



Яковенко О.К.¹, Ханін О.Г.², Яковенко Т.Л.³

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТОЦИЛІЗУМАБУ В ЛІКУВАННІ ВАЖКОГО COVID-19 У МЕШКАНЦІВ ВОЛИНСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ

¹ КП «Волинська обласна клінічна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна

² Волинський національний університет ім. Лесі Українки, м. Луцьк, Україна

³ ТОВ «Клініка алергії та кашлю», м. Луцьк, Україна

Невирішеною проблемою сьогодення є лікування коронавірусної хвороби COVID-19. Відкритим питанням для лікарів залишається доцільність застосування препарату Тоцилізумаб, його ефективність та профіль безпеки у хворих на COVID-19. Мета дослідження: Оцінити безпеку і терапевтичну ефективність Тоцилізумабу (ТМ), вплив ТМ на перебіг і прогноз важкого COVID-19 на тлі стандартного лікування відповідно до Національного протоколу без протівірусної терапії. Матеріали і методи: Ретроспективне когортне дослідження дорослих пацієнтів (≥ 18 років) з важким COVID-19, що надійшли в інфекційне відділення №2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» з вересня 2020 по грудень 2020. У статистичний аналіз увійшла група пацієнтів, які отримували ТМ та одужали ($n = 42$), група пацієнтів, які одужали без ТМ ($n = 59$), і група померлих пацієнтів, які отримали або не отримали ТМ ($n = 58$). Для аналізу були використані статистичні методи інтервальної оцінки, нульова гіпотеза відповідно до критеріїв U Манна-Уїтні, біноміальні критерії, і Т-тест для двох незалежних дихотомічних вибірок за схемою Бернуллі за допомогою програми SPSS Statistics 26 покроковим прямим методом LR. Результати: 77,7% пацієнтів з важким COVID-19 отримали ТМ одужали, однак на основі аналізу даних когорти пацієнтів з важким COVID-19, які не отримали ТМ і одужали, було виявлено, що видужання не залежало від ТМ. Небажані явища, асоційовані з ТМ, були відзначені в 3,7%. Було з'ясовано, що ТМ зменшує час одужання, час перебування в стаціонарі, і зменшує ризик потрапити в реанімацію. Виявлено середнє значення С-реактивного білка (СРБ) в групі видужали, які отримали ТМ 114,1 мг / л, а також підвищений рівень прокальцитоніну (ПК) вище норми в 59,52% із середнім значенням 0,35 нг / мл. Висновки: Висока статистична значимість отриманих результатів терапевтичної ефективності і безпеки ТМ дозволяє імплементувати отримані результати в широку практику для застосування даного препарату в лікуванні важкого COVID-19.

Ключові слова: Коронавірусна хвороба, важкий COVID-19, Тоцилізумаб, клінічна ефективність.

Вступ

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) 11 березня 2020 року оголосила спалах нового захворювання, викликаного коронавірусом SarsCov2, під назвою «Коронавірусна хвороба 2019» (COVID-19), глобальною пандемією [3]. На сьогоднішній день клінічний досвід вказує на те, що COVID-19 є дуже гетерогенним захворюванням, починаючи від безсимптомного, легкого перебігу до важкого ступеня, спричиняючи смерть [9]. Важкий COVID-19 супроводжується серцевими аритміями, рабдоміолізом, коагулопатією та шоком, що в свою чергу пов'язано з клінічними

та лабораторними ознаками запалення, включаючи високу температуру, тромбоцитопенію, гіперферритинемію та підвищення рівня с-реактивного протеїну (СРП) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) [2]. Рівень ІЛ-6 корелює із ступенем важкості COVID-19, що свідчить про імунну дисрегуляцію та гострий респіраторний дистрес – синдром (ГРДС), які можуть впливати на ІЛ-6, а накопичення лімфоцитів та запальних моноцитів, ендотеліт, апоптоз, тромбоз та ангіогенез у легневих судинах у пацієнтів з COVID-19 свідчать про те, що судинне запалення та дисфункція сприяють патофізіологічним особливостям важкої пневмонії COVID-19 [5]. Основна

Для кореспонденції: ЯКОВЕНКО О. К. к.мед.н., завідувач відділення пульмонології КП «Волинська обласна клінічна лікарня», експерт з пульмонології УОЗ Волинської облдержадміністрації, e-mail volyn_pulmo@ukr.net tel. +380505470790

медикаментозна терапія COVID-19 поділяється на противірусне лікування, лікування цитокинового шторму та лікування тромбозів [4]. В терапії цитокинового шторму при COVID-19 почали застосовувати моноклональні антитіла проти рецептора ІЛ-6 під назвою Тоцилізумаб (ТМ). Перші повідомлення про застосування ТМ при COVID-19 були опубліковані на основі когортних досліджень, проведених у Китаї [8], Італії [7] та Франції [6], що в подальшому дало поштовх для таких клінічних досліджень як «REMAP-CAP», «RECOVERY» та «COVASTA». Згідно дослідження «COVASTA», в якому брали участь госпіталізовані пацієнти з тяжкою пневмонією COVID-19, не було виявлено значущої різниці в клінічному статусі між групою ТМ та групою плацебо на 28-й день. Жодної користі щодо зменшення смертності не було пов'язано із застосуванням ТМ. Жодних проблем з безпекою, пов'язаних з ТМ в цій популяції не спостерігалось [5]. ТМ згідно даних дослідження «RECOVERY» знижував смертність від усіх причин через 28 днів, проте в аналізі підгрупи користь щодо смертності була обмежена учасниками, які також отримували кортикостероїди; жодної користі серед тих, хто отримував ТМ без кортикостероїдів, не спостерігалось [1]. Дослідження «REMAP-CAP» включало вузько визначену групу критичних хворих, яким потрібна респіраторна підтримка, які були госпіталізовані до реанімації та були рандомізовані. Пацієнти отримували кортикостероїди та ТМ. Порівняно зі звичайною терапією використання ТМ зменшило як внутрішню лікарняну смертність, так і час до виписки з лікарні та збільшило кількість днів без органопідтримуючої терапії [1].

МЕТА РОБОТИ

Оцінити безпеку та терапевтичну ефективність ТМ, вплив ТМ на перебіг та прогноз важкого COVID-19 під час стандартного лікування коронавірусної хвороби згідно Національного протоколу без отримання противірусної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Ретроспективне когортне дослідження дорослих пацієнтів (≥ 18 років) з важким COVID-19, які поступили в інфекційне відділення №2 КП «Волинська обласна клінічна лікарня» (КП «ВОКЛ») з вересня 2020 по грудень 2020 року. Всі пацієнти мали лабораторне підтвердження діагнозу методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) до SarsCov2. Всім пацієнтам визначались демографічні показники, об'єктивний статус, при поступленні проводилось вимірювання температури тіла, пульсоксиметрія, електрокардіограма, комп'ютерна томографія високої роздільної здатності (КТВРЗ) або рентгенографія органів грудної клітки (РОГК) та лабораторна діагностика згідно Національного

протоколу. Всім пацієнтам було надано стаціонарну допомогу: кисневу терапію з високим потоком через носову канюлю та/або неререверсивну маску, дексаметазон в стартовій дозі 16 мг/добу з поступовою деескалацією дози, Еноксапарин в профілактичних дозі 0,4-0,8/добу, гідроксіхлорохін 200 мг по схемі згідно протоколу, частина пацієнтів отримувала за показами інфузійну терапію збалансованими ізотонічними елекролітними розчинами в дозі 400-800 мл/добу з пероральною регідратаційною терапією з контролем гідробалансу, збалансоване ентеральне харчування, в тому числі гідролізованими білковими сумішами, догляд та обмеження надмірної фізичної активності з прональною позицією у ліжку, симптоматичну терапію та терапію супутньої патології. Частина пацієнтів отримували антибактеріальну терапію. Жоден з пацієнтів, який увійшов в дослідження не отримав етіотропної противірусної терапії. Були вивчені та проаналізовані демографічні показники, супутня патологія та ускладнення, лабораторні показники СРП та прокальцитоніну (ПК), тривалість захворювання та перебування в стаціонарі під час лікування, а також була проведена оцінка ефективності та безпека препарату ТМ на фоні стандартної терапії без отримання противірусних препаратів. Первинною кінцевою точкою була виписка із стаціонару з позитивною динамікою у лікуванні або перевід в реанімацію та констатація біологічної смерті. В статистичний аналіз увійшла група пацієнтів, які отримали ТМ та одужали ($n=42$), група пацієнтів, які одужали та не отримали ТМ ($n=59$), група пацієнтів, які отримали або не отримали ТМ та померли ($n=58$). Обидві групи порівнювали з використанням статистичних методів інтервальної оцінки (довірчий інтервал), нульової гіпотези згідно критеріїв U Манна-Уїтні, біноміальних критеріїв, Т-тесту для двох незалежних дихотомічних вибірок за схемою Бернуллі за допомогою програми SPSS Statistics 26 покроковим прямим методом LR.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними ретроспективного аналізу пацієнти з важким COVID-19 отримали ТМ в дозі 400-800 мг/курс ($n=54$). 79,62% отримали ТМ в дозі 400 мг/курс та в 20,38% в дозі 800 мг/курс лікування. В середньому інфузія препарату відбувалась на 11,68 день від початку захворювання та на 2,97 день від поступлення в інфекційний стаціонар. Було виявлено, що 77,7% пацієнтів ($n=42$), які отримали ТМ та одужали, мали середній вік $59,40 \pm 2,946$ (61,9% пацієнти чоловічої статі). Лише у 3,7% випадках були зафіксовані небажані явища – пірогенна реакція ($n=1$) та вторинна бактеріальна стафілококова інфекція шкіри з фурункульозом та флегмоною об-

личчя (n=1). В групі пацієнтів з важким COVID-19, які отримали ТМ та одужали, в 100% був підвищений С-реактивний білок (СРП) з середнім значенням 114,1 мг/л (при нормі до 5 мг/л), та в 59,52% (n=25) був підвищений рівень ПК з середнім значенням 0,35 нг/мл (при нормі 0,01 нг/мл). В 22,3% виявлено, що препарат ТМ не допоміг пацієнтам з важким COVID-19, та які померли (n=12) в реанімації. Середній вік померлих, які отримали ТМ був 68,08±4,227, небажаних явищ, асоційованих з ТМ виявлено не було. На основі аналізу даних когорти пацієнтів з важким COVID-19, які одужали без ТМ (n=59) та мали середній вік 61,03±3,515, було з'ясовано, що одужання не залежить від ТМ. Проте нами було виявлено, що ТМ впливає на час лікування та зменшує ризик потрапити в реанімацію. Щодо ефективності застосування ТМ у хворих з важким COVID-19, для пацієнтів, що вижили, були проведені порівняння ймовірності потрапити у реанімацію, в залежності від того, чи вони отримали (n=42) або не отримали ТМ (n=59). Для цього був проведений біноміальний тест для двох незалежних дихотомічних вибірок. Результати показали, що на рівні значущості 0,001 відносна частка пацієнтів, що потрапили у реанімацію, серед тих кому не вводили ТМ, є значуще більшою за відносну частку тих, кому цей препарат вводили (таблиця 1).

У той же час, у разі застосування ТМ частка у вибірці тих, хто потрапив у реанімацію, зменшується до 10%, а хто не потрапив, відповідно, зростає до 90%. Перевірка за біноміальним критерієм показує (таблиця 2), що ця відмінність є високо значущою, тобто, у разі застосування ТМ у генеральній сукупності ймовірність не потрапити

у реанімацію є значуще вищою, ніж ймовірність потрапити.

Було проаналізовано, чи існує статистично значуще зменшення терміну перебування у стаціонарі, а також зменшення загальної тривалості захворювання при застосуванні ТМ. За допомогою Т-тесту для незалежних вибірок, було з'ясовано, що на рівні значущості 0,001 час перебування в стаціонарі для тих, хто не отримав ТМ, є більшим, ніж для тих, хто отримав. 95% довірчий інтервал для величини збільшення часу становить 4,44±2,65 доби. На рівні значущості 0,002 час хвороби від її початку до виписки для тих, хто не отримав ТМ є більшим, ніж для тих, хто його отримав. 95% довірчий інтервал для величини збільшення часу становить 5,27±3,24 доби. Проте, враховуючи факт, що цей час не розподілений за нормальним законом, вплив ТМ на час лікування та перебування у стаціонарі був також перевірений згідно непараметричного критерію U Манна-Уїтні для незалежних вибірок (таблиця 3). Було виявлено, що у пацієнтів, які отримали ТМ, (n=42) середній час перебування у стаціонарі та середній час від початку хвороби до моменту виписки у порівнянні з когортою пацієнтів, які не отримували ТМ, (n=59), значуще відрізняються (значимість 0,001). У таблиці 4 наведені вибіркові характеристики часу лікування важкого COVID-19 в залежності від застосування ТМ, де також можна бачити суттєве скорочення термінів лікування та перебування у стаціонарі у разі застосування ТМ (таблиця 4).

Середні ранги значень перебування у стаціонарі та загальної тривалості хвороби, обраховані в ході перевірки за критерієм Манна-Уїтні, є відчутно меншими у разі застосуванні ТМ, що свідчить

Таблиця 1. Вплив ТМ на ймовірність одужання

Препарат ТМ (1-отримали, 0-не отримали)		Категорія	N	Частка спостереження	Частка для перевірки	Точне знч. (двустор)
0	Одужання (1 – так, 0 – ні)	Група 1	59	0,56	0,50	0,241
		Група 2	46	0,44		
		Всього	105	1,00		
1	Одужання (1 – так, 0 – ні)	Група 1	42	0,78	0,50	0,000
		Група 2	12	0,22		
		Всього	54	1,00		

Таблиця 2. Вплив ТМ на ймовірність потрапити у реанімацію

Препарат ТМ (1-отримали, 0-не отримали)		Категорія	N	Часта спостереження	Частка для перевірки	Точне знч. (двустор)
0	Реанімація (1 – так, 0 – ні)	Група 1	36	0,61	0,50	0,117
		Група 2	23	0,39		
		Всього	59	1,00		
1	Реанімація (1 – так, 0 – ні)	Група 1	4	0,10	0,50	0,000
		Група 2	38	0,90		
		Всього	42	1,00		

Таблиця 3. Вплив ТМ на час лікування

	Нульова гіпотеза	Критерій	Значимість	Рішення
1	Доба перебування у стаціонарі однакова для категорій ТМ – Так (n=42)/Ні (n=59).	Критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок	0,001	Нульова гіпотеза відхиляється
2	Доба від початку хвороби на момент виписки однакова для категорій ТМ – Так (n=42)/Ні (n=59).	Критерій U Манна-Уїтні для незалежних вибірок	0,001	Нульова гіпотеза відхиляється

Таблиця 4. Вибіркові оцінки часу лікування важкого COVID-19 в залежності від застосування ТМ

Застосування ТМ (1-отримали ТМ, 0-не отримали ТМ)		Об'єм вибірки	Середнє	Стандартна помилка середнього
0	Доба перебування в стаціонарі	n=59	22,75	0,744
	Доба від початку хвороби на момент виписки	n=59	32,05	1,029
1	Доба перебування в стаціонарі	n=42	18,24	1,114
	Доба від початку хвороби на момент виписки	n=42	26,84	1,177

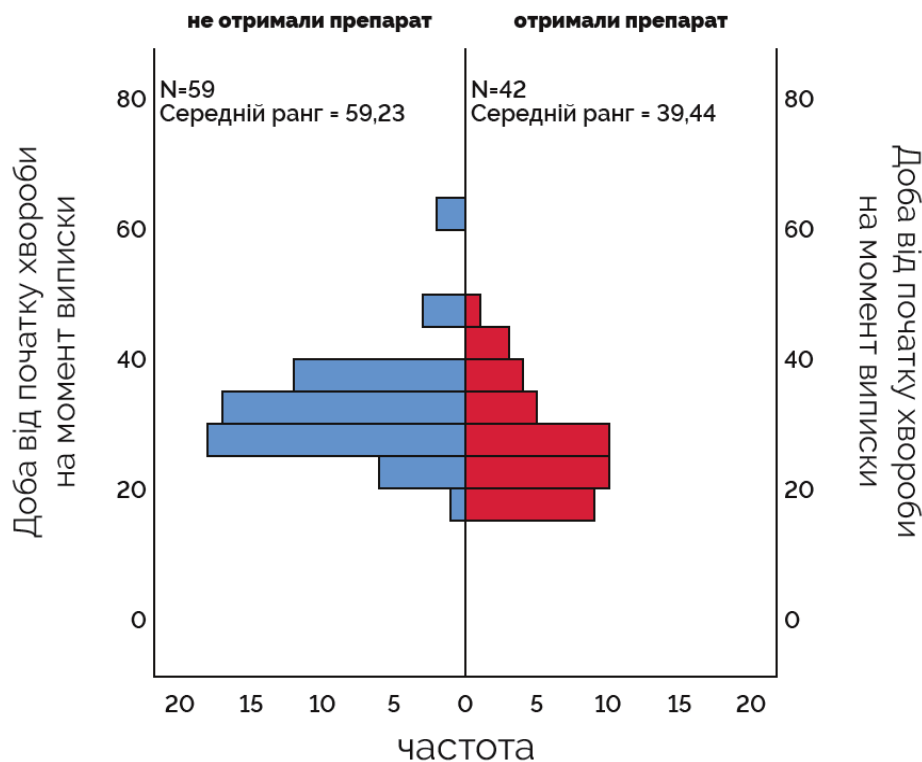


Рис. 1. Вплив Тоцилізумабу на час одужання за критеріями U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

про ефективність та позитивний вплив ТМ на час одужання (рисунок 1) та скорочення часу перебування у стаціонарі (рисунок 2).

ВИСНОВКИ.

1. На основі аналізу отриманих даних виявлено, що одужання від важкого COVID-19 не залежить від ТМ.
2. На основі аналізу отриманих даних з'ясовано, що ТМ в дозі 400-800 мг/курс лікування зменшує час одужання, зменшує час перебу-

вання у стаціонарі, та зменшує ризик потрапити в реанімацію.

3. На основі аналізу отриманих даних небажані явища, асоційовані з ТМ, були відмічені у 3,7%, що дає змогу зробити висновок про високий профіль безпеки ТМ.
4. На основі аналізу отриманих даних підвищений рівень СРП більше 100 мг/л слід розглядати як абсолютне лабораторне показання для введення ТМ.

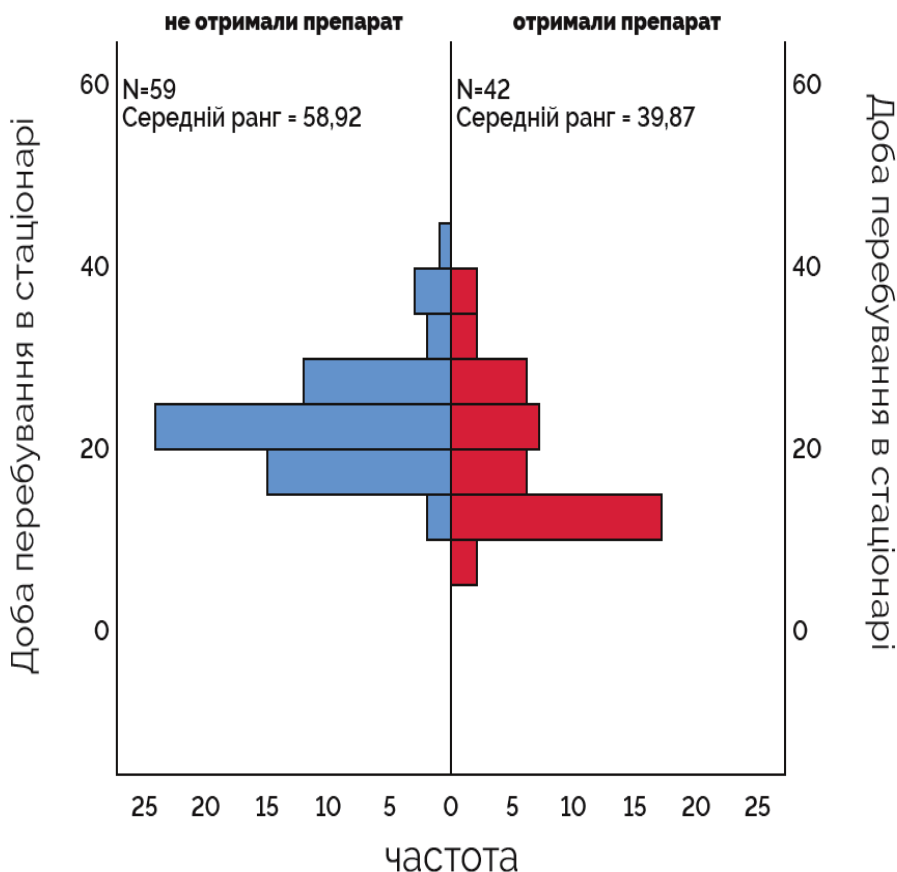


Рис. 2. Вплив Точілізумабу на час перебування в стаціонарі за критеріями U Манна-Уїтні для незалежних вибірок

5. На основі аналізу отриманих даних підвищений рівень ПК вище норми з середнім значенням 0,35 нг/мл можна вважати безпечним та не відносити до абсолютних протипоказань.

Фінансування / Funding
Немає джерела фінансування / There is no funding source.

Конфлікт інтересів / Conflicts of interest
Усі автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів /
All authors report no conflict of interest

Етичне схвалення / Ethical approval
Це дослідження було проведено відповідно до Гельсінської декларації та
затверджено місцевим комітетом з етики досліджень /
This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and was
approved by the local research ethics committee.

Надійшла до редакції / Received: 08.05.2021
Після доопрацювання / Revised: 06.06.2021
Прийнято до друку / Accepted: 10.06.2021
Опубліковано онлайн / Published online: 30.06.2021

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
2. David A. Berlin, M.D. et al. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383:2451-2460. December 17, 2020. DOI: 10.1056/NEJMcp2009575
3. Domenico Cucinotta, Maurizio Vanelli WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-160. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9397
4. Hidesaku Asakura, Haruhiko Ogawa. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation *Review Int J Hematol.* 2021 Jan; 113(1):45-57. DOI: 10.1007/s12185-020-03029-y. Epub 2020 Nov 7
5. Ivan O. Rosas, M.D. et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. February 25, 2021. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
6. Klopfenstein T et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients. *Med Mal Infect.* 2020; (published online May 6.) DOI:10.1016/j.medmal.2020.05.001
7. Oscar Moreno-Pérez et al. Experience with tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia after 80 days of follow-up: A retrospective cohort study. *J Autoimmun.* 2020 Nov;114:102523. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102523.
8. Xiaoling Xu, Mingfeng Han, Tiantian Li, et al. Effective Treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. <http://www.chinaxiv.org/abs/202003.00026> [accessed April 27, 2020]
9. Yiyin Chen et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev.* 2021 Jan; 65:101205. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101205

YAKOVENKO O.K., KHANIN O.G., YAKOVENKO T.L.

CLINICAL EFFICACY OF TOCILIZUMAB IN THE TREATMENT OF SEVERE COVID-19 IN THE VOLYN REGION OF UKRAINE

Treatment of coronavirus disease COVID-19 is currently unresolved. Whether it is advisable to use Tocilizumab (TM), whether it is effective and safe for patients with Covid-19 - this question remains open to physicians.

The aim of the study: To evaluate the safety and therapeutic efficacy of TM on the course and prognosis of severe COVID-19 during treatment with standard treatment according to the National Protocol without antiviral therapy.

Materials and methods: Retrospective cohort study of adult patients (≥ 18 years) with severe COVID-19, who were admitted to the infectious department №2 KP «Volyn Regional Clinical Hospital» from September 2020 to December 2020. The statistical analysis included a group of patients who received TM and recovered ($n=42$), a group of patients who recovered without TM ($n=59$), and a group of patients who received or did not receive TM and died ($n=58$). Statistical methods of interval estimation, null hypothesis according to U Mann-Whitney criteria, binomial criteria, and T-test for two independent dichotomous samples according to the Bernoulli scheme using SPSS Statistics 26 stepwise direct method LR were used for the analysis.

Results: 77.7% of patients with severe COVID-19 who received TM recovered, however, based on the analysis of data from a cohort of patients with severe COVID-19 who did not receive TM, it was found that recovery did not depend on TM. Adverse events associated with TM were noted in 3.7%. It has been found that TM reduces recovery time in the hospital and reduces the risk of being admitted to the intensive care unit. The average value of C-reactive protein (CRP) in the group of recovering those who received TM - 114.1 mg/l, and elevated levels of Procalcitonin (PC) above normal by 59.52% with an average value of 0.35 ng / ml.

Conclusions: The high statistical significance of the obtained results in terms of therapeutic efficacy and safety of TM makes it possible to implement the obtained results in wide practice for the use of this drug in the treatment of severe COVID-19.

Keywords: Coronavirus disease, severe COVID-19, Tocilizumab, clinical efficacy of Tocilizumab.

ЯКОВЕНКО О.К., ХАНИН А.Г., ЯКОВЕНКО Т.Л.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТОЦИЛИЗУМАБА В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО COVID-19 У ЖИТЕЛЕЙ ВОЛЫНСКОГО РЕГИОНА УКРАИНЫ

Нерешенной проблемой сегодня является лечение коронавирусной болезни COVID-19. Открытым вопросом для врачей остается целесообразность применения препарата Тоцилизумаб (ТМ), его эффективность и профиль безопасности у больных с COVID-19.

Цель исследования: Оценить безопасность и терапевтическую эффективность ТМ на течение и прогноз тяжелого COVID-19 на фоне стандартного лечения согласно Национального протокола без противовирусной терапии.

Материалы и методы: Ретроспективное когортное исследование взрослых пациентов (≥ 18 лет) с тяжелым COVID-19, поступивших в инфекционное отделение №2 КП «Волынская областная клиническая больница» с сентября 2020 по декабрь 2020. В статистический анализ вошли: группа пациентов, получавших ТМ, которые выздоровели ($n=42$); группа пациентов, которые выздоровели без ТМ ($n=59$); и группа умерших пациентов, которые получили или не получили ТМ ($n=58$). Для анализа были использованы статистические методы интервальной оценки, нулевая гипотеза согласно критериям U Манна-Уитни, биномиальные критерии, и Т-тест для двух независимых дихотомических выборок по схеме Бернулли с помощью программы SPSS Statistics 26 пошаговым прямым методом LR.

Результаты: 77,7% пациентов с тяжелым COVID-19 получивших ТМ выздоровели, однако на основе анализа данных когорты пациентов с тяжелым COVID-19, которые не получили ТМ и выздоровели, было обнаружено, что выздоровление не зависело от ТМ. Нежелательные явления, ассоциированные с ТМ, были отмечены в 3,7%. Было выяснено, что ТМ уменьшает время выздоровления с пребыванием в стационаре, и уменьшает риск попасть в реанимацию. Выявлено среднее значение С-реактивного белка (СРБ) в группе выздоровевших, которые получили ТМ 114,1 мг/л, а также повышенный уровень прокальцитонина (ПК) выше нормы в 59,52% со средним значением 0,35 нг / мл.

Выводы: Высокая статистическая значимость полученных результатов терапевтической эффективности и безопасности ТМ позволяет имплементировать полученные результаты в широкую практику для применения данного препарата в лечении тяжелого COVID-19.

Ключевые слова: Коронавирусная болезнь, тяжелый COVID-19, Тоцилизумаб, клиническая эффективность Тоцилизумаба.

УЧАСТЬ АВТОРІВ В ПІДГОТОВЦІ СТАТТІ:

Яковенко О.К. – концепція і дизайн дослідження, збір, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Ханін О.Г. – статистична обробка отриманих даних, оформлення таблиць та рисунків.

Яковенко Т.Л. – пошук літератури, переклад.