

Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом

А. С. Круглова, д.м.н., проф., зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹

А. А. Хотко, к.м.н., доцент, зам. гл. врача

М. А. Петрий, врач-ординатор, кафедра дерматовенерологии и косметологии¹

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, г. Москва

²ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Early appointment of biological therapy of psoriasis

L.S. Kruglova, M.A. Petriy, A.A. Hotko

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow; Clinical Dermatovenereologic Dispensary, Krasnodar; Russia

Резюме

Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию о применении генно-инженерных препаратов у пациентов с псориазом, псориазическим артритом в проекции концепции раннего назначения биологической терапии. Приводятся данные о целесообразности раннего назначения генно-инженерных препаратов для улучшения прогноза течения заболевания и повышения качества жизни.

Ключевые слова: псориаз, псориазический артрит, коморбидность, генно-инженерные препараты, устекинумаб, раннее назначение генно-инженерных препаратов.

Summary

The article is of a review nature and contains up-to-date information on the use of genetically engineered drugs in patients with psoriasis, psoriatic arthritis in the projection of the concept of early prescription of biological therapy. The data on the feasibility of early use of genetically engineered drugs to improve the prognosis of the disease and improve the quality of life.

Key words: psoriasis, psoriatic arthritis, comorbidity, genetically engineered drugs, ustekinumab, early prescription of genetically engineered drugs.

Псориаз — генетически детерминированное воспалительное заболевание, которое характеризуется повышенной пролиферацией эпидермальных клеток, нарушением кератинизации и воспалительной реакцией в дерме, обусловленной активированными Т-лимфоцитами и синтезом провоспалительных цитокинов [1]. Псориаз относится к числу наиболее распространенных заболеваний кожи. Так, согласно клинко-статистическим данным, псориазом страдает 1–2 % населения развитых стран [2], у около 30 % пациентов развивается псориазический артрит [3].

Генетическая составляющая псориаза ассоциирована с врожденным и адаптивным иммунитетом. При псориазе отмечается активация генов, кодирующих рецептор интерлейкина-23 (IL23R), интерлейкина 12 (IL 12R), кластер генов IL-4–IL-13, белок 313 (ZNF313), CDKAL1, PTPN22, TNFAIP3 и ERAP1 [4]. Многие из вышеперечисленных генов играют роль в контроле и модификации иммунного ответа, который является ключевым

фактором в развитии не только псориаза, но и других иммуноопосредованных заболеваний. Например, кластеры генов IL-12, IL-23 и IL-4–IL-13 связаны с дифференцировкой Т-хелперов, клеточными иммунными реакциями и развитием таких аутоиммунных заболеваний, как псориазический артрит, болезнь Бехтерева–Штрюмпелля–Мари, болезнь Крона [5]. Ассоциированный с псориазом ген TNFAIP3, который участвует в передаче сигнала через транскрипционный фактор NFκB, также является фактором риска при ревматоидном артрите, системной красной волчанке и сахарном диабете 1-го типа [6].

В последние годы в связи с достижениями медицинской науки в изучении механизмов развития псориаза меняется и взгляд на это заболевание, которое все чаще рассматривается как системный процесс с поражением не только кожи, но и других систем организма [7]. Псориазический артрит и псориазические ониходистрофии являются неоспоримым доказательством этому [8]. В свете системности процес-

са при псориазе особое внимание уделяется ассоциации данного дерматоза с коморбидностями. Основными причинами возникновения коморбидностей являются: единый патогенетический механизм развития, временная причинно-следственная связь или возникновение одного заболевания (синдрома) как осложнение другого. Коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность неблагоприятного исхода заболевания, обуславливает более тяжелое течение основной нозологии, определяет характер и тяжесть осложнений, вызывает определенные трудности в тактике ведения пациентов [9]. Наиболее часто к коморбидным состояниям при псориазе относят следующие заболевания (синдромы) [10] (табл. 1).

Популяционные исследования продемонстрировали связь между псориазом и формированием субклинического атеросклероза, выявленным на основании увеличения толщины интима-медиа сонной артерии, в том числе у пациентов ранее не страдавших сердечно-сосудистыми заболеваниями и не имеющих

Таблица 1
Коморбидная патология при псориазе [Gottlieb A. B., и соавт., 2008]

Признаки	Исследования (N)	Точечная оценка (%)	95% ДИ (%)
Тревожность	11	30,2	21,7–38,8
Псориатический артрит	34	24,1	19,3–29,0
Депрессия	21	21,7	15,1–28,3
Гипертензия	20	21,2	19,2–23,3
Ожирение	9	11,9	7,2–16,8
Сердечно-сосудистые заболевания	12	10,2	7,7–12,8
Диабет	21	8,5	7,4–9,6
Гиперлипидемия, дислипидемия, гипергликемия	7	7,4	6,5–8,4
ВЗК (болезнь Крона, НЯК)	3	0,8	0,1–1,4
Лимфома	5	0,2	0,1–0,3

Примечание: ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ДИ — доверительный интервал.

классических факторов сердечно-сосудистого риска. Тяжелое и среднетяжелое течение псориаза увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений, особенно у молодых пациентов. Риск развития периферической артериальной болезни у пациентов с псориазом выше, чем у людей с дислипидемией и курением. Кроме того, примерно у трети пациентов с псориазом течение болезни сопровождается развитием псориатического артрита [11].

Развитие данного заболевания оказывает значительное влияние на все аспекты жизни пациентов. Длительное течение и прогрессирование заболевания может приводить к социальной изоляции и стигматизации, а также к стойкому снижению качества жизни, что особенно характерно для пациентов молодого возраста с тяжелыми формами псориаза [12].

Принципиальный выбор метода и объема лечебных мероприятий при псориазе зависит прежде всего от тяжести процесса. Критериями тяжести течения псориаза являются: распространенность (BSA) и степень выраженности клинической симптоматики (индекс PASI), психосоциальные нарушения (индекс ДИКЖ), локализация процесса на открытых участках (лицо, кисти, ногти), а также наличие функциональных расстройств и определенные терапевтические трудности (тахифилаксия, торпидное течение). В соответствии с европейскими методическими рекомендациями для определения тяжести заболевания и необходимости назначения того или иного вида терапии применяется правило «десяток», когда

площадь поражения BSA и значения индексов PASI и ДИКЖ составляют более 10 баллов. В ряде случаев при значениях индексов PASI и BSA менее 10, а индекса ДИКЖ более 10 баллов (значительное снижение качества жизни) рекомендуется рассмотрение вопроса о назначении системной терапии [2, 11].

До недавнего времени системная иммуносупрессивная терапия среднетяжелой и тяжелой форм псориаза включала иммуносупрессивные средства (метотрексат, циклоспорин А), синтетические ретиноиды (ацитретин), тофацитиниб, а также системную фототерапию (ПУВА-терапия) и узкополосную фототерапию УФБ 311 нм. Научные исследования обусловили появление новых высокоэффективных таргетных средств и методов лечения псориаза, при этом основными направлениями стали анти-Т-клеточная и антицитокиновая стратегия. Признание важной роли ФНО- α в патогенезе иммуновоспалительных заболеваний привело к разработке моноклональных антител, направленных на ингибцию этого цитокина, что дало начало широкому применению биологических агентов или генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в терапии хронических воспалительных заболеваний кожи и суставов, в том числе псориаза и псориатического артрита [13]. ГИБП характеризует высокая специфичность, обеспечивающая селективное действие на определенные звенья патогенеза иммуновоспалительных заболеваний и в минимальной степени затрагивающая механизмы функционирования иммунной системы. Для препаратов ан-

тицитокиновой терапии характерно быстрое воздействие на клинические проявления основных симптомов псориаза и псориатического артрита, торможение рентгенологического прогрессирования в короткие сроки после начала применения, воздействие на костное ремоделирование, а также способствование обратному развитию энтезитов и дактилитов [14]. Отмечается позитивное влияние на психоэмоциональное состояние пациентов, заметное улучшение их качества жизни [15].

Показания к назначению ГИБП при псориазе [16]:

- правило «десяток» (BSA, PASI и ДИКЖ составляют более 10 баллов), а также вовлечение видимых участков кожи, поражение ногтей, половых органов (значения индексов PASI и BSA менее 10, а индекса ДИКЖ более 10 баллов);
- отсутствие эффекта от ранее проводимой стандартной терапии в адекватном режиме или ее непереносимость, отсутствие эффекта от применения метотрексата, циклоспорина, неогтиазона, ПУВА-терапии;
- хроническое рецидивирующее течение псориаза (повторные госпитализации 3–4 раза в год);
- непереносимость фототерапии;
- сопутствующие заболевания, препятствующие применению циклоспорина, метотрексата, неогтиазона;
- наличие псориатического артрита при неэффективности или непереносимости метотрексата.

На основании вышеизложенной информации можно сделать вывод о том, что на сегодняшний день в России ГИБП не относятся к препаратам первой линии в лечении псориаза и назначаются в случае неэффективности или непереносимости небиологической системной иммуносупрессивной терапии, а также при наличии к ней противопоказаний.

Критерии оценки эффективности терапии ГИБП при псориазе включают достижение PASI ≥ 50 и < 75 , как промежуточный результат терапии, с DLQI ≤ 5 . Отсутствие улучшения кожного процесса на 50 % и более от исходного состояния (т.е. не достигнут PASI 50) или отсутствие уменьшения индекса качества жизни (DLQI) менее чем на 5

баллов после проведения лечения определяет смену выбранного препарата [17]. Достижение PASI 75 и DLQI ≤ 5 рассматривается в качестве минимально приемлемых целей терапии [18].

В свете появления новых таргетных препаратов при псориазе в настоящее время более приемлемой является концепция T2T (Treat to target) — лечение до достижения цели: [19], когда целью терапии во время индукционной фазы является достижение по крайней мере ответа PASI 75, а оптимальным ответом является PASI 90/100 (отсутствие клинических симптомов, очищение или лишь минимальные симптомы заболевания) и абсолютный PASI менее 5 или даже менее 3 (PASI ≤ 3 , ≤ 5). Оценка ДИКЖ является существенной в качестве цели терапии лишь в случае, если абсолютный PASI > 3 , при этом абсолютные значения PASI лучше коррелируют с ДИКЖ, чем относительное улучшение PASI [20, 21, 22].

В 2018 году на междисциплинарном экспертном совете были обсуждены и обобщены факторы, влияющие на выбор генно-инженерных биологических препаратов при псориазе [21]:

1. клиническая форма заболевания;
2. наличие перекрестной иммуновоспалительной патологии (например, ВЗК, увеит);
3. наличие сопутствующих заболеваний, течение которых может ухудшиться на фоне применения стандартной терапии (например, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, патология верхних отделов ЖКТ, патология почек, печени в сочетании со значимым нарушением функции, метаболические нарушения, онкологические заболевания, депрессия и др.);
4. наличие сопутствующих вирусных и инфекционных заболеваний (например, герпетическая, цитомегаловирусная инфекция, вирусные гепатиты, латентный туберкулез и др.);
5. режим дозирования, способ введения препарата;
6. иммуногенность;
7. возможность применения комбинированной или монотерапии ГИБП.
8. возможность длительного применения препарата, «выживаемость терапии»;

9. скорость наступления терапевтического эффекта;
10. планирование беременности;
11. стоимость. Доступность;
13. предпочтения пациента.

Внедрение концепции T2T, определение реальных целей терапии (например, уровень артериального давления при сердечно-сосудистых заболеваниях, сахара крови при сахарном диабете, ремиссия и низкая активность при ревматоидном артрите), применение адекватных методов оценки активности и результатов лечения позволили улучшить исходы многих серьезных хронических заболеваний [20, 22]. В последнее время данная концепция продемонстрировала эффективность при ПсА и в настоящее время активно внедряется при псориазе. Независимо от заболевания концепция T2T направлена на достижение клинической ремиссии (отсутствие симптомов заболевания) или низкой (минимальной) активности болезни. При этом важно отметить, что в рамках данной стратегии подразумевается разработка врачом такого терапевтического плана, который позволит безопасно достичь указанных целей.

Современный подход к терапии пациентов с псориазом и псориатическим артритом был предложен в 2015 г экспертами GRAPPA [22]. Так, согласно рекомендациям, генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), в частности, ингибиторы ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт), могут быть использованы в качестве фармакотерапии первой линии при таких проявлениях, как периферический артрит (до лечения метотрексатом, сульфасалазином, лефлуномидом и при рефрактерности к ним), осевой (аксиальный) псориатический артрит, энтезит, дактилит, бляшечный псориаз и псориатическое поражение ногтей. Ингибиторы интерлейкина 12/23 (устекинумаб) могут быть препаратами выбора при периферическом псориатическом артрите, рефрактерном к БМАП, энтезите, бляшечном псориазе и псориатическом поражении ногтей. Важно отметить, что комбинированная терапия БМАП и ГИБП не имеет доказанных преимуществ в сравнении с монотерапией биологическими препаратами [23].

Последние данные научной литературы подтверждают целесообразность раннего (ускоренного) назначения ГИБП при ПсА, в отношении псориаза данная концепция лишь начинает развиваться. Согласно результатам анализа регистра BioCAPTURE, проведенного J.M.P.A. van den Reek, среднее время между постановкой диагноза «псориаз» и назначением ГИБП составляет 18,9 года: время до начала системной терапии, в большинстве случаев метотрексатом, ретиноидами, циклоспорином, — 11,0 лет; время между началом системной терапии и переходом на ГИБП — 6,8 года. Результат перехода от системной терапии к ГИБП наиболее заметен при рассмотрении периода двух лет до и после начала лечения биологическими препаратами. Среднее количество обращений в дневной стационар и количество госпитализаций в расчете на 100 пациентов в год уменьшилось практически вдвое (17,7 до начала терапии ГИБП против 8,6 после ее назначения) [24].

Актуальность раннего назначения генно-инженерной биологической терапии подтверждается результатами исследования Francesca Faustini, целью которого было выявление воспалительных изменений суставов при псориазе без доказанного псориатического артрита. У 47 % пациентов с псориазом при помощи высокопольной МРТ было выявлено как минимум одно воспалительное поражение суставов кисти. Наиболее часто регистрируемым изменением был синовит (38 %), в то время как остеоит (11 %), тендосиновит (4 %) и перисуставное воспаление (4 %) встречались реже. При этом риск развития псориатического артрита, в случае выявления синовита и наличия жалоб на артралгии, был значительно выше (60 %), чем при отсутствии изменений на МРТ и жалоб на боли в суставах (13 %) [25].

Осознание того, что развитие псориатического артрита может быстро привести к необратимым изменениям в суставах, функциональным ограничениям и снижению качества жизни, побудило исследователей во главе с Laura Savage оценить эффективность раннего назначения ГИБП, в частности, устекинумаба, у пациентов с энтезитом. У 49,3 % пациентов с псориазом среднего и тяжелого течения, ранее не принимавших системную терапию, было выявлено

Таблица 2
Показания к раннему назначению устекинумаба

Тяжелый псориаз (PASI > 20, BSA > 20%)
Проблемные локализации высыпаний (поражение открытых участков кожи, аногенитальной области, ладоней и (или) подошв, обширный процесс в области волосистой части головы, выраженная/тотальная псориазическая ониходистрофия)
Умеренно выраженный активный ПСА в сочетании с тяжелым псориазом гладкой кожи
Наличие дактилитов/энтезитов и недостаточный ответ на лечение НПВП и внутрисуставное введение глюкокортикостероидов
Случаи, когда нежелательно комбинировать ГИБТ с метотрексатом
Ассоциация псориаза со значимыми коморбидными заболеваниями, в том числе с метаболическим синдромом, заболеваниями печени, сердечно-сосудистой патологией, воспалительными заболеваниями кишечника, высоким риском реактивации туберкулезной инфекции, депрессией, рассеянным склерозом

как минимум одно поражение энтезиса, подтвержденное при ультразвуковом исследовании. После проведенного лечения устекинумабом по рекомендованной схеме (45 мг при массе тела до 100 кг и 90 мг при массе тела более 100 кг на 0-й, 4-й, 16-й, 28-й, 40-й и 52-й неделе; прием ГКС, НПВС и системных иммуносупрессантов был запрещен) и последующего ультразвукового обследования было отмечено уменьшение местного воспалительного процесса на 42,2% к 24-й неделе и на 47,5% к 52-й. Кроме того, наблюдался выраженный терапевтический эффект при кожных проявлениях псориаза. До начала терапии продолжительность течения заболевания составляла в среднем 11 лет. Усредненные показатели PASI и BSA были 18,0 и 30,0% соответственно. К 24 неделе 91,3% пациентов достигли уровня PASI 75, 73,9% — PASI 90 и 47,8% — PASI 100. Помимо этого, у пациентов, имеющих на момент исследования псориазическое поражение ногтей, в ходе терапии было отмечено снижение mNAPSI в среднем на 15 баллов к 24-й неделе и на 22 балла к 52-й [26].

Подтверждение целесообразности раннего назначения ГИБП (в частности, устекинумаба) при псориазе и псориазическом артрите нашло отражение и в согласительном документе междисциплинарной экспертной группы (2018) [21] (табл. 2).

Таким образом, внедрение в клиническую практику ГИБП стало одним из наиболее крупных достижений медицины последних десятилетий. Их основным достоинством является воздействие на ключевые звенья патогенеза большинства заболеваний,

связанных с иммуновоспалительным ответом, в частности, псориаза и псориазического артрита, а также хорошая переносимость и высокая терапевтическая эффективность. Раннее назначение биологической терапии в свете концепции «лечение до достижения цели» способствует предупреждению развития тяжелых форм заболевания и осложнений, затрагивающих все системы органов. Результатом лечения может стать значительное улучшение качества жизни пациентов, снижение количества обращений за специализированной помощью и частоты инвалидизации.

Список литературы

1. Круглова А.С., Хотко А.А., Королева М.А., Глузмин М.И. Опыт применения устекинумаба у пациентов с псориазом и псориазическим артритом. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2018. № 1. С. 108–114.
2. Потекаев Н.Н., Круглова А.С. Псориазическая болезнь. Москва. МДБ. 2014. 264 с.
3. Villani AP, Rouzard M, Sevrain M, et al. Prevalence of undiagnosed psoriatic arthritis among psoriasis patients: Systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:242–8.
4. Piruzian E., Bruskin S., Ishkin A., Abdeev R., Moshkovskii S., Melnik S., et al. Integrated network analysis of transcriptomic and proteomic data in psoriasis. *BMC Syst. Biol.* 2010; 4: 41. doi:10.1186/1752-0509-4-41.
5. Carrascosa JM. Immunogenicity in biologic therapy: implications for dermatology. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104:471–479.
6. Girolomoni G, Griffiths C., Krueger J, Nestle F., Nicolai J. Early intervention in psoriasis and immune-mediated inflammatory diseases: A hypothesis paper. *Journal of Dermatological Treatment*. — 2014. — 26:2, 103–112.
7. Bowcock A.M. Understanding the pathogenesis of psoriasis, psoriatic arthritis, and autoimmunity via a fusion of molecular genetics and immunology. *Immunol. Res.* 2005; 32(1–3): 45–56.
8. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2014;171:1123–8.
9. Донцова Е.В., Круглова А.С., Олисова О.Ю. Комплексная терапия псориаза, протекающего на фоне метаболического синдрома. *Вестник новых медицинских технологий*. — 2018 — Т. 27, № 6. — С. 88–97.

10. Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. Psoriasis comorbidities. *J. Dermatol. Treat* 2008. — Vol.19, № 1. — P. 5–21.
11. Kerdel F, Don F. The Importance of Early Treatment in Psoriasis and Management of Disease Progression. *Journal of Drugs in Dermatology*. — Florida Academic Dermatology Center. — July 2018. — 737 VOL.17, ISSUE7: 737–742.
12. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, et al. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51:704–8.
13. Росет-Лидаль Е.А., Круглова А.С., Понич Е.С., Чорбинская С.А., Филатова Е.В. Терапия больных псориазом с сопутствующим метаболическим синдромом препаратами биологической терапии: предикторы эффективности и потенциальные риски. *Медицина труда и промышленная экология*. — 2017. № 8. С. 33–38.
14. McGonagle D, Ash Z, Dickie L, et al. The early phase of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(Suppl 1): i71–6.
15. Schafer I, Hacker J, Rustenbach SJ, Radtke M, Franzke N, Augustin M. Concordance of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) and patient-reported outcomes in psoriasis treatment. *Eur J Dermatol* 2010;20(1):62–67.
16. Круглова А.С., Осина А.В., Хотко А.А. Биологическая терапия в лечении псориаза: понятие «выживаемости» препаратов. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. — 2018. № 3. С. 191–196.
17. Armstrong A.W., Robertson A.D., Wu J. et al. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol* 2013; 149 (10): 1180–1185.
18. Boehncke S, Salgo R, Garbaraviciene J, et al. Effective continuous systemic therapy of severe plaque-type psoriasis is accompanied by amelioration of biomarkers of cardiovascular risk: results of a prospective longitudinal observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:1187–93.
19. Peyrin-Biroulet L, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1324–38.
20. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303:1–10.
21. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.А., Белоусова Е.А., Заваренская Л.Ф., Коротаева Т.В., Круглова А.С., Кохан М.М., Лила А.М., Хайруллин В.Р., Халиф И.А., Хобейш М.М. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генноинженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориазический артрит, болезнь Крона). — Современная ревматология. 2018;12(3):4–18.
22. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Arthritis and rheumatology*. 2016. Vol.68. 1060–1071.
23. Coates L, Zavanagh F, Mease P, Soriano. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. *ARTHRITIS and RHEUMATOLOGY* Vol. 68, No. 5, May 2016.
24. American College of Rheumatology van den Reek J, Seyger M, van Lumig P, Driessen R. The journey of adult psoriasis patients towards biologics: past and present — Results from the BioCAPTURE registry. *European Academy of Dermatology and Venereology*. — 2018, 32, 615–623.
25. Faustini F, Simon D, Oliveira I, Kleyer A. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: a cross-sectional and longitudinal analysis. — *Ann Rheum Dis* 2016;0:1–7.
26. Savage L, Goodfield M, Horton L, Watad A. Regression of peripheral subclinical enthesopathy in therapy-naïve patients treated with Ustekinumab for moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Arthritis Rheumatol.* 2018 Nov 22. doi: 10.1002/art.40778.

Для цитирования. Круглова А.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом // *Медицинский алфавит. Серия «Дерматология»*. — 2019. — Т. 1. — 7 (382). — С. 25–28.

