере, в которой это могут сделать очки, выписанные специалистом по слабовидению. Недостаток данных склеральных линз - их дороговизна (около 1000 евро), а также необходимость в постоянной зарядке устройства.

Глава французского центра редких глазных заболеваний доктор Доминик Бремон-Жиньяка выступила с докладом об аномалиях заднего отрезка глаза при врожденной аниридии, связанных с изменениями в гене РАХ6. Одним из основных изменений является гипоплазия макулы. Доктор отметила, что у пациента с врожденной аниридией (РАХ6) может быть почти полная радужная оболочка, но при этом присутствовать полная гипоплазия фовеа. Таким образом, наличие/отсутствие радужной оболочки никаким образом не коррелируется с недоразвитием макулы.

Доктор Доменик посоветовала исследовать фовеолярный отросток у пациентов с аниридией с младенческого возраста, так как это может дать важную информацию о потенциале зрительной реабилитации. Потому что даже если остальная часть глазных сред чистая, зрение пациента будет ограничено гипоплазией фовеолярного отростка и гипоплазией зрительного нерва.

Следующая сессия была посвящена аниридийной кератопатии. Была продемонстрирована клиническая картина кератопатии, а также результаты некоторых исследований в Швеции и Великобритании. Было отмечено, что трансплантация роговицы не дает хороших результатов. При пересадке

роговицы на глаз оказывается колоссальная иммунная нагрузка, но мы знаем, что у людей с аниридией уже есть иммунный статус в глазах. Это делает трансплантацию роговицы высокорисковой процедурой, то есть вероятность успеха с самого начала довольно низкая. Также между докторами развернулась очень важная дискуссия на тему, что значит «успешная операция». Иногда понятия «медицинский успех операции» и «успешный результат операции для пациента» могут розниться. Эти разногласия мы ярко можем отследить в случае с трансплантациями. Конечно же, мы можем получить временную прозрачность роговицы после самой процедуры, поэтому зрение может немного улучшиться, но, как показывает практика, этот эффект ограничен по времени, и в конечном итоге кератопатия вернется. Пациент может получить улучшение зрения на один-два года, а в некоторых редких случаях даже на три года. Но кератопатия вернется снова, и важно помнить не только это, но также и то, что после процедуры пациентам необходимо пройти иммуносупрессию: системную иммуносупрессию и локальную иммуносупрессию в глазу — это может быть довольно обременительным для пациентов.

Это означает, что и пациенты и конечно же врачи должны серьезно обсудить это и учесть связанные с этим риски по сравнению с потенциальной выгодой или пользой. Мы имеем некоторую информацию о трансплантации стволовых клеток совместно с трансплантацией роговицы и да, эта процедура срабатывает в глазах, которые не являются глазами с аниридией. Но если мы имеем ввиду аниридийный глаз, то в нем существует гораздо более высокий риск неудачи трансплантации.

Еще один важный вывод из работы этой сессии в том, что несмотря на то, что терапия стволовыми клетками сегодня доступна, это не обязательно означает, что это хороший вариант лечения роговицы при врожденной аниридии, хотя мы сохраняем наши надежды на терапию стволовыми клетками в будущем. В настоящее время ученые выдвигают различные идеи, основываясь на анализе материала пациентов (тканей

пациентов, перенесших операцию, а также клеток, полученных из материала, пожертвованного пациентами с аниридией) и программирования этих клеток для превращения в их в стволовые клетки, и того, что мы можем из этого извлечь. Исследования продолжаются, и мы надеемся, что они смогут быть полезными при лечении аниридной кератопатии.

Один из докладов был посвящен тому, что есть доказательства того, что в аниридной роговице, в лимбе все же есть стволовые клетки, пусть и в малом количестве. Современным ученым предстоит выяснить, как их активировать. Исследователи хотят найти необходимые механизмы их активации и попытаться стимулировать эти стволовые клетки делать то, что они должны делать, чтобы мы могли предотвратить врастание сосудов в роговицу в аниридном глазу. В настоящий момент в этой области проводится много исследований, так что есть основания для надежды.

С докладом о важности генетического тестирования при врожденной аниридии выступила генетик из французского центра редких глазных заболеваний Софи Валле. Генетик отметила, что очень при врожденной аниридии первостепенное значение имеет генетический анализ, потому что даже сегодня он может указать нам на базовые прогнозы заболевания. Кроме того, это важно, как для для будущей жизни самого пациента, так и для будущих пациентов с врожденной аниридией, потому что чем больше мы узнаем о генетике заболевания, тем более точными становятся клинические прогнозы.

Как доктора, работающие с генетическими заболеваниями, мы должны рассматривать не только саму мутацию, но и фиксировать ее фенотип. Офтальмологи и генетики должны работать коллегиально, на благо пациентов с редкими заболеваниями. На данной конференции развернулась дискуссия о том, считать ли врожденную аниридию PAX6 синдромом или это спектр? Вероятно, дискуссия продолжится между учеными и после конференции — важно попытаться

достичь консенсуса в наименовании заболевания и его вариантов при мутации в других генах.

С докладом «Аниридия и метаболизм» выступила доктор из Великобритании Мария Мусаджи. Ею был проведен анализ 26 пациентов с врожденной аниридией (доктор специально исключила из выборки пациентов с уже имеющимся диабетом) и сделаны выводы, что у подавляющего большинства пациентов присутствуют изменения в метаболических процессах, связанных с изменениями в гене PAX6.

На следующей секции выступили детские офтальмологи Фабиан Фриз и Нора Сентмари из Центра Аниридии в Германии (г. Хомбург, Саарленд) с презентацией об опыте лечения пациентов с врожденной аниридией в Германском аниридийном центре.

В этой же сессии проф. Доминик Бремон-Жиньяк выступила с докладом о клинических рекомендациях по врожденной аниридии и о важности их разработки на общеевропейском уровне. В настоящий момент клинические рекомендации разработаны в нескольких конкретных странах, но у нас все еще нет общеевропейских клинических рекомендаций по врожденной аниридии. Это произойдет очень скоро (разработка клинических рекомендаций велась в рамках работы ученых COST), и в дальнейшем, европейские клинические рекомендации могут быть полезны тем странам, где их еще нет. Это действительно поможет в лечении аниридии и станет ресурсом для пациентов.

На сессии, посвященной генной терапии при врожденной аниридии, выступила генетик из Канады Элизабет Симпсон, которая в настоящее время разработала новые мышинные модели, глаза которых с точностью повторяют то, что происходит в человеческом аниридийном глазу. Очень важно иметь точную копию аниридийного глаза человека, потому что чем лучше у нас будет модель, тем больше вещей мы сможем проверить, и тем больше это будет иметь значения, когда мы сможем разработать новые методы генной терапии и попытаться провести их первые клинические испытания.

Эндрю Хопкинсон рассказал нам о продукте Omnigen, который представляет собой амниотическую мембрану. Этот нехирургический подход к использованию амниотической мембраны может сделать эту лечебную ткань доступной большему количеству людей и для большего количества показаний, чем это традиционно делалось до сих пор. Ученый показал несколько хороших результатов у пациентов с врожденной аниридией, которым была установлена эта амниотическая мембрана, и что она действительно способствовала заживлению роговицы.

Затем мы услышали от Андреса Васкеса Кинтеро о динамических контактных линзах со встроенной индивидуальной радужной оболочкой. Он отметил, что компания ведет переговоры с группами людей с аниридией, чтобы попытаться модифицировать устройство специально для аниридии. Он показал, что простое управление радужной оболочкой и диаметром для регулирования и количеством света в глазу может улучшить зрение. Хотя мы помним, что у пациентов с аниридией слабовидение связано с фовеолярной гипоплазией и радужная оболочка будет незначительно улучшать зрение, уменьшая фотофобию, тем не менее, мы признательны за разработки в этой сфере, тогда как применение этого устройства будет индивидуальным решением для каждого отдельного пациента.

Далее состоялась панельная дискуссия докторов и ученых о переносе методов лечения с животных моделей в клинику. Мы четко осознаем, что, возможно, этот процесс займет от трех до пяти лет в случае применения уже имеющегося на рынке лекарственного препарата и около десяти лет или больше, если это будет новая терапия, новое лекарство или новая терапия. Важно продолжать все виды исследований в области генной терапии, так как только время покажет, какие терапии будут наиболее полезными для пациентов в будущем.