

# Ювілейний 30-й конгрес Європейської академії дерматологів та венерологів

Попри суворі обмеження щодо живого спілкування та значні складності у продовженні наукової діяльності, у наш пандемічний час з 29 жовтня по 2 листопада 2021 р. між дерматовенерологами відбувся майже «живий» обмін думками та поглядами. Це стало можливим лише завдяки сучасним засобам онлайн-комунікації. Дистанційному спілкуванню також дуже сприяло бажання самих учасників конгресу, що за останніх два роки відчули нагальну потребу в активній фаховій співпраці. Мабуть, саме через це програма обміну новітніми досягненнями в галузі науки та клінічної практики включала виступи понад 550 відомих доповідачів, 10 пленарних лекцій та 160 паралельних сесій з найбільш актуальних тем. З огляду на відомі обмеження для журнального переказу змісту такого роду фахових конференцій наводимо лише коротке їхнє відтворення.

Доктор *Річард Галло* — видатний лікар-науковець, професор та голова-засновник кафедри дерматології Каліфорнійського університету в Сан-Дієго. Стажувався в США в університеті Чикаго, Університеті Рочестера, Джона Хопкінса і в Гарварді. З наукових доробок Р. Галло найбільш відомі його основні спостереження у сфері вродженого імунітету та функцій мікробіома на шкірі. У пленарній лекції «Нові пріоритети у дослідженнях мікробіома» було розглянуто недавно досягнутий прогрес у розумінні механізмів, за допомогою яких мікроби взаємодіють з людьми і впливають на їхнє здоров'я. Досліджено, як ця інформація може бути перетворена на нові терапевтичні підходи до терапії шкірних захворювань. Мета цього повідомлення — описати основні види мікробів, що населяють шкіру людини, а також зрозуміти, чому шкіра добре пристосована для контакту з резидентними

мікробами та чому для дизайну шкіри важливі деякі штами мікробів та специфічна експресія генів, а не рід та вид терапії, що ґрунтуються на мікробіомі.

*Мануель Серрано* (Барселона, Іспанія) отримав докторський ступінь у 1991 р. в Автономному університеті Мадрида. З 1991 до 1996 р. був частиною команди Девіда Біча в лабораторії Колд-Спрінг-Харбор (штат Нью-Йорк, США). У цей період М. Серрано зробив своє найважливіше відкриття, ідентифікувавши та охарактеризувавши ген *p16* як один із найважливіших генів протиракового захисту. В його лекції на тему «Роль старіння у здоров'ї та хворобах» відзначено, що в процесі старіння організму такі клітини дифузно накопичуються (до 5–10 % усіх клітин) в тканинах. Такого роду клітини, що старіють, масово накопичуються (до 30–50 % усіх клітин) при множинних фіброзних захворюваннях. У цьому плані фіброз можна розглядати як процес прискореного старіння, що вибірково уражає ту чи іншу тканину. Клітини, що старіють, демонструють безліч змін у своїй біології, зокрема і нездатність до розмноження, а також виділяють рясний секрет, відомий як секреторний фенотип, пов'язаний зі старінням (SASP). SASP вважають найбільш шкідливим компонентом старіння, оскільки він містить прозапальні та профіброзні фактори. Екзогенні токсичні агенти, інфекційні збудники, генетичні дефекти та втрату теломер вважають важливими первинними тригерами старіння в альвеолярних епітеліальних клітинах (відомі як вияви первинного старіння).

*Томас Бібер* — професор і завідувач кафедри дерматології та алергії Боннського університету (Німеччина). Він є директором Центру дослідження алергії та освіти ім. Крістіни Кюне, почес-

ним професором дерматології Третього військово-медичного університету Чунціна (Китай).

У доповіді «Атопічний дерматит та біопрепарати через 5 років: де ми?» він зазначив, що за результатами проведених епідеміологічних, генетичних та імунологічних досліджень підтверджено фенотопічну та ендотипічну складність атопічного дерматиту (АД). Перетворення цих знань на нові профілактичні та терапевтичні заходи лише починає ставати реальністю для медичних працівників і пацієнтів.

Схематично існує два підходи до терапії пацієнтів з бронхіальною астмою помірного і тяжкого перебігу: 1 — широкий підхід, що використовує невеликі молекули, такі як інгібітори циклоспорину А (або JAK), та 2 — більш адресний підхід, за якого застосовують біопрепарати, що блокують ключові цитокіни або їхні рецептори, що належать до окремих шляхів, ідентифікованих при АД. Націлювання на використання Th2 є популярним підходом, і дупілумаб, який зв'язується з IL-4R, є першим у своєму класі з'єднанням для цього. Тралокінумаб (зв'язує IL-13) нещодавно був схвалений Європейським медичним агентством (EMA). Так само лебрикізумаб (зв'язується з IL-13) і немолізумаб (зв'язується з IL-31RA) широко використовують в сучасних клінічних розробках. Крім того, зараз розробляється кілька інших біопрепаратів для подальшого удосконалення таргетної терапії. Ці з'єднання спрямовані на учасників вродженої імунної відповіді, такі як IL-33, IL-1 та IL-36R, а також на презентацію антигену, таку як OX40 та його ліганд. Натепер у клінічній розробці знаходяться більше 20 біопрепаратів, які, як сподівається вчений, дадуть можливість розробити широкий спектр нових лікарських засобів для лікування дуже неоднорідної популяції пацієнтів з бронхіальною астмою.

*Майкл Мусалек* — професор психіатрії Медичного університету у Відні та спеціаліст у галузі психіатрії, неврології та психотерапевтичної медицини. В лекції «Сила дотику» він наголосив, що шкіра є надзвичайно важливим органом відчуттів. Це не тільки інтерфейс між нашим тілом та навколишнім середовищем, а й інтерфейс сприйняття між зовнішньою та внутрішньою реальністю. В цих транспортних процесах саме дотик відіграє значну роль. Починаючи з раннього дитинства ефект дотику справляє важливий вплив на зростання людини, розвиток особистості та соціальну взаємодію. Як особлива форма невербального спілкування це також детермінанта у розвитку самооцінки та, як наслідок, вирішальний фактор для успішного життя. Дотик поєднує в собі як дотичні переживання,

так і значну емоційну залученість, ніжну турботу і співчуття, яке людина, що любить, відчуває при цьому. Те, що ми любимо і до чого бажаємо торкнутися — любов і дотик, — неподільні вияви нашої сили життя. Сила дотику зумовлює полегшення та інтенсифікацію життя, а також збільшення і розвиток життєвої енергії.

*Марта Селл* — проректорка Сегедського університету, завідувачка кафедри медичної генетики медичного факультету. Відповідає за діяльність Клінічного центру Альберта Сент-Дьордї, де вивчають рідкісні захворювання, та координує діяльність Клінічного центру з біобанкінгу. Її дослідницькі інтереси зосереджені на молекулярному імунопатогенезі псоріазу, а також на ідентифікації та функціональній характеристиці нових генетичних варіантів генодерматозів і нейродегенеративних захворювань. М. Селл представила цікаву доповідь «Ідентифікація та функціональна характеристика генетичних варіантів, що модифікують фенотип, при шкірному синдромі CYLD». З моменту відкриття в 2000 р. гена CYLD, що спричиняє захворювання, були проведені великі клінічні та генетичні дослідження різних форм таких виявів, як синдром Брука—Шпіглера (BSS), сімейний циліндроматоз (FC) та множинні сімейні трихоепітеліоми (MFT) домінантної шкіри. За останніх 20 років було виявлено понад 100 генетичних варіантів шкірного синдрому CYLD (CCS), що спричиняють захворювання. Незважаючи на великі дослідження генотипу-фенотипу, досі не вдалося виявити клінічно значущі асоціації між різними мутаціями CYLD з різними формами експресії захворювання. Під час діагностичної та дослідницької діяльності, що проводиться в рамках міжнародного співробітництва, було виявлено дві віддалені родини, які несуть одну й ту саму мутацію CYLD, але мають абсолютно різні клінічні вияви шкірного синдрому CYLD. Геномний аналіз цих двох родин надав можливість ідентифікувати трансгенетичні варіанти, які можуть пояснити відсутність чітких асоціацій генотип-фенотип, особливо з урахуванням мутацій CYLD. Наявний великомасштабний геномний аналіз виявив генетичні варіанти у двох генах, NBR1 і TRAF3, які можуть сприяти диференційній клінічній картині захворювання навіть за наявності однієї патогенної мутації CYLD. Білки, що кодуються генами NBR1 і TRAF3, є функціональними взаємодіючими партнерами білка CYLD деубіквітанази. В експериментах, проведених *in vitro*, визначено клітинні механізми, за допомогою яких продукти генів NBR1 і TRAF3 можуть змінювати події передачі сигналу і, отже, призводити до різних форм вияву

шкірного синдрому CYLD у пацієнта, що несе одну і ту саму патогенну мутацію CYLD. Ідентифікація та функціональна характеристика генетичних варіантів, що модифікують фенотип, при генодерматозах може допомогти у більш глибокому розумінні патогенезу захворювання та походження фенотипічних варіантів. Клініцисти у майбутньому можуть використовувати ці знання для прогнозування можливого прогресування захворювання, і результати цих досліджень дадуть можливість додатково визначити нові терапевтичні цілі.

*Ларс Френч* — професор і завідувач кафедри дерматології та алергології Університету Людвіга-Максимиліана (Мюнхен, Німеччина) — презентував доповідь «Автозапальні шкірні захворювання». Автозапалення є наслідком активації клітин вродженого імунітету молекулярними патернами, пов'язаними з небезпеками та/або патогенами (DAMPs та/або PAMPs) чи генетично детермінованими дефектами, що призводять до секреції прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну (IL)-6, -18, -36 та TNF. Автозапальні захворювання — нещодавно класифікована підгрупа захворювань, які патогенетично та клінічно відрізняються від алергійних чи аутоімунних хвороб і характеризуються, здавалося б, неспровокованими епізодами запалення, часто наявністю стерильного запалення нейтрофільної тканини. Порушення регуляції процесингу IL-1 $\beta$ , активація фактора транскрипції конститутивного ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) та хронічна передача сигналів інтерферонами типу I стали центральними шляхами вродженого імунітету, що беруть участь у патогенезі. Деякі автозапальні захворювання є моногенними і спричинені мутаціями в генах, що регулюють функцію цитоплазматичних вроджених імунних комплексів, які називають інфламасомами. Саме вони призводять до посиленої секреції прозапального цитокіну IL-1 $\beta$  і автозапальних захворювань, відомих як криопірин, лихоманки, шкірних ушкоджень, що нагадують кропив'янку, системного запалення та артриту. Іншими прикладами автозапальних захворювань з ураженням шкіри є PAPA (гангренозна піодермія, вугри та гнійний артрит) та синдром Шніцлера, в якому IL-1 $\beta$ , ймовірно, також відіграє патогенну роль. Результати недавно проведених наукових досліджень також вказують на роль автозапалення при більш поширених набутих запальних захворюваннях шкіри та системних захворюваннях, що характеризуються зміненою взаємодією патоген-господар або біологічною реакцією на ендо- та/або екзогенні сигнали небезпеки. До них відносять звичайні вугри, гнійний гідрате-

ніт, деякі гнійничкові побічні реакції на ліки та гангренозну піодермію. Шкірні вияви є загальною ознакою великої кількості спадкових і набутих автозапальних захворювань, що потребують більшого вивчення дерматологами, враховуючи як нові терапевтичні можливості, що з'являються, так і їхній значний вплив на захворюваність і смертність.

*Стів Паскуло* презентував лекцію про мРНК-вакцини. Здобувши освіту імунолога в Інституті Пастера (Париж, Франція), він використав моделі мишей для тестування та розробки вакцин на основі мРНК (пряма ін'єкція мРНК) у Тюбінгені (Німеччина), починаючи з 1998 р. У 2000 р. разом із доктором Херром та доктором фон дер Мульбе став співзасновником «CureVac».

С. Паскуло прочитав лекцію «mRNA-вакцини», в якій було нагадано, що після того як у 1796 р. доктор Едвард Дженнер продемонстрував, що інфекція, спричинена відносно м'яким вірусом коров'ячої віспи, дає імунітет проти смертельного вірусу віспи, було розроблено та схвалено безліч вакцин для боротьби з інфекційними агентами. Вакцини виготовляють для внутрішньошкірних, підшкірних чи внутрішньом'язових ін'єкцій. Важливо відзначити, що підшкірний шлях використовують для «живих» вакцин (що містять ослаблені віруси), серед яких вакцини проти жовтої лихоманки, епідемічного паротиту, кору або краснухи з РНК-вірусами, що зумовлюють імунітет, доставляючи свої мРНК до клітин-господарів, які своєю чергою продукують вірусні білки і запускають імунну відповідь. Таким чином, ці вакцини можна ідентифікувати як природні мРНК-вакцини. Такий самий механізм використовують і в нещодавно схвалених синтетичних мРНК-вакцинах проти COVID-19: введена (синтетична) мРНК поглинається клітинами-господарями, які продукують білки та запускають імунну відповідь.

Під час пандемії COVID-19 синтетичні мРНК-вакцини вже довели, що їх легко та швидко виробляти, вони безпечні та ефективні. На даний час очікується, що їх почнуть широко використовувати для створення нових вакцин (проти інфекційних агентів, а також проти раку), а також для заміни вакцин, що раніше існували, які створювали проблеми при виробництві та зберіганні щодо ефективності і побічних ефектів. У лекції висвітлено минуле (початкові доклінічні та клінічні дослідження вакцин на основі синтетичної мРНК, характеристики, аспекти виробництва та рецептури), сьогодення (презентація синтетичних мРНК-вакцин проти COVID-19) та майбутнє мРНК-вакцин (напри-

клад, розробка протиракових вакцин). Вона також засвідчила величезний потенціал синтетичної мРНК у медицині, окрім вакцин.

*Олександр Наваріні* — практикуючий лікар-клініцист з Базеля (Швейцарія). Він є кваліфікованим дерматологом, експериментальним імунологом та спеціалістом з методів сучасної генетики. Доповідь «Автозапалення та автоімунітет: нові концепції» ілюструє нові сучасні погляди, що поєднують автозапальні та нейтрофільні дерматози як «вроджені імунні порушення». Зміни

у класифікації — це завжди новий шанс порівняти та переосмислити, здавалося б, ідіопатичні стани. Наведені в лекції факти підтвердили, що виявлення причетності IL-1 до генералізованого пустульозного псоріазу сприяло розробці нових ефективних методів лікування. Крім того, були обговорені інші нові концепції, такі як географія дерматології, що визначається резидентними Т-клітинами, сурогатний маркер у дерматології та автоматична кількісна оцінка шкірних захворювань.

*Підготували*

**О.Є. Федоренко, К.В. Коляденко**  
*Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця, Київ*