



Озонотерапія як складова комплексної програми реабілітації хворих після полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2

I. В. Баранова ^{*1,2,A-F}, А. Ф. Гуменюк ^{1,B-F}, А. І. Семененко ^{1,2,B,C,F},
І. А. Ільюк ^{1,C,E}, І. П. Осипенко ^{1,B,E}

¹Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна, ²Університетська клініка Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, 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:

реабілітація, озонотерапія, пневмонія вірусна, SARS-CoV2, тривалий перебіг COVID-19.

Запорізький медичний журнал. 2021. Т. 23, № 6(129). С. 752-758

*E-mail:

ibaranova566@gmail.com

Мета роботи – проаналізувати ефективність внутрішньовенної озонотерапії в осіб із тривалим перебігом COVID-19, що перенесли негоспітальну полісегментарну пневмонію, асоційовану з вірусом SARS-CoV2.

Матеріали та методи. У дослідження залучили 42 осіб віком 41–82 роки, яким на тлі тривалого перебігу COVID-19 проводили реабілітацію після негоспітальної полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2. У пацієнтів оцінювали суб'єктивні (опитування за шкалами G. Borg, PCFS) та об'єктивні (сатурація кисню, C-реактивний білок, феритин, D-димер, сечовина та креатинін, тест 6-хвилинної ходьби) показники в динаміці.

Всі хворі отримували підтримувальну медикаментозну терапію, на тлі якої особам основної групи (n = 21) призначили комбіновану внутрішньовенну озонотерапію: введення 200 мл озонованого 0,9 % розчину NaCl із концентрацією 20 мг/мл, через день чергували з великою аутогемотерапією (100 мл озонованого 0,9 % розчину NaCl із концентрацією 30 мг/мл, насиченого 100 мл крові пацієнта), 10 процедур на курс лікування.

Результати. Комплексний підхід до лікування тривалого перебігу COVID-19 і реабілітації після негоспітальної полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2, із застосуванням внутрішньовенної озонотерапії показав вірогідну ефективність за суб'єктивними та об'єктивними критеріями (p < 0,01). Кінцевих точок дослідження (відсутність задишки, нормалізація біохімічних маркерів крові та рівня сатурації кисню, відновлення толерантності до фізичного навантаження) досягли вдвічі більше пацієнтів основної групи (n = 18), ніж контрольної (n = 9).

Висновки. Застосування комбінованої внутрішньовенної озонотерапії (чергування введення озонованого фізіологічного розчину та фізіологічного розчину, що насичений кров'ю пацієнта) в комплексній програмі реабілітації хворих після негоспітальної полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2, є патогенетично обґрунтованим, ефективним, економічно вигідним доповненням до комплексних методів відновлення стану здоров'я.

Key words:

rehabilitation, ozonotherapy, pneumonia viral, SARS-CoV2 infection, long-term COVID-19.

Zaporozhye medical journal 2021; 23 (6), 752-758

Ozone therapy as a component of a comprehensive rehabilitation program for patients after polysegmental pneumonia associated with SARS-CoV2 infection

I. V. Baranova, A. F. Gumeniuk, A. I. Semenenko, I. A. Iliuk, I. P. Osypenko

Aim: to analyze the effectiveness of intravenous ozone therapy in long COVID-19 patients experienced community-acquired polysegmental pneumonia (associated with SARS-CoV2 infection).

Materials and methods. The study involved 42 long COVID-19 individuals aged 41–82 years who underwent rehabilitation after community-acquired polysegmental pneumonia associated with SARS-CoV2 infection. The patients were examined and followed up subjectively (by the G. Borg and PCFS scales) and objectively (oxygen saturation, C-reactive protein, ferritin, D-dimer, urea and creatinine, 6-minute walk test).

All patients received similar medicamentous therapy, and combined intravenous ozone therapy was additionally prescribed to the main group patients (n = 21): an alternate-day infusion of 200 ml ozonized saline at a concentration of 20 mg/ml and major autohemotherapy (100 ml ozonized saline at a concentration of 30 mg/ml mixed with 100 ml of the patient's blood), 10 sessions per treatment course.

Results. The integrated approach to the complex program of long COVID-19 treatment and rehabilitation for patients after pneumonia associated with SARS-CoV2 infection using intravenous ozone therapy has demonstrated its significant effectiveness based on the objective and subjective findings (P < 0.01).

Twice as many patients in the main group (n = 18) achieved endpoints of the study (absence of dyspnea, normalization of blood biochemical markers and oxygen saturation levels, restoration of exercise tolerance) as compared to the control group (n = 9).

Conclusions. The use of combined intravenous ozone therapy (alternating infusion of ozonized saline and ozonized saline mixed with the patient's blood) in the rehabilitation program for patients after experienced community-acquired polysegmental pneumonia associated with SARS-CoV2 infection is pathogenetically substantiated, effective and cost-effective addition to complex health recovery tools.

Озонотерапия как составляющая комплексной программы реабилитации больных после полисегментарной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2

И. В. Баранова, А. Ф. Гуменюк, А. И. Семененко, И. А. Ильюк, И. П. Осипенко

Цель работы – проанализировать эффективность внутривенной озонотерапии у пациентов с длительным течением COVID-19, которые перенесли негоспитальную полисегментарную пневмонию, ассоциированную с вирусом SARS-CoV2.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 42 пациента в возрасте 41–82 года, которые на фоне длительного течения COVID-19 проходили реабилитацию после негоспитальной полисегментарной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2. У пациентов оценивали субъективные (опрос по шкалам G. Borg, PCFS) и объективные (сатурация кислорода, С-реактивный белок, ферритин, D-димер, мочевины и креатинина, тест 6-минутной ходьбы) показатели в динамике. Все больные получали медикаментозное лечение, на фоне которого пациентам основной группы (n = 21) проводили комбинированную внутривенную озонотерапию: введение 200 мл озонированного 0,9 % раствора NaCl с концентрацией 20 мг/мл, через день чередовали с большой аутогемотерапией (100 мл озонированного 0,9 % раствора NaCl с концентрацией 30 мг/мл, насыщенного 100 мл крови пациента), 10 процедур на курс лечения.

Результаты. Комплексный подход к лечению длительного течения COVID-19 и реабилитации больных после негоспитальной полисегментарной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2, с использованием внутривенной озонотерапии показал достоверную эффективность по объективным и субъективным данным (p < 0,01). Конечных точек исследования (отсутствие одышки, нормализация биохимических маркеров крови и уровня сатурации кислорода, восстановление толерантности к физическим нагрузкам) достигли вдвое больше пациентов основной группы (n = 18), чем контрольной (n = 9).

Выводы. Использование комбинированной внутривенной озонотерапии (чередование введения озонированного физиологического раствора и озонированного физиологического раствора, насыщенного кровью пациента) в программе реабилитации больных после перенесенной негоспитальной полисегментарной пневмонии, ассоциированной с вирусом SARS-CoV2, является патогенетически обоснованным, эффективным и экономически выгодным дополнением комплексных методов восстановления состояния здоровья пациентов.

Ключевые слова: реабилитация, озонотерапия, пневмония вирусная, SARS-CoV2, длительное течение COVID-19.

Запорожский
медицинский журнал.
2021. Т. 23, № 6(129).
С. 752-758

У фокусі гострих проблем зростання захворюваності на коронавірусну хворобу (COVID-19), недосконалих діагностичних можливостей і недостатньо ефективного лікування не викликає сумнівів авторитетність реабілітаційної медицини, завдання якої можна вирішити тільки шляхом залучення поетапних, патогенетично обґрунтованих методів [1,2]. Згідно з клінічними настановами Британського національного інституту здоров'я та медичної допомоги (British National Institute for Health and Care Excellence, NICE) (30.10.2020 р.) за погодженням зі Scottish Intercollegiate Guidelines Network і Королівським коледжем лікарів загальної практики (The Royal College of General Practitioners), у класифікації перебігу COVID-19 розрізняють гострий (до 4 тижнів), тривалий (long-term), або постійний симптоматичний (ongoing symptomatic, до 12 тижнів) і постковідний (post-Covid syndrome) синдром (понад 12 тижнів) [3]. Особливу занепокоєність викликають випадки тривалого перебігу захворювання та повільного повернення до звичайного життя [4,5]. За даними Центру національної статистики Великої Британії (Office for National Statistics, ONS), симптоми захворювання продовжували турбувати кожного п'ятого хворого протягом 5–12 тижнів після негативного тесту на вірус SARS-CoV2 [6].

Серед провідних причин тривалого перебігу COVID-19 і постковідного синдрому – системне запалення, що «тліє», та внутрішньоклітинний енергодефіцит [7,8]. Розлади мікроциркуляції вважають одними з найважливіших обтяжувальних факторів і причиною летальних випадків, асоційованих із вирусом SARS-CoV2 [8,9]. Методом, що може позитивно вплинути на названі патогенетичні ланки тривалого процесу, є озонотерапія [9,10].

Отримали вірогідні результати, що дали можливість обґрунтувати використання певних методик і дозувань озонотерапії при різних фенотипах гострого вірусного захворювання COVID-19 [7,13,14]. Однак даних щодо

визначення ефективності економічного та доступного використання киснево-озонованої суміші для відновлення працездатності та толерантності до фізичного навантаження реконвалесцентів COVID-19 у фаховій літературі недостатньо, що зумовило актуальність цього клінічного дослідження [4,15].

Мета роботи

Проаналізувати ефективність внутрішньовенної озонотерапії в осіб із тривалим перебігом COVID-19, які перенесли негоспітальну полісегментарну пневмонію, асоційовану з вирусом SARS-CoV2.

Матеріали і методи дослідження

У проспективне дослідження залучили 42 хворих віком 41–82 роки (середній вік – 52 ± 8 років), які на тлі тривалого перебігу COVID-19 проходили реабілітацію після пневмонії на базі терапевтичного відділення Університетської клініки ВНМУ імені М. І. Пирогова. Усі пацієнти перебували на лікуванні (виписані з відділень протягом 7–10 днів) з приводу негоспітальної полісегментарної пневмонії, COVID-19-асоційованої, у відповідних профільних лікарнях. За даними рентгенологічного та СКТ-дослідження (під час встановлення діагнозу), в усіх пацієнтів реєстрували ознаки вірусного ураження легень від 40 % до 80 % площі дихальної поверхні, CO-RADS 4, 5 (за класифікацією Голландського радіологічного товариства) [16]. Дослідження здійснили, дотримуючись Гельсінської декларації етичних норм (2008 р.).

Критерії виключення: хронічні захворювання легень, туберкульоз, онкологічна патологія в анамнезі та хвороби крові. Серед супутніх захворювань найчастіше виявляли ожиріння, артеріальну гіпертензію I–II стадії, компенсований і субкомпенсований цукровий діабет 2 типу.

Виконували щоденне вимірювання сатурації кисню (SpO_2) у спокої та під час фізичного навантаження (ходьба коридором) пульсоксиметричним методом за допомогою монітора «ЮТАС» (Україна). Суб'єктивне оцінювання стану здоров'я здійснили за результатами анкети самозвіту пацієнта за PCFS (від 0 до 4 балів). Ступені функціональних порушень респондентів визначали за відповідями на запитання та вибором тверджень щодо самопочуття – від відсутності до суттєвих обмежень. Ступінь задишки після фізичного навантаження оцінювали за 10-бальною шкалою G. Borg (1962 р.): 0 – немає, 10 – максимальний. Крім того, проаналізували рутинні та специфічні для захворювання COVID-19 біохімічні лабораторні показники крові на активність запального процесу, коагуляційні властивості та рівень інтоксикації (С-реактивний протеїн, феритин, D-димер, сечовина, креатинін) у динаміці (на 1, 10, 20 день курсу лікування). Обов'язковим було контрольне цифрове рентгенологічне дослідження легень після завершення лікування, що відповідає останнім світовим настановам щодо ведення хворих на негоспітальну пневмонію, асоційовану з коронавірусною інфекцією з тривалим перебігом [15–17].

Для оцінювання функції дихання, динамічного спостереження за хворими та реконвалесцентами негоспітальної пневмонії широко використовують індекс оксигенації та функціональні тести (тест 6-хвилинної ходьби) як одні з вірогідних критеріїв оцінювання стану пацієнтів [15]. Для визначення толерантності до фізичного навантаження використовували тест 6-хвилинної ходьби (норма – >550 м), який проводили тричі (в 1, 10 і 20 день курсу лікування).

Кінцеві точки дослідження: відсутність задишки (0 балів за шкалою G. Borg), нормалізація біохімічних маркерів крові та рівня сатурації кисню, відновлення толерантності до фізичного навантаження (>550 м за тестом 6-хвилинної ходьби).

Під час першого огляду всі хворі скаржилися на важкість дихання, слабкість, різке зниження толерантності до фізичного навантаження та працездатності, безсоння або порушення фаз сну, емоційну лабільність. Об'єктивно виявили такі відхилення: дихання – здебільшого грудного характеру з частотою (ЧД) 20 ± 2 за 1 хв, послаблення перкуторного звуку та везикулярного дихання відповідно до проєкції ураження легень на тлі COVID-19, частіше в нижньо-базальних відділах. З боку серцево-судинної системи – рівномірне послаблення I та II тону в усіх хворих. Рівень SpO_2 під час фізичного навантаження (ходьба по коридору – $90,0 \pm 1,7$ %) та у спокої ($93,0 \pm 1,2$ %) помірно знижений, ступінь задишки – $4,3 \pm 1,0$ бала. За необхідності (при відчутті задишки) пацієнти мали можливість користуватися кисневою підтримкою. Результати анкетування пацієнтів за PCFS показали помірне зниження життєдіяльності (2 бали) у 16 % респондентів і суттєве обмеження звичайних щоденних функцій у 84 %. У 85 % пацієнтів зареєстрували залишкові ознаки запалення у крові: відносний лімфоцитоз (41 ± 4 %), підвищення ШОЕ (20 ± 8 мм/год), С-реактивного білка (СРБ – $1,03 \pm 0,26$ мг/дл; норма – 0,0–0,5 мг/дл), феритину (у жінок – 322 ± 48 нг/мл, норма – 159 нг/мл; у чоловіків – 742 ± 67 нг/мл, норма – 28–397 нг/мл). Рівень D-димера залишався

помірно високим (705 ± 143 нг/мл, норма – <443 нг/мл), що зумовлювало необхідність продовження терапії рівароксибаном в індивідуальних підтримувальних дозах. Швидкість клубочкової фільтрації відповідала нормативним параметрам.

Курс відновлювального лікування розпочинали на 28 ± 5 день після встановлення діагнозу гостре респіраторне захворювання COVID-19 згідно з чинними клінічними протоколами МОЗ України № 762 (оновлений 31.12.2020 р.) та № 771 від 20.04.2021 р. [18, 19].

Методом вільного вибору пацієнтів поділили на 2 рівні групи (основну та контрольну), зіставні за кількістю осіб, статтю, віком, тривалістю та важкістю перебігу захворювання. Пацієнтам основної групи ($n = 21$) додатково призначили комбіновану внутрішньовенну озонотерапію (введення 200 мл озонованого 0,9 % розчину NaCl (ОФР) із концентрацією 20 мг/мл, чергували з уведенням 100 мл ОФР, насиченого кров'ю пацієнта (100 мл) із концентрацією 30 мг/мл). Швидкість уведення розчинів однакова – 60–80 кр./хв, курс лікування – 10 процедур. Доза одноразового введення озону становила 150 мг, а загальна за курс лікування – 1500 мг, що відповідало рекомендованому терапевтичному діапазону [11, 12, 20]. Насичення фізіологічного розчину (ФР) киснево-озонованою сумішшю здійснювали на сертифікованому апараті озонотерапії «Озон УМ-80» (Україна, реєстрація МОЗ України № 326 від 13.05.2009 р.).

Статистичне опрацювання даних виконали, застосувавши програму Statistica 6.1 (StatSoft Inc., ліцензія № ВХХR901E245722FA). Вибірка, яку дослідили, мала нормальний розподіл (за результатами якісного та кількісного аналізу з використанням критеріїв нормальності). Відмінності між вибірками, що розподілені за законом нормального розподілу, оцінювали за t-критерієм Стьюдента для непов'язаних вимірювань.

Результати

Пацієнти основної групи позитивно реагували на лікування. На його тлі суб'єктивний стан хворих (за PCFS) істотно поліпшився в обох групах спостереження. В осіб основної групи відчутне зменшення симптомів спостерігали вже після 5 процедур внутрішньовенної озонотерапії (ВОТ). Особливо хворі відзначали ефективність процедур введення ОФР, насиченого кров'ю. Так, суттєво зменшилася задишка, загальна слабкість, поліпшився сон та емоційний стан пацієнтів. Зменшення ступеня функціональних обмежень (0–1 бал) відбулося у 20 (95 %) хворих, які отримували ВОТ. Після введення киснево-озонованої суміші пацієнти основної групи почувалися краще за PCFS (0–1 бал) і не мали взагалі або мали незначні функціональні обмеження в щоденному житті. Подібний стан був тільки в 5 (24 %) осіб контрольної групи, що вірогідно менше, ніж в основній ($p < 0,01$). 76 % хворих контрольної групи продовжували скаржитися на зниження толерантності до фізичного навантаження, загальну слабкість, періодичний головний біль (1–2 бали за PCFS), хоча ступінь виразності симптомів був меншим, ніж до лікування ($p < 0,05$).

Ступінь задишки за шкалою G. Borg після фізичного навантаження (ходьба по коридору) регресувала поступово в обох групах пацієнтів. Через 10 днів від початку

Таблиця 1. Показники ступеня задишки (за шкалою G. Borg, 1962) та сатурації кисню (%) в осіб із груп порівняння після фізичного навантаження в динаміці

Групи хворих	Показники	1 день	10 день	20 день
Основна (n = 21)	Ступінь задишки, бали	4,3 ± 1,0	2,8*	0,5**
	SpO ₂ після фізичного навантаження, %	90,0 ± 1,7	94,0 ± 0,8	96,0 ± 0,8
Контрольна (n = 21)	Ступінь задишки, бали	4,3 ± 1,0	3,4	2,5
	SpO ₂ , %	90,0 ± 1,7	92,0 ± 0,3	93,0 ± 0,4

*: вірогідна (p < 0,05) різниця показників груп дослідження при однаковому терміні спостереження; **: вірогідна (p < 0,01) різниця показників груп дослідження при однаковому терміні спостереження.

Таблиця 2. Біохімічні показники крові в осіб груп порівняння в динаміці

Групи хворих	Дні лікування	СРБ, N = 0,0–0,5 мг/дл	Феритин		D-димер, N = <443 нг/мл
			Жінки, N = 6–159 нг/мл	Чоловіки, N = 28–397 нг/мл	
Основна група	1 день	2,03 ± 0,09	322 ± 48	742 ± 67	705 ± 143
	20 день	0,30 ± 0,06*	148 ± 78*	371 ± 40*	367 ± 59*
Контрольна група	1 день	2,01 ± 0,09	320 ± 35	734 ± 45	690 ± 128
	20 день	0,80 ± 0,31	280 ± 67	480 ± 56	493 ± 46

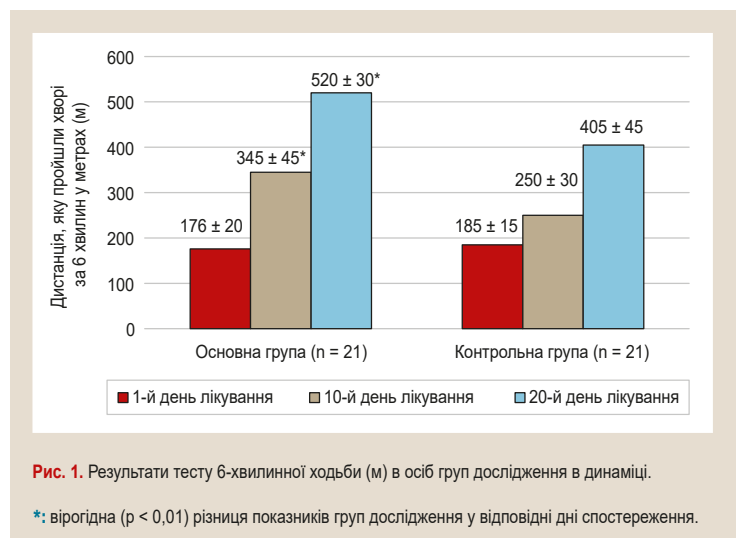
*: вірогідна (p < 0,01) різниця показників груп дослідження при однаковому терміні спостереження.

лікування в половині осіб основної групи зберігалася задишка помірного та незначного ступеня (2,8 ± 0,5 бала), у групі контролю – 3,4 ± 0,6 бала (p < 0,05). Але на 20 день лікування дані за шкалою G. Borg змінилися та вірогідно відрізнялися у хворих із різною реабілітаційною програмою (в основній групі – 0,5 ± 0,2 бала, у групі контролю – 2,5 ± 0,3 бала, p < 0,01). Відзначимо, що в 85 % пацієнтів після курсу ВОТ під час тесту 6-хвилинної ходьби взагалі не фіксували задишку. Об'єктивно тип дихання у хворих змінився на змішаний при середній ЧД 17,0 ± 1,8 за 1 хвилину. Звучність перкуторного звуку над легеньми відновились, але в частині випадків везикулярне дихання в нижньо-базальних відділах дещо послаблене.

Рівень SpO₂ у спокої майже відновився в усіх пацієнтів після курсу лікування та становив 98,0 ± 0,9 % в осіб основної групи та 95,0 ± 1,6 % у пацієнтів контрольної групи. Встановили вірогідну різницю (p < 0,01) за цими показниками пацієнтів із груп порівняння після фізичного навантаження (згідно з тестом 6-хвилинної ходьби) на 20 день лікування. Рівень SpO₂, який визначали у динаміці (табл. 1), відповідав ступеню задишки (за шкалою G. Borg) та був вірогідно вищий після курсу ВОТ (96,0 ± 0,8 % в основній групі проти 93,0 ± 1,4 % у контрольній). Наприкінці курсу лікування нормалізацію SpO₂ після фізичного навантаження зафіксували у 85 % пацієнтів основної групи та 25 % осіб із групи контролю (p < 0,01).

В осіб основної групи показник СРБ зменшився на 85 % від початкового, а у групі порівняння – на 60 % (табл. 2). Після ВОТ у всіх пацієнтів основної групи рівень СРБ відповідав нормі, на відміну від поодиноких випадків його нормалізації у групі контролю.

Референтні значення феритину мають різницю залежно від статі, що враховували під час аналізу даних. Показники феритину та D-димера мали подібну динаміку. В осіб основної групи рівень феритину знизився на 54 % у жінок та на 50 % у чоловіків, а рівень D-димера – на 48 %. Повне відновлення показників коагуляційних властивостей крові спостерігали в 16 осіб основної групи після курсу ВОТ та у 8 осіб після лікування за протоколом у групі контролю.

**Рис. 1.** Результати тесту 6-хвилинної ходьби (м) в осіб груп дослідження в динаміці.

*: вірогідна (p < 0,01) різниця показників груп дослідження у відповідні дні спостереження.

Аналіз даних рентгенологічного дослідження легень після завершення різних схем лікування показав зменшення відсотка зон ущільнення легеневої тканини в усіх хворих.

Найбільшу ефективність відновлювального лікування за динамікою толерантності до фізичного навантаження виявили в пацієнтів основної групи (рис. 1).

Середня відстань, яку могли пройти хворі за фіксований проміжок часу після п'ятої процедури ВОТ, збільшилась удвічі порівняно з початком лікування. Повний курс лікування сприяв збільшенню толерантності до фізичного навантаження у 75 % осіб основної групи, хоча повного відновлення не відбулося: середня дистанція, яку проходили пацієнти за 6 хвилин, відповідала 1 функціональному класу функціональних обмежень. Наприкінці дослідження серед пацієнтів основної групи в половині (52 %) осіб хода була вільна (без слабкості та задишки) в помірному темпі протягом фіксованого проміжку часу. Аналогічний результат зафіксували тільки в 10 % випадків групи контролю. Так, на 20 день дослідження середня дистанція, яку проходили хворі основної групи, була довшою (520 ± 30 м), ніж у групі

порівняння (405 ± 45 м). Результат тесту 6-хвилинної ходьби в осіб контрольної групи відповідав 2 функціональному класу зниження толерантності до фізичного навантаження.

Кінцевих точок дослідження досягли 18 осіб основної групи та 9 пацієнтів групи контролю, що свідчило про відсутність обмежень звичайних фізичних навантажень.

Обговорення

Вірус SARS-CoV2 може проникати у клітини багатьох органів людини та спричиняти значущі запальні, метаболичні та мікроциркуляторні порушення. Ураження дихальної системи спостерігали в усіх випадках важкого та середнього ступеня важкості клінічного перебігу COVID-19 [21]. Імовірно, є кореляційний зв'язок між швидкістю регресу запальних змін в інтерстиції легеневої тканини та відновленням організму після інфекції.

Нещодавнє дослідження, здійснене у Великій Британії (UK COVID Symptom Study, 2020) показало: тільки 65 % людей працездатного віку змогли повернутися до звичайного самопочуття протягом 14–21 дня після захворювання [15]. Тривалий перебіг COVID-19 і постковідний синдром (синдром «далекобійників»), як правило, проявляється низкою різних скарг, об'єктивних відхилень у соматичному статусі, результатах інструментальних і лабораторних методів дослідження [16].

Включення у схеми лікування сучасних медикаментозних засобів не завжди стримує формування цитокінового шторму та оксидантного стресу, що спричиняє складний і тривалий перебіг COVID-19 та навіть летальні наслідки інфекції [23].

Нині зростає актуальність реабілітаційної медицини, особливо для реконвалесцентів COVID-19, оскільки вона дає можливість вирішити і медичні проблеми хворих, і соціально-економічні питання держави.

Використання озону в медицині є відносно новим і водночас добре відомим у лікуванні багатьох хвороб зі складним патогенетичним механізмом розвитку та низкою ускладнень [11,20,23]. Найважливіші ефекти озонотерапії – антигіпоксичний, імуномодулювальний, бактерицидний та вірусоцидний, виражений вплив на мікроциркуляцію та зниження коагуляційних властивостей крові [24,25]. У фаховій літературі описано досвід застосування киснево-озонованої суміші в гострий період лікування пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2 [13,23].

Якщо на початку епідемії COVID-19 використання озонотерапії було обґрунтоване тільки можливістю безпосереднього доставлення кисню у кров та належало до «терапії відчаю», то сьогодні клінічні дослідження підтвердили раціональність і безпечність її застосування в пацієнтів із SARS-CoV2-лонг інфекцією.

За даними A. Sharma et al., призначення внутрішньовенної озонотерапії в гострий період негоспітальної пневмонії вірусної етіології призводило до вірогідно швидшої регресії площі ураження легеневої тканини та відсутності ускладнень (набряк легень, пневмоторакс тощо) [14]. Результати нашого дослідження збігаються з даними інших авторів, які застосовували киснево-озоновану суміш у лікуванні COVID-19. Однак різниця полягає

в методах використання озону (ректальні інсуфляції, пиття озонованої води), дозуванні та стадіях патологічного процесу, на яких призначали цей метод [7,13,14,22].

Наведене клінічне дослідження з вивчення ефективності процедур озонотерапії, включене в реабілітаційну програму хворих після пневмонії, асоційованої із вірусом SARS-CoV2, виконано вперше. Комплексний підхід до відновлення здоров'я та працездатності пацієнтів полягає в додаванні до медикаментозних призначень процедур із чергуванням внутрішньовенного введення ОФР та ОФР, насиченого кров'ю пацієнта. Метод показав вірогідну ефективність за суб'єктивними й об'єктивними критеріями оцінювання стану пацієнтів ($p < 0,01$).

На підставі аналізу результатів можна припустити: озонотерапія, що застосована в запропонованій методиці, має позитивний вплив на рівні С-реактивного білка, феритину та D-димера, які відбивають зниження активності запального процесу та нормалізацію коагуляційних властивостей крові. Особливістю запропонованого підходу до реабілітації є різноплановий вплив на ланки патогенетичний процесу, відсутність медикаментозного перевантаження хворих та незначна кількість протипоказань. Ця програма відновлення організму після COVID-19 є економічно обґрунтованою внаслідок швидшого покращення толерантності до фізичного навантаження та низької собівартості.

Обмеженням дослідження стала мала вибірка хворих, але вірогідна різниця між показниками основної та контрольної груп може свідчити про актуальність наступних досліджень цієї методики в реабілітаційній програмі хворих на COVID-19 з ураженням легень і тривалим перебігом захворювання.

Висновки

Застосування курсу озонотерапії запропонованим методом (комбінація введення озонованого фізіологічного розчину та озонованого фізіологічного розчину, насиченого кров'ю пацієнта) в комплексній реабілітації хворих після негоспітальної пневмонії, асоційованої з SARS-CoV2, сприяє зниженню показників активності запального процесу (на 85 %), повному відновленню толерантності до фізичних навантажень (52 % хворих) та поліпшенню самопочуття (95 % пацієнтів) порівняно з вірогідно нижчими результатами суто медикаментозного лікування (відповідно 60 %, 10 % та 24 % пацієнтів).

Перспективи подальших досліджень. Продовження вивчення впливу внутрішньовенної озонотерапії на стан хворих із негативними наслідками негоспітальної пневмонії вірусної етіології є економічно доцільним, оскільки метод може забезпечити вагомий додатковий лікувальний потенціал без медикаментозного перевантаження пацієнтів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2021

Після доопрацювання / Revised: 10.07.2021

Прийнято до друку / Accepted: 20.08.2021

Відомості про авторів:

Баранова І. В., канд. мед. наук, доцент каф. фізичної та реабілітаційної медицини, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; зав. відділення реабілітації, Університетська клініка Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7922-6162](https://orcid.org/0000-0002-7922-6162)

Гуменюк А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини медичного факультету № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-3934-1710](https://orcid.org/0000-0003-3934-1710)

Семененко А. І., д-р мед. наук, професор каф. анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова; директор, Університетська клініка Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова, Україна.

Ільюк І. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2525-2653](https://orcid.org/0000-0003-2525-2653)

Осипенко І. П., канд. мед. наук, асистент каф. внутрішньої медицини № 2, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-9969-7375](https://orcid.org/0000-0002-9969-7375)

Information about authors:

Baranova I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine, National Pirogov Memorial Medical University; Head of the Department of Rehabilitation, University Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Gumeniuk A. F., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Medical Faculty No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Semenenko A. I., MD., PhD, DSc, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University; Director, University Clinic of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Ilyuk I. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Osyenko I. P., MD, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Сведения об авторах:

Баранова И. В., канд. мед. наук, доцент каф. физической и реабилитационной медицины, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова;

зав. отделением реабилитации, Университетская клиника Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.

Гуменюк А. Ф., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины медицинского факультета № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Семененко А. И., д-р мед. наук, профессор каф. анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова; директор, Университетская клиника Винницкого национального медицинского университета имени Н. И. Пирогова, Украина.

Ильюк И. А., канд. мед. наук, доцент каф. внутренней медицины № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Осипенко И. П., канд. мед. наук, ассистент каф. внутренней медицины № 2, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Список літератури

[1] COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series / F. Ferraro et al. *Journal of Medical Virology*. 2020. Vol. 93. Issue 4. P. 1896-1899. <https://doi.org/10.1002/jmv.26717>

- [2] Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients / M. Spielmanns et al. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol. 18. Issue 5. P. 2695. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052695>
- [3] Савельєва-Кулик Н. О. COVID-19: лікування за наявності довготривалих наслідків хвороби. *Український медичний часопис*. 19 лютого 2021. URL : <https://www.umj.com.ua/article/199563/covid-19-likuvannya-za-nayavnosti-dovgotrivalih-naslidkiv-hvorobi>
- [4] Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study / B. Puchner et al. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2021. Vol. 57. Issue 2. P. 189-198. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06549-7>
- [5] British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population / S. J. Singh et al. *BMJ Open*. 2020. Vol. 10. Issue 12. P. e040213. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040213>
- [6] Long COVID guidelines need to reflect lived experience / R. Gorna et al. *The Lancet*. 2021. Vol. 397. Issue 10273. P. 455-457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32705-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32705-7)
- [7] Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19. *International Scientific Committee of Ozone Therapy*. 14 March 2020. URL : <https://isoc3.org/officialdocs/>
- [8] Martínez-Sánchez G., Schwartz A., Donna V. D. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. Issue 5. P. 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>
- [9] Oxygen-ozone (O2-O3) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported / M. Franzini et al. *International Immunopharmacology*. 2020. Vol. 88. P. 106879. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879>
- [10] 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)
- [11] Viebahn-Hänsler R., León Fernández O. S., Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone: Science & Engineering*. 2012. Vol. 34. Issue 6. P. 408-424. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717847>
- [12] Озон и озонотерапия / И. С. Чекман и др. Харьков : Цифрова друкарня № 1. 2013. 144 с.
- [13] Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review / M. Izadi et al. *International Immunopharmacology*. 2021. Vol. 92. P. 107307. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107307>
- [14] A pilot study for treatment of COVID-19 patients in moderate stage using intravenous administration of ozonated saline as an adjuvant treatment-registered clinical trial / A. Sharma et al. *International Immunopharmacology*. 2021. Vol. 96. P. 107743. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107743>
- [15] COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective / S. Carda et al. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2020. Vol. 56. Issue 4. P. 515-524. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06317-0>
- [16] COVID-19 CO-RADS класифікація. URL : <https://vita-com.kiev.ua/covid-19-co-rads.html>
- [17] Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh et al. *BMJ*. 2020. Vol. 370. P. m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [18] Про затвердження Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам : наказ МОЗ України від 20.04.2021 № 771. URL : <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20042021--771-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-reabilitacijnoi-dopomogi-pacientam-z-koronavirusnoju-hvoroboju--covid-19-ta-rekonvalescentam>
- [19] Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» : наказ МОЗ України від 02.04.2020 № 762. URL : <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-02042020--762-pro-zatverdzhennja-protokolu-nadannja-medichnoi-dopomogi-dlja-likuvannja-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
- [20] Poznyak T. et al. Ozone Dosage is the Key Factor of Its Effect in Biological Systems. *Ozone in Nature and Practice* / eds. J. Derco, M. Koman. IntechOpen, 2018. URL : <https://www.intechopen.com/chapters/61286>
- [21] Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 / Е. А. Коган и др. *Судебная медицина*. 2020. Т. 6. № 2. С. 8-30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>
- [22] Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China / D. Wang et al. *JAMA*. Vol. 323. Issue 11. P. 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [23] Novel therapy for COVID-19 does intravenous ozonated-saline affect blood and tissue oxygenation? / J. A. Thorp et al. *Journal of Gynecological Research and Obstetrics*. 2020. Vol. 6. Issue 2. P. 46-50. <https://doi.org/10.17352/jgro.000085>

- [24] Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats / L. Wang et al. *Experimental and Therapeutic Medicine*. Vol. 8. Issue 6. P. 1764-1768. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2004>
- [25] Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients / L. Delgado-Roche et al. *European Journal of Pharmacology*. 2017. Vol. 811. P. 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.017>
- ### References
- [1] Ferraro, F., Calafiore, D., Dambruoso, F., Guidarini, S., & de Sire, A. (2021). COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *Journal of Medical Virology*, 93(4), 1896-1899. <https://doi.org/10.1002/jmv.26717>
- [2] Spielmanns, M., Pekacka-Egli, A. M., Schoendorf, S., Windisch, W., & Hermann, M. (2021). Effects of a Comprehensive Pulmonary Rehabilitation in Severe Post-COVID-19 Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), Article 2695. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052695>
- [3] Saviielieva-Kulyk, N. O. (2021, February 19). COVID-19: likuvannia za naivnostu dohotryvalykh naslidkiv khvoroby [COVID-19: a treatment of long-term consequences of the disease]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. <https://www.umj.com.ua/article/199563/covid-19-likuvannya-za-naivnostu-dovhotryvalykh-naslidkiv-hvorobi> [in Ukrainian].
- [4] Puchner, B., Sahanic, S., Kirchmair, R., Pizzini, A., Sonnweber, B., Wöll, E., Mühlbacher, A., Garimorth, K., Dareb, B., Ehling, R., Wenter, J., Schneider, S., Brenneis, C., Weiss, G., Tancevski, I., Sonnweber, T., & Löffler-Ragg, J. (2021). Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 57(2), 189-198. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06549-7>
- [5] Singh, S. J., Barradell, A. C., Greening, N. J., Bolton, C., Jenkins, G., Preston, L., & Hurst, J. R. (2020). British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. *BMJ Open*, 10(12), Article e040213. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040213>
- [6] Gorna, R., MacDermott, N., Rayner, C., O'Hara, M., Evans, S., Agyen, L., Nutland, W., Rogers, N., & Hastie, C. (2021). Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *The Lancet*, 397(10273), 455-457. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32705-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32705-7)
- [7] International Scientific Committee of Ozone Therapy. (March 14, 2020). *Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19*. <https://isco3.org/officialdocs/>
- [8] Martínez-Sánchez, G., Schwartz, A., & Donna, V. D. (2020). Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants*, 9(5), Article 389. <https://doi.org/10.3390/antiox9050389>
- [9] Franzini, M., Valdenassi, L., Ricevuti, G., Chirumbolo, S., Depfenhart, M., Bertossi, D., & Tirelli, U. (2020). Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocellular therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *International Immunopharmacology*, 88, Article 106879. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879>
- [10] 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 endothelitis 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)
- [11] Viebahn-Hänsler, R., León Fernández, O. S., & Fahmy, Z. (2012). Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. *Ozone: Science & Engineering*, 34(6), 408-424. <https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717847>
- [12] Chekman, I. S., Syrovaya, A. O., Makarov, V. A., Makarov, V. V., Lapshin, V. V., & Shapoval, E. V. (2013). Ozon i ozonoterapiya [Ozone and ozonotherapy]. Tsyfrova drukarnia № 1. [in Russian].
- [13] Izadi, M., Cegolon, L., Javanbakht, M., Sarafzadeh, A., Abolghaseemi, H., Alishiri, G., Zhao, S., Einollahi, B., Kashaki, M., Jonaidi-Jafari, N., Asadi, M., Jafari, R., Fathi, S., Nikouinejad, H., Ebrahimi, M., Imanizadeh, S., & Ghazale, A. H. (2021). Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *International Immunopharmacology*, 92, Article 107307. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.107307>
- [14] Sharma, A., Shah, M., Lakshmi, S., Sane, H., Captain, J., Gokulchandran, N., Khubchandani, P., Pradeep, M. K., Gote, P., Tuppekar, B., Kulkarni, P., Paranjape, A., Pradhan, R., Varghese, R., Kasekar, S., Nair, V., & Khanbande, U. (2021). A pilot study for treatment of COVID-19 patients in moderate stage using intravenous administration of ozonized saline as an adjuvant treatment-registered clinical trial. *International Immunopharmacology*, 96, Article 107743. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107743>
- [15] Carda, S., Invernizzi, M., Bavikatte, G., Bensmaïl, D., Bianchi, F., Deltombe, T., Draulans, N., Esquenazi, A., Francisco, G. E., Gross, R., Jacinto, L. J., Moraleda Pérez, S., O'dell, M. W., Reebye, R., Verduzco-Gutierrez, M., Wissel, J., & Molteni, F. (2020). COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 56(4), 515-524. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06317-0>
- [16] (n.d.). COVID-19 CO-RADS klasyfikatsiia [CO-RADS Classification of COVID-19]. <https://vita-com.kiev.ua/covid-19-co-rads.html> [in Ukrainian].
- [17] Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M., & Husain, L. (2020). Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, 370, Article m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- [18] Ministry of Health of Ukraine. (2021, April 20). Pro zatverdzhennia Protokolu nadannia reabilitatsiinoi dopomohy patsientam z koronavirusnoiu khvoroboiu (COVID-19) ta rekonalvestsentam [On approval of the Protocol for providing rehabilitation care to patients with coronavirus disease (COVID-19) and convalescents (No. 771)]. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-20042021--771-pro-zatverdzhennia-protokolu-nadannia-reabilitatsiinoi-dopomogi-pacientam-z-koronavirusnoju-hvoroboiu-covid-19-ta-rekonvalentsentam>
- [19] Ministry of Health of Ukraine. (2020, April 2). Pro zatverdzhennia protokolu «Nadannia medychnoi dopomohy dla likuvannia koronavirusnoi khvoroby (COVID-19)» [On approval of the Protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19)» (No. 762)]. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-2042020--762-pro-zatverdzhennia-protokolu-nadannia-medychnoi-dopomogi-dlja-likuvannia-koronavirusnoi-hvorobi-covid-19>
- [20] Poznyak, T., Blanco, P. G., Martínez, A. P., Oria, I. C., & Cuevas, Clara-L. S. (2018). Ozone Dosage is the Key Factor of Its Effect in Biological Systems. In J. Derco & M. Koman (Eds.), *Ozone in Nature and Practice*. IntechOpen. <https://www.intechopen.com/chapters/61286>
- [21] Kogan, E. A., Berezovsky, Yu. S., Protzenko, D. D., Bagdasarjan, T. R., Gretsov, E. M., Demura, S. A., Demyashkin, G. A., Kalinin, D. V., Kukleva, A. D., Kurilina, E. V., Nekrasova, T. P., Paramonova, N. B., Ponomarev, A. B., Radenska-Lopovok, S. G., Semyonova, L. A., & Tertychny, A. S. (2020). Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoi SARS-CoV-2 [Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2]. *Sudebnaya meditsina*, 6(2), 8-30. <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30> [in Russian].
- [22] Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061-1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- [23] Thorp, J. A., Hollonbeck, S. A., Viglione, D. D., Green, P. C., Hodge, J. R., Tamburro, J. A., Tran, T. N., & Glassman, D. S. (2020). Novel therapy for COVID-19 does intravenous ozonated-saline affect blood and tissue oxygenation? *Journal of Gynecological Research and Obstetrics*, 6(2), 046-050. <https://doi.org/10.17352/jgro.000085>
- [24] Wang, L., Chen, H., Liu, X. H., Chen, Z. Y., Weng, X. D., Qiu, T., Liu, L., & Zhu, H. C. (2014). Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 8(6), 1764-1768. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.2004>
- [25] Delgado-Roche, L., Riera-Romo, M., Mesta, F., Hernández-Matos, Y., Barrios, J. M., Martínez-Sánchez, G., & Al-Dalain, S. M. (2017). Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. *European Journal of Pharmacology*, 811, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.06.017>