

Застосування тоцилізумабу в комплексному лікуванні хворого на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ревматоїдним артритом (клінічний випадок)

В. А. Візір^{ID A,E,F}, А. С. Садомов^{ID *B,C,D,E}, О. В. Деміденко^{ID B,C,D,E}

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – ознайомити лікарів-практиків із клінічним випадком застосування тоцилізумабу в комплексному лікуванні хворого на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ревматоїдним артритом.

Матеріали та методи. Наводимо клінічний випадок власного спостереження за клінічним перебігом COVID-19 у пацієнта з супутнім ревматоїдним артритом на тлі комплексного лікування з застосуванням рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора ІЛ-6 тоцилізумабу.

Результати. Пацієнт із тяжким перебігом COVID-19, результати обстеження та лікування котрого наведені у статті, коморбідний за ревматоїдним артритом. Розвиток цитокінового шторму на госпітальному етапі підтверджений підвищенням маркерів системного запалення: С-реактивного білка, Д-димера, фібриногену, – майже 50-разовим зростанням сироваткового рівня інтерлейкіна-6, а також розвитком абсолютної та відносної лімфоцитопенії. Незважаючи на протизапальну терапію з застосуванням системних кортикостероїдів, стан пацієнта прогресивно погіршувався.

Після оцінювання показань/протипоказань ухвалили рішення про застосування інгібітора рецепторів інтерлейкіна-6 тоцилізумабу, на тлі лікування яким спостерігали швидку позитивну клінічну, лабораторну та рентгенологічну динаміку. На підставі порівняльного аналізу даних власного клінічного випадку та результатів релевантних клінічних досліджень, світових рекомендацій і настанов сформовані уявлення щодо доцільності застосування тоцилізумабу у хворих на коронавірусну хворобу.

Висновки. Застосування рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора інтерлейкіна-6 тоцилізумабу в комплексному лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу, коморбідної з ревматоїдним артритом, є патогенетично обґрунтованим і призводить до регресу основних клінічних і лабораторних ознак цитокінового шторму, респіраторної недостатності, сприяє покращенню рентгенологічної картини, а отже скороченню термінів госпіталізації. Необхідні великі рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, зокрема і в популяції хворих із різними коморбідними станами, для остаточного з'ясування місця та ролі антицитокінових препаратів у лікуванні хворих на COVID-19.

Ключові слова:

коронавірусна хвороба, ревматоїдний артрит, цитокіновий шторм, тоцилізумаб.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 5(128). С. 739-748

*E-mail: a.sadomov@gmail.com

Use of tocilizumab in the combination treatment of a COVID-19 patient with concomitant rheumatoid arthritis (a case report)

V. A. Vizir, A. S. Sodomov, O. V. Demidenko

The aim is to familiarize practitioners with the clinical case of tocilizumab use in the combination treatment of the coronavirus disease (COVID-19) patient with concomitant rheumatoid arthritis.

Materials and methods. The clinical case shows our own follow-up of COVID-19 clinical course in the patient with concomitant rheumatoid arthritis during combination treatment with the use of a recombinant humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab.

Results. The patient with a severe COVID-19 course, whose examination and treatment results are given in the article, was comorbid for rheumatoid arthritis. The cytokine storm development at the hospital stage was confirmed by an increase in markers of systemic inflammation: C-reactive protein, D-dimer, fibrinogen, an almost 50-fold increase in serum interleukin-6 level, as well as absolute and relative lymphocytopenia. Despite the anti-inflammatory therapy administered with systemic corticosteroids, the patient's condition progressively worsened.

After assessing the indications and contraindications, it was decided to use the interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab, followed by rapid clinical, laboratory and X-ray positive response to the treatment. The understanding of tocilizumab use in patients with COVID-19 at the current stage was formed based on the comparative analysis of our own clinical case data and the results of relevant clinical trials, world recommendations and guidelines.

Conclusions. The use of recombinant humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab in the combination treatment of severe COVID-19 with concomitant rheumatoid arthritis is pathogenetically based and decreases the main clinical and laboratory signs of cytokine storm, respiratory failure, improves chest x-ray findings and reduces the length of hospital stay.

Further large randomized placebo-controlled trials including the population of patients with various comorbid conditions are needed to clarify conclusively the place and role of anti-cytokine drugs in the treatment of COVID-19 patients.

Key words:

COVID-19, rheumatoid arthritis, cytokine release syndrome, tocilizumab.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (5), 739-748

Ключевые слова:

коронавирусная
болезнь,
ревматоидный
артрит,
цитокиновый
шторм,
тоцилизумаб.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 5(128).
С. 739-748

Применение тоцилизумаба в комплексном лечении больного коронавирусной болезнью (COVID-19) с сопутствующим ревматоидным артритом (клинический случай)

В. А. Визир, А. С. Садовом, А. В. Демиденко

Цель работы – ознакомить практикующих врачей с клиническим случаем применения тоцилизумаба в комплексном лечении больного коронавирусной болезнью (COVID-19) с сопутствующим ревматоидным артритом.

Материалы и методы. Приведен клинический случай собственного наблюдения за клиническим течением COVID-19 у пациента с сопутствующим ревматоидным артритом на фоне комплексного лечения с применением рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору ИЛ-6 тоцилизумаба.

Результаты. Пациент с тяжелым течением COVID-19, результаты обследования и лечения которого приведены в статье, коморбиден по ревматоидному артриту. Развитие цитокинового шторма на госпитальном этапе подтверждено повышением маркеров системного воспаления: С-реактивного белка, Д-димера, фибриногена, – почти 50-кратным ростом сыровоточного уровня интерлейкина-6, а также развитием абсолютной и относительной лимфоцитопении. Несмотря на противовоспалительную терапию с применением системных кортикостероидов, состояние пациента прогрессивно ухудшалось. После оценки показаний/противопоказаний принято решение о применении ингибитора рецепторов интерлейкина-6 тоцилизумаба, на фоне лечения которым наблюдали быструю положительную клиническую, лабораторную и рентгенологическую динамику. На основе сравнительного анализа данных собственного клинического случая и результатов релевантных клинических исследований, мировых рекомендаций и руководств сформированы представления о применении тоцилизумаба у больных коронавирусной болезнью.

Выводы. Применение рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела к человеческому рецептору интерлейкина-6 тоцилизумаба в комплексном лечении коронавирусной болезни (COVID-19) тяжелого течения, коморбидной по ревматоидному артриту, патогенетически обоснованно и приводит к регрессу основных клинических и лабораторных признаков цитокинового шторма, респираторной недостаточности, способствует улучшению рентгенологической картины и, как следствие, сокращению сроков госпитализации. Необходимо проведение крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, в том числе в популяции больных с различными коморбидными состояниями, для окончательного выяснения места и роли антицитокиновых препаратов в лечении пациентов с COVID-19.

Коронавірусна хвороба (COVID-19), спричинена SARS-CoV-2, залишається глобальним викликом для людства та передусім світових систем охорони здоров'я.

Коморбідні пацієнти – найбільш вразлива група, в якій ризик несприятливих наслідків COVID-19 особливо високий. Хворі на ревматичні захворювання, зокрема ревматоїдний артрит (РА), часто більш сприйнятливі до різних інфекційних чинників (бактерії, віруси тощо) через порушення імунітету. Але остаточно не зрозуміло, чи є в них вищий ризик зараження та складніший перебіг інфекції SARS-CoV-2.

За результатами нещодавнього систематичного огляду та метааналізу [1], що налічував 26 обсерваційних досліджень за участю 101 124 хворих на ревматичні захворювання, 2000 з них – інфіковані SARS-CoV-2, встановлено: пацієнти з ревматичними захворюваннями мають більший ризик розвитку COVID-19 порівняно з загальною популяцією, а ризик госпіталізації через COVID-19 подібний до такого в контрольній групі. Наявність супутніх захворювань (насамперед артеріальної гіпертензії та захворювань легень) вірогідно асоціювалася з підвищеним ризиком госпіталізації, пов'язаної з COVID-19, а терапія інгібіторами фактора некрозу пухлини-альфа (ФНО-α) істотно нівелювала такі наслідки. Похилий вік також пов'язаний із гіршим клінічним прогнозом.

Незважаючи на певні успіхи, досягнуті в менеджменті коронавірусної хвороби, відсутня таргетна терапія, котра спрямована на пригнічення вірусу. У деяких клінічних дослідженнях отримали перспективні дані щодо ефективності препаратів ад'ювантної та патогенетичної терапії – лікування системними кортикостероїдами та препаратами прямої імуносупресивної дії [2–5].

Коронавірусна хвороба пов'язана з порушенням імунної регуляції та гіперзапаленням, включаючи

підвищений рівень інтерлейкіна (ІЛ)-6. Застосування тоцилізумабу, моноклонального антитіла проти рецептора інтерлейкіна-6, призводило до кращих результатів у пацієнтів із тяжкою пневмонією, що асоційована з COVID-19 у клінічних випадках і ретроспективних когортних дослідженнях [6].

Спільність патогенетичних механізмів РА та COVID-19, зокрема гіперпродукція широкого спектра прозапальних цитокінів: ІЛ-1, -6, -7, -8, -17, гранулоцитарного колонієстимулювального фактора, ФНО-α тощо, – а також хемокінів (ССЛ1, 3, 5 тощо), дає змогу припустити певну клінічну ефективність антицитокинових лікарських засобів у лікуванні хворих із такою коморбідністю.

Рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло до людського рецептора ІЛ-6 тоцилізумаб схвалений до використання як біологічний хворобомодифікувальний препарат (ХМАРП) для лікування РА [7], але його призначення хворим на COVID-19 усе ще поза інструкцією до медичного застосування («off-label»). Утім із часом відбулася еволюція поглядів щодо його використання в лікуванні хворих на коронавірусну хворобу: від рекомендацій щодо обмеженого застосування тільки в межах клінічних випробувань до включення цього лікарського засобу у клінічні настанови провідних світових інституцій [8–10]. Останнім часом з'являється все більше повідомлень, що саме глюкокортикоїди, а не синтетичні та біологічні ХМАРП асоціюються з вищим ризиком тяжких наслідків COVID-19 у пацієнтів із РА [11].

Отже, поки у світі є обмежена кількість досліджень, присвячених оцінюванню впливу конкретних ХМАРП у пацієнтів із РА на перебіг COVID-19, клінічний досвід застосування антицитокинової терапії, як-от блокаторів рецепторів ІЛ-6 для лікування хворих із поєднаною патологією, беззаперечно, корисний.

Мета роботи

Ознайомити лікарів-практиків із клінічним випадком застосування тоцилізумабу в комплексному лікуванні хворого на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ревматоїдним артритом.

Матеріали і методи дослідження

Наводимо клінічний випадок власного спостереження за клінічним перебігом COVID-19 у пацієнта з супутнім ревматоїдним артритом на тлі комплексного лікування з застосуванням рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора ІЛ-6 тоцилізумабу.

Результати

Пацієнт, чоловік 64 років, європеїдної раси, мешканець м. Запоріжжя, працівник, госпіталізований на ліжка COVID-19 терапевтичного відділення КНП «Міська лікарня № 7» Запорізької міської ради 17.01.2021 р. на 14 добу від початку захворювання зі скаргами на задишку змішаного характеру у стані спокою, що посилюється під час мінімального фізичного навантаження, загальну слабкість.

З анамнезу захворювання відомо, що симптоми дебютували гостро 04.01.2021 р., коли з'явилися загальна слабкість, сонливість, на 5 добу приєднався абдомінальний больовий синдром, підвищилася температура тіла до 38,6 °С. За медичною допомогою звернувся до сімейного лікаря 10.01.2021 р. Здійснили ПЛР на виявлення РНК SARS-CoV-2 (у режимі реального часу), результат позитивний. 12.01.2021 р. виконали комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної порожнини: в легеневій тканині з обох боків переважно в периферичних відділах і периваскулярно наявна «хмароподібної» форми інфільтрація за типом «матового скла» розмірами до 45 мм на тлі паренхіматозних тяжів, підсилення внутрішньодолькового інтерстицію з максимальним ураженням паренхіми справа – 25 %, зліва – 15–20 %. Судинний рисунок не змінений, його хід нормальний. Просвіт трахеї та видимих відділів бронхів не змінений. Лімфовузли коренів і середостіння не збільшені, в середостінні патологічні утворення не виявлені. Магістральні судини на рівні біфуркації легеневого стовбура не розширені. Ознак легеневої гіпертензії немає, у плевральних порожнинах випіт не визначили. Пахові лімфовузли не збільшені. У кістковому скелеті на досліджуваному рівні деструктивні зміни не виявлені. Висновок: КТ-ознаки двобічної полісегментарної пневмонії (CO-RADS 6) – COVID-19-асоційованої типової пневмонії з максимальним ураженням легень справа – 25 %, зліва – 15–20 %, легкий ступінь тяжкості.

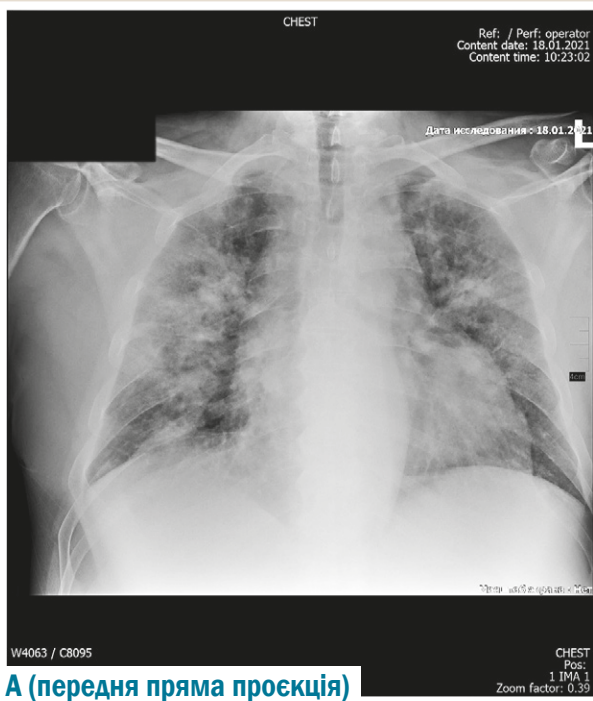
12.01.2021 р. з ініціативи пацієнта проведена телеконсультація з лікарем клініки «Медіком» (м. Київ). Встановлений діагноз: COVID-19 (ПЛР+ 10.01.2021); позагоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, II клінічна група (об'єм ураження 25 %); легенева недостатність 0–I ступеня. Надані такі рекомендації з лікування: аміксин ІС, леваксела, вітамін С, декрістол, фамотидин, цинк, нурофен, фервекс у разі підвищення

температури тіла, аквамакс, стоматидин, бромгексин, дексаметазон, ксарелто.

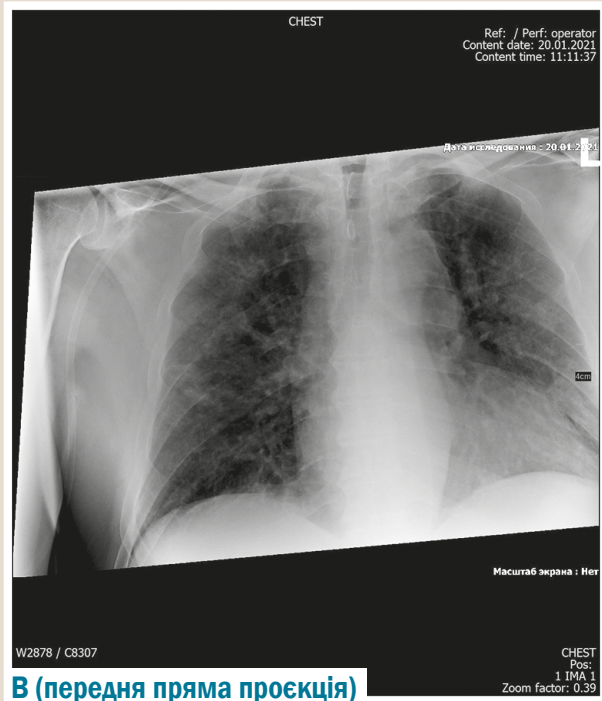
Лабораторно від 13.01.2021 р. у загальному аналізі крові виявлена лейкопенія (1,7 г/л), прискорена ШОЕ (12 мм/год), паличкоядерний нейтрофілоз (8 %), відносна моноцитопенія (2 %); встановили підвищення маркерів запалення та прокоагулянтної активації: С-реактивного білка (СРБ) – 113,4 мг/мл, Д-димера – 757 нг/мл, фібриногену – 7,8 г/л. У динаміці від 14.01.2021 р. у загальному аналізі крові лейкопенія змінилася лейкоцитозом (12,3 г/л) із суттєвим зсувом лейкоцитарної формули ліворуч (паличкоядерні нейтрофіли – 11 %), з'явилася відносна лімфоцитопенія (8 %). На тлі терапії стан хворого з негативною динамікою: з'явилися епізоди зниження насичення крові киснем (SpO_2) до 93–94 %, тому в домашніх умовах самостійно здійснював респіраторну підтримку за допомогою кисневого концентратора (5 л/хв). Незважаючи на лікування, кисневу підтримку, в динаміці спостерігали поглиблення кисневої залежності зі зниженням сатурації ($SpO_2 = 92–93$ %). 16.01.2021 р. у зв'язку з десатурацією ($SpO_2 = 90$ %) ургентно госпіталізований.

Релевантний анамнез хвороби свідчив, що пацієнт тривалий час хворіє на гіпертонічну хворобу II стадії, постійно отримує вальсакор 160 мг/добу, кардіомагніл 150 мг/добу. У 2020 р. пацієнтові діагностували ревматоїдний артрит, тому він отримує синтетичний ХМАРП (метотрексат 15 мг/тиждень), фолієву кислоту (5 мг/тиждень), метипред (4 мг/добу). Шкідливих звичок, несприятливих професійних чинників не мав. Епідеміологічний анамнез: контакт з іншим лабораторно підтвердженим випадком COVID-19 за 14 днів до появи симптомів заперечував, не відвідував і не проживав у країні/регіоні з місцевою передачею вірусу у громаді відповідно до ситуаційних звітів ВООЗ. Медикаментозної непереносності не мав. Оперативних утручань не було. Спадковий анамнез не обтяжений.

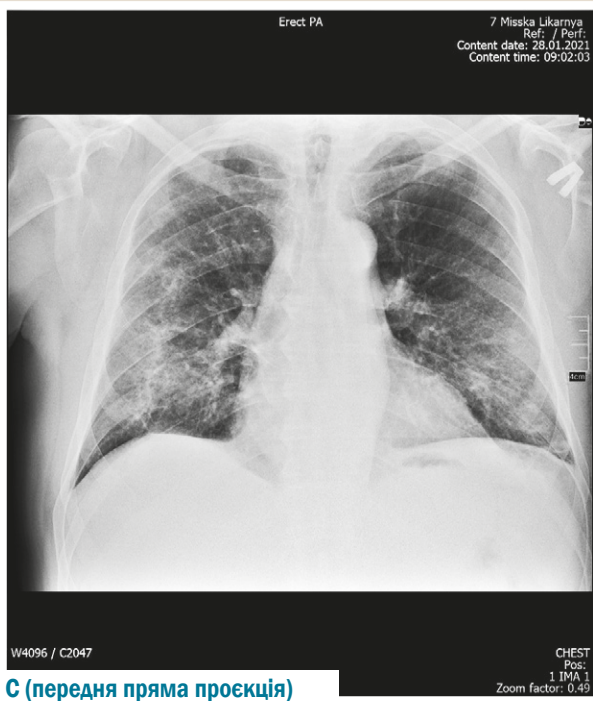
На час госпіталізації (17.01.2021, 02:00) загальний стан хворого – тяжкий. Стан свідомості – А за шкалою AVPU. Температура тіла – 36,8 °С. Шкірні покриви бліді, чисті, звичайної вологості. Зріст – 172 см, маса тіла – 195 кг, ІМТ – 35,5 кг/м² (ожиріння II ступеня за класифікацією ВООЗ). Частота дихальних рухів (ЧДР) – 32 за хвилину. Частота серцевих скорочень (ЧСС) – 94 за хвилину. Частота пульсу – 94 за хвилину, тахіритмічний, звичайного наповнення та напруження. Артеріальний тиск (АТ) – 160/100 мм рт. ст. SpO_2 у спокої при диханні атмосферним повітрям – 78 %, на інгаляції киснем із помірним потоком (до 10 л/хв) через звичайну лицьову маску – 88 %. Аускультативно над легенями дихання везикулярне, ослаблене з обох боків, хрипи відсутні. Діяльність серця тахіритмічна, тони приглушені, акцент II тону на легеневій артерії. Периферичних набряків немає. Живіт збільшений в об'ємі внаслідок накопичення підшкірно-жирової клітковини, під час пальпації м'який, безболісний. Печінка – біля краю реберної дуги. Селізка пальпації не доступна. Симптом постукування негативний з обох боків. Сечовипускання вільне, безболісне. Випорожнення регулярні, звичайного кольору та консистенції. Скарг із боку кістково-м'язової системи та об'єктивних ознак активності суглобового синдрому на час огляду не було.



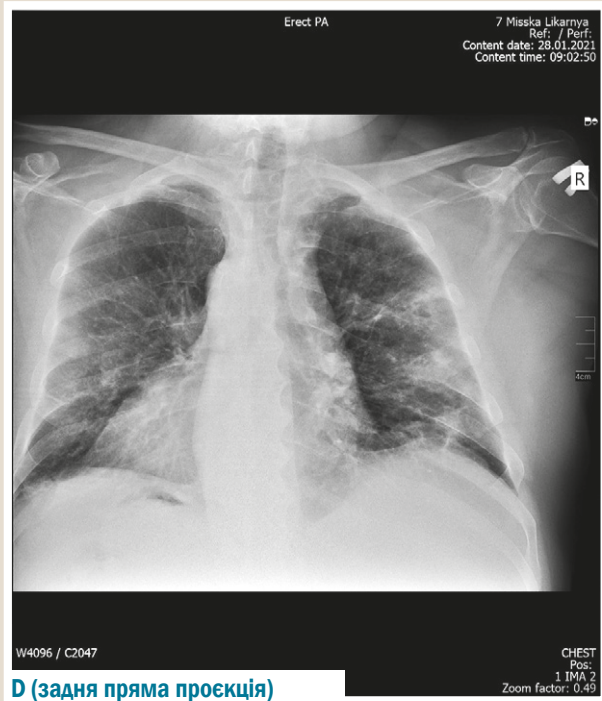
A (передня пряма проєкція)



B (передня пряма проєкція)



C (передня пряма проєкція)



D (задня пряма проєкція)

Рис. 1A–D. Рентгенограми органів грудної порожнини пацієнта:

A – під час надходження у стаціонар; **B** – наступного дня після введення тоцилізумабу; **C, D** – на 9 добу після введення тоцилізумабу.

Враховуючи скарги хворого, анамнез хвороби, результати фізикального обстеження, наявні на час огляду результати лабораторних та інструментальних методів дослідження, встановили попередній діагноз: коронавірусна хвороба (COVID-19), тяжкий перебіг; підтверджений випадок (ПЛР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка від 10.01.2021 р. позитивний); негоспітальна пневмонія, IV група, COVID-19-асоційована двобічна полісегментарна пневмонія, тяжкого

перебігу; легенева недостатність III ступеня; гіпертонічна хвороба II стадії, дуже високий додатковий ризик; гіпертрофія лівого шлуночка; серцева недостатність I стадії (II функціональний клас за NYHA); ревматоїдний артрит; ожиріння II ступеня, аліментарно-конституціонального ґенезу. Результат оцінювання ризику розвитку венозної тромбоемболії за шкалою Падуа – 6 балів.

З огляду на тяжкість стану, наявність тахіпное (32 за хвилину), недосягнення цільової сатурації, незважаючи

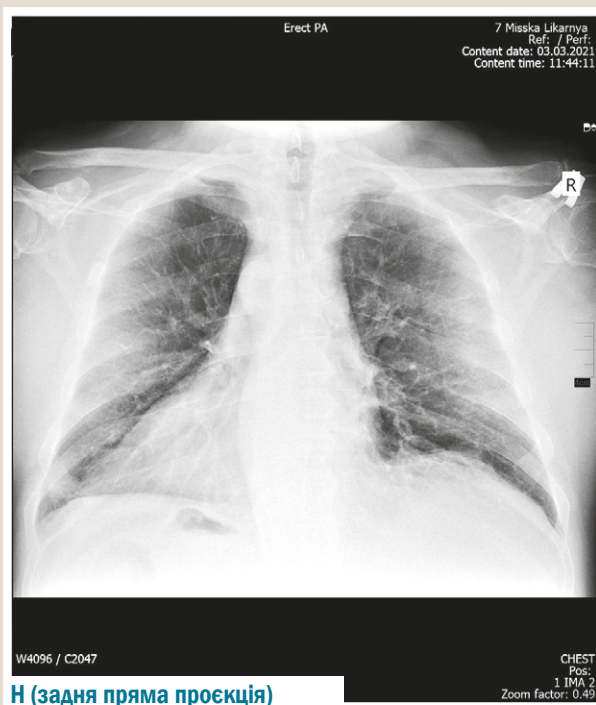
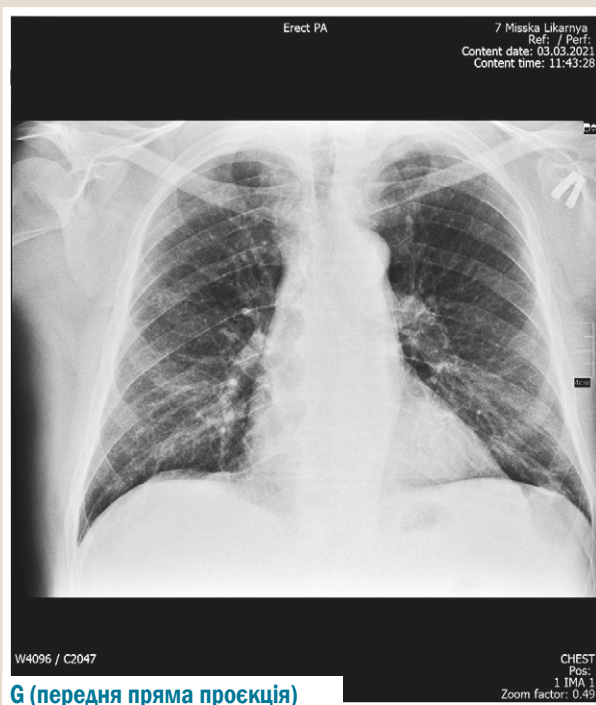
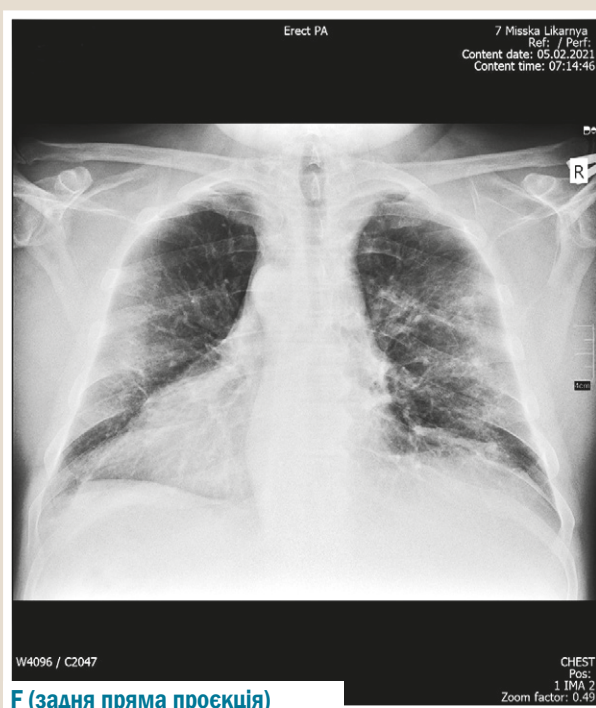


Рис. 1Е–Н (продовження). Рентгенограми органів грудної порожнини пацієнта:
Е, Ф – на час виписування зі стаціонара; **Г, Н** – через 1 місяць після виписки.

на респіраторну підтримку помірним потоком через лицьову маску (10 л/хв), пацієнта оглянув черговий лікар-анестезіолог. Для лікування пацієнт переведений у відділення інтенсивної терапії та анестезіології (ВІТА), де перебував протягом 5 діб.

Пацієнт надав письмову інформовану добровільну згоду на здійснення діагностики та лікування за протоколом надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

У ВІТА хворому відповідно до протоколу надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), що затверджений наказом МОЗ України від 02 квітня 2020 р. № 762 (в редакції наказу МОЗ України від 31 грудня 2020 р. № 3094, чинній на момент перебування пацієнта в закладі охорони здоров'я) [12], невідкладно призначили лікування: оптимальна підтримувальна терапія, респіраторна підтримка через лицьову маску з потоком кисню 15 л/хв; системні

кортикостероїди (дексаметазон 8 мг внутрішньовенно струменево 1 раз на добу), низькомолекулярні гепарини (енксапарин 4000 анти-Ха МО (40 мг) підшкірно двічі на добу), інгібітори протонної помпи (омепразол 40 мг внутрішньовенно струменево 1 раз на добу). З огляду на наявність у загальному аналізі крові від 14.01.2021 р. лейкоцитозу (12,3 г/л) та паличкоядерного нейтрофіліозу (11 %), що, ймовірно, свідчили про приєднання бактеріальної флори, пацієнту призначена емпірична антибактеріальна терапія, враховуючи попереднє використання левофлоксацину на амбулаторному етапі: цефтазидим 2000 мг внутрішньовенно струменево тричі на добу та моксифлоксацин 400 мг внутрішньовенно крапельно 1 раз на добу. Блокатори рецепторів ангіотензину (вальсартан 160 мг 1 таблетка на добу) та антитромбоцитарні засоби (кислота ацетилсаліцилова/магнію гідроксид 150 мг 1 таблетка на добу) залишені як терапія супутньої серцево-судинної патології. За рекомендаціями Європейської антиревматичної ліги щодо ведення пацієнтів із ревматичними та м'язово-скелетними захворюваннями в контексті інфекції SARS-CoV-2 [13], лікування ревматоїдного артриту синтетичним ХМАРП (метотрексат) відкладене. Пероральне приймання метипреду скасували через розпочату терапію дексаметазоном у дозі, що в перерахунку суттєво перевищувала ту, яку отримував пацієнт на догоспітальному етапі.

Під час надходження пацієнта у ВІТА (17.01.2021 р.) у загальному аналізі крові виявили лейкоцитоз (14,3 г/л), паличкоядерний нейтрофіліоз (8 %), абсолютну (0,92 г/л) і відносну лімфоцитопенію (7 %), прискорену ШОЕ (46 мм/год); серед біохімічних показників спостерігали незначне підвищення рівнів АЛТ (1,43 мкмоль/(год × мл)), АСТ (0,57 мкмоль/(год × мл)); С-реактивний білок – 55,6 мг/л, Д-димер – 0,78 мкг/мл, прокальцитонін – 0,103 нг/мл; гіперкоагуляція за даними коагулограми: фібриноген – 7,9 г/л, фібриноген В ++. Інші показники клініко-біохімічних аналізів – у межах референтних значень.

За даними електрокардіографії: вольтаж збережений, ритм – синусова тахікардія. ЧСС – 96 за хвилину. Електрична вісь серця не відхилена. На цифровій рентгенограмі органів грудної порожнини в прямій передній проекції (в положенні лежачи на спині через тяжкість стану): інтенсивне неомогенне тотальне затінення легень, на тлі якого виражене дифузне посилення легеневого рисунка. Корені легень розширені, слабо диференціюються. Синуси вільні. Висновок: двобічна тотальна (вірусна) пневмонія (рис. 1 А).

Після додаткового обстеження встановлений клінічний діагноз: коронавірусна хвороба (COVID-19), тяжкий перебіг. Підтверджений випадок (ПЛР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка від 10.01.2021 – позитивний). Негоспітальна пневмонія, ІV група, COVID-19-асоційована двобічна (тотальна) пневмонія, тяжкого перебігу. Легенева недостатність ІІІ ступеня. Гостра дихальна недостатність. Гіпертонічна хвороба ІІ стадії, дуже високий додатковий ризик. Гіпертрофія лівого шлуночка. Серцева недостатність І стадії (ІІ функціональний клас за NYHA). Ревматоїдний артрит. Ожиріння ІІ ступеня, аліментарно-конституціонального ґенезу.

На тлі призначеного лікування стан хворого залишався тяжким унаслідок респіраторної недостатності

(SpO₂ на підтримці киснем 15 л/хв – 92 %). Варіанти додаткової терапії ремдесевіром та імуноглобуліном людини нормальним для внутрішньовенного введення не розглядали через відсутність ресурсного забезпечення цими препаратами на час перебування пацієнта у стаціонарі.

Для визначення наявності терапевтичної мішені для застосування рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора інтерлейкіна-6 визначали його рівень у сироватці крові хворого. Результат становив 294,6 пг/мл (референтний інтервал – <5,9 пг/мл). Враховуючи наявність двобічної тотальної інтерстиціальної пневмонії, що ускладнилася гострою дихальною недостатністю, яка зумовлює необхідність ескалації респіраторної підтримки, лабораторні ознаки цитокинового шторму, резистентність до імуносупресивної терапії системними кортикостероїдами, підвищення рівня С-реактивного білка в понад 10 разів та інтерлейкіна-6 майже в 50 разів, прогресивний перебіг хвороби, пацієнту за рішенням консиліуму оцінювали доцільність призначення додаткової терапії тоцилізумабом (Актепра®) у дозі 400 мг на добу одноразово. Визначили відсутність протипоказань для використання тоцилізумабу станом на 19.01.2021 р.: АЛТ (0,83 мкмоль/(год × мл)), АСТ (0,62 мкмоль/(год × мл)) не більше ніж 5 разів понад норму; рівень прокальцитоніну становив 0,103 нг/мл (референтне значення – <0,10 нг/мл) – підвищений не більше ніж удвічі; кількість нейтрофілів дорівнювала 7,4 г/л – не менше ніж 0,5 г/л; критеріїв сепсису немає; коморбідні стани (гіпертонічна хвороба, ревматоїдний артрит, ожиріння) потенційно не мають призвести до негативного прогнозу; немає відомостей про дивертикуліт, піодерміт, негативну відповідь на імуносупресивну терапію. Гіперчутливості до тоцилізумабу чи будь-якого іншого компонента препарату немає. Активних, тяжких інфекцій, крім SARS-CoV-2, на час оцінювання протипоказань немає.

Ухвалили рішення про введення тоцилізумабу (Актепра®) 400 мг внутрішньовенно краплинно в 100 мл фізіологічного розчину натрію хлориду впродовж 1 години. Під час та після інфузії лікарського засобу небажані явища не зареєстровані. Через добу після введення тоцилізумабу спостерігали покращення параметрів оксигенації: зменшення ЧДР до 26 за хвилину, що асоціювалося з підвищенням насичення крові киснем до цільових значень (SpO₂ = 95–96 %) на тлі протекції функції зовнішнього дихання потоком кисню 15 л/хв, зниження маркерів запалення (СРБ – 10,90 мг/л).

Рентгенологічно від 20.01.2021 р. порівняно з 18.01.2021 р. виявлена позитивна динаміка: істотне розрідження затінення за всіма легеневиими полями, зменшення загального об'єму ураження легень до 50 % (рис. 1 В). Надалі стан хворого мав чітку позитивну динаміку: на 4 добу перебування у ВІТА вдалося деескалувати респіраторну підтримку шляхом переведу хворого на потоковий кисень через лицьову маску (10 л/хв), ЧДР зменшилася до 23 за хвилину. Показники SpO₂ – у межах 97–98 %.

На 5 добу хворий для наступного лікування переведений на ліжка COVID-19 терапевтичного відділення, де тренди зниження маркерів прозапальної активації зберігалися. На тлі фізичної реабілітації, респіраторної

підтримки показники газообміну поступово покращувалися: на 15 добу госпіталізації SpO_2 під час дихання атмосферним повітрям – 93–94 %, потреба в додатковому кисні через назальні канюлі зменшилась і становила 5 л/хв. Динаміка основних показників загального аналізу крові та системного запалення: СРБ, Д-димера, фібриногену – наведена на рис. 2, 3. Параметри безпеки (загальний білірубін, АЛТ, АСТ) також поступово знижувались, хоча й не досягли референтних значень до часу виписування хворого зі стаціонара (рис. 4). Позитивна клініко-лабораторна динаміка супроводжувалася стрімким поліпшенням рентгенологічної картини: зменшення площі ураження легеневої тканини, збільшення її повітряності (рис. 1 С, D, E, F).

На 19 добу госпіталізації пацієнт припинив бути кисневозалежним. Виписаний із поліпшенням у задовільному стані на 20 день стаціонарного лікування (на 34 добу від початку захворювання). Під час контрольної рентгенографії органів грудної порожнини у двох проєкціях (передній і задній прямих) через 1 місяць після виписки зі стаціонара визначили повне відновлення повітряності легеневої тканини, справа в середньо-нижніх відділах зберігалися локальні вогнища ущільненого інтерстицію (рис. 1 G, H).

Обговорення

Лікування хворих на COVID-19 – доволі складний динамічний процес, що змінюється з накопиченням нових експериментальних і клінічних даних, потребує ефективних і дорогих медичних інтервенцій.

У статті наведений клінічний випадок тяжкого перебігу двобічної тотальної вірусної пневмонії, що спричинена інфекцією SARS-CoV-2, з розвитком гострої дихальної недостатності. Особливість цього клінічного випадку – поєднання у хворого коронавірусної хвороби з РА, гіпертонічною хворобою, ожирінням.

Відомо, що в окремих пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 розвивається гіперзапальний синдром, який характеризується підвищенням прозапальних цитокінів і поліорганною дисфункцією. Повідомляють, що пацієнти з підвищеним рівнем ІЛ-6 мали частіші випадки тяжкого перебігу захворювання [14].

У наведеному випадку розвиток цитокінового шторму в пацієнта на госпітальному етапі підтверджений підвищенням маркерів системного запалення: СРБ, Д-димера, фібриногену, – майже 50-разовим зростанням сироваткового рівня ІЛ-6, а також розвитком абсолютної та відносної лімфоцитопенії. Гіперзапальний синдром призвів до прогресивного тотального пошкодження легень, що клінічно позначилося швидким поглибленням кисневої залежності, а це потребувало інтенсифікації респіраторної підтримки.

Тоцилізумаб, моноклональне антитіло, що блокує рецептори ІЛ-6, запропонували як терапевтичний засіб для пригнічення гіперзапалення, пов'язаного з COVID-19. Препарат схвалений FDA для лікування різних ревматологічних станів, а також синдрому вивільнення цитокінів, асоційованого з терапією клітинами CAR-T. Однак його призначення у хворих на коронавірусну хворобу достатньо контроверсійне. Інгібітори інтерлейкінів, зокрема інгібітор ІЛ-6 тоцилізумаб, – на

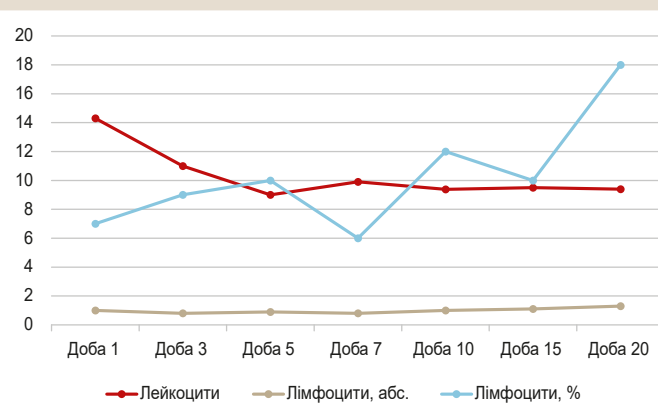


Рис. 2. Динаміка основних показників загального аналізу крові.

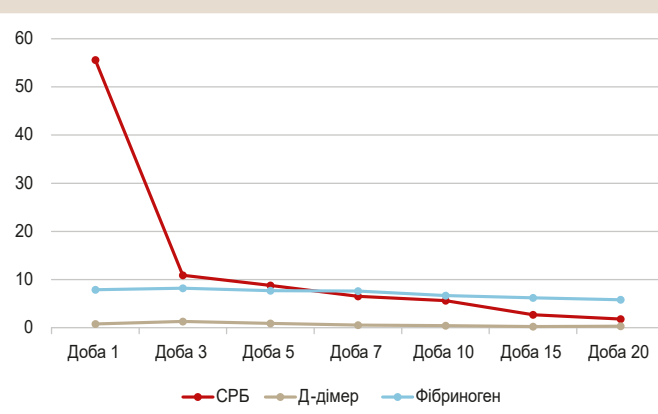


Рис. 3. Динаміка основних показників системного запалення.

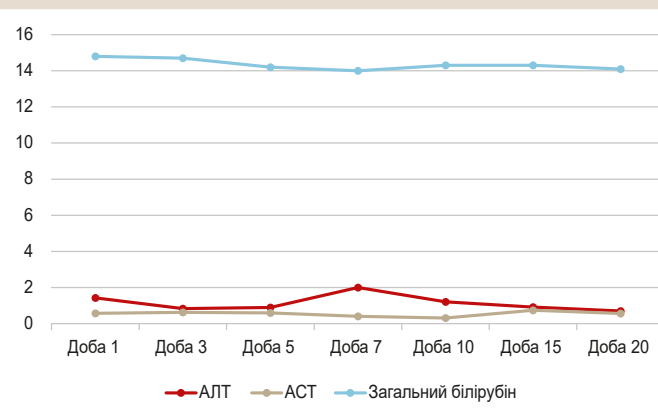


Рис. 4. Динаміка основних показників безпеки.

етапі численних клінічних випробувань при COVID-19. Підґрунтям для наступних міжнародних багаточентрових рандомізованих клінічних випробувань стали обсерваційні дослідження тоцилізумабу, здійснені у США та деяких європейських країнах, які продемонстрували його попередню ефективність [15,16].

Дослідження RECOVERY надає найвідоміші докази, що тоцилізумаб слід додавати до схеми лікування пацієнтів із COVID-19 із тяжким перебігом. Але не розв'язано питання щодо ефективності та безпеки тоцилізумабу в групі хворих із рівнем СРБ менше ніж 75 мг/л. Важливо і

те, що показник 28-денної смертності у групі тоцилізумабу, хоча і нижчий, ніж у групі плацебо, але залишається неприпустимо високим (31 %) [4].

Основні рандомізовані клінічні дослідження, в яких оцінювали ефективність і безпечність тоцилізумабу у хворих на COVID-19: COVACTA (NCT04320615), REMDACTA (NCT04409262) та EMPACTA (NCT04372186). У дослідженні COVACTA [17], в якому брали участь 452 госпіталізовані пацієнти з тяжкою COVID-19-асоційованою пневмонією, застосування тоцилізумабу не призвело до істотного поліпшення клінічного статусу або нижчої смертності, ніж плацебо на 28 день лікування. Клінічне випробування REMDACTA [18], що завершилося в березні 2021 р., порівнювало ефективність комбінації тоцилізумаб + ремдесевір із монотерапією ремдесевіром. Офіційних результатів дослідження на час написання статті немає. Набір хворих у дослідження EMPACTA триває, запланована дата завершення – 01.12.2021 р. [19].

В Україні застосування тоцилізумабу як додаткової терапії в пацієнтів із COVID-19 унормоване протоколом надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19), що затверджений наказом МОЗ України від 02.04.2020 р. № 762 (у редакції наказу МОЗ України від 13.05.2021 р. № 930) [20]. Згідно з ним, показаннями до призначення тоцилізумабу в дорослих пацієнтів із тяжким і критичним перебігом є інтерстиціальна пневмонія з гострою дихальною недостатністю, дихальна недостатність, що прогресує, потреба підключення до неінвазивної або інвазивної вентиляції, наявність позалегенових уражень органів. Рекомендована доза тоцилізумабу становить 8 мг/кг для внутрішньовенної інфузії одноразово. Загальна доза не повинна перевищувати 800 мг. Введення другої дози не потрібно розглядати, враховуючи невизначеність щодо доказів додаткової користі. Тоцилізумаб рекомендовано застосовувати як додаток до терапії кортикостероїдами в пацієнтів, в яких спостерігають швидку декомпенсацію дихання; у хворих, які перебувають на інвазивній механічній вентиляції легень протягом не більше ніж 24 години; пацієнтів із потребами в кисні, що швидко зростають, котрі потребують неінвазивної механічної вентиляції легень або кисню через носові канюлі з високим потоком і в яких підвищений рівень С-реактивного білка в 5 разів понад верхню межу референтної норми.

У попередній редакції протоколу, що була чинна на час перебування пацієнта у стаціонарі, наведені нижчі дози тоцилізумабу (4–8 мг/кг, рекомендована доза – 400 мг) і зазначена можливість повторного введення через 12 годин у разі відсутності відповіді на ініціальну дозу.

Аналіз останніх оновлень світових клінічних настанов у царині лікування коронавірусної хвороби [8–10] свідчить: тоцилізумаб можна призначати пацієнтам із COVID-19, які отримують або отримали курс кортикостероїдів, як-от дексаметазон, крім випадків, коли кортикостероїди протипоказані; якщо під час поточної госпіталізації їм не призначали інший інгібітор ІЛ-6; коли немає даних про наявність бактеріальної або вірусної інфекції (крім SARS-CoV-2), перебіг яких може погіршуватися на тлі введення тоцилізумабу; якщо хворі потребують додаткового кисню та мають рівень С-реактивного

білка ≥ 75 мг/л або протягом 48 годин перебувають на терапії киснем із високим потоком через назальні канюлі, CPAP-терапії, неінвазивній або інвазивній механічній вентиляції легень.

Отже, положення національного протоколу в частині показань до призначення тоцилізумабу майже повністю кореспондують із настановами провідних світових інституцій, а призначення пацієнту додаткової терапії тоцилізумабом в наведеному клінічному випадку повністю обґрунтоване та своєчасне. Спостерігали швидку клінічну та рентгенологічну динаміку на тлі введення блокатора ІЛ-6, імовірно, внаслідок одночасного впливу на спільні ланки патогенезу коронавірусної хвороби та РА.

Ще одна особливість наведеного спостереження – підвищення рівня печінкових трнсаміназ (АЛТ, АСТ) на тлі тяжкого перебігу COVID-19, коли не було альтернативного діагнозу захворювання печінки.

За даними Американської асоціації з вивчення хвороб печінки, частота підвищення печінкових тестів у сироватці крові госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 – у межах 14–83 %. Предиктори пікового відхилення печінкових тестів (понад 5 верхніх меж норми) – вік, чоловіча стать, індекс маси тіла, цукровий діабет, приймання лікарських засобів (лопінавір/ритонавір, гідроксихлорохін, ремдесевір, тоцилізумаб тощо), а також маркери запалення (ІЛ-6, феритин) [21]. Показово, що в наведеному клінічному випадку підвищення АЛТ та АСТ виявили ще до призначення тоцилізумабу на тлі вираженого гіперзапального синдрому, можливо, воно пов'язане і з тяжкістю перебігу COVID-19, попереднім хронічним прийманням синтетичного ХМАРП (метотрексат), і з очевидною поліпрагмазією на амбулаторному етапі лікування COVID-19 із можливим розвитком медикаментозно індукваного ураження печінки.

Систематичний огляд із метааналізом, що виконані F. D. Zompo et al., свідчить: за результатами попередніх досліджень, в яких оцінювали поширеність ураження печінки і кореляцію з клінічними результатами в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, загальна поширеність змін тестів функціонального стану печінки становила 46,9 %. Такі показники, як АЛТ, АСТ і рівень загального білірубіну – незалежні предиктори тяжкості захворювання та внутрішньолікарняної летальності [22].

За інструкцією до застосування, одне з частих небажаних явищ, що виникають на тлі лікування тоцилізумабом, – підвищення активності печінкових трансаміназ, особливо в разі додавання до монотерапії тоцилізумабом препаратів, які мають потенційно гепатотоксичну дію (наприклад, метотрексату) [23]. У наведеному клінічному випадку приймання метотрексату скасоване під час надходження пацієнта у стаціонар. Транзиторне пікове підвищення рівня АЛТ (2 мкмоль/(год × мл)) спостерігали на 5 добу після введення тоцилізумабу (7 доба госпіталізації), динаміка АСТ не мала клінічно значущих змін порівняно з вихідним рівнем, а сироваткова концентрація загального білірубіну відповідала референтним значенням протягом усього стаціонарного лікування.

Отже, пацієнти з COVID-19 з абнормальними печінковими тестами – група ризику потенційно тяжкого перебігу захворювання. На думку авторів, після оцінювання співвідношення ризик/користь цих хворих

можна розглядати як кандидатів для антицитокінової терапії, зокрема тоцилізумабом, навіть коли немає інших показань. Але для підтвердження цих гіпотез необхідні додаткові широкомасштабні популяційні дослідження.

Висновки

1. Застосування рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора ІЛ-6 тоцилізумабу в комплексному лікуванні коронавірусної хвороби (COVID-19) тяжкого перебігу, коморбідної з ревматоїдним артритом, є патогенетично обґрунтованим і призводить до регресу основних клінічних і лабораторних ознак цитокінового шторму, респіраторної недостатності, сприяє покращенню рентгенологічної картини, а отже скороченню термінів госпіталізації.

2. Необхідно визначати субпопуляцію пацієнтів із COVID-19, які потребують призначення тоцилізумабу, враховуючи преморбідне тло, вік хворого, наявність супутньої патології, терміни перебігу хвороби, клініко-лабораторні ознаки цитокінового шторму, співвідношення ризик/користь.

3. До отримання результатів багаточетових міжнародних рандомізованих клінічних досліджень щодо ефективності та безпечності тоцилізумабу у хворих на COVID-19 клінічний досвід застосування антицитокінової терапії є корисним для лікарів-практиків, які надають медичну допомогу таким хворим.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні ефективності та безпечності тоцилізумабу під час лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із різноманітними коморбідними станами.

Подяка

Колектив авторів висловлює щирю подяку співробітникам КНП «Міська лікарня № 7» ЗМП: директору І. К. Смирновій, заступнику директора з поліклінічної роботи М. А. Скрипник, завідувачу відділення інтенсивної терапії та анестезіології Л. В. Одинцовій, завідувачу рентгенологічного відділення О. Г. Соловйовій за всебічну підтримку та матеріали, надані під час підготовки статті.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 24.05.2021

Після доопрацювання / Revised: 26.05.2021

Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2021

Відомості про авторів:

Візір В. А., д-р мед. наук, професор каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-5486-2963](https://orcid.org/0000-0002-5486-2963)

Садомов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-0298-7120](https://orcid.org/0000-0003-0298-7120)

Деміденко О. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутрішніх хвороб 2, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-8431-037X](https://orcid.org/0000-0001-8431-037X)

Information about authors:

Vizir V. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Sadomov A. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Demidenko O. V., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases 2, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Сведения об авторах:

Визир В. А., д-р мед. наук, профессор каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Садомов А. С., канд. мед. наук, доцент каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Демиденко А. В., канд. мед. наук, доцент, зав. каф. внутренних болезней 2, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Список литературы

- [1] Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis / Q. Wang et al. 2021. *Rheumatology International*. Vol. 41. Issue 5. P. 851-861. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04803-9>
- [2] Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 / RECOVERY Collaborative Group et al. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384. Issue 8. P. 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [3] Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia / C. Salama et al. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384. Issue 1. P. 20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
- [4] RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*. 2021. Vol. 397. Issue 10285. P. 1637-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
- [5] Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study / E. Della-Torre et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. Issue 10. P. 1277-1285. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>
- [6] Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia / I. O. Rosas et al. *The New England Journal of Medicine*. 2021. Vol. 384. Issue 16. P. 1503-1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
- [7] EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update / J. S. Smolen et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. Issue 6. P. 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- [8] Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19 / A. Bhimraj et al. *Infectious Diseases Society of America*. 4 November 2020. URL : <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- [9] National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19. *NICE*. 23 March 2021. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- [10] National Institutes of Health. COVID-19 Treatment Guidelines. *NIH*. URL : <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- [11] D'Silva K. M., Wallace Z. S. COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021. Vol. 33. Issue 3. P. 255-261. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000786>
- [12] Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 31.12.2020 № 3094. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v3094282-20#Text>
- [13] EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2 / R. B. Landewé et al. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. Issue 7. P. 851-858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217877>
- [14] Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. Vol. 130. Issue 5. P. 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- [15] Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19 / S. Gupta et al. *JAMA Internal Medicine*. 2021. Vol. 181. Issue 1. P. 41-51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
- [16] Malmgren J., Schoones J. W., Pijls B. G. Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 72. Issue 11. P. e742-e749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1445>

- [17] Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA). *ClinicalTrials.gov*. 25 March 2020. URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
- [18] Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia (REMDACTA). *ClinicalTrials.gov*. 1 June 2020. URL : <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262>
- [19] Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia (EMPACTA). *ClinicalTrials.gov*. 1 May 2020. URL : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372186>
- [20] Про внесення змін до протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)»: наказ МОЗ України від 13.05.2021 № 930. URL : <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0930282-21#Text>
- [21] Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement / O. K. Fix et al. *Hepatology*. 2020. Vol. 72. Issue 1. P. 287-304. <https://doi.org/10.1002/hep.31281>
- [22] Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis / F. Del Zompo et al. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020. Vol. 24. Issue 24. P. 13072-13088. https://doi.org/10.26355/eurrev_202012_24215
- [23] Актемра® (Actemra®). *Компендіум OnLine*. URL : <https://compendium.com.ua/dec/264817/>
- References**
- [1] Wang, Q., Liu, J., Shao, R., Han, X., Su, C., & Lu, W. (2021). Risk and clinical outcomes of COVID-19 in patients with rheumatic diseases compared with the general population: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology International*, 41(5), 851-861. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04803-9>
- [2] RECOVERY Collaborative Group, Horby, P., Lim, W. S., Emberson, J. R., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Brightling, C., Ustianowski, A., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Felton, T., Chadwick, D., Rege, K., Fegan, C., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2021). Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
- [3] Salama, C., Han, J., Yau, L., Reiss, W. G., Kramer, B., Neidhart, J. D., Criner, G. J., Kaplan-Lewis, E., Baden, R., Pandit, L., Cameron, M. L., Garcia-Diaz, J., Chávez, V., Mekebebe-Reuter, M., Lima de Menezes, F., Shah, R., González-Lara, M. F., Assman, B., Freedman, J., & Mohan, S. V. (2021). Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 384(1), 20-30. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030340>
- [4] RECOVERY Collaborative Group. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637-1645. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
- [5] Della-Torre, E., Campochiaro, C., Cavalli, G., De Luca, G., Napolitano, A., La Marca, S., Boffini, N., Da Prat, V., Di Terlizzi, G., Lanzilotta, M., Rovere Querini, P., Ruggeri, A., Landoni, G., Tresoldi, M., Ciceri, F., Zangrillo, A., De Cobelli, F., Dagna, L., SARI-RAF Study Group, & SARI-RAF Study Group members. (2020). Interleukin-6 blockade with sarilumab in severe COVID-19 pneumonia with systemic hyperinflammation: an open-label cohort study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(10), 1277-1285. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218122>
- [6] Rosas, I. O., Bräu, N., Waters, M., Go, R. C., Hunter, B. D., Bhagani, S., Skiest, D., Aziz, M. S., Cooper, N., Douglas, I. S., Savic, S., Youngstein, T., Del Sorbo, L., Cubillo Gracian, A., De La Zerdá, D. J., Ustianowski, A., Bao, M., Dimonaco, S., Graham, E., Matharu, B., ... Malhotra, A. (2021). Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 384(16), 1503-1516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028700>
- [7] Smolen, J. S., Landewé, R., Bijlsma, J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., van Vollenhoven, R. F., de Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., den Broeder, A. A., Buch, M. H., Buttgerit, F., Caporali, R., Cardiel, M. H., ... van der Heijde, D. (2020). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6), 685-699. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- [8] Bhimraj, A., Morgan, R. L., Shumaker, A. H., Laverigne, V., Baden, L., Cheng, V. C., Edwards, K. M., Gandhi, R., Gallagher, J., Muller, W. J., O'Horo, J. C., Shoham, S., Murad, M. H., Mustafa, R. A., Sultan, S., & Falck-Ytter, Y. (2020, November 4). *Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19*. Infectious Diseases Society of America. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>
- [9] National Institute for Health and Care Excellence. (2021, March 23). *COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19*. NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng191>
- [10] National Institutes of Health. (n.d.). *COVID-19 Treatment Guidelines*. NIH. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- [11] D'Silva, K. M., & Wallace, Z. S. (2021). COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Current Opinion in Rheumatology*, 33(3), 255-261. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000786>
- [12] Ministry of Health of Ukraine. (2020, December 31). *Pro vnesennia zmin do protokolu "Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)" [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)"]* (No. 3094). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v3094282-20#Text>
- [13] Landewé, R. B., Machado, P. M., Kroon, F., Bijlsma, H. W., Burmester, G. R., Carmona, L., Combe, B., Galli, M., Gossec, L., Iagnocco, A., Isaacs, J. D., Mariette, X., McInnes, I., Mueller-Ladner, U., Openshaw, P., Smolen, J. S., Stamm, T. A., Wiek, D., & Schulze-Koops, H. (2020). EULAR provisional recommendations for the management of rheumatic and musculoskeletal diseases in the context of SARS-CoV-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(7), 851-858. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217877>
- [14] Chen, G., Wu, D., Guo, W., Cao, Y., Huang, D., Wang, H., Wang, T., Zhang, X., Chen, H., Yu, H., Zhang, X., Zhang, M., Wu, S., Song, J., Chen, T., Han, M., Li, S., Luo, X., Zhao, J., & Ning, Q. (2020). Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(5), 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- [15] Gupta, S., Wang, W., Hayek, S. S., Chan, L., Mathews, K. S., Melamed, M. L., Brenner, S. K., Leonberg-Yoo, A., Schenck, E. J., Radbel, J., Reiser, J., Bansal, A., Srivastava, A., Zhou, Y., Finkel, D., Green, A., Mallappallil, M., Faugno, A. J., Zhang, J., Velez, J., ... STOP-COVID Investigators. (2021). Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 181(1), 41-51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6252>
- [16] Malgje, J., Schoones, J. W., & Pijls, B. G. (2021). Decreased Mortality in Coronavirus Disease 2019 Patients Treated With Tocilizumab: A Rapid Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clinical Infectious Diseases*, 72(11), e742-e749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1445>
- [17] Hoffmann-La Roche. (2020, March 25). *A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients With Severe COVID-19 Pneumonia (COVACTA)*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320615>
- [18] Hoffmann-La Roche. (2020, June 1). *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Remdesivir Plus Tocilizumab Compared With Remdesivir Plus Placebo in Hospitalized Participants With Severe COVID-19 Pneumonia (REMDACTA)*. ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04409262>
- [19] Hoffmann-La Roche. (2020, May 1). *A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tocilizumab in Hospitalized Participants With COVID-19 Pneumonia (EMPACTA)*. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372186>
- [20] Ministry of Health of Ukraine. (2021, May 13). *Pro vnesennia zmin do protokolu "Nadannia medychnoi dopomohy dlia likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)" [On Amendments to the Protocol "Provision of Medical Care for the Treatment of Coronavirus Disease (COVID-19)"]* (No. 930). <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0930282-21#Text>
- [21] Fix, O. K., Hameed, B., Fontana, R. J., Kwok, R. M., McGuire, B. M., Mulligan, D. C., Pratt, D. S., Russo, M. W., Schilsky, M. L., Verna, E. C., Loomba, R., Cohen, D. E., Bezerra, J. A., Reddy, K. R., & Chung, R. T. (2020). Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. *Hepatology*, 72(1), 287-304. <https://doi.org/10.1002/hep.31281>
- [22] Del Zompo, F., De Siena, M., Ianiro, G., Gasbarrini, A., Pompili, M., & Ponziani, F. R. (2020). Prevalence of liver injury and correlation with clinical outcomes in patients with COVID-19: systematic review with meta-analysis. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 24(24), 13072-13088. https://doi.org/10.26355/eurrev_202012_24215
- [23] Aktemra (Actemra®). (n.d.). *Компендіум OnLine*. <https://compendium.com.ua/dec/264817/>