

## Ефективність кверцетину у хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою (COVID-19)

І. А. Зупанець<sup>1,A,F</sup>, О. А. Голубовська<sup>2,A,F</sup>, О. О. Тарасенко<sup>1,C,D</sup>, Н. П. Безугла<sup>1,E</sup>,  
М. Ф. Пасічник<sup>3,A</sup>, С. О. Карабінюш<sup>4,B</sup>, В. С. Копча<sup>5,B</sup>, Л. В. Мороз<sup>6,B</sup>,  
Г. В. Максимчук<sup>7,B</sup>, О. Я. Кобринська<sup>8,B</sup>, Р. М. Фіщук<sup>8,B</sup>, Д. І. Шульга<sup>9,B</sup>,  
Р. С. Морочковський<sup>10,B</sup>, М. С. Зошчак<sup>11,B</sup>

<sup>1</sup>Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна, <sup>2</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна, <sup>3</sup>ПАТ НВЦ «Боршагівський ХФЗ», м. Київ, Україна, <sup>4</sup>КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород, Україна, <sup>5</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, <sup>6</sup>Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, <sup>7</sup>КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, Україна, <sup>8</sup>КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради, Україна, <sup>9</sup>КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради, Україна, <sup>10</sup>КП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна, <sup>11</sup>КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, м. Ірпінь, Україна

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

### Ключові слова:

кверцетин,  
пневмонія,  
COVID-19,  
терапія.

Запорізький  
медичний журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 636-643

\*E-mail:  
clinpharm@nuph.edu.ua

**Мета роботи** – оцінити ефективність додаткового включення кверцетину у схему лікування хворих на пневмонію, що асоційована з коронавірусною хворобою COVID-19.

**Матеріали та методи.** Ефективність двох лікарських форм кверцетину вивчали у 200 хворих, яких поділили на основну та контрольну групи, рівні за кількістю пацієнтів. Хворі основної групи на тлі базової терапії отримували кверцетин: кверцетин/полівінілпіролідон упродовж перших 10 діб внутрішньовенно краплинно з наступним пероральним застосуванням кверцетину/пектину протягом наступних 10 діб. Пацієнти з контрольної групи отримували тільки препарати базової терапії.

Оцінювали динаміку симптомів захворювання (рівень сатурації, частота дихання, температура тіла, кашель, загальна слабкість), а також лабораторних маркерів (С-реактивний білок, феритин, D-димер).

**Результати.** Послідовне застосування двох лікарських форм кверцетину на тлі базової терапії сприяє поліпшенню газообміну в легенях і прискоренню відновлення функції легень. Про це свідчить статистично значущо більша частка пацієнтів із позитивною динамікою за такими симптомами, як рівень сатурації та кашель, а також досягнення комплексного показника ефективності терапії на 2 доби раніше порівняно з групою контролю. Застосована схема лікування також сприяє стабілізації рівня D-димера у крові пацієнтів основної групи.

**Висновки.** Застосування двох лікарських форм кверцетину на тлі базової терапії прискорює одужання хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, та може сприяти запобіганню прогресування COVID-19-асоційованої коагулопатії.

### Key words:

quercetin,  
pneumonia,  
COVID-19,  
treatment.

Zaporozhye  
medical journal  
2021; 23 (5), 636-643

### Quercetin effectiveness in patients with COVID-19 associated pneumonia

I. A. Zupanets, O. A. Holubovska, O. O. Tarasenko, N. P. Bezuhla, M. F. Pasichnyk,  
S. O. Karabynosh, V. S. Kopcha, L. V. Moroz, H. V. Maksymchuk, O. Ya. Kobrynska, R. M. Fishchuk,  
D. I. Schulha, R. S. Morochkovskiy, M. S. Zoshchak

**The aim** of this work was to evaluate the effectiveness of quercetin addition to the treatment regimen for patients with COVID-19 associated pneumonia.

**Materials and methods.** The effectiveness of two dosage forms of quercetin was studied in 200 patients, who were divided equally into the main and control groups. The main group patients received quercetin in addition to the basic therapy: intravenous drip of Quercetin/Polyvinylirolidone during the first 10 days followed by oral administration of Quercetin/Pectin over the next 10 days. Patients from the control group received only the basic therapy drugs.

The study evaluated the dynamics of the disease symptoms (saturation level, respiratory rate, body temperature, cough, general weakness), as well as laboratory markers (C-reactive protein (CRP), ferritin, D-dimer).

**Results.** Two dosage forms of quercetin consistently used in addition to the basic therapy improve pulmonary gas exchange and accelerate the lung function recovery. This is evidenced by a statistically significant majority of patients with positive dynamics in the symptoms of "Saturation level" and "Cough" as well as the meeting a complex indicator of the therapy effectiveness 2 days earlier than in the control group. The treatment regimen applied also helps to stabilize the level of D-dimer in the blood of the main group patients.

**Conclusions.** The use of two dosage forms of quercetin in addition to the basic therapy accelerates the recovery of patients with coronavirus disease associated pneumonia and can help to prevent the progression of COVID-19 associated coagulopathy.

## Ефективність кверцетина у больных пневмонією, асоційованою з коронавірусною хворобою (COVID-19)

И. А. Зупанец, О. А. Голубовская, О. А. Тарасенко, Н. П. Безуглая, М. Ф. Пасечник, С. А. Карабинёш, В. С. Копча, Л. В. Мороз, Г. В. Максимчук, Е. Я. Кобринская, Р. Н. Фищук, Д. И. Шульга, Р. С. Морочковский, М. С. Зошак

**Цель работы** – оценить эффективность дополнительного включения кверцетина в схему лечения больных пневмонией, ассоциированной с коронавірусною хворобою COVID-19.

**Материалы и методы.** Эффективность двух лекарственных форм кверцетина изучали у 200 больных, поделённых на основную и контрольную группы, равные по численности пациентов. Больные основной группы на фоне базисной терапии получали кверцетин: кверцетин/поливинилпирролидон в течение первых 10 дней внутривенно капельно с последующим пероральным применением кверцетина/пектина в течение следующих 10 дней. Пациенты из контрольной группы получали только препараты базисной терапии. В исследовании оценивали динамику симптомов заболевания (уровень сатурации, частота дыхания, температура тела, кашель, общая слабость), а также лабораторных маркеров (С-реактивный белок, ферритин, D-димер).

**Результаты.** Последовательное применение двух лекарственных форм кверцетина на фоне базисной терапии способствует улучшению газообмена в лёгких и ускорению восстановления функции лёгких. Об этом свидетельствует статистически значимо большая часть пациентов с положительной динамикой по таким симптомам, как уровень сатурации и кашель, а также достижение комплексного показателя эффективности терапии на 2 суток раньше по сравнению с группой контроля. Применяемая схема лечения также способствует стабилизации уровня D-димера в крови пациентов основной группы.

**Выводы.** Применение двух лекарственных форм кверцетина на фоне базисной терапии ускоряет выздоровление больных пневмонией, ассоциированной с коронавірусною хворобою, и может способствовать предотвращению прогрессирования COVID-19-ассоциированной коагулопатии.

**Ключевые слова:**  
кверцетин,  
пневмония,  
COVID-19, терапия.

Запорожский  
медицинский журнал.  
2021. Т. 23, № 5(128).  
С. 636-643

Пандемія коронавірусної інфекції триває вже другий рік, і пов'язані з нею карантинні заходи впливають на життя людей у всьому світі. За даними ВООЗ, від початку пандемії кількість загиблих від SARS-CoV-2 у світі становить понад 3 млн осіб, інфіковані понад 146 млн людей [1].

У клінічній практиці досі відсутні специфічні антивірусні засоби, що призначені для етіотропної терапії коронавірусної хвороби (COVID-19) [2]. Нині вже створені специфічні вакцини, але вакцинація населення тільки набирає обертів. Тому інфекція продовжує швидко поширюватись у світі, спричиняючи такі ускладнення, як атипова пневмонія, тяжкий гострий респіраторний дистрес-синдром, сепсис, тромбози, які нерідко стають причиною інвалідизації та летальних наслідків [1].

З огляду на ситуацію, що склалася, для лікування хворих на COVID-19 у світі поширилося використання наявних ліків методом клінічного перепрофілювання (використання off-label – за незатвердженими показаннями) [2]. Але в боротьбі з новою хворобою не варто необачно використовувати лікарські засоби, ефективність яких не доведена. Яскравий приклад – застосування гідроксихлорохіну на початку пандемії. Згодом, за результатами Кокрайнівського огляду (Cochrane Database of Systematic Reviews), встановлено не тільки відсутність зниження смертності від COVID-19 і зменшення кількості хворих, які потребують штучної вентиляції легень, але і збільшення кількості небажаних ефектів терапії [3]. Ба більше, неконтрольоване застосування лікарських препаратів може призвести до сумних наслідків, а також до ситуації браку ліків, які життєво необхідні пацієнтам з іншими діагнозами. Тому поява результатів нових клінічних досліджень, а отже даних, що засновані на засадах доказової медицини, сприятиме підвищенню ефективності та безпеки лікування пацієнтів із COVID-19.

Один із перспективних напрямів боротьби з COVID-19 – вплив на патогенетичні механізми розвитку запального процесу в органах і тканинах організму, спри-

чинені коронавірусом [4]. Механізм розвитку коронавірусної хвороби характеризується істотним запальним процесом у легеневій тканині з ураженням безпосередньо альвеолоцитів і легеневих судин, що призводить до прогресування дихальної недостатності [5]. Розвиток поліорганної недостатності та тромботичних ускладнень також пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією [6].

Отже, вивчення ефективності лікарських засобів з ендотелійпротекторною та антиоксидантною дією, зокрема кверцетину, в лікуванні атипової пневмонії на тлі коронавірусної хвороби викликає науковий і практичний інтерес.

Флавоноїд кверцетин давно привернув увагу вчених різних країн світу як перспективна біологічно активна речовина з багатьма фармакологічними ефектами [7,10]. Його властивості досліджують уже понад пів століття. Кверцетин має широкий фармакодинамічний спектр і низький рівень токсичності. У численних експериментальних дослідженнях доведено потужні антиоксидантні, імуномодулювальні та протизапальні властивості цього флавоноїда [8–10]. Він підвищує активність фагоцитів, Т- і В-лімфоцитів і продукцію антитіл, знижуючи прояви вторинного імунодефіциту [10]. Кверцетин має протизапальну дію, що зумовлена блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотриєнів, серотоніну та інших медіаторів запалення, що вкрай необхідно в разі розвитку цитокінового шторму при COVID-19 [9].

Кверцетин як засіб профілактики та лікування COVID-19 викликає інтерес і у фахівців за межами України. Так, EVMS Medical Group (США) майже з перших місяців пандемії рекомендує застосовувати кверцетин для профілактики та лікування хворих на коронавірусну хворобу [11].

Це стало поштовхом до старту у травні 2020 р. клінічного дослідження, присвяченого оцінюванню терапевтичного ефекту двох лікарських форм (парентеральна та для внутрішнього застосування) кверцетину під час пневмонії на тлі коронавірусної

**Таблиця 1.** Початкові характеристики пацієнтів із груп дослідження, які залучені у клінічне випробування,  $M \pm m$

Показники, одиниці вимірювання	Група		Вірогідність відмінностей
	основна, n = 99	контрольна, n = 101	
Вік, роки	57,2 ± 12,06	54,3 ± 11,75	p > 0,05
Стать, (ч/ж)	43/56	55/46	p > 0,05
Зріст, см	169,90 ± 7,43	171,30 ± 7,71	p > 0,05
Вага, кг	80,40 ± 14,35	79,60 ± 12,75	p > 0,05
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,80 ± 4,62	27,10 ± 4,09	p > 0,05

хвороби як засобу патогенетичної терапії. Кверцетин для внутрішнього застосування – лікарський препарат, в якому кверцетин поєднаний із модифікатором розчинності пектином, характеризується поліпшеними показниками фармакокінетики, що вирізняє його серед інших кверцетинмісних препаратів і дієтичних добавок [12]. Парентеральна форма кверцетину – унікальне поєднання кверцетину з полівінілпіролідом (ПВП), розроблене українськими вченими. Ця форма має вищий рівень ефективності порівняно з пероральною, що зумовлено стовідсотковою біодоступністю на тлі хорошої переносності [13]. Завдяки своїм особливостям кверцетин/ПВП має широкі можливості для терапії хворих у тяжкому та критичному стані.

## Мета роботи

Оцінити ефективність додаткового включення кверцетину у схему лікування хворих на пневмонію, що асоційована з коронавірусною хворобою COVID-19.

## Матеріали і методи дослідження

Відкрите, багатоцентрове, рандомізоване клінічне випробування (КВ) здійснили відповідно до законодавства України (наказ МОЗ України № 1138 від 14.05.2020 р.), вимоги належної клінічної практики (ICH GCP), етичних принципів Гельсінської декларації.

Набір пацієнтів у дослідження здійснили у 8 лікувально-профілактичних закладах різних областей України. Згідно з протоколом КВ (версія 04 від 28.07.2020), у дослідження рандомізовані 200 пацієнтів чоловічої та жіночої статі віком 30–86 років, які надали письмову інформовану згоду на участь. Хворих поділили на дві групи з використанням методу конвертів.

Вихідні характеристики пацієнтів із груп дослідження, які залучені у КВ, наведені в таблиці 1.

У КВ залучали пацієнтів із пневмонією, що асоційована з 2019-nCoV гострою респіраторною хворобою, які мали щонайменше 4 із 5 симптомів COVID-19: підвищену температуру тіла ( $\geq 37,5$  °C), кашель, рівень сатурації 93–98 % (включно), збільшену частоту дихання (20–29 дихальних рухів за хвилину), загальну слабкість (не менше ніж 40 балів за ВАШ), що відповідає середній тяжкості коронавірусної хвороби за протоколом «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)». Діагноз підтверджували інструментальними (рентгенографія/комп'ютерна томографія) та лабораторними (якісне визначення РНК коронавірусу SARS-CoV-2 методом полімеразно-ланцюгової реакції) обстеженнями. Ці обстеження здійснили, використавши

стандартні методики, в місцях проведення дослідження відповідно до перебування пацієнта.

Хворі основної групи на тлі базової терапії отримували внутрішньовенно краплинно кверцетин/ПВП (протягом перших 4 днів – по 0,5 г двічі на добу та впродовж наступних 6 днів – по 0,5 г 1 раз на добу), надалі – внутрішньо кверцетин/пектин (по 2 таблетки (80 мг) тричі на добу) протягом 10 днів. Пацієнтам контрольної групи призначали тільки препарати базової терапії: інфузійна (дезінтоксикаційна), антибактеріальна, жарознижувальна, антикоагулянти. Для отримання вірогідних результатів пацієнти обох груп не отримували інші препарати/дієтичні добавки, що містять кверцетин, гідроксипорохін, хлорохін та інфузійний розчин гідроксиетилкрахмалю.

Кожного дня лікування та на прикінцевому візиті дослідники оцінювали динаміку кожного з симптомів захворювання за розробленими критеріями. Терапію вважали ефективною, якщо відбувалась нормалізація за більшістю симптомів захворювання (3 із 4 або 4 з 5 наявних симптомів залежно від вихідної кількості). Надалі розраховували медіанний час переходу пацієнтів до категорії «терапія ефективна», який вважали головним критерієм ефективності терапії, будували криві виживання, котрі порівнювали за групами дослідження. Особливо за кожним із симптомів захворювання розраховували та порівнювали групи за часткою пацієнтів, в яких досягнута позитивна динаміка після застосування парентеральної форми кверцетину (візит 12) та наприкінці дослідження (візит 16).

Позитивною динамікою симптому вважали:

- досягнення температури тіла 37,2 °C або нижче без приймання жарознижувальних препаратів протягом останньої доби перед оцінюванням;
- зникнення кашлю або поява вологого продуктивного кашлю замість сухого непродуктивного;
- збільшення на 2 чи більше відсоткових пунктів рівня сатурації;
- зниження частоти дихання щонайменше на 4 дихальні рухи за хвилину або досягнення значень 16–19 дихальних рухів за хвилину;
- зниження відчуття загальної слабкості, оціненого за ВАШ, на 25 балів або більше.

Лабораторні маркери (С-реактивний білок (СРБ), феритин, D-димер) визначали до та після лікування, а також на проміжному етапі після застосування парентеральної форми кверцетину. Ці лабораторні показники визначали централізовано в умовах сертифікованої лабораторії «Діагностичний центр Товариство з обмеженою відповідальністю «Медична лабораторія «Діла».

Статистичне опрацювання даних передбачало аналіз однорідності груп із використанням методів описової статистики, параметричних і непараметричних методів залежно від нормальності розподілу даних, яку перевіряли за допомогою критерію Шапіро–Вілка. Однорідність груп та ефективність лікування за категоріальними змінними оцінювали за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона. Групи хворих порівнювали за ефективністю лікування із застосуванням логрангового критерію з побудовою 95 % довірчих інтервалів для відношення ризиків. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Для розрахунків використовували ліцензійне програмне забезпечення Microsoft Office Excel 2010 та Statistica for Windows 10.

Таблиця 2. Порівняння груп за початковим клінічним станом

Показники	p-значення	Назва критерію
Підвищена температура тіла	p > 0,05	критерій $\chi^2$ Пірсона
Кашель	p > 0,05	точний критерій Фішера
Знижений рівень сатурації	p > 0,05	точний критерій Фішера
Збільшена частота дихання	p > 0,05	точний критерій Фішера
Загальна слабкість	p > 0,05	точний критерій Фішера
C-реактивний білок, мг/л	p > 0,05	критерій Манна-Вітні
Феритин, нг/мл	p > 0,05	критерій Манна-Вітні
D-димер, нг фібрин-екв. од./мл	p > 0,05	критерій Манна-Вітні

Таблиця 3. Динаміка лабораторних показників ступеня тяжкості коронавірусної хвороби у групах дослідження

Показники, одиниці вимірювання	Група					
	основна			контрольна		
	до лікування	візит 12	візит 16	до лікування	візит 12	візит 16
СРБ, мг/л	36,6 ± 54,8	22,1 ± 39,7*	12,9 ± 23,1*	46,6 ± 61,7	16,3 ± 30,3*	16,4 ± 37,8*
Феритин, нг/мл	495,5 ± 448,0	459,2 ± 403,0	435,9 ± 470,0*	651,1 ± 583,0	600,4 ± 494,0	567,5 ± 574,0
D-димер, нг фібрин-екв. од./мл	1004,2 ± 1888,0	1016,0 ± 1747,0	1147,0 ± 2472,0	548,0 ± 539,0	962,0 ± 1620,0	1163,0 ± 2661,0

\*: статистично вірогідно порівняно з початковими даними.

## Результати

Для аналізу ефективності терапії використали показники всіх 200 пацієнтів. За початковим клініко-лабораторним станом (симптоми захворювання та лабораторні показники, зокрема рівень СРБ, феритину та D-димера) групи на початку лікування статистично значущо не відрізнялися (табл. 2).

Головним показником ефективності лікування в цьому дослідженні вважали медіанний час, коли відбувався перехід пацієнта до категорії «терапія ефективна» на підставі комплексного оцінювання динаміки симптомів захворювання, визначених дослідниками (рівень сатурації, частота дихання, температура тіла, кашель, загальна слабкість за ВАШ). Послідовне застосування препаратів кверцетину/ПВП і кверцетину/пектину на тлі базової терапії сприяло переходу 90 (91 %) пацієнтів основної групи до категорії «терапія ефективна» наприкінці КВ. У контрольній групі тільки 88 (87 %) пацієнтів на прикінцевому візиті мали ефективність за головним показником.

Медіанний час досягнення ефективності лікування на тлі використання препаратів кверцетину становив 9 діб. Цей показник у контрольній групі хворі в середньому досягали на 11 добу лікування. Отже, час досягнення головного показника ефективності лікування в основній групі пацієнтів на 2 доби менший, ніж у контрольній групі, що є статистично значущою різницею.

За результатами дослідження побудували криві виживаності з 95 % довірчими інтервалами та р-значенням для порівняння цих кривих за допомогою логрангового критерію (рис. 1).

За допомогою моделі пропорційних ризиків Кокса виявили, що 95 % довірчий інтервал для відношення ризиків становить від 0,54 до 0,97, тобто медіанний час досягнення ефективності лікування в основній групі менший, ніж у контрольній принаймні на 1,00 – 0,97 = 0,03 = 3 %.

Під впливом лікування в обох групах дослідження спостерігали позитивну динаміку всіх клінічних симптомів захворювання. Після застосування кверцетину/

ПВП 95 % пацієнтів мали позитивну динаміку за таким показником, як температура тіла, 79 % – за показником кашлю, по 80 % – за рівнем сатурації, частотою дихання та загальною слабкістю. В контрольній групі в конкретній часовій точці – візит 12 – ці показники становили 98 % для температури тіла, 66 % – для кашлю, по 67 % – для рівня сатурації та загальної слабкості, 77 % – для частоти дихання. Отже, після лікування кверцетином/ПВП відсоток пацієнтів із позитивною динамікою симптомів захворювання в основній групі за більшістю показників перевищував такий у контрольній групі. Для таких показників, як кашель і рівень сатурації це перевищення становило 13 %, загальна слабкість – 12 %, частота дихання – 4 %.

Наприкінці КВ 100 % пацієнтів основної групи мали позитивну динаміку за показниками температури тіла та кашлю, в контрольній групі такої динаміки вдалось досягти в меншій кількості пацієнтів – на 1 % і 5 % відповідно. За рівнем сатурації групи мали найбільшу різницю: 96 % в основній групі проти 88 % у контрольній. За такими показниками, як частота дихання та загальна слабкість групи майже не мали розбіжностей за відсотком пацієнтів із позитивною динамікою симптомів – 97 % і 96 %, по 97 % відповідно.

На рис. 2 наведені частки пацієнтів із позитивною динамікою за кожним із симптомів захворювання, що оцінювали.

Під час статистичного опрацювання показників пацієнтів із позитивною динамікою кожного з симптомів виявили: вірогідну міжгрупову різницю мали рівень сатурації та кашель. На тлі застосування препарату кверцетину/ПВП (візит 12) частка пацієнтів із категорії «терапія ефективна» за таким симптомом, як рівень сатурації в основній групі була вірогідно більшою, ніж у контрольній (p = 0,048). На візиті 16 статистично значущо більша частка пацієнтів, в яких досягнуто позитивну динаміку за симптомом кашлю, – також в основній групі (p = 0,029).

Для оцінювання впливу лікування препаратами кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин на динаміку лабораторних маркерів ступеня тяжкості коронавірусної

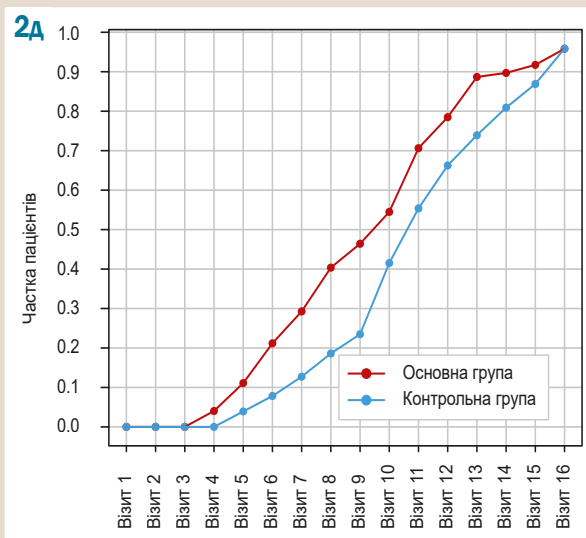
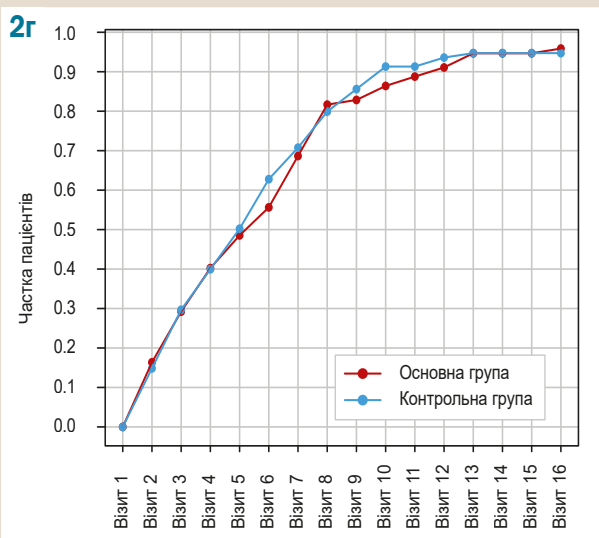
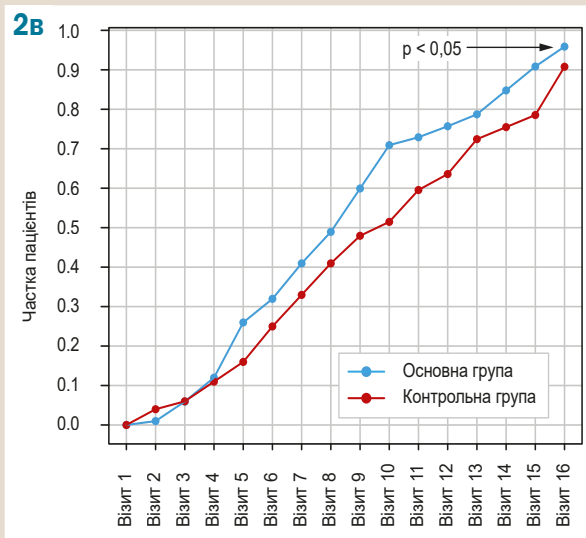
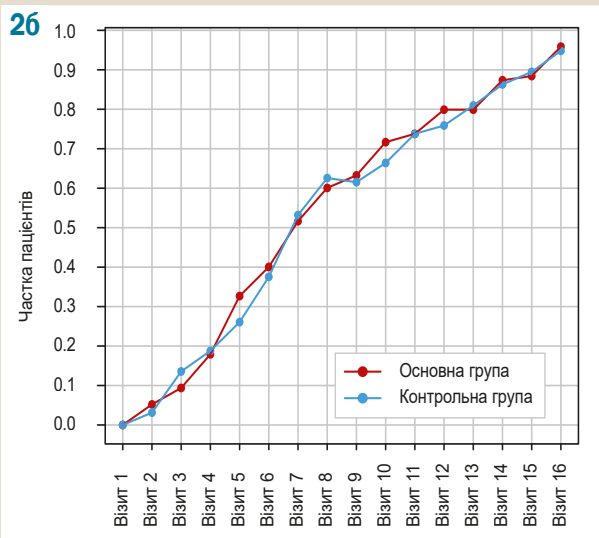
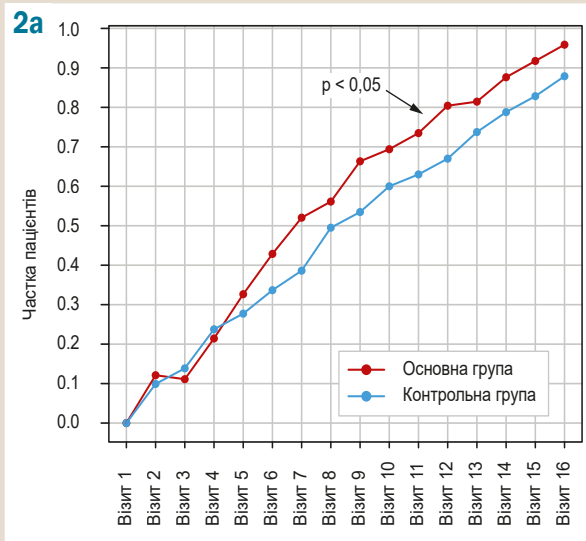
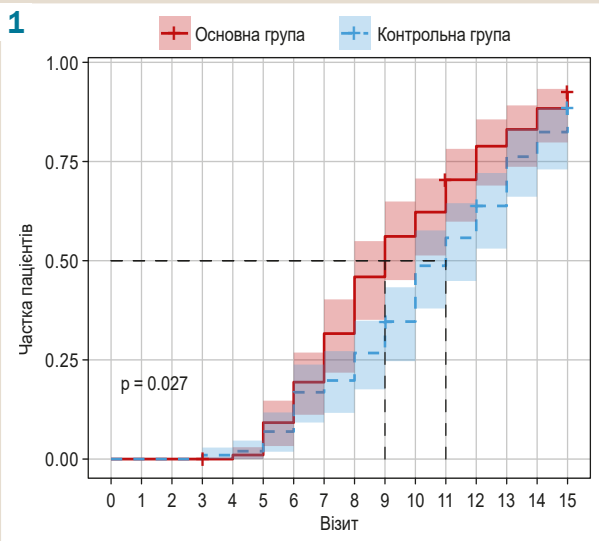


Рис. 1. Криві відповіді на лікування за критерієм «Терапія ефективна» в основній і контрольній групах пацієнтів.

Рис. 2. Частки пацієнтів із позитивною динамікою кожного з симптомів захворювання, що оцінювали, у групах дослідження: рівень сатурації (А), частота дихання (Б), кашель (В), температура тіла (Г), загальна слабкість (Д).

хвороби виконали аналіз рівня СРБ, феритину та D-димера у крові хворих. Результати дослідження показали позитивну динаміку рівня СРБ і феритину на візитах 12 і 16 у пацієнтів обох груп (табл. 3). Значення СРБ на обох названих візитах вірогідно менше порівняно з початковими даними і в основній, і в контрольній групі. Щодо феритину, то статистично достовірного зниження його рівня на візитах 12 і 16 досягнуто тільки під впливом терапії препаратами кверцетину.

Згідно з протоколом КВ, критерієм ефективності вважали статистично значущу різницю рівня даних лабораторних показників в основній групі порівняно з контрольною. За результатами, що одержали, рівні СРБ, феритину і D-димера на візитах 12 і 16 не мали статистично значущої відмінності у групах дослідження.

Незважаючи на відсутність статистично значущих відмінностей між групами лікування, певний клінічний інтерес викликає динаміка D-димера у плазмі крові хворих. У всіх пацієнтів, які залучені в це дослідження, розвивалася COVID-19-асоційована коагулопатія, що підтверджена підвищеним рівнем D-димера. Тому пацієнти обох груп отримували антикоагулянтну терапію. На тлі застосування кверцетину/ПВП на візиті 12 середній рівень D-димера в основній групі збільшився на 27 нг фібрин-екв. од./мл, а в контрольній групі – на 413 нг фібрин-екв. од./мл; різниця між групами за цим показником – у 15 разів (табл. 3). На візиті 16 підвищення рівня D-димера на тлі застосування кверцетину/пектину відбувалось у середньому на 149,6 нг фібрин-екв. од./мл, а у групі порівняння – на 623,0 нг фібрин-екв. од./мл; різниця між групами за цим показником – у 4 рази. Наведені дані свідчать про негативну динаміку вмісту D-димера в пацієнтів контрольної групи, незважаючи на антикоагулянтну терапію.

Під час опрацювання даних лабораторного й інструментального обстежень пацієнтів, які передбачені в оцінюванні переносності терапії, не виявили негативної клінічно значущої дії препаратів в обох групах лікування.

## Обговорення

За відомостями фахової літератури, коронавірусна хвороба асоціюється з істотним запальним процесом у легеневій тканині з ураженням альвеолоцитів і ендотеліальних клітин легеневи судин, що клінічно проявляється передусім зниженням оксигенації крові з розвитком дихальної недостатності [14]. Аутопсійні дослідження показали посилення апоптозу ендотеліальних і мононуклеарних клітин легеневи судин. Отже, вірогідно підтверджене покращення сатурації в пацієнтів основної групи можна пояснити насамперед ендотелійпротекторною, мембраностабілізуювальною та антиоксидантною діями кверцетину, а також його здатністю до протизапального, протинабрякового ефектів. Результати КВ узгоджуються з відомостями наукової літератури щодо ефективності застосування кверцетину разом із базисною терапією при позалікарняній пневмонії [15,16].

На підставі статистично підтвердженого меншого часу досягнення головного показника ефективності – медіанний час, коли відбувся перехід пацієнта до категорії «терапія ефективна» – в основній групі хворих можна вважати, що застосування кверцетину/ПВП, нада-

лі – кверцетину/пектину на тлі базової терапії у хворих на пневмонію, що асоційована з коронавірусною хворобою, сприяє швидшому поліпшенню газообміну в легенях унаслідок покращення стану ендотеліоцитів легеневи судин і шляхом зниження набряку й запалення альвеолоцитів.

Відсутність статистично підтвердженої різниці між групами дослідження за рівнями СРБ, феритину і D-димера зумовлена передусім істотною міжіндивідуальною варіабельністю цих лабораторних показників унаслідок впливу багатьох факторів (демографічні дані, супутні захворювання тощо).

Один із механізмів гіперкоагуляції при коронавірусній хворобі – ендотеліальна дисфункція [14]. D-димер вважають вагомим предиктором смерті при COVID-19, – чим вище значення цього лабораторного маркера, тим вищий ризик розвитку несприятливих подій [17]. Незважаючи на застосування антикоагулянтів, зростання концентрації D-димера у плазмі крові хворих контрольної групи може бути показником розвитку гострого дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Найвідоміший фармакологічний ефект кверцетину – антиоксидантний, що реалізується завдяки особливостям хімічної будови його молекули [7,8,14]. Отже, відсутність зростання (стабілізація рівня) D-димера у крові пацієнтів основної групи може бути реалізована шляхом саме цього ефекту кверцетину та має важливе клінічне значення для профілактики тромботичних ускладнень коронавірусної хвороби, адже може запобігати прогресуванню COVID-19-асоційованої коагулопатії, що поліпшуватиме прогноз для пацієнтів щодо строків одужання.

## Висновки

1. Послідовне застосування кверцетину/ПВП і кверцетину/пектину на тлі базової терапії прискорює на 2 доби одужання хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, порівняно з контрольною групою.

2. Застосування кверцетину/ПВП, надалі – кверцетину/пектину на тлі базової терапії у хворих на пневмонію, асоційовану з коронавірусною хворобою, сприяє швидшому поліпшенню газообміну, що підтверджується вірогідним покращенням рівня сатурації.

3. Використання кверцетину/ПВП і кверцетину/пектину на тлі базової терапії може запобігати прогресуванню COVID-19-асоційованої коагулопатії.

**Перспективи подальших досліджень.** Лікарські засоби кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин одними з перших в Україні отримали підтверджене (згідно з сучасними вимогами) право на використання при пневмонії, спричиненої коронавірусною інфекцією COVID-19. На підставі результатів КВ, в інструкції для медичного застосування лікарських засобів кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин внесені зміни у розділі «Показання» та додано нове показання: у складі комплексного лікування пневмонії, що викликана коронавірусною інфекцією COVID-19, у дорослих. Зміни затверджено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 29 березня 2021 р. № 587. Наступним кроком з упровадження нового підходу лікування препаратами кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин пацієнтів із пневмонією на тлі коронавірусної хвороби в широку медичну практику має стати робота, спрямова-

на на внесення препаратів кверцетин/ПВП і кверцетин/пектин у протокол із надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 19.05.2021.

Після доопрацювання / Revised: 30.06.2021.

Прийнято до друку / Accepted: 13.07.2021.

## Відомості про авторів:

Зупанець І. А., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-1253-9217](https://orcid.org/0000-0003-1253-9217)

Голубовська О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3455-8718](https://orcid.org/0000-0003-3455-8718)

Тарасенко О. О., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-8454-1829](https://orcid.org/0000-0002-8454-1829)

Безугла Н. П., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-6420-2547](https://orcid.org/0000-0002-6420-2547)

Пасічник М. Ф., канд. фарм. наук, генеральний директор ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», м. Київ, Україна.

Карабинош С. О., лікар-інфекціоніст відділення для дорослих, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради, м. Ужгород, Україна.

Копча В. С., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

ORCID ID: [0000-0001-9499-3733](https://orcid.org/0000-0001-9499-3733)

Мороз Л. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб з курсом епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7111-3155](https://orcid.org/0000-0002-7111-3155)

Максимчук Г. В., зав. інфекційного відділення, КНП «Центральна міська лікарня» Рівненської міської ради, м. Рівне, Україна.

Кобринська О. Я., лікар-терапевт терапевтичного відділення № 1, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради, м. Івано-Франківськ, Україна.

Фишук Р. М., лікар-отоларинголог відділення мікрохірургії ЛОР-органів, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківської міської ради», м. Івано-Франківськ, Україна.

Шульга Д. І., лікар-інфекціоніст відділення № 1, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківської обласної ради, м. Харків, Україна.

Морочковський Р. С., канд. мед. наук, зав. відділення для дорослих хворих, КНП «Волинська обласна інфекційна лікарня» Волинської обласної ради, м. Луцьк, Україна.

Зошак М. С., лікар-інфекціоніст інфекційного відділення, КНП «Ірпінська центральна міська лікарня» Ірпінської міської ради Київської області, Україна.

## Information about authors:

Zupanets I. A., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Holubovska O. A., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine.

Tarasenko O. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Bezuhla N. P., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Pasichnyk M. F., PhD, General Director of PJSC SIC "Borshchahivskiy CPP", Kyiv, Ukraine.

Karabynosh S. O., MD, Infectious Disease Physician of the Department for Adults, Municipal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" of the Transcarpathian Regional Council, Uzhhorod, Ukraine.

Kopcha V. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, Skin and Venereal Diseases, Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

Moroz L. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Infectious Diseases with Epidemiology, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Maksymchuk H. V., MD, Head of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Central City Hospital" of the Rivne City Council, Rivne, Ukraine.

Kobrynska O. Ya., MD, physician of Therapeutic Department 1, Municipal Non-Commercial Enterprise "Central City Clinical Hospital" of the Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Fishchuk R. M., MD, physician of the Department of ENT Organs Microsurgery, Municipal Non-Commercial Enterprise "Central City Clinical Hospital" of the Ivano-Frankivsk City Council, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Schulha D. I., MD, infectious disease physician, Department No. 1, Municipal Non-Commercial Enterprise "Regional Clinical Infectious Diseases Hospital" of the Kharkiv Regional Council, Kharkiv, Ukraine.

Morochkovskiy R. S., MD, Head of the Department for Adult Patients, Municipal Enterprise "Volyn Regional Infectious Diseases Hospital" of the Volyn Regional Council, Lutsk, Ukraine.

Zoshchak M. S., MD, infectious disease physician of the Infectious Diseases Department, Municipal Non-Commercial Enterprise "Irpin Central City Hospital" of the Irpin City Council of the Kyiv region, Ukraine.

## Сведения об авторах:

Зупанец І. А., д-р мед. наук, професор каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.

Голубовська О. А., д-р мед. наук, професор, зав. каф. інфекційних хвороб, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, г. Київ, Україна.

Тарасенко О. А., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.

Безугла Н. П., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет, г. Харків, Україна.

Пасічник М. Ф., канд. фарм. наук, генеральний директор ПАО НВЦ «Борщагівський ХФЗ», г. Київ, Україна.

Карабинош С. А., лікар-інфекціоніст відділення для дорослих, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатського обласного совета, г. Ужгород, Україна.

Копча В. С., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними і венерическими хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Мороз Л. В., д-р мед. наук, професор каф. інфекційних хвороб з курсом епідеміології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Максимчук Г. В., зав. інфекційним відділенням, КНП «Центральна міська лікарня» Рівненського обласного совета, г. Рівно, Україна.

Кобринська О. Я., лікар-терапевт терапевтичного відділення № 1, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківського обласного совета, г. Івано-Франківськ, Україна.

Фишук Р. Н., лікар-отоларинголог відділення мікрохірургії ЛОР-органів, КНП «Центральна міська клінічна лікарня» Івано-Франківського обласного совета, г. Івано-Франківськ, Україна.

Шульга Д. І., лікар-інфекціоніст відділення № 1, КНП «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Харківського обласного совета, г. Харків, Україна.

Морочковский Р. С., зав. отделением для взрослых больных, КП «Волынская областная инфекционная больница» Волынского областного совета, г. Луцк, Украина.  
 Зошак М. С., врач-инфекционист инфекционного отделения, КНП «Ирпенская центральная городская больница» Ирпенского городского совета Киевской области, Украина.

## Список літератури

- [1] Weekly epidemiological update on COVID-19 – 20 April 2021. *World Health Organization*. 20 April 2021. URL : <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--20-april-2021>
- [2] FDA Approves First Treatment for COVID-19. *FDA*. 22 October 2020. URL : <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
- [3] Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19 / B. Singh et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021. Vol. 2. Issue 2. P. CD013587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2>
- [4] Metlay, J. P., Waterer, G. W. Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Annals of Internal Medicine*. 2020. Vol. 173. Issue 4. P. 304-305. <https://doi.org/10.7326/M20-2189>
- [5] Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome / M. Griffiths et al. *BMJ Open Respiratory Research*. 2019. Vol. 6. Issue 1. P. e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
- [6] Ascierto P. A., Fu B., Wei H. IL-6 modulation for COVID-19: the right patients at the right time? *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2021. Vol. 6. Issue 4. P. e002285. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002285>
- [7] Ozgen S., Kilinc O. K., Selamoğlu Z. Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. *Turkish Journal of Agriculture – Food Science and Technology*. 2016. Vol. 4. Issue 12. P. 1134-1138. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069>
- [8] M. Zhang et al. Antioxidant Properties of Quercetin. *Oxygen Transport to Tissue XXXII* / eds. J. LaManna, M. Puchowicz, K. Xu, D. Harrison, D. Bruley. Vol. 701. Boston, MA: Springer US, 2011. P. 283-289. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4\\_38](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_38)
- [9] Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling / X. Xiao et al. *PLOS ONE*. 2011. Vol. 6. Issue 8. P. e22934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022934>
- [10] Shebeko S. K. et al. Chapter 27 – Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* / eds. R. R. Watson, V. R. Preedy, S. Zibadi. 2nd ed. Academic Press, 2018. P. 373-394. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00027-1>
- [11] Marik P. EVMS critical care COVID-19 management protocol. *EVMS Medical Group*. 5 May 2020. URL : [https://www.sbk-vs.de/images/pdf/downloads/Corona/EVMS\\_Critical\\_Care\\_COVID-19\\_Protocol.pdf?m=1606470173&](https://www.sbk-vs.de/images/pdf/downloads/Corona/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf?m=1606470173&)
- [12] Експериментальне дослідження фармакокінетичних властивостей кверцетину при пероральному застосуванні з модифікаторами розчинності / В. Ф. Усенко, І. А. Зупанець, О. О. Тарасенко, С. К. Шебеко. *Медицина і клінічна хімія*. 2012. Т. 14. № 1. С. 91-95.
- [13] Пархоменко А. Н., Кожухов С. Н. Результаты открытого рандомизированного исследования по изучению переносимости и эффективности препарата Корвитин® у пациентов с застойной сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка. *Український медичний часопис*. 2014. № 4. С. 71-76.
- [14] Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10234. P. 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [15] Чорномидз І. Б. Клініко-патогенетичне обґрунтування застосування кверцетину у комплексному лікуванні дітей із гострою позалікарняною пневмонією. *Вісник наукових досліджень*. 2011. № 1. С. 34-36.
- [16] Федорців О. Є., Чорномидз І. Б., Бегош Н. Б. Клінічна ефективність використання кверцетину у комплексному лікуванні дітей, хворих на позалікарняну пневмонію. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2013. № 2. С. 7-9.
- [17] Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou et al. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. Issue 10229. P. 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- [2] FDA. (2020, October 22). *FDA Approves First Treatment for COVID-19*. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-covid-19>
- [3] Singh, B., Ryan, H., Kredt, T., Chaplin, M., & Fletcher, T. (2021). Chloroquine or hydroxychloroquine for prevention and treatment of COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2(2), Article CD013587. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013587.pub2>
- [4] Metlay, J. P., & Waterer, G. W. (2020). Treatment of Community-Acquired Pneumonia During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Annals of Internal Medicine*, 173(4), 304-305. <https://doi.org/10.7326/M20-2189>
- [5] Griffiths, M., McAuley, D. F., Perkins, G. D., Barrett, N., Blackwood, B., Boyle, A., Chee, N., Connolly, B., Dark, P., Finney, S., Salam, A., Silver-sides, J., Tarmey, N., Wise, M. P., & Baudouin, S. V. (2019). Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respiratory Research*, 6(1), Article e000420. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>
- [6] Ascierto, P. A., Fu, B., & Wei, H. (2021). IL-6 modulation for COVID-19: the right patients at the right time? *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 9(4), Article e002285. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002285>
- [7] Ozgen, S., Kilinc, O. K., & Selamoğlu, Z. (2016). Antioxidant Activity of Quercetin: A Mechanistic Review. *Turkish Journal of Agriculture – Food Science and Technology*, 4(12), 1134-1138. <https://doi.org/10.24925/turjaf.v4i12.1134-1138.1069>
- [8] Zhang, M., Swarts, S. G., Yin, L., Liu, C., Tian, Y., Cao, Y., Swarts, M., Yang, S., Zhang, S. B., Zhang, K., Ju, S., Olek, D. J., Schwartz, L., Keng, P. C., Howell, R., Zhang, L., & Okunieff, P. (2011). Antioxidant Properties of Quercetin. In J. LaManna, M. Puchowicz, K. Xu, D. Harrison, & D. Bruley (Eds.). *Oxygen Transport to Tissue XXXII* (Vol. 701, pp. 283-289). Springer US. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4\\_38](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7756-4_38)
- [9] Xiao, X., Shi, D., Liu, L., Wang, J., Xie, X., Kang, T., & Deng, W. (2011). Quercetin Suppresses Cyclooxygenase-2 Expression and Angiogenesis through Inactivation of P300 Signaling. *PLOS ONE*, 6(8), Article e22934. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022934>
- [10] Shebeko, S. K., Zupanets, I. A., Popov, O. S., Tarasenko, O. O., & Shalalay, A. S. (2018). Chapter 27 – Effects of Quercetin and Its Combinations on Health. In R. R. Watson, V. R. Preedy, & S. Zibadi (Eds.), *Polyphenols: Mechanisms of Action in Human Health and Disease* (2nd ed., pp. 373-394). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813006-3.00027-1>
- [11] Marik, P. (2020, May 5). *EVMS critical care COVID-19 management protocol*. EVMS Medical Group. [https://www.sbk-vs.de/images/pdf/downloads/Corona/EVMS\\_Critical\\_Care\\_COVID-19\\_Protocol.pdf?m=1606470173&](https://www.sbk-vs.de/images/pdf/downloads/Corona/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf?m=1606470173&)
- [12] Usenko, V. F., Zupanets, I. A., Tarasenko, O. O., & Shebeko, S. K. (2012). Експериментальне дослідження фармакокінетичних властивостей кверцетину при пероральному застосуванні з модифікаторами розчинності [Experimental study of pharmacokinetic properties of quercetin at oral application with modifiers of solubility]. *Медицина і клінічна хімія*, 14(1), 91-95. [in Ukrainian].
- [13] Parkhomenko, A. N., & Kozhukhov, S. N. (2014). Rezultaty odkrytoho randomizirovannogo issledovaniya po izucheniyu perenosimosti i effektivnosti preparata Korvitin® u patientsov s zastoinoi serdechnoi nedostatochnost'yu i sistolicheskoi disfunktsiei levogo zheludochka [The results of an open randomized study to investigate the tolerability and efficacy of Corvitin® in patients with congestive heart failure and left ventricular systolic dysfunction]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*, (4), 71-76. [in Russian].
- [14] Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., Mehra, M. R., Schuepbach, R. A., Ruschitzka, F., & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- [15] Chornomydz, I. B. (2011). Kliniko-patohenetichne obgruntuвання zastosuvannya kvetsytnu u kompleksnomu likuvanni ditei iz hostroiu pozalikalnianoiu pnevmonieiu [Clinical and nosotropic ground of application of quercetin in complex treatment of children with acute extrahospital pneumonia]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*, (1), 34-36. [in Ukrainian].
- [16] Fedotsiv, O. Ye., Chornomydz, I. B., & Behosh, N. B. (2013). Klinichna efektyvnist vykorystannya kvetsytnu u kompleksnomu likuvanni ditei, khvorykh na pozalikalnianoiu pnevmonieiu [Clinical efficiency quercetin in complex treatment of children with community-acquired pneumonia]. *Aktualni pytannia peditrii, akusherstva ta hinekolohii*, (2), 7-9. [in Ukrainian].
- [17] Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*, 395(10229), 1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

## References

- [1] World Health Organization. (2021, April 20). *Weekly epidemiological update on COVID-19 – 20 April 2021*. <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---20-april-2021>