

DOI: 10.21802/artm.2025.2.34.66  
УДК 615.355+616-036.21+616.379-008.64

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПОЄДНАНОГО ЗАСТОСУВАННЯ L – АРГІНІНУ (АРГІНІНУ ГІДРОХЛОРИДУ) ТА КВЕРЦЕТИНУ У ХВОРИХ НА COVID-19 ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

З.Р. Тилишак, О.Я. Пришляк

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра інфекційних хвороб та епідеміології, м. Івано-Франківськ, Україна*  
ORCID ID: 0000-0002-7891-2849, Scopus ID: 57218436334, e-mail: ztylishak@ifnmu.edu.ua  
ORCID ID: 0000-0002-3256-5108, Scopus ID: 57218352394, e-mail: opryshlyak@ifnmu.edu.ua

**Резюме.** Перебіг COVID-19 у хворих на цукровий діабет (ЦД) є тяжчим, супроводжується численними ускладненнями і погіршує результати лікування. Метою дослідження було підвищити ефективність лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім цукровим діабетом 2 типу за допомогою включення у схему лікування препаратів L-аргініну та кверцетину. Обстежено 60 хворих. Усім пацієнтам проведено загальноклінічні лабораторні дослідження, визначено біохімічні показники, коагулограми, феритину, СРБ, прокальцитоніну, Д-димеру, кількісне визначення рівня ендотеліну-1, капіляроскопію нігтьового валика. Хворі основної групи (30 осіб) на фоні базової терапії отримували внутрішньовенно аргініну гідрохлорид та кверцетин протягом 10 днів. Пацієнти II контрольної групи (30 осіб) отримували препарати базової терапії. Встановлено, що пацієнти основної групи були на стаціонарному лікуванні на 4 дні менше, ніж пацієнти контрольної групи. У них констатували позитивну динаміку зменшення проявів дихальної недостатності. Рівень гострофазових показників та рівень Д-димеру достовірно знижувався. Достовірно зменшилися прояви мікросудинних порушень у мікроциркуляторному руслі (перикапілярний набряк, відкладення гемосидерину, мікротромбози) та достовірно покращилися показники капілярного кровотоку (збільшення довжини капілярів, зменшення міжкапілярної відстані та збільшення щільності капілярної мережі, збільшення діаметру артеріального відділу капіляра).

Використання препаратів кверцетину та L-аргініну у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу скорочує термін перебування хворих у стаціонарі на 4 дні, достовірно зменшує прояви дихальної недостатності, знижує рівень гострофазових показників, зменшує ендотеліальну дисфункцію, мікросудинні порушення, покращує капілярний кровотік.

**Ключові слова:** коронавірусна хвороба, цукровий діабет, інфекція, L-аргінін, кверцетин, капіляроскопія, ендотеліальна дисфункція, Д-димер, інтерлейкін-6, прокальцитонін, ендотелін-1, дихальна недостатність.

**Вступ.** Проблема коронавірусної хвороби (COVID-19) стала одним із найсерйозніших глобальних викликів XXI століття. Пандемія, викликана вірусом SARS-CoV-2, мала далекосяжні наслідки для охорони здоров'я, економіки, суспільного життя та міжнародних відносин [1]. Предикторами тяжкого перебігу даної хвороби вважають вік від 65 років та наявність тяжкої супутньої патології – цукрового діабету (ЦД), ожиріння, тяжкої хронічної патології серцево-судинної та дихальної систем, ниркової недостатності, імуносупресивних станів, вагітності [2-6].

Наявність ЦД у пацієнтів обтяжує перебіг і вдвічі збільшує ризик розвитку фатальних ускладнень COVID-19 [7]. Тяжкий ступінь захворювання може бути пов'язаний із хронічним запаленням та порушеннями імунної системи, наявними у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Гіперглікемічний стан є важливим прогностичним фактором у хворих на цукровий діабет, які зазнали зараження на SARS-CoV-2. Підвищені рівні прозапальних цитокінів та цитокінова буря, що спостерігалися в тяжких випадках COVID-19, а також метаболічне запалення, особливо при ЦД 2-го типу, можуть призводити до уражень легень у пацієнтів. Високий рівень глюкози у крові сам по собі може викликати запальну реакцію та поліорганну недостатність, що призводить до тяжкого перебігу хвороби [8, 9]. Ендотеліальна дисфункція є ключовим патофізіологічним

механізмом розвитку коронавірусної хвороби і відіграє важливу роль у прискоренні атерогенезу при ЦД, що сприяє виникненню численних ускладнень [10, 11].

Кверцетин є фенольною флавоноїдною сполукою, що покращує антиоксидантний потенціал і запобігає окислювальному пошкодженню, є важливою проблемою, пов'язаною з діабетом. Є низка досліджень, які демонструють позитивний вплив кверцетину у хворих на COVID-19. Він здатен підтримувати адаптивну та вроджену імунну систему, що є важливим для боротьби з вірусною інфекцією. Крім того, кверцетин має виражену протизапальну дію, що реалізується через блокування ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу медіаторів запального процесу [12, 13]. Також описують захисний вплив кверцетину на ендотеліальну функцію судин, що відіграє важливу роль при COVID-19 [14].

Аргінін (L-аргінін) – це амінокислота, що бере участь у біосинтезі білків, імунній відповіді організму, має здатність покращувати ендотеліальну функцію через стимуляцію вироблення оксиду азоту, діє як основний вазодилататор зі сприятливим впливом на серцево-судинну систему. Аргінін є субстратом для NO-синтази – ферменту, який каталізує синтез оксиду азоту (NO) в ендотеліоцитах. NO діє як антитромботичний і цитопротекторний засіб, який перешкоджає

адгезії тромбоцитів, росту гладком'язових клітин і експресії молекул адгезії [15]. NO вважається захисним у стані гіперкоагуляції при COVID-19, демонструє потенційні переваги при використанні для пацієнтів із COVID-19 та ЦД 2 типу [16]. У низці досліджень виявлено, що L – аргінін є потужним прискорювачем відновлення функції ендокринної системи, що індукує секрецію інсуліну та має здатність знижувати рівень глюкози в плазмі [17, 18].

**Мета дослідження** – підвищити ефективність лікування хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) за допомогою включення у схему лікування препаратів L-аргініну та кверцетину на основі вивчення клінічних та патогенетичних особливостей перебігу поєднаної патології із супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

**Об'єкт і методи дослідження.** Нами було обстежено 60 хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім цукровим діабетом 2-го типу. Дослідження проводилось на базі КНП «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня Івано-Франківської обласної ради» в 2021-2022 рр. (з 28.06.2024 р. КНП «Центр інфекційних захворювань Івано-Франківської обласної ради»).

Усім пацієнтам при поступленні та повторно через 10 днів було проведено загальноклінічні лабораторні дослідження, визначено біохімічні показники, коагулограми, феритину, СРБ, прокальцитоніну, Д-димеру. Також проводили кількісне визначення рівня ендотеліну-1 у сироватці крові методом ІФА. З інструментальних методів використовували УЗД легень, RTG ОГК, вимірювали сатурацію крові. Капіляроскопію нігтьового валика проводили на 2-ий - 3-ій день з моменту надходження хворого до стаціонару та повторно через 10 днів.

При проведенні капіляроскопії нігтьового валика використовували цифровий капіляроскоп Capillaroscope 200 Pgt (MEDLA4N Pro), Dino-lite з програмним забезпеченням Dino Direct-release\_V1.10(1). Це дослідження проводилося в положенні пацієнта сидячи при температурі навколишнього середовища 18-21°C з використанням імерсійної олії. Досліджували капіляри нігтьового валика безіменних пальців (показник заломлення  $nd = 1,515 \pm 0,002$ ). Морфометрію капілярної мережі виконували в програмі Dino Direct-release\_V1/10 (1), отримані результати виражали в мкм. Вивчали кількісні морфологічні показники капіляроскопії: діаметр венозного відділу капіляра (d вен.), діаметр артеріального відділу капіляра (d арт.), діаметр перехідного відділу капіляра (d пер.), відношення діаметра перехідного відділу капіляра до венозного (d пер. / d вен.), довжину видимої частини капіляра (l кап.). Досліджували якісні морфологічні параметри капіляроскопії: гігантські капіляри (однорідно розширені капіляри діаметром  $\geq 50$  мкм), розширені капіляри (збільшення діаметра капілярів між 20 і 50 мкм), капілярні розгалуження (розгалужені або кушисті капіляри, як пряма ознака неоангіогенезу), міжкапілярну відстань, що перевищує 500 мкм у дистальному капілярному ряду, оцінювали як аваскулярну ділянку, мікрогеморагії (темні маси через відкладення гемосидерину), щільність капілярів на лінійний міліметр (нормальна щільність  $\geq 7$  капілярів) [19-21].

Усі обстеження проводились за згодою пацієнтів згідно з Гельсінською декларацією 1975 року (та її перегляду 1983 р.). Проведення дослідження було схвалено комісією ІФНМУ з питань біоетики (Експертне рішення №121/21 від 13.05.2021 р.).

Пацієнти були випадково розподілені на дві групи. Хворі I основної групи (30 осіб) на фоні базової терапії отримували внутрішньовенно краплинно аргініну гідрохлорид (L-arginini hydrochloridum) по 100 мл 1 раз на добу та внутрішньовенно краплинно кверцетин по 0,5 г 1 раз на добу протягом 10 днів.

Пацієнтам II контрольної групи (30 осіб, зіставлюваних за віком, статтю і супутніми захворюваннями з хворими I групи) призначали препарати базової терапії: противірусні засоби (ремдесивір), інфузійні (дезінтоксикаційні) середники, нестероїдні протизапальні препарати, антикоагулянти, антибактеріальні засоби при відповідних показах, кисневу терапію.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були: наявність підтвердження коронавірусної хвороби (COVID-19) (PHK SARS-COV-2 в мазку з носо- і ротоглотки) та супутній цукровий діабет 2-го типу, середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання, вік – старші 60 років; наявність підписаної інформованої згоди.

Наявність у пацієнтів інших тяжких хронічних захворювань, як-от: ХОЗЛ, бронхіальна астма, онкологічні захворювання, лімфопроліферативні та онкогематологічні захворювання, ВІЛ-інфекція, імунодефіцитні стани вроджені, набуті, медикаментозно індуковані та тяжка хронічна серцева недостатність стали критеріями виключення з дослідження.

Статистичний аналіз даних проводився із використанням пакета статистичних функцій програми Microsoft Excel для Microsoft 365 MSO (збірка 2311 версії 16.0.17029.20068) (32-розрядна версія). Ідентифікатор ліцензії: EWW\_58cc64b2-cc32-48b6-bd4b-cce379e20247\_574357c00167ce3139.

Отримані під час дослідження результати представлені у вигляді абсолютних чисел чи пропорцій (для аналізу категорійних даних) та середніх величин і їх похибок (для аналізу кількісних даних). Розрахунок величин проводився за стандартними формулами. Для аналізу різниці між порівнюваними результатами різних груп або результатів до та після лікування використовували параметричний критерій Стьюдента та непараметричний критерій Пірсона (розрахунок та аналіз результатів проводили за стандартними методиками; результати вважалися достовірними при значенні  $p$  менше 0,05).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Порівнювані групи не відрізнялися між собою ні за статтю (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 0,6345$ ,  $p = 0,4257$ ,  $p > 0,05$ ), ні за віком (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 5,3235$ ,  $p = 0,2557$ ,  $p > 0,05$ ). В основній групі було 17 осіб чоловічої статі, що становило 56,7 % та 13 осіб жіночої статі (43,3 %). Серед пацієнтів контрольної групи було 20 осіб чоловічої статі (66,7 %) і 10 осіб жіночої статі (33,3 %). Вік хворих коливався від 60 до 80 років, у середньому  $66,7 \pm 1,0$  рр. в основній групі (60-64 роки – 12 осіб, 65-69 років – 11 осіб, 70-74 роки – 4 особи, 75-79 років – 2 особи, 80-84 роки – 1 особа) і  $65,8 \pm 1,0$  рр. у

контрольній групі пацієнтів (60-64 роки – 19 осіб, 65-69 років – 4 особи, 70-74 роки – 3 особи, 75-79 років – 2 особи, 80-84 роки – 2 особи).

Пацієнти поступали на лікування у стаціонар на  $6,40 \pm 0,35$  день захворювання. Усі хворі (100 %) мали супутній цукровий діабет 2-го типу. Розподіл хворих за тяжкістю коронавірусної хвороби (COVID-19) не відрізнявся в основній та контрольній групах (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 0,8$ ,  $p = 0,3711$ ,  $p > 0,05$ ). Так, захворювання середньої тяжкості було діагностовано в 9 осіб (30 %) основної групи та у 6 пацієнтів (20 %) контрольної групи; тяжкого ступеню – у 21 хворого (70 %) основної групи та у 24 пацієнтів (80 %) контрольної групи.

Симптоми захворювання оцінювали на 1-2-ий день після поступлення хворих у стаціонар та повторно через 10 днів. Проводили вимірювання температури тіла, оцінювали наявність або відсутність загальної слабкості, кашлю, визначали рівень сатурації, частоту дихання, тривалість перебування у стаціонарі.

Під час лікування в обох групах дослідження спостерігали позитивну динаміку всіх клінічних симптомів захворювання. Зокрема у пацієнтів основної групи, які в комплексі із базовою терапією отримували

препарати аргініну гідрохлорид та кверцетин, відмічали нормалізацію температури тіла у 96,7 % осіб; у хворих контрольної групи зниження температури до нормальних показників спостерігали в 76,7 %, а ще у 23,3 % пацієнтів утримувалася підвищена температура тіла, різниця між групами достовірна (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 5,1923$ ,  $p = 0,0227$ ,  $p < 0,05$ ). На загальну слабкість в основній групі після проведеного лікування скаржилися 10% пацієнтів, тоді як в контрольній групі – 53,3 % (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 13,0167$ ,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ). При поступленні у стаціонар кашель відмічали у хворих обох груп (в основній групі – 83,3 % пацієнтів, у контрольній групі – 80 %, непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 0,1113$ ,  $p = 0,7386$ ,  $p > 0,05$ ). Після отриманого лікування кашель продовжувався ще у 23,3% хворих основної групи та у 50% контрольної групи (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 4,5933$ ,  $p = 0,0321$ ,  $p < 0,05$ ).

При оцінці тривалості перебування хворих на стаціонарному лікуванні встановлено, що пацієнти основної групи перебували на стаціонарному лікуванні  $12,27 \pm 0,75$  ліжкоднів, пацієнти контрольної групи –  $16,13 \pm 0,79$  ліжкоднів (параметричний критерій Стьюдента  $t = 3,54$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 1).

Таблиця 1

Динаміка клінічних симптомів коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину

Симптоми	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Підвищення температури	29 (96,7 %)	1 (3,3 %)	28 (93,3 %)	7 (23,3 %)
Загальна слабкість	28 (93,3 %)	3 (10 %)	27 (90 %)	16 (53,3 %)
Кашель	25 (83,3 %)	7 (23,3 %)	24 (80 %)	15 (50 %)
Тривалість перебування в стаціонарі, ліжкодні	12,27±0,75		16,13±0,79	

Аналізуючи розвиток дихальної недостатності на момент госпіталізації пацієнтів основної групи у стаціонар, було встановлено SpO<sub>2</sub> 85 % - 89 %, ДН II ст. у 10 хворих (33,3 %); SpO<sub>2</sub> 90 %-94 %, ДН I ст. у 10 пацієнтів (33,33 %); SpO<sub>2</sub>  $\geq$  95 %, ДН 0 ст. у 10 осіб (33,33 %). Серед хворих контрольної групи при поступленні на лікування ДН II ст. спостерігалася у 8 пацієнтів (26,67 %), ДН I ст. – у 10 пацієнтів (33,33 %), 12 осіб (40,0 %) – без ознак ДН. Отже, розподіл хворих за ступенем розвитку дихальної недостатності на момент госпіталізації не відрізнявся в основній та контрольній групах (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 0,404$ ,  $p = 0,8171$ ,  $p > 0,05$ ).

В основній групі пацієнтів пневмонію діагностували у 23 (76,7 %) осіб, гострий бронхіт – у 3 хворих (13,33 %). У контрольній групі пневмонія була у 22 пацієнтів (73,33 %), гострий бронхіт – у 2 хворих (6,67 %), що також не становило статистично достовірної відмінності з основною групою дослідження (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 0,6222$ ,  $p = 0,7326$ ,  $p > 0,05$ ).

Серед хворих основної групи 10 пацієнтів (33,3 %) потребували подачу збагаченого киснем повітря 4-8 л/хв через кисневий концентратор, 8 осіб (26,67 %) отримували зволожений високопотіковий кисень, 1 пацієнт (2,33%) – потребував неінвазивної

вентиляції легень у режимі СРАР. У контрольній групі 11 пацієнтів (36,67 %) потребували подачу збагаченого киснем повітря 4-8 л/хв через кисневий концентратор, 6 осіб (20 %) отримували зволожений високопотіковий кисень, 1 хворий (3,33 %) потребував неінвазивної вентиляції легень у режимі СРАР. Розподіл хворих за потребою в кисневій підтримці також не відрізнявся в основній і контрольній групах на момент госпіталізації (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 0,3768$ ,  $p = 0,9449$ ,  $p > 0,05$ ).

Після проведеного лікування в пацієнтів основної групи відзначали позитивну динаміку в лікуванні, зменшення проявів дихальної недостатності. У хворих із ДН I ст. сатурація до лікування достовірно підвищилася з  $90,80 \pm 0,29$  % до  $97,6 \pm 0,64$  % після лікування. Такі пацієнти вже не потребували донації кисню (параметричний критерій Стьюдента  $t = 9,68$ ,  $p < 0,001$ ). У хворих, які поступили із ДН II ступеня, показники насичення крові киснем також покращилися і встановлені зміни були достовірними –  $86,60 \pm 0,40$  % до лікування і  $97,20 \pm 0,33$  % після лікування ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). У цій групі після лікування з включенням аргініну гідрохлориду та кверцетину ДН II ст. спостерігалася ще у 2 пацієнтів (6,67 %), ДН I ст. – у 4 хворих (13,33 %). Такі пацієнти продовжували отримувати

лікувальну підтримку за допомогою кисневого концентратора.

У хворих контрольної групи із ДН I ст. на фоні отриманого базового лікування також покращилися показники сатурації, зміни були достовірні –  $92,0 \pm 0,42$  % і  $93,10 \pm 0,28$  % відповідно (параметричний критерій Стьюдента  $t=2,18$ ,  $p<0,05$ ), проте ще 4 пацієнти (13,33 %) потребували подачі збагаченого киснем повітря через кисневий концентратор. У пацієнтів із

ДН II ступеня показники насичення крові киснем становили  $87,9 \pm 0,39$  % і  $88,80 \pm 0,39$  % відповідно (параметричний критерій Стьюдента  $t=1,45$ ,  $p>0,05$ ) (табл.2). У цій групі ДН II ст. спостерігалася ще у 5 хворих (16,67 %), вони продовжували отримувати донацію високопоточкового кисню; ДН I ст. – у 3 пацієнтів (10,0 %), такі хворі продовжували отримувати кисневу підтримку за допомогою концентратора.

Таблиця 2

**Динаміка показників дихальної недостатності у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину,  $M \pm m$**

	Критерії	SpO <sub>2</sub> , %	
		До	Після
Основна група, n=30	ДН 0 ст. n=10	До	$95,8 \pm 0,34$
		Після	$98,4 \pm 0,31^{* \#}$
	ДН I ст. n=10	До	$90,80 \pm 0,29$
		Після	$97,6 \pm 0,64^{* \#}$
	ДН II ст. n=10	До	$86,60 \pm 0,40$
		Після	$97,20 \pm 0,33^{* \#}$
Контрольна група, n=30	ДН 0 ст. n=12	До	$95,5 \pm 0,37$
		Після	$96,0 \pm 0,26$
	ДН I ст. n=10	До	$92,0 \pm 0,42$
		Після	$93,10 \pm 0,28^{*}$
	ДН II ст. n=8	До	$87,9 \pm 0,39$
		Після	$88,80 \pm 0,39$

**Примітки:** \* - достовірна різниця між показниками до та після лікування ( $p<0,05$ );

# - достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ( $p<0,05$ ).

У результаті проведеного первинного обстеження хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу при поступленні у стаціонар було встановлено достовірне підвищення рівня гострофазових показників запальної відповіді (інтерлейкіну-6, СРБ, прокальцитоніну та феритину сироватки крові) у порівнянні із показниками норми ( $p<0,001$ ) (табл. 3). Після проведеного лікування відмітили позитивний вплив аргініну гідрохлориду та кверцетину на рівень гострофазових показників, зокрема рівень

інтерлейкіну-6, СРБ, прокальцитоніну, феритину сироватки крові у пацієнтів основної групи достовірно зменшувався,  $p<0,05$ . У той же час, у пацієнтів контрольної групи після проведеного лікування відмічали достовірне зниження рівня прокальцитоніну ( $p<0,05$ ), інші гострозапальні показники залишалися підвищеними. Порівнюючи рівні гострофазових показників у пацієнтів обох груп після лікування, прослідковується їх достовірне зниження у пацієнтів I групи,  $p<0,05$ .

Таблиця 3

**Результати гострофазових показників запальної відповіді у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) зі супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину,  $M \pm m$**

Показники	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Інтерлейкін-6, пг/мл	$53,84 \pm 4,39$	$11,60 \pm 3,68^{*}$	$54,02 \pm 6,18$	$40,97 \pm 4,79^{\#}$
СРБ, мг/л	$37,35 \pm 2,73$	$8,77 \pm 1,94^{*}$	$34,10 \pm 3,72$	$19,91 \pm 2,42^{\#}$
Прокальцитонін, нг/мл	$0,78 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,01^{*}$	$0,76 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,02^{* \#}$
Феритин, мкг/л	$594,80 \pm 22,66$	$320,57 \pm 21,63^{*}$	$612,50 \pm 30,39$	$548 \pm 28,08^{\#}$

**Примітки:** \* - достовірна різниця між показниками пацієнтів до та після лікування ( $p<0,05$ );

# - достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ( $p<0,05$ ).

Аналізуючи показники глюкози сироватки крові встановили, що в основній групі пацієнтів до призначення лікування їх рівень становив  $16,16 \pm 0,66$  ммоль/л, а в контрольній групі –  $16,10 \pm 0,60$  ммоль/л, що перевищувало показники норми. Після проведеного лікування рівень глюкози достовірно знизився у хворих першої та другої групи до  $5,53 \pm 0,13$  та  $6,78 \pm 0,17$  ммоль/л відповідно ( $p<0,001$ ).

У результаті проведеного дослідження при поступленні в стаціонар у хворих на COVID-19 із

супутнім ЦД 2-го типу було встановлено достовірне підвищення рівня Д-димеру ( $p<0,001$ ) сироватки крові у порівнянні із аналогічними значеннями норми (табл. 4). Застосування L-аргініну та кверцетину забезпечувало зниження рівня Д-димеру порівняно з контрольною групою, що становило  $1643,37 \pm 221,98$  проти  $2521,87 \pm 297,95$  нг FEU/мл ( $p<0,05$ ).

При первинному визначенні рівня ендотеліну-1 сироватки крові було встановлено, що у групі хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу він суттєво

перевищував показники норми ( $p < 0,01$ ) (табл. 4). У результаті 10-денного лікування відмітили позитивний вплив терапії на рівень ендотеліну-1, зокрема показники ендотеліну-1 сироватки крові у пацієнтів

основної групи знизилися до  $10,53 \pm 1,90$  нг/мл, та до  $46,23 \pm 3,25$  нг/мл у пацієнтів контрольної групи, однак вони ще перевищували значення норми.

Таблиця 4

**Динаміка показників ендотеліної дисфункції у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням аргініну гідрохлориду та кверцетину,  $M \pm m$**

Показники	Група порівняння (n=20)	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Д-димер, нг FEU/мл	270,35 ± 35,66	1447,40 ± 203,33,75	1643,37 ± 221,98	1259,87 ± 170,7	2521,87 ± 297,95*#
Ендотелін, нг/мл	1,17 ± 0,06	68,25 ± 2,95	10,53 ± 1,90*	65,71 ± 1,13	46,23 ± 3,25*

**Примітки:** \* - достовірна різниця між показниками пацієнтів до та після лікування ( $p < 0,05$ );

# - достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ( $p < 0,05$ ).

Первинну капіляроскопію нігтьового валика у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу проводили на 2-ий-3-ій день із моменту поступлення пацієнтів до стаціонару. Спостерігали достовірні зміни окремих якісних морфологічних параметрів капіляроскопії (табл. 5).

Під час вивчення морфології капілярів у пацієнтів основної групи було встановлено високу частоту розгалуження капілярів у 12 хворих (40,0 %), кущистих капілярів – у 12 осіб (40,0 %) та звивистості капілярів – у 20 пацієнтів (66,6 %). Розширені капіляри були виявлені в 7 хворих (23,3 %), аваскулярні ділянки – у 17 осіб (56,7 %). Також при капіляроскопії спостерігали перикапілярний набряк у 29 хворих (96,67 %), мікротромбози в 12 пацієнтів (40,0 %) та мікрокрововиливи – у 18 осіб (60,0 %).

У процесі дослідження якісних морфологічних параметрів капіляроскопії у пацієнтів контрольної групи при поступленні у стаціонар було встановлено високу частоту розгалуження капілярів у 10 хворих (33,3 %), кущистих капілярів – у 10 осіб (33,3 %) та звивистості капілярів – у 18 пацієнтів (60,0 %). Розширені капіляри були виявлені у 8 хворих (26,6 %),

аваскулярні ділянки – у 15 пацієнтів (50,0 %). Спостерігали також перикапілярний набряк у 30 осіб (100,0 %), мікротромбози – у 7 хворих (23,3 %) та мікрокрововиливи – у 15 пацієнтів (50,0 %).

Під час повторного обстеження після проведеного лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину у хворих основної групи достовірно зменшилися показники перикапілярного набряку у 14 осіб (46,75 %) (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 15,5556$ ,  $p = 0,0001$ ), аваскулярні ділянки – у 7 пацієнтів (23,35%), непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 4,5933$ ,  $p = 0,0321$ ,  $p < 0,05$ ) та зменшилися прояви таких мікросудинних ускладнень як відкладення гемосидерину – у 8 пацієнтів (26,66 %) (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 9,6429$ ,  $p = 0,0019$ ,  $p < 0,05$ ), мікротромбози – у 1 пацієнта (3,3 %) (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 4,0431$ ,  $p = 0,0444$ ,  $p < 0,05$ ), мікрокрововиливи – у 2 пацієнтів (6,7%) (непараметричний критерій Пірсона  $\chi^2 = 5,4545$ ,  $p = 0,0195$ ,  $p < 0,05$ ) (табл. 5). У контрольній групі хворих не було виявлено достовірно значимого ( $p > 0,05$ ) зниження якісних показників капіляроскопії після проведеного базового лікування.

Таблиця 5

**Якісні морфологічні параметри капіляроскопії у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину**

Показники	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Розширені капіляри, n (%)	7 (23,3)	4 (13,3)	8 (26,6)	7 (23,3)
Гігантські капіляри, n (%)	6 (20,0)	4 (13,3)	4 (13,3)	3 (10,0)
Звивисті капіляри, n (%)	20 (66,6)	16 (53,3)	18 (60,0)	16 (53,3)
Аваскулярні ділянки, n (%)	17 (56,7)	7 (23,3) *	15 (50,0)	15 (50,0)
Перикапілярний набряк, n (%)	29 (96,67)	14 (46,7)*	30 (100)	28 (93,33) #
Капілярне розгалуження, n (%)	12 (40,0)	9 (30)	10 (33,3)	10 (33,3)
Кущисті капіляри, n (%)	12 (40,0)	12 (40,0)	10 (33,3)	10 (33,3)
Відкладення гемосидерину, n (%)	24(80,0)	8 (26,6)*	23 (76,7)	20 (66,7) #
Мікротромбози, n (%)	12 (40,0)	1 (3,3) *	7 (23,3)	6 (20) #
Мікрокрововиливи, n (%)	18 (60,0)	2 (6,7) *	15 (50,0)	9 (30) #

**Примітки:** \* - достовірна різниця між показниками пацієнтів до та після лікування ( $p < 0,05$ );

# - достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ( $p < 0,05$ ).

У процесі вивчення кількісних морфологічних параметрів капілярів хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу при первинному обстеженні було виявлено, що у хворих основної групи мало місце достовірне зменшення довжини капілярів, достовірне збільшення діаметра артеріального та збільшення діаметра венозного капілярного сегмента, встановлено достовірне зростання діаметра перехідних відділів капілярів, достовірно зменшувалась щільність капілярної мережі та збільшувалася міжкапілярна відстань (табл. 6).

Під час повторного обстеження після проведеного лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину у хворих основної групи достовірно збільшилася довжина капілярів, достовірно збільшилися показники

діаметра артеріального та зменшилися показники діаметра венозного та перехідного відділів капіляра, достовірно збільшилася щільність капілярної мережі та, відповідно, зменшилася міжкапілярна відстань. У контрольній групі пацієнтів після проведеного базового лікування також було відмічено достовірне збільшення довжини капілярів, достовірно зменшилася міжкапілярна відстань. Порівнюючи кількісні показники основної і контрольної груп після лікування, відмічаємо достовірні зміни довжини капілярів, міжкапілярної відстані, щільності капілярної мережі, діаметра артеріального, венозного і перехідного відділів капіляра у пацієнтів основної групи.

Таблиця 6

**Кількісні морфологічні параметри капіляроскопії у хворих на коронавірусну хворобу (COVID-19) із супутнім ЦД 2-го типу під час лікування із застосуванням L-аргініну та кверцетину,  $M \pm m$**

Показники	Основна група (n=30)		Контрольна група (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Довжина капілярів (l кап.), мкм	300,04±2,21	316,50±3,3*	289,84±3,43	300,51±1,19*#
Міжкапілярна відстань, (мкм)	146,35±1,64	108,57±2,82*	149,12±1,89	130,14± 1,93*#
Щільність капілярної мережі, n /мм	5,25±0,13	6,87±0,09*	5,79±0,18	5,91±0,18#
Діаметр артеріально-го відділу капіляра (d арт.), мкм	8,85±0,15	11,22±0,11*	8,68±0,20	9,0±0,21#
Діаметр венозного відділу (d вен.), мкм	15,0±0,19	13,54±0,26*	15,44±1,57	14,90±0,22#
Діаметр перехідного відділу капіляра (d пер.), мкм	19,01±0,26	16,10±0,19*	18,56±0,32	17,78± 0,49#
Відношення d пер./d вен.	1,27	1,19	1,20	1,19

**Примітки:** \* - достовірна різниця між показниками пацієнтів до та після лікування ( $p < 0,05$ );

# - достовірна різниця між показниками пацієнтів основної та контрольної групи після лікування ( $p < 0,05$ ).

У проведеному дослідженні вивчали клінічні та патогенетичні особливості перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих із супутнім ЦД 2-го типу та ефективність застосування кверцетину й аргініну у складі поєднаної терапії.

Було встановлено, що у хворих основної групи після проведеної базової терапії із включенням аргініну і кверцетину достовірно частіше відмічали нормалізацію температури тіла та зменшення скарг на загальну слабкість у порівнянні з пацієнтами контрольної групи; термін перебування хворих у стаціонарі був на 4 дні коротшим ( $t=3,54$ ,  $p < 0,001$ ). Також в основній групі відмічали позитивну динаміку зменшення проявів дихальної недостатності та підвищення сатурації у пацієнтів із ДН I та II ступеня, в той час, як у хворих контрольної групи зміни були достовірні тільки із ДН I ст. Таке достовірне покращення сатурації зумовлене мембраностабілізуючими, вазодилатуючими, ендотелійпротективними, антиоксидантними властивостями застосованої терапії. Отримані нами результати відповідають даним досліджень низки авторів щодо ефективності кверцетину у хворих із позалікарняною пневмонією [22], у пацієнтів із пневмонією, що асоційована з коронавірусною хворобою (COVID-19) [12], та щодо ефективності використання L-аргініну у хворих із коронавірусною хворобою (COVID-19) [12, 16].

Варто зазначити, що при порівнянні показників сатурації у пацієнтів основної та контрольної груп після проведеного лікування відмітили достовірні зміни у хворих основної групи – прослідковується позитивний вплив поєднаного використання кверцетину та аргініну на рівень сатурації.

Також було встановлено достовірний позитивний вплив аргініну гідрохлориду та кверцетину на рівень гострофазових показників: інтерлейкіну-6, СРБ, прокальцитоніну та феритину сироватки крові, які є маркерами прогресування захворювання та предикторами тяжкого перебігу хвороби. На позитивні зміни також вказують інші дослідники [15, 23-25].

Зауважимо, що поєднане використання L-аргініну і кверцетину мало позитивний вплив на зниження рівня D-димеру та ендотеліну порівняно з контрольною групою. На нашу думку, комбіноване використання L-аргініну і кверцетину дозволяло ефективніше попередити тромботичні ускладнення коронавірусної хвороби (COVID-19) і вплинути на ендотеліну дисфункцію, що також корелює з даними літератури [12].

Під час дослідження впливу поєднаного використання L-аргініну та кверцетину на стан капілярного русла у пацієнтів основної і контрольної груп після лікування чітко прослідковували достовірні зміни таких якісних показників як перикапілярний набряк і відкладення гемосидерину. Також варто зазначити, що був і

позитивний вплив на кількісні показники. Спостерігали достовірне збільшення довжини капілярів, достовірне збільшення показників діаметра артеріального та зменшення показників діаметра венозного та перехідного відділів капіляра, достовірне збільшення щільності капілярної мережі та, відповідно, зменшення між-капілярної відстані.

#### Висновки.

1. Поєднане застосування препаратів кверцетину та L-аргініну на фоні базової терапії у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу скорочує термін перебування хворих у стаціонарі на 4 дні у порівнянні з пацієнтами контрольної групи, достовірно покращує показники сатурації та сприяє зменшенню проявів ди-хальної недостатності.

2. Використання кверцетину та аргініну гідрохлориду в комплексі з базовою терапією в пацієнтів із COVID-19 та супутнім ЦД 2-го типу достовірно знижує рівень гострофазових показників (інтерлейкіну-6, прокальцитоніну, СРБ, феритину сироватки крові) та має важливе клінічне значення для зменшення ендотеліальної дисфункції і профілактики тромботичних ускладнень коронавірусної хвороби.

3. Застосування препаратів кверцетину та L-аргініну на фоні базової терапії у хворих на COVID-19 із супутнім ЦД 2-го типу достовірно зменшує прояви мікросудинних порушень у мікроциркуляторному руслі (перикапілярний набряк, відкладення гемосидерину, мікротромбози) та покращує капілярний кровотік (збільшення довжини капілярів, зменшення міжкапілярної відстані та збільшення щільності капілярної мережі, збільшення діаметра артеріального відділу капіляра).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

#### References:

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. People with Certain Medical Conditions and COVID-19. Risk Factors. CDC. 2024 June 24. Available from: <https://www.cdc.gov/covid/risk-factors/index.html>
3. Pryshliak OY, Marynchak OV, Kondryn OY, et al. Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in pregnant women. *J Med Life*. 2023; 16(5):766-772. Available from: <https://doi:10.25122/jml-2023-0044>
4. Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020; 23(5):1416-1424. <https://doi:10.1080/13685538.2020.1774748>
5. Hryzhak I, Pryshliak O, Kobryn T, et al. Clinical and echocardiographic findings in patients with COVID-19 across different severity levels. *J Med Life*. 2023; 16(11):1692-1700
6. Mateiko H, Matvisiv M, Pylyuk I, et al. Clinical case severe course of coronavirus infection (COVID-19) in a child. *Med. perspekt.* [Internet]. 2023 March 30 [cited 2024 Sep. 24]; 28(1):202-7.
7. Sharma P, Behl T, Sharma N, Singh S, Grewal AS, Albarrati A, Albratty M, Meraya AM, Bungau S. COVID-19 and diabetes: Association intensify risk factors for morbidity and mortality. *Biomed Pharmacother*. 2022 Jul; 151:113089. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113089> Epub 2022 May 8. PMID: 35569351; PMCID: PMC9080053.
8. Norouzi M, Norouzi S, Ruggiero A, et al. Type-2 Diabetes as a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection. *Microorganisms*. 2021; 9(6):1211. Published 2021 Jun 3. <https://doi:10.3390/microorganisms9061211>
9. Tylishchak Z, Pryshliak O, Boichuk O. Clinical-laboratory peculiarities of the COVID19 course in patients with type 2 diabetes mellitus. *Horizons of Innovation: Conference on Multidisciplinary Trends in Science*. 2024. P. 100-105. Available from: <https://futurity-publishing.com/horizons-ofinnovation-conference-on-multidisciplinary-trends-in-science-2024-2/>
10. Maruhashi T, Higashi Y. Pathophysiological Association between Diabetes Mellitus and Endothelial Dysfunction. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8):1306. Published 2021 Aug 18.
11. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395(10234):1417-1418. Available from: [https://doi:10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi:10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
12. Zupanets IA, Golubovska OA, Tarasenko OO, et al. Effectiveness of quercetin in patients with pneumonia associated with coronavirus disease (COVID-19). *Zaporozhye medical journal*. 2021; 23(5):636-643. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.5.231714>
13. Tylishchak Z, Pryshliak O, Boichuk O, et al. Effectiveness of the quercetin use in patients with COVID-19 with concomitant type 2 diabetes mellitus. *Wiad Lek*. 2024; 77(10):1962-1968. Available from: <https://doi:10.36740/WLek/191875>
14. Cheema HA, Sohail A, Fatima A, et al. Quercetin for the treatment of COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2023; 33(2):e2427. <https://doi:10.1002/rmv.2427>
15. Fiorentino G, Coppola A, Izzo R, et al. Effects of adding L-arginine orally to standard therapy in patients with COVID-19: A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. Results of the first interim analysis [published correction appears in *EClinicalMedicine*. 2022 Sep 13; 51:101636. <https://doi:10.1016/j.eclinm.2022.101636>.
16. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, et al. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020; 8(8):277. Published 2020 Aug 6. Available from: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8080277>
17. Dubey H, Dubey A, Gulati K, Ray A. Protective effects of L-arginine on cognitive deficits and biochemical parameters in an experimental model of type-2 diabetes mellitus induced Alzheimer's disease in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2022 Feb; 73(1). DOI: 10.26402/jpp.2022.1.01. Epub 2022 May 27. Available from: <https://doi:10.26402/jpp.2022.1.01>
18. Yousefi Rad E, Nazarian B, Saboori S, et al. Effects of L-arginine supplementation on glycemic profile: Evidence from a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Integr Med*. 2020; 18(4):284-291. <https://doi:10.1016/j.joim.2020.05.001>

19. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020; 19(3):102458. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102458>
20. Natalello G, De Luca G, Gigante L, et al. Nailfold capillaroscopy findings in patients with coronavirus disease 2019: Broadening the spectrum of COVID-19 microvascular involvement. *Microvasc Res.* 2021; 33:104071. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2020.104071>
21. Tylishchak Z. Peculiarities of endothelial dysfunction and capillary blood flow in patients with covid-19 coronavirus disease and concomitant type 2 diabetes mellitus. *Bukovinian Medical Herald.* 2023 February; 27(1(105)):37-41. <https://doi.org/10.24061/2413-0737.27.1.105.2023.7/>
22. Willian de Alencar Pereira E, Fontes VC, da Fonseca Amorim EA, et al. Antimicrobial effect of quercetin against *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Pathog.* 2023; 180:106119. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106119>
23. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun.* 2022; 126:102778. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2021.102778>
24. Trimarco V, Izzo R, Lombardi A, et al. Beneficial effects of L-Arginine in patients hospitalized for COVID-19: New insights from a randomized clinical trial. *Pharmacol Res.* 2023; 191:106702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106702>
25. Tylishchak Z, Pryshliak O, Skrypnyk N, et al. Coronavirus disease (COVID-19) in patients with type 2 diabetes mellitus: clinical and laboratory peculiarities. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2023; 30(1):9-15. <https://doi.org/10.46389/rjd-2023-1224>

UDC 615.355+616-036.21+616.379-008.64

**EFFECTIVENESS OF THE COMBINED USE OF L-ARGININE (ARGININE HYDROCHLORIDE) AND QUERCETIN IN COVID-19 PATIENTS WITH COMMON TYPE 2 DIABETES**

Z.R. Tylishchak, O.Ya. Pryshliak

*Ivano-Frankivsk National Medical University,  
Department of Infectious Diseases and Epidemiology,  
Ivano-Frankivsk, Ukraine  
ORCID ID: 0000-0002-7891-2849,  
Scopus ID:57218436334,  
e-mail: ztylishak@ifnmu.edu.ua  
ORCID ID: 0000-0002-3256-5108,  
Scopus ID: 57218352394,  
e-mail: opryshlyak@ifnmu.edu.ua*

**Abstract. Aim of the work is** to increase the effectiveness of therapy for patients with the coronavirus disease (COVID-19) based on the study of the clinical and pathogenetic peculiarities of the course of the combined

pathology with concomitant type 2 diabetes mellitus by including L-arginine and quercetin in the treatment regimen. There were examined 60 patients with the coronavirus disease COVID-19 with concomitant T2DM. The study was conducted at the CNPE «Ivano - Frankivsk Regional Clinical Infectious Disease Hospital of the Ivano - Frankivsk Regional Council» (since June 28, 2024 – an the CNPE «the Infectious Disease Center of the Ivano - Frankivsk Regional Council»). All the patients were performed the general clinical laboratory tests, determination of biochemical indices, ferritin, CRP, procalcitonin and D-dimer upon admission into the hospital and again after 10 days. Quantitative determination of the level of endothelin-1 in blood serum was also performed using the ELISA method. Among the instrumental methods, ultrasound of the lungs, X-ray of the thoracic organs were used, and blood saturation was measured. Capillaroscopy of the nail plate was also performed (during the 2<sup>nd</sup>-3<sup>rd</sup> day after the patient was admitted to the hospital and again after 10 days). Patients in the main group (30) received basic therapy and intravenous arginine hydrochloride and quercetin for 10 days. Patients in the control group (30) received basic therapy drugs. When assessing the length of patients' stay in the inpatient treatment, it was determined that patients in the main group were treated as inpatients 4 days less compared to patients in the control group. It was found that patients in the main group after basic therapy with the inclusion of arginine and quercetin significantly more often noted normalization of body temperature and a decrease in complaints of general weakness compared to patients in the control group. After the treatment, a positive effect of arginine hydrochloride and quercetin on the level of acute phase indicators was noted. In particular, the level of interleukin-6, CRP, procalcitonin, and serum ferritin in patients of the main group significantly decreased. The use of L-arginine and quercetin provided a reduction in D-dimer levels compared to the control group. The manifestations of microvascular disorders in the microcirculatory bed significantly decreased (pericapillary edema, hemosiderin deposition, microthrombosis) and the capillary blood flow indicators significantly improved (increased capillary length, decreased intercapillary distance and increased capillary network density, increased diameter of the arterial part of the capillary).

The use of quercetin and L-arginine in patients with COVID-19 with concomitant type 2 diabetes mellitus reliably reduces the duration of treatment of patients in the hospital by 4 days, significantly reduces manifestations of respiratory failure, acute phase indicators, endothelial dysfunction. The use of quercetin and L-arginine preparations against the background of basic therapy in patients with COVID-19 with concomitant T2DM significantly reduces the manifestations of microvascular disorders in the microcirculatory pathway and improves capillary blood flow.

**Keywords:** coronavirus disease, diabetes mellitus, infection, L-arginine, quercetin, capillaroscopy, endothelial dysfunction, D-dimer, interleukin-6, procalcitonin, endothelin-1, respiratory failure.

**Conflict of interest:** absent.

Стаття надійшла в редакцію 11.02.2025 р.  
Стаття прийнята до друку 08.06.2025 р.