І. А. Ільюк, І. В. Баранова, К. П. Постовітенко , С. В. Шевчук, І. В. Куриленко, Н. В. Попенко
ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНІЙ ПРОГРАМІ РЕАБІЛІТАЦІЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПОЛІСЕГМЕНТАРНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ВІРУСОМ SARS-COV-2 (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Науково-дослідний інститут реабілітації осіб з інвалідністю (навчально-науково-лікувальний комплекс)
Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова
Українська військово-медична академія

ЗАСТОСУВАННЯ ОЗОНОТЕРАПІЇ В КОМПЛЕКСНІЙ ПРОГРАМІ РЕАБІЛІТАЦІЇ НЕГОСПІТАЛЬНОЇ ПОЛІСЕГМЕНТАРНОЇ ПНЕВМОНІЇ, АСОЦІЙОВАНОЇ З ВІРУСОМ SARS-COV-2 (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

І. А. Ільюк, І. В. Баранова, К. П. Постовітенко , С. В. Шевчук, І. В. Куриленко, Н. В. Попенко

Резюме

Для пацієнтів, які перенесли нову коронавірусну інфекцію, необхідні реабілітаційні заходи для відновлення наслідків захворювання. У статті представлені дані літератури, в яких подано обґрунтування та конкретні результати застосування озонотерапії у хворих з постковидним синдромом.

Наведений клінічний випадок ефективності внутрішньовенної озонотерапії в реабілітаційних заходах, які проводили хворому на негоспітальну полісегментарну пневмонію, асоційовану з вірусом SARS-Cov-2. Застосування даної методики (комбінація введення озонованого фізіологічного розчину та озонованого фізіологічного розчину, насиченого кров'ю пацієнта) дозволяє знизити показники активності запального процесу, що сприяє повному відновленню толерантності до фізичних навантажень та покращенню якості життя пацієнта.

Ключові слова: COVID-19, пневмонія, реабілітація, озонотерапія.

Укр. пульмонол. журнал. 2023;31(2):69–73.

Ільюк Ірина Анатоліївна
Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова
Доцент кафедри внутрішньої медицини №2 ВНМУ ім. М. І. Пирогова,
Кандидат мед. наук
Хмельницьке шосе 104, м. Вінниця, 21029, Україна,
тел. +380950764700, e-mail: irynailiuk@gmail.com

APPLICATION OF THE OZONE THERAPY IN COMPLEX PROGRAM OF REHABILITATION OF PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED POLYSEGMENTAL PNEUMONIA ASSOCIATED WITH SARS-COV-2 VIRUS (CLINICAL CASE)

I. A. ***Iliuk, I. V. Baranova, K. P. Postovitenko, S. V. Shevchuk, I. V Kurilenko, N. V. Popenko***

Abstract

For patients who survived a new coronavirus infection, rehabilitation measures are necessary to relieve the sequela of the disease. The article summarized literature data with a rationale and expected outcomes of ozone therapy in patients with post-COVID-19 syndrome.

The presented clinical case demonstrates the effectiveness of intravenous ozone therapy as a part of rehabilitation program in patient with community-acquired polysegmental pneumonia associated with the SARS-CoV-2 virus. The use of this technique (combination of the infusion of ozonated saline and ozonated saline saturated with the patient's blood) allows to reduce the activity of the inflammatory process, which contributes to the complete restoration of physical exercise tolerance and the improvement of the patient's quality of life.

Key words: COVID-19, pneumonia, rehabilitation, ozone therapy,

Ukr. Pulmonol. J. **2023;31(2):69–73.**

Iryna A. Iliuk
National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya
MD, PhD, associate Professor of Chair of Internal Medicine №2
104, Khmelnytske shose St., Vinnytsia, 21029, Ukraine,
mob.: +38(095)076-47-00, e-mail: irynailiuk@gmail.com

Вступ

Щороку сучасна медицина набуває нові знання про етіологію, патогенез корона-вірусної хвороби COVID-19, асоційованої з SARS-Cov-2, яка розпочалась у 2019 році, розробляє нові методи лікування, профілактики ускладнень цього небезпечного інфекційного захворювання [2, 21].

Внаслідок проникнення в клітини органів людини вірус SARS-Cov-2 спричиняє значимі запальні, метаболічні та мікроциркуляторні порушення. В переважній більшості випадків важкого та середнього ступеня тяжкості клінічного перебігу COVID-19 було виявлено ураження дихальної системи [5].

За даними UK COVID Symptom Study лише 65 % осіб працездатного віку змогли відновити звичайне самопочуття упродовж 14–21 дня після захворювання [11].

В літературі мають місце повідомлення про наявність «пост-COVID-19 синдрому» (post COVID-19 syndrome) — симптоми після перенесеної інфекції від 12 тижнів і більше, які не можна пояснити альтернативними діагнозами [26, 27, 40].

В дослідженні Yvonne MJ Goërtz, Maarten Van Herck відмічено, що провідними скаргами серед реконвалесцентів після перенесеної коронавірусної інфекції через 3 місяці після початку захворювання були втома (95 %) та задишка (90 %) [40].

Huang Y. та співавтори, досліджуючи показники зовнішнього дихання у реконвалісцентів після COVID-19, а в 52,6 % пацієнтів виявили порушення дифузійної здатності легень, в 56 % - вентиляційні порушення [18].

© Ільюк І. А., Баранова І. В., Постовітенко К. П., Шевчук С. В., Куриленко І. В., Попенко Н. В., 2023
www.search.crossref.org
DOI: 10.31215/2306-4927-2023-31-2-69-73

В літературі виділяють основні причини тривалого перебігу COVID-19 і постковідного синдрома — системне запалення, що «тліє», та внутрішньоклітинний енергодефіцит [24, 25]. Головним обтяжуючим фактором і причиною летальних випадків, асоційованих із вірусом SARS-Cov-2, є розлади мікроциркуляції [15, 16, 37].

Згідно до міжнародних стандартів, пацієнти, які перехворіли COVID-19 та мають наявні/тривалі порушеннями функції легень через 6–8 тижнів після виписки з лікарні повинні проходити комплексну програму легеневої реабілітації [8, 32, 36].

Методом легеневої реабілітації, що може позитивно вплинути на ланки постковідного синдрому, є озонотерапія [7, 29, 35, 39].

Постгострі наслідки інфекції SARS-CoV2 (PASC) — це нова термінологія, яка використовується для опису постійних симптомів після COVID, якимось чином імітуючи описаний раніше синдром хронічної втоми (CFS). В роботі U Tirelli та співав. [35] було використано терапевтичний підхід до усунення втоми, спричиненої PASC, у когорти пацієнтів, у минулому позитивних на COVID-19. У 100 пацієнтів, у яких раніше був діагностований позитивний результат на COVID-19 і які відповідають нашим критеріям відбору, було діагностовано втому, пов'язану з PASC. Вони були залучені до дослідження та отримували киснево-озонову аутогемотерапію (O2-O3-АНТ) згідно з протоколом SIOOT. Реакція пацієнтів на O2-O3-АНТ і зміни втоми вимірювалися за допомогою 7-бальної шкали тяжкості втоми (FSS) відповідно до раніше опублікованих протоколів.

Статистичні дані показали, що вплив O2-O3-АНТ на втому зменшує симптоми PASC на 67 % у середньому в усіх досліджуваних когортах пацієнтів (H = 148,4786 p < 0,0001) (рис. 1). Пацієнти, які проходили терапію O2-O3-АНТ, повністю одужали від втоми, пов'язаної з PASC, це приблизно дві п'ятих (приблизно 40 %) усієї когорти, яка проходила лікування озоном, і незважаючи на те, що більшість пацієнтів були жінками, ефекту не було під впливом статевого розподілу (H = 0,7353, p = 0,39117).

Таким чином, озонотерапія здатна відновити нормальну працездатність і полегшити біль і дискомфорт у формі втоми, пов'язаної з PASC, принаймні у 67 % пацієнтів із наслідками після COVID, окрім розподілу за статтю та віком.

В аналітичному огляді Yousefi Bahman [35] представлені потенційні механізми лікувального ефекту озонотерапії у даної категорії хворих, а саме.

Атмосферний озон утворюється, коли оксиди азоту реагують з леткими органічними сполуками. Геном коронавірусу 2 тяжкого гострого респіраторного синдрому (SARS-CoV-2) містить унікальний N-кінцевий фрагмент у білку Spike, який дозволяє йому зв'язуватися із забруднювачами повітря в навколишньому середовищі. «Наш підхід у цьому огляді полягає у вивченні озону та його впливу на вірус SARS-CoV-2 і пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 (COVID-19). Дані про статті були зібрані з баз даних PubMed, Scopus і Google Scholar. Озонотерапія має противірусні властивості, покращує кровообіг, полегшує перенесення кисню в гіпоксемічних тканинах, зменшує явища згортання крові у хворих на COVID-19. Озон має імуномодулюючу дію шляхом модуляції цитокінів (зменшення інтерлейкіну-1, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини-α та інтерлейкіну-10), індукцію інтерферону-γ, протизапальні властивості шляхом модуляції NOD-, LRR- та піринового домену -містить білок 3, інгібує цитокіновий шторм (блокує ядерний фактор-κB і стимулює зв'язаний з ядерним фактором еритроїдний фактор 2 шлях фактора 2), стимулює клітинний/гуморальний імунітет/фагоцитарну функцію та блокує ангіотензинперетворюючий фермент 2. При прямій киснево-озоновій ін'єкції кисень реагує з кількома біологічними молекулами, такими як тіолові групи в альбуміні, з утворенням озоноїдів. Внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину значно збільшує тривалість часу, протягом якого людина може залишатися в стані гіпоксії. Протокол ректального озонування — це ректальне вдування озону, що призводить до клінічного покращення насичення киснем і біохімічного поліпшення (фібриноген, D-димер, сечовина, феритин, ЛДГ, інтерлейкін-6 і С-реактивний білок). Загалом багато досліджень показали позитивний ефект озонотерапії як додаткової терапії при одужанні пацієнтів з COVID-19. Усі результати показують, що системна озонотерапія є нетоксичною та не має побічних ефектів у цих пацієнтів.

Підтвердженням ефективності запропонованого способу реабілітації хворих після пневмоній, спричинених вірусом SARS-Cov-2, може бути спостереження та результати обстеження в динаміці хворого К.

Клінічній випадок

Хворий К., 45 років, 12.01.2021 р. був госпіталізований у терапевтичне відділення МКЛ № 1 м. Вінниця із скаргами на значну загальну слабкість, пітливість, періодичний сухий кашель, задишку при незначному фізичному навантаженні (хода по коридору), біль у м'язах кінцівок. Anamnesis morbi: свій стан пов'язує із гострим вірусним захворюванням COVID-19. Захворів гостро 02.01.2021р., коли з'явилися скарги на головний біль, підвищену температуру тіла (37,8°С), закладеність носа, біль у м'язах. Проведений ПЛР тест показав наявність в організмі вірусу SARS-Cov-2. Anamnesis vitae: хворобу Боткіна, вірусні гепатити В, С, ВІЛ/СНІД, туберкульоз, венеричні захворювання, оперативні втручання на внутрішніх органах заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений. Санітарно-побутові умови життя без особливостей. Спадкових захворювань у родині немає.

РГ ОГП (рис. 1), а потім і МСКТ органів грудної порожнини без внутрішньовенного контрастування (12.01. 2021) підтвердило ураження легеневої тканини. Заключення: КТ-картина двобічної, полісегментарної пневмонії, CORADS — 5 (ймовірніше вірусного характеру, ступінь ураження легенів близько 40 %). Лімфаденопатія вузлів середостіння та коренів обох легень. Рідинні нашарування у лівій плевральній порожнині.

Сформульовано клінічний діагноз: основний: Негоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, III клінічна група, асоційована з COVID-19, ЛН II, (SARS-Cov-2 ПЛР тест №4/15 від 04.01.2021 р. «позитивний»); супутній: Ожиріння II ст., аліментарно-конституційного ґенезу, стабільний перебіг.

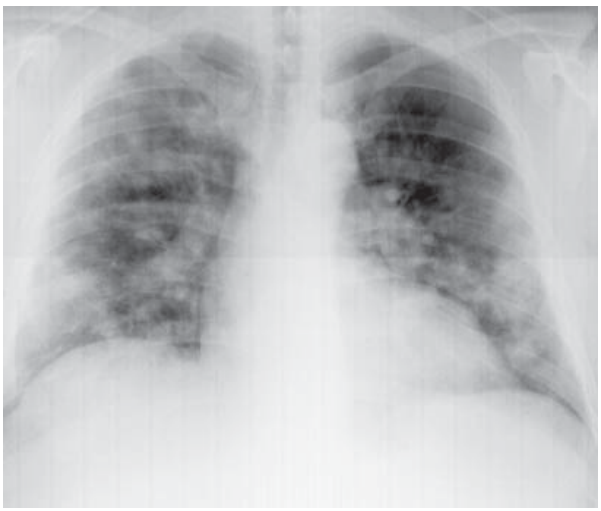

Рис.1. РГ ОГП пацієнта К. при госпіталізації в клініку

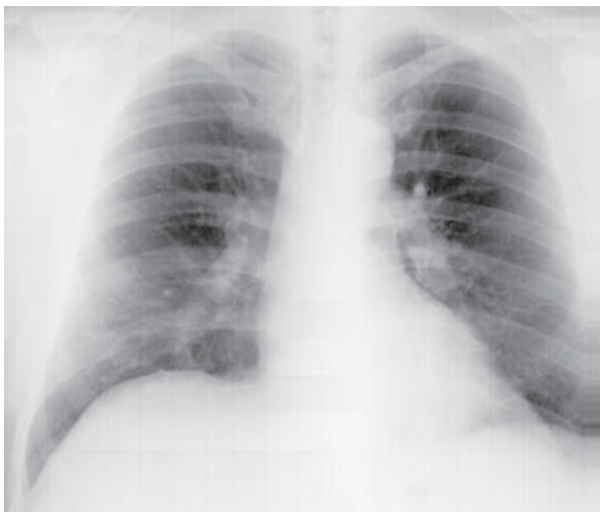

Рис.2. РГ ОГП хворого К. при виписки

Призначене лікування (левофлоксацин, пробіз, реосорбілакт, тіворель, дексаметазон, фленокс) відповідало вимогам діючого національного протоколу [3, 4].

Після виписки (22.01.2021 р.) пацієнт продовжував скаржитись на значне зниження працездатності, задишку, поганий сон, головні болі, знижений апетит. Для проведення реабілітаційного лікування госпіталізований у терапевтичне відділення Університетської клініки ВНМУ ім М. І. Пирогова (історія хвороби № 208, дата поступлення: 29.01.2021 р.). При об'єктивному обстеженні: хворий К. в свідомості, орієнтований, температура тіла — 36,2˚С, артеріальний тиск (АТ) — 110/70 мм рт. ст., пульс (Ps) — 82/хв., ритмічний, слабкого наповнення. Шкіра чиста, бліда, помірної вологості, еластична. Грудна клітка симетрична, екскурсія — 1–2 см, тип дихання переважно грудний. Носове дихання вільне. Частота дихання (ЧД) — 19/хв.., SpO_2 — 92 % у стані спокою. Перкуторно, над всією поверхнею легень легеневий звук, незначне притуплення перкуторного звуку в нижньо-базальних відділах лівої та правої легені, в цій самій проекції при аускультації визначається ослаблене везикулярне дихання, над іншими ділянками легень — везикулярне дихання з жорстким відтінком. При аускультації серця тони ритмічні, приглушені. З боку шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи патології не виявлено.

При лабораторному дослідження виявлено: лімфоцитоз (47 %; N: 18–39 %), підвищені рівні ШОЕ (32 мм/год; N: 2–10 мм/год), феритину (642 мг/мл; N: 28–397 мг/мл), D-димеру (1122 мг/мл; N: <443 мг/мл), С-реактивного білку (3 мг/дл; N: 0–0,5 мг/дл).

Рентгенологічне обстеження органів грудної порожнини виявило позитивну динаміку відповідно до проведеного раніше МСКТ органів грудної порожнини (12.01.2021 р.), а саме: білатеральне пониження пневматизації, більше справа, слабкої інтенсивності по типу матового скла на тлі ретикулярних змін. Корені тяжисті, помірно розширені з мілкими кальцинатами. Синуси вільні. Діафрагма чітка. Серце горизонтального положення з розширенням в поперечнику (рис.1).

Тест 6 хвилинної ходи — 250 м (N: >550м), ступінь задишки за шкалою Борга — 7 (0 — немає задишки, 10-максимальна задишка). Результати анкетування пацієнта за PCFS показали помірне зниження життєдіяльності (2 бали).

Призначено медикаментозне лікування: реосорбілакт, метакартин, ксарелто, біон-3, дихальна гімнастика.

Додатково застосовували комбіновану внутрішньовенну озонотерапію, а саме: 200 мл озонований 0,9 % розчин NaCl, із концентрацією озона 20 мг/мл, чергували з 100 мл озонованого фізіологічного розчину, насиченого кров'ю пацієнта (100 мл) із концентрацією озона 30 мг/мл. Швидкість введення обох розчинів — 60–80 кр/хв, курс лікування — 10 процедур. Одноразова доза озону для введення становила 150 мг, а загальна, за курс лікування — 1500 мг, що відповідало рекомендованому терапевтичному діапазону [6, 30, 38].

Фізіологічний розчин насичували киснево-озоновану сумішшю на сертифікованому апараті озонотерапії «Озон УМ-80» (Україна, реєстрація МОЗ України № 326 від 13.05.2009 р.).

Упродовж лікування алергічні реакції, побічні дії препаратів та процедур не відмічались.

Поступове покращення стану здоров'я хворий почав відмічати вже після 3 процедури. На 5 день лікування реєструвались наступні показники: АТ — 120/70 мм.рт. ст., Ps — 78/хв, ЧД — 17/хв, SpO_2 — 95% у спокої, тест 6 хвилинної ходи — 370 м, ступінь задишки за шкалою Борга — 4. Після проведеного лікування стан пацієнта значно покращився. Скарги не пред'являє. Об'єктивно: шкіра звичайного кольору, еластична, помірно волога на дотик. Температура тіла — 36,6 °С, АТ — 120/85 мм.рт. ст., Ps — 72 уд/хв ритмічний, задовільних властивостей. Носове дихання вільне. ЧД — 16/хв, SpO_2 — 98 % у спокої. Дихання змішане, переважно черевного типу. Екскурсія грудної клітки 3-4 см. Над легенями перкуторно легеневий звук, аускультативно — везикулярне дихання в проекції усіх відділів обох легень. Тони серця ритмічні, звичайної гучності. Лабораторні дані практично відновились до нормальних рівнів за всіма показниками: лейкоцитарна формула — без патологічних змін, ШОЕ — 12 мм/год, рівень феритину — 395 мг/мл, D-димеру — 450 мг/мл, С-реактивного білку — 0,8 мг/дл. Тест 6 хвилинної ходи — 510 м, ступінь задишки за шкалою Борга — 2, за шкалою PCFS 1 бали.

При рентгенологічному обстеженні 14.02.2021 відмічається ущільнення інтерстиціального компоненту легеневого малюнку в латеральних полях полісегментарно. Корені помірно розширені, посилені, з мілкими кальцинатами. Синуси вільні. Діафрагма чітка. Серце горизонтального положення з розширенням в поперечнику (рис. 2).

Хворий виписаний додому з позитивною динамікою.

Отже, на наведеному клінічному прикладі, показано, що застосування курсу озонотерапії, а саме: комбінації введення озонованого фізіологічного розчину та озонованого фізіологічного розчину, насиченого кров'ю пацієнта, в комплексній реабілітації хворих після негоспітальної пневмонії, асоційованої з SARS-Cov-2, сприяє зниженню показників активності запального процесу, відновленню толерантності до фізичних навантажень, покращенню якості життя.

Озонотерапія широко застосовувалась в клінічній практиці, як додаткова медична процедура, в Європі до пандемії COVID-19. Серед ефектів озону виділяють бактерицидний та вірусоцидний антигіпоксичний, імуномодулюючий, виражений влив на мікроциркуляцію та зниження коагуляційних властивостей крові [14, 23, 28].

В літературі описується факт прямого впливу озону на реплікацію вірусів, що поєднується з протизапальним та антиоксидантним ефектами. Озонована аутогемотерапія зменшешує тканинну гіпоксію та гіперкоагуляцію, сприяє модуляції імунної відповіді через супресію медіаторів запалення, покращенню фагоцитарної активності та зниженню вірусної реплікації [9, 10, 12, 22].

Озон модулює та контролює рівень цитокинів, зменшує кількість інтерлейкінів IL-1, IL-6 та TNF-α, які відіграють головну роль у розвитку запалення і при вірусному ураженні легень [13, 20].

В своєї роботі Sharma A. со співавторами підкреслили, що застосування 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) [34].

Подібні дані отримали Izadi M., Cegolon L. та описали досвід застосування киснево-озонованої суміші в гострий період лікування пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-Cov-2 [19].

Використання озонотерапії на початку пандемії COVID-19 належало до «терапії відчаю» та було обґрунтоване тільки можливістю безпосереднього доставлення кисню у кров. Сьогодні доведено раціональність і безпечність застосування даної терапії в пацієнтів із SARS-Cov-2-лонг інфекцією[11, 16, 17, 31, 33].

В роботах Баранової І. В. та співавторів показано, що застосування методу озонотерапії в комплексній реабілітації хворих після негоспітальної пневмонії, асоційованої з SARS-Cov-2, сприяє зниженню показників активності запального процессу (С-реактивного білка, феритину та D-димера), повному відновленню толерантності до фізичних навантажень, поліпшенню самопочуття хворих порівняно з вірогідно нижчими результатами тільки медикаментозного лікування [1].

Висновок

Сучасна медицина має у своєму розпорядженні широкий арсенал засобів реабілітації пацієнтів з постковідним синдромом. На стаціонарному, поліклінічному та санаторно-курортному етапах лікування доцільним є використтання внутрішньовенної озонотерапії комбінованою методикою (введення озонованого фізіологічного розчину та озонованого фізіологічного розчину, насиченого кров'ю), що дозволить уникнути та запобігти функціональних порушень, відновити якість життя хворих після негоспітальної пневмонії, асоційованої з SARS-Cov-2. Швидке покарашення толерантності до фізичного навантаження, низька собівартість терапії економічно обгрунтовує застосування даної програми відновлення організму після COVID-19.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баранова ІВ, Гуменюк АФ, Семененко АФ, та ін. Озонотерапія як складова комплексної програми реабілітації хворих після полісегментарної пневмонії, асоційованої з вірусом SARS-CoV2. Запорізький медичний журнал. 2021;6(129):752–758. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.6.233891
2. Зайков СВ. Терапія пацієнтів із COVID-19: клінічні дослідження та рекомендації в різних країнах. Infusion & Chemotherapy. 2020;4:5–12. doi: 10.32902/2663-0338-2020-4-5-12.
3. Протокол надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.04.2021, № 771. 60 с
4. Про затвердження протоколу «Надання медичної допомоги для лікування коронавірусної хвороби (COVID-19)» : наказ МОЗ України від 02.04.2020 № 762 (в редакції наказу Міністерства охорони здоров»я України від 20 листопада 2020 року) № 2693.
5. Фещенко ЮІ, Голубовська ОА, Дзюблик ОЯ, та ін. Особливості ураження легень при COVID-19. Укр.пульмонол. журнал. 2021;1:5–14. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14
6. Чекман ИС, Сыровая АО, Макаров ВА, и др. Озон и озонотерапия. Харьков: Цифрова друкарня № 1. 2013;144 с.
7. Kupferschmitt AA, Hinterberger T, Montanari I, et al. Relevance of the post-COVID syndrome within rehabilitation (PoCoRe): study protocol of a multi-centre study with different specialisations. BMC Psychol. 2022;10(1):189. doi: 10.1186/s40359-022-00892-8
8. American Thoracic Society, Assembly on Pulmonary Rehabilitation "Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs", 2020.
9. Baranova IV, Bezsmertnyi YA, Bezsmertnaya HV, et al. Analgetic effect of ozone therapy: myths of reality? Pol. Ann. Med. 2020;27(1):62–67. doi: https://doi.org/10.29089/2020.20.00099.
10. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. Virus Res. 2021;291:198207. doi:10.1016/j.virusres.2020.198207.
11. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. Eur J Phys Rehabil Med. 2020;56(4):515–524. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06317-0.
12. Cenci A, Macchia I, La Sorsa V, et al. Mechanisms of action of ozone therapy in emerging viral diseases: Immunomodulatory effects and therapeutic advantages with reference to SARS-CoV-2. Front Microbiol. 2022;13:871645. doi: 10.3389/fmicb.2022.871645.

REFERENCES

1. Baranova IV, Gumenyuk AF, Semenenko AF, et al. *Ozonoterapiya yak skladova kompleksnoyi programi reabilitatsiyi hvorih pislya polisegmentarnoyi pnevmoniyi, asotsiyovanoyi z virusom SARS-CoV2* (Ozone therapy as a component of a comprehensive rehabilitation program for patients after polysegmental pneumonia associated with the SARS-CoV2 virus). *Zaporizkiy medychnyy zhurnal*. 2021;6(129):752–758. DOI: 10.14739/2310-1210.2021.6.233891.
2. Zaykov SV. *Terapiya patsientiv iz COVID-19: klinichni doslidzhennya ta rekomendatsiyi v riznyh krayinah* (Treatment of patients with COVID-19: clinical trials and guidelines in different countries).*Infusion & Chemotherapy*. 2020;4:5–12. doi: 10.32902/2663-0338-2020-4-5-12.
3. *Protokol nadannia reabilitatsiinoi dopomogy patsiientam z koronavirusnoiu khvoroboyu (COVID19) ta rekonvalestsentam. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 20.04.2021 № 771* (Protocol for the provision of rehabilitation care to patients with coronavirus disease (COVID-19) and convalescents. Decree of the Ministry of Health of Ukraine dated 20.04.2021, № 771). 60 p.
4. *Pro zatverdzhennia protokolu «Nadannia medychnoyi dopomogy dlya likuvannya koronavirusnoyi khvoroby (COVID-19)» № 762 (v redaktsii nakazu Ministerstva okhorony zdorovya Ukrayiny vid 20 lystopada 2020 roku № 2693* (On approval of the Protocol «Provision of medical care for the treatment of coronavirus disease (COVID-19) (No. 762)» as amended by the order of the Ministry of Health of Ukraine dated November 20, 2020) No. 2693.
5. Feshchenko YuI, Holubovska OA, Dziublyk Oia, et al. *Osoblyvosti urazhennia legen pry COVID-19.* (Features of lung lesions in Covid-19). *Ukr. pulmonol. zhurnal*. 2021;1:5–14. doi: 10.31215/2306-4927-2021-29-1-5-14
6. Chekman IS, Syrovaya AO, Makarov V A, et al. *Ozon i ozonoterapiya* (Ozone and ozonotherapy). Harkov:Tsyfrova drukarnia № 1. 2013;144 c.
7. Kupferschmitt AA, Hinterberger T, Montanari I, et al. Relevance of the post-COVID syndrome within rehabilitation (PoCoRe): study protocol of a multi-centre study with different specialisations. BMC Psychol. 2022;10(1):189. doi: 10.1186/s40359-022-00892-8
8. American Thoracic Society, Assembly on Pulmonary Rehabilitation "Guidance for re-opening pulmonary rehabilitation programs", 2020.
9. Baranova IV, Bezsmertnyi YA, Bezsmertnaya HV, et al. Analgetic effect of ozone therapy: myths of reality? Pol. Ann. Med. 2020;27(1):62–67. doi: https://doi.org/10.29089/2020.20.00099.

13. Chirumbolo S, Varesi A, Franzini M. The Mito-Hormetic Mechanisms of Ozone in the Clearance of SARS-CoV2 and in the COVID-19 Therapy. Biomedicines.2022;10(9):2258. doi: 10.3390/biomedicines10092258.
14. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mese F. et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. Eur J Pharmacol. 2017;811:148–152. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.06.017.
15. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O2-O3) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. Int Immunopharmacol. 2020;88:106879. https:// doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879.
16. Franzini M, Valdenassi L, Pandolfi S, et al. The biological activity of medical ozone in the hormetic range and the role of full expertise professionals. Front Public Health. 2022;10:979076. doi: 10.3389/fpubh.2022.979076.
17. Franzini M, Valdenassi L, Pandolfi S, et al. Comments on the optimal use of medical ozone in clinics versus the Ozone High Dose Therapy (OHT) approach. Transl Med Commun. 2022;7(1):26. doi: 10.1186/s41231-022-00132-6.
18. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir. Res. 2020;21(1):163. doi:10.1186/s12931-020-01429-6.
19. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. Int Immunopharmacol. 2021;92:107307. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107307.
20. Jafari-Oori M, Vahedian-Azimi A, Ghorbanzadeh K, et al. Efficacy of ozone adjuvant therapy in COVID-19 patients: A meta-analysis study. Front Med (Lausanne). 2022;9:1037749. doi: 10.3389/fmed.2022.1037749.
21. Kim J, Choe P, Oh Y, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures. J. Korean Med. Sci. 2020;35(5):e61. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e61.
22. König B, Lahodny J. Ozone high dose therapy (OHT) improves mitochondrial bioenergetics in peripheral blood mononuclear cells. Transl Med Commun. 2022;7(1):17. https://doi.org/10.1186/s41231-022-00123-7.
23. Lei Wang, Hui Chen, Xiu-Heng Liu et al. Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. Experimental and Therapeutic Medicine. 2014;8(6):1764–1768. DOI: 10.3892/etm.2014.2004
24. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Donna VD. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. Antioxidants. 2020;9(5):389. https://doi.org/10.3390/antiox9050389
25. Martínez-Sánchez G. Ozone Therapy for Prevention and Treatment of COVID-19. *J* Explor Res Pharmacol. 2022;7(3):189–194.doi: 10.14218/JERP.2022.00015
26. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland SIGN. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ng188 (18 Dec. 2020).
27. Perrin R, Riste L, Hann M, et al. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. Med Hypotheses. 2020;144:110055. doi:10.1016/j.mehy.2020.110055.
28. Platz T, Dewey S, Volker Köllner V, et al. Rehabilitation with coronavirus disease with SARS-CoV-2 (COVID-19). Rehabilitation (Stuttg). 2022;61(4):297–310. doi: 10.1055/a-1746-4828.
29. Potential use of ozone in SARS-CoV-2/COVID-19. International Scientific Committee of Ozone Therapy. 14 March 2020. URL : https:// isco3.org/officialdocs
30. Poznyak T, Blanko P, Martinezet A. 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. Available at: https://www.intechopen.com/ chapters/61286. DOI: 10.5772 intechopen. 76843.
31. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med. 2021;*57(2):189–198. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06549-7.
32. Quality Standards for Pulmonary Rehabilitation in Adults, 2014. British Thoracic Society, London. Available at: https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/pulmonary-rehabilitation/bts-quality-standards-for-pulmonary-rehabilitation-in-adult.
33. Shah M, Captain J, Vaidya V, et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). Int Immunopharmacol 2021;91:107301. doi:10.1016/j.intimp.2020.107301,
34. Sharma A., Shah M., Lakshmi S., et al. 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. Int Immunopharmacol. 2021;96:107743. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107743
35. Tirelli U, Franzini M, Valdenassi L, et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(18):5871–5875. doi:10.26355/ eurrev_202109_26809.
36. Vaes AW, Machado FVC, Meys R, et al. Care Dependency in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. J Clin Med. 2020;9:2946. https://doi.org/10.3390/jcm9092946.
37. Varga Z, Flammer J A, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
38. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. Ozone: Science & Engineering. 2012;34(6):408-424. https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717847
39. Yousefi B, Banihashemian SZ, Feyzabadi ZK, et al. Potential therapeutic effect of oxygen-ozone in controlling of COVID-19 disease. Med Gas Res 2022;12(2):33–40. doi:10.4103/2045-9912.325989.
40. Goërtz YMJ, Van Herck M, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Research.2020;6:00542-2020. DOI:10.1183/23120541.00542-2020.

10. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. Virus Res 2021;291:198207. doi:10.1016/j.virusres.2020.198207.
11. Carda S, Invernizzi M, Bavikatte G, et al. COVID-19 pandemic. What should Physical and Rehabilitation Medicine specialists do? A clinician's perspective. Eur J Phys Rehabil Med. 2020;56(4):515–524. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06317-0.
12. Cenci A, Macchia I, La Sorsa V, et al. Mechanisms of action of ozone therapy in emerging viral diseases: Immunomodulatory effects and therapeutic advantages with reference to SARS-CoV-2. Front Microbiol. 2022;13:871645. doi: 10.3389/fmicb.2022.871645.
13. Chirumbolo S, Varesi A, Franzini M. The Mito-Hormetic Mechanisms of Ozone in the Clearance of SARS-CoV2 and in the COVID-19 Therapy. Biomedicines.2022;10(9):2258. doi: 10.3390/biomedicines10092258.
14. Delgado-Roche L, Riera-Romo M, Mese F. et al. Medical ozone promotes Nrf2 phosphorylation reducing oxidative stress and pro-inflammatory cytokines in multiple sclerosis patients. Eur J Pharmacol. 2017;811:148–152. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.06.017.
15. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O2-O3) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. Int Immunopharmacol. 2020;88:106879. https:// doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106879.
16. Franzini M, Valdenassi L, Pandolfi S, et al. The biological activity of medical ozone in the hormetic range and the role of full expertise professionals. Front Public Health. 2022;10:979076. doi: 10.3389/fpubh.2022.979076.
17. Franzini M, Valdenassi L, Pandolfi S, et al.Comments on the optimal use of medical ozone in clinics versus the Ozone High Dose Therapy (OHT) approach. Transl Med Commun. 2022;7(1):26. doi: 10.1186/s41231-022-00132-6.
18. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Respir. Res. 2020;21(1):163. doi:10.1186/s12931-020-01429-6.
19. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. Int Immunopharmacol. 2021;92:107307. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107307.
20. Jafari-Oori M, Vahedian-Azimi A, Ghorbanzadeh K, et al. Efficacy of ozone adjuvant therapy in COVID-19 patients: A meta-analysis study. Front Med (Lausanne). 2022;9:1037749. doi: 10.3389/fmed.2022.1037749.
21. Kim J, Choe P, Oh Y, et al. The first case of 2019 novel coronavirus pneumonia imported into Korea from Wuhan, China: implication for infection prevention and control measures. J. Korean Med. Sci. 2020;35(5):e61. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e61.
22. König B, Lahodny J. Ozone high dose therapy (OHT) improves mitochondrial bioenergetics in peripheral blood mononuclear cells. Transl Med Commun. 2022;7(1):17. https://doi.org/10.1186/s41231-022-00123-7.
23. Lei Wang, Hui Chen, Xiu-Heng Liu et al. Ozone oxidative preconditioning inhibits renal fibrosis induced by ischemia and reperfusion injury in rats. Experimental and Therapeutic Medicine. 2014;8(6):1764–1768. DOI: 10.3892/etm.2014.2004.
24. Martínez-Sánchez G, Schwartz A, Donna VD. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. Antioxidants. 2020;9(5):389. https://doi.org/10.3390/antiox9050389
25. Martínez-Sánchez G. Ozone Therapy for Prevention and Treatment of COVID-19. *J* Explor Res Pharmacol. 2022;7(3):189–194.doi: 10.14218/JERP.2022.00015
26. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland SIGN. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/ng188 (18 Dec. 2020).
27. Perrin R, Riste L, Hann M, et al. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. Med Hypotheses. 2020;144:110055. doi:10.1016/j.mehy.2020.110055.
28. Platz T, Dewey S, Volker Köllner V, et al. Rehabilitation with coronavirus disease with SARS-CoV-2 (COVID-19). Rehabilitation (Stuttg). 2022;61(4):297-310. doi: 10.1055/a-1746-4828.
29. Potential use of ozone in SARS-CoV-2/COVID-19. International Scientific Committee of Ozone Therapy. 14 March 2020. URL : https:// isco3.org/officialdocs
30. Poznyak T, Blanko P, Martinezet A. 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. DOI: 10.5772 intechopen. 76843.
31. Puchner B, Sahanic S, Kirchmair R, et al. Beneficial effects of multi-disciplinary rehabilitation in postacute COVID-19: an observational cohort study. *Eur J Phys Rehabil Med. 2021;*57(2):189–198. doi: 10.23736/S1973-9087.21.06549-7.
32. Quality Standards for Pulmonary Rehabilitation in Adults, 2014. British Thoracic Society, London. Available at: https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/pulmonary-rehabilitation/bts-quality-standards-for-pulmonary-rehabilitation-in-adult.
33. Shah M, Captain J, Vaidya V, et al. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). Int Immunopharmacol 2021;91:107301. doi:10.1016/j.intimp.2020.107301,
34. Sharma A, Shah M, Lakshmi S, et al. 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. Int Immunopharmacol. 2021;96:107743. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107743.
35. Tirelli U, Franzini M, Valdenassi L, et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(18):5871–5875. doi:10.26355/ eurrev_202109_26809.
36. Vaes AW, Machado FVC, Meys R, et al. Care Dependency in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. J Clin Med. 2020;9:2946. https://doi.org/10.3390/jcm9092946.
37. Varga Z, Flammer J A, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. The Lancet. 2020;395(10234):1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
38. Viebahn-Hänsler R, León Fernández OS, Fahmy Z. Ozone in Medicine: The Low-Dose Ozone Concept-Guidelines and Treatment Strategies. Ozone: Science & Engineering. 2012;34(6): 408–424. https://doi.org/10.1080/01919512.2012.717847
39. Yousefi B, Banihashemian SZ, Feyzabadi ZK, et al. Potential therapeutic effect of oxygen-ozone in controlling of COVID-19 disease. Med Gas Res. 2022;12(2):33–40. doi:10.4103/2045-9912.325989.
40. Goërtz YMJ, Maarten Van Herck, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Research. 2020;6:00542-2020. DOI:10.1183/23120541.00542-2020.