

Școala Doctorală în domeniul Științe Medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U:615.24002.6:[578.834.1:612.13]:616.25-002-06

CERNEI Natalia

**STUDIUL TERAPIEI CU OZON CA TRATAMENT
COMPLEMENTAR AL PACIENȚILOR CU SARS-COV-2**

321.19 – Anesteziologie și Terapie Intensivă

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

Teza a fost elaborată la catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Conducător științific:

BALTAGA Ruslan

Dr. în șt. Med., conf. univ.

_____semnătura

Membrii comisiei de îndrumare:

ȘANDRU Serghei

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

_____semnătura

CHESOV Ion

Dr. în șt. med., conf. univ.

_____semnătura

ARNAUT Oleg

Dr. hab. în șt. med., conf. univ.

_____semnătura

Susținerea va avea loc la 23 iunie 2025 ora 14:00 în incinta IP USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.12.2024 (*proces verbal nr. 54*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

BELÎI Adrian

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

_____semnătura

Membrii:

BALTAGA Ruslan

Dr. în șt. med., conf.

_____semnătura

Referenți oficiali:

PLĂCINTĂ Gheorghe

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

_____semnătura

CORLĂTEANU Alexandru

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

_____semnătura

CHESOV Ion

Dr. în șt. med., conf. univ.

_____semnătura

GUȚU-BAHOV Cornelia

Dr. în șt. med., conf. univ.

_____semnătura

BADAN Andrei

Dr. în șt. med.,

_____semnătura

Autor

CERNEI Natalia

_____semnătura

© CERNEI Natalia, 2025

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR	4
INTRODUCERE	6
1. OZONOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU COVID-19	10
1.1. Diagnosticul și managementul pacienților cu COVID-19	10
1.2. Mecanismele de acțiune, modalitățile de abordare terapeutică și aplicarea clinică a ozonoterapiei	17
1.3. Eficiența ozonoterapiei în tratamentul pacienților cu COVID-19	27
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	35
2.1. Design-ul general al cercetării	35
2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic	40
2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor	46
3. EFICIENȚA TERAPIEI CU OZON ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU COVID-19	50
3.1. Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților cu COVID-19 decedați versus cei supraviețuiți	50
3.2. Eficiența terapiei combinate cu ozon ca adjuvant la schema convențională de tratament a pacienților cu COVID-19	59
3.2.1. Acțiunea ozonoterapiei asupra mortalității, duratei de spitalizare și perioadei de oxigenoterapie la pacienții cu COVID-19	62
3.2.2. Influența ozonului asupra parametrilor clinici și paraclini la pacienții cu COVID-19	65
3.2.3. Modificarea echilibrului acido-bazic la pacienții cu COVID-19 în funcție de tratamentul administrat	69
3.2.4. Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților decedați comparativ cu cei supraviețuitori din ambele loturi	71
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	81
CONCLUZII GENERALE	92
RECOMANDĂRI PRACTICE	93
BIBLIOGRAFIE	94
ADNOTARE în limbile română, engleză, rusă	111
ANEXE	114
Anexa 1. Chestionar clinic structurat de estimare a eficienței terapiei cu ozon la pacienții cu COVID-19	114
Anexa 2. Acte de implementare	116
Anexa 3. Certificate de inovator	118
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE	120
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	123

LISTA ABREVIERILOR

ALAT	-	alaninaminotransferaza
AOM	-	autohemoterapia ozonată majoră
ARDS	-	sindrom de detresă respiratorie acută
ASAT	-	aspartataminotransferaza
BE	-	exces de baze
COVID-19	-	boala cu coronavirus de tip nou 2019
FiO₂	-	fracțiunea de oxigen inspirat
HCO₃⁻	-	bicarbonat
IFN	-	interferon
IL	-	interleukină
IMSP IMU	-	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă
IO	-	indicele de oxigenare
IP USMF	-	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
LB	-	lotul de bază
LDG	-	lactat dehidrogenază
LM	-	lotul martor
NF-κB	-	factorul de transcripție nuclear β
NNT	-	numărul necesar de tratat
Nrf2	-	factorul nuclear eritroidian 2
OMS	-	Organizația Mondială a Sănătății
PaO₂	-	presiunea parțială a oxigenului
PaCO₂	-	presiunea parțială a dioxidului de carbon
PCR	-	proteina C reactivă
PCT	-	procalcitonina
pH	-	puterea de hidrogen
POL	-	produse de oxidare a lipidelor
RAR	-	reducerea absolută a riscului
RNL	-	raport neutrofile-limfocite
RR	-	risc relativ
RRR	-	reducerea relativă a riscului
SaO₂	-	saturația arterială a oxigenului
SARS-CoV-2	-	coronavirusul sindromului respirator acut sever 2
SpO₂	-	saturația periferică cu oxigen

SRO	-	specii reactive de oxigen
TC	-	tomografie computerizată
TEV	-	tromboembolism venos
TNF	-	factorul de necroză tumorală
UTI	-	unitatea de terapie intensivă
VSH	-	viteza de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate. Abordarea terapeutică bazată pe managementul simptomatic rămâne o condiție *sine qua non* în gestionarea pandemiei de COVID-19 și a complicațiilor asociate. Terapiile antivirale și corticosteroizii sistemici, utilizați în tratamentul altor infecții virale, nu și-au dovedit eficacitatea în cazul infecției cu SARS-CoV-2 [9, 13, 17, 75]. Cercetarea alternativelor terapeutice eficiente pentru infecția cu SARS-CoV-2 a generat un interes științifico-practic semnificativ, demonstrând potențialul acestora de a ameliora manifestările clinice, de a îmbunătăți toleranța la simptome, de a reduce incidența complicațiilor severe și de a diminua rata mortalității [9, 13, 17, 34].

Ozonoterapia reprezintă o metodă terapeutică complementară cu un spectru larg de indicații terapeutice [4, 8, 27, 143, 147]. Conform unei analize sistematice a literaturii de specialitate, ozonoterapia poate fi implementată atât ca monoterapie, cât și ca terapie adjuvantă, integrându-se în protocoalele terapeutice destinate pacienților cu COVID-19. Datele disponibile sugerează că această terapie a contribuit la ameliorarea manifestărilor clinice, a markerilor biochimici și a parametrilor imagistici asociați inflamației, fără a se înregistra reacții adverse [15].

În cazul pneumoniei ușoare sau moderate cauzate de noul coronavirus SARS-CoV-2, tratamentul complementar cu ozon oferă beneficii datorită efectelor sale antivirale, antioxidante, antiinflamatoare, imunomodulatoare și a capacității de a îmbunătăți transportul oxigenului către țesuturile hipoxemice. Numeroase studii evidențiază relevanța potențială a terapiei cu ozon în tratamentul pacienților cu COVID-19, generând un interes sporit pentru evaluarea eficacității acestei metode în rândul acestui grup de pacienți [37, 70, 161, 170, 216, 254, 264].

Ozonul poate contribui semnificativ la tratamentul pacienților cu COVID-19, iar studiile clinice mai ample ar putea deschide noi perspective terapeutice [100, 144, 149, 170, 216]. Datorită proprietăților sale antioxidante, antiinflamatorii și antitrombotice, terapia cu ozon poate contribui la combaterea hiperinflamației, imunodeficienței, hipercoagulabilității și a răspunsului insuficient la terapiile convenționale în cazul infecției cu COVID-19. Primele studii publicate sugerează că ozonoterapia ar putea fi un tratament adjuvant promițător atât pentru formele ușoare, cât și pentru cele severe ale infecției cu SARS-CoV-2 [61, 100, 143, 170, 230]. Astfel, terapia cu ozon poate fi o opțiune eficientă, atât ca metodă alternativă de tratament (independentă), cât și ca tratament adjuvant, cu efecte reale și semnificative, în completarea metodelor convenționale utilizate pentru pacienții cu COVID-19 [22, 37, 170, 177, 215, 230, 264], inclusiv în cazurile de insuficiență respiratorie severă [100, 254]. În acest context, interesul pentru rolul ozonoterapiei în tratamentul

pacienților cu COVID-19 este în continuă creștere [37].

Evaluarea efectelor sistemice ale administrării oxigen-ozonului la pacienții cu COVID-19 este esențială încă de la debutul bolii, înainte ca aceasta să se agraveze și să fie necesară ventilația mecanică prin intubație oro-traheală. Această abordare se bazează pe ipoteza conform căreia tratamentul sistemic cu oxigen-ozon ar putea influența favorabil evoluția bolii și/sau ar putea atenua, cel puțin parțial, debutul sindromului de eliberare a citokinelor („furtuna de citokine”) [144, 170, 238].

În contextul pandemiei de COVID-19, principalele studii arată că ozonul reduce factorii proinflamatori și procoagulanți, scade frecvența necesității ventilației mecanice (sau a altor forme de asistență respiratorie), îmbunătățește saturația oxigenului și reduce rata mortalității. Totuși, în pofida rezultatelor preliminare promițătoare a studiilor clinice și a opiniilor experților, se consideră că dovezile disponibile nu sunt încă suficiente pentru a confirma ozonoterapia ca opțiune terapeutică viabilă în tratarea COVID-19. Prin urmare, sunt necesare studii clinice suplimentare, în special cercetări de mare amploare [9, 145, 170].

Astfel, în absența unor opțiuni de tratament specifice, terapiile de susținere rămân piatra de temelie a tratamentului pacienților cu COVID-19. Literatura de specialitate sugerează că integrarea ozonoterapiei în protocoalele terapeutice ar putea contribui la scăderea morbidității și la o recuperare mai rapidă a pacienților cu COVID-19. Cu toate acestea, validarea eficacității ozonoterapiei ca tratament adjuvant pentru COVID-19 și fundamentarea implementării sale clinice necesită studii clinice randomizate controlate, care să evalueze impactul acesteia asupra evoluției infecției cu SARS-CoV-2 [96, 124].

Reieșind din cele relatate anterior, **scopul** studiului constă în evaluarea eficienței clinice a tratamentului cu ozon (autohemoterapie ozonată majoră) la pacienții cu SARS-CoV-2.

În vederea atingerii scopului propus, au fost stabilite următoarele **obiective de cercetare**:

1. Evaluarea ratei mortalității în rândul pacienților cu COVID-19, comparativ cu cei care nu au beneficiat de ozonoterapie intravenoasă.
2. Estimarea eficienței ozonoterapiei intravenoase asupra parametrilor respiratori la pacienții infectați cu SARS-CoV-2.
3. Determinarea eficienței ozonoterapiei intravenoase asupra profilului de markeri inflamatori la pacienții cu COVID-19.
4. Analiza comparativă a ratei și duratei de utilizare a ventilației mecanice, atât neinvazive, cât și invazive, între grupurile de studiu.

5. Evaluarea impactului ozonoterapiei intravenoase asupra duratei de spitalizare în unitatea de terapie intensivă (UTI) și a duratei totale de spitalizare.

În vederea cercetării și rezolvării problemelor analizate, în conformitate cu scopul și obiectivele stabilite, s-au utilizat următoarele metode de studiu: analiza, comparația, examinarea clinică și paraclinică, precum și metode statistice.

Lucrarea reprezintă un studiu clinic prospectiv și randomizat, ce vizează evaluarea eficienței clinice și paraclinice a tratamentului convențional, combinat cu ozonoterapia (autohemoterapie ozonată majoră), la pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Eșantionul a inclus două grupuri comparabile de pacienți cu COVID-19 (un grup tratat conform protocolului convențional și un grup tratat conform protocolului convențional, combinat cu ozonoterapie). Pacienții au fost selectați aleatoriu și evaluați prin intermediul unui chestionar clinic structurat, conceput în mod special pentru acest studiu. Pacienții din fiecare grup au fost monitorizați de medicii curanți și au beneficiat de un tratament similar. Criteriile de evaluare au fost menținute constante pe tot parcursul cercetării.

Noutatea și originalitatea științifică: Relevanța științifică a lucrării constă în estimarea tuturor efectelor ozonoterapiei asupra intensității procesului inflamator și a parametrilor respiratori la pacienții cu COVID-19, care au un rol determinant în evoluția clinică și rata de supraviețuire, astfel, oferind, posibilități de ameliorare a stării acestor pacienți.

Problema științifică soluționată constă în evaluarea eficienței autohemoterapiei ozonate majore în evoluția clinică a pacienților infectați cu SARS-CoV-2.

Semnificația teoretică și valoarea practică a lucrării. Rezultatele studiului au contribuit la completarea și fundamentarea metodelor de tratament pentru pacienții cu COVID-19. Au fost analizate comparativ evoluțiile clinice ale pacienților infectați cu SARS-CoV-2, atât cu cât și fără administrarea de ozonoterapie intravenoasă ca terapie complementară.

Aprobarea rezultatelor tezei: Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate în cadrul următoarelor forumuri științifice naționale și internaționale:

1. The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME-2021. 3-5 noiembrie 2021, Chișinău, Republica Moldova
2. Al 48-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (SRATI), 11-15 mai 2022, Sinaia, România
3. The 7th International Conference on Covid-19 Studies, 5-6 septembrie 2022, Ankara, Turcia

Cuvinte-cheie: ozonoterapie, autohemoterapie ozonată majoră, COVID-19, SARS-CoV-2, scor

Brixia, indice de oxigenare, D-dimeri.

Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului a fost obținut la data de 20 iulie 2020, proces verbal nr. 1.

Cercetările au fost desfășurate la Catedra de Anesteziologie și Reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Determinarea parametrilor biochimici în serul sanguin a fost efectuată în Laboratorul Biochimie al IMSP IMU.

Aceasta lucrare este structurată pe 125 de pagini de text și cuprinde o introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice și bibliografie, ce include 264 de referințe. Materialul ilustrativ include 22 de figuri, 8 tabele, 6 formule statistice și 3 anexe. În cadrul cercetării desfășurate pentru elaborarea tezei, au fost publicate 15 lucrări științifice, inclusiv 2 în reviste cu factor de impact, 3 articole în calitate de autor unic și 10 articole în ediții recenzate.

1. OZONOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU COVID-19

1.1. Diagnosticul și managementul pacienților cu COVID-19

Introducere. Coronavirusurile (CoV) reprezintă o familie numeroasă de virusuri care pot provoca afecțiuni variind de la răceala comună până la boli mai grave, cum ar fi sindromul respirator din Orientul Mijlociu (MERS) și sindromul respirator acut sever (SARS). COVID-19 este o boală descoperită abia în 2019, necunoscută anterior la om. Agentul patogen responsabil de COVID-19 – coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2) – a fost identificat în urma unui focar de infecții respiratorii în orașul Wuhan, provincia Hubei (China), în decembrie 2019. Răspândirea rapidă a infecției la nivel global a transformat-o într-o amenințare reală pentru sănătatea publică mondială. Ca urmare, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a declarat oficial stare de pandemie pe 11 martie 2020. Potrivit OMS, COVID-19 provoacă afecțiuni respiratorii severe, afectând în special tractul respirator inferior, și poate duce la complicații precum bronșita, pneumonia și fibroza. Din acest motiv, boala este frecvent asociată cu internarea în secțiile de terapie intensivă și prezintă o rată a mortalității considerabilă, de până la 26% [10, 37, 59, 63, 161, 165, 200].

Perioada de incubație a bolii este de 1-14 zile de la expunere, cu o medie de 4-5 zile [62, 65, 98, 152, 162, 241, 263]. Între 95% și 97,5% dintre persoanele infectate dezvoltă simptome în 11,5-12,5 zile [98, 152, 165, 241]. Boala se poate manifesta sub diverse forme, de la infecții asimptomatice sau paucisimptomatice, până la pneumonie severă cu ARDS și chiar deces [33, 59, 98, 162, 168, 225].

Tabloul clinic complet al COVID-19 nu este încă pe deplin elucidat, manifestările variind de la infecții asimptomatice la forme ușoare, moderate, severe sau critice ale bolii. Actualmente, este bine documentat faptul că pneumonia reprezintă principalul aspect clinic al infecției simptomatice cu SARS-CoV-2. Cele mai frecvent raportate simptome includ febra (80-99%), anorexia (40-84%), tusea uscată (50-82%), fatigabilitatea (44-70%), dispneea (19-55%), și mialgiile (11-44%). Simptomele mai puțin frecvente includ cefaleea (8-13,6%), hipogeuzia sau ageuzia (5,6%), hiposmia sau anosmia (5,1%), hemoptizia (5%), rinoreea (4-4,8%) și diareea (2,0-3,7%) [91, 157, 193, 217, 227, 237, 253, 255].

Evoluția clinică a pneumoniei COVID-19 poate varia semnificativ în funcție de severitate și modele de progresie [134, 136, 162, 227]. Simptomatologia inițială se caracterizează prin febră, cefalee, mialgii și tuse uscată. Ulterior, pot surveni dispnee și/sau hipoxemie, iar în cazurile severe se poate impune ventilația mecanică invazivă. Boala poate evolua rapid către disfuncții organice (șoc septic, acidoză metabolică, coagulopatie, ARDS, sindrom de disfuncție multiplă a organelor) și chiar la deces în formele severe și critice [59, 92, 162, 193].

Conform unei analize sistematice a literaturii și al unei meta-analize, formele asimptomatice de COVID-19 variază între 20% și 75% din cazurile confirmate, în funcție de momentul testării [249]. Alte meta-analize au estimat că purtătorii asimptomatici constituie între 17,9% și 33,3% din totalul cazurilor infectate [182].

Primul și cel mai amplu raport privind COVID-19 din China, cuprinzând 72.314 cazuri, a indicat faptul că aproximativ 81% dintre pacienții infectați cu SARS-CoV-2 au prezentat forme ușoare și moderate (cu o rată a mortalității de 2,3%), 14% au dezvoltat forme severe, iar un procent redus (5%) a manifestat forme critice (insuficiență respiratorie, șoc septic și disfuncție multiorganică) [59, 162, 201, 227, 241, 244].

Aproximativ 17-24% dintre pacienții spitalizați cu COVID-19 și până la 72% dintre cei internați în UTI au nevoie de ventilație mecanică invazivă. Rata globală a mortalității a fost între 2,3-5,4%, cu o rată de deces de 49-50% în rândul pacienților cu forme critice ale bolii [59, 145, 162, 191, 227, 241].

Potrivit mai multor studii, infecția cu SARS-CoV-2 are o evoluție ușoară sau asimptomatică în aproximativ 80-90% dintre cazuri, iar formele severe apar în 10-15% dintre cazuri, în timp ce starea critică survine la circa 5%. Aproape 3-10% dintre pacienții cu COVID-19 necesită spitalizare [29, 102, 137], ARDS apare la 17-32,8% dintre pacienții spitalizați, iar 3-32% dintre aceștia necesită internare în UTI. Ventilația mecanică este necesară pentru aproximativ 3-10% dintre pacienți, iar decesul survine la 2-5% dintre aceștia [162, 165, 227].

Patogenia. Mecanismul patogenetic al infecției cu SARS-CoV-2 constă în legarea virusului, prin intermediul proteinei spike (S), la receptorul enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) exprimat pe suprafața diverselor tipuri celulare. Printre acestea se numără pneumocitele alveolare, celulele endoteliale capilare, enterocitele, celulele epiteliale renale, limfocitele și altele. După legarea la ACE2, virusul pătrunde în celulă prin endocitoză, proces urmat de replicarea virală. [39, 54, 55, 113, 130, 141, 142, 155, 188, 197, 261].

Tropismul accentuat al SARS-CoV-2 pentru celulele endoteliale vasculare, urmat de lezarea acestora, împreună cu inflamația excesivă (hiperinflamația, denumită și „furtună citokinică”) și activarea cascadei coagulării, explică starea procoagulantă marcată (imunotromboza) asociată infecției. „Furtuna de citokine”, puternic corelată cu severitatea COVID-19, este considerată un factor patogenetic major în dezvoltarea sindromului de detresă respiratorie acută și a insuficienței multiorganice. În general, se consideră că hiperinflamația apare ca urmare a unui dezechilibru în reglarea sistemului imunitar (prin creșterea activării celulelor imune, sporirea producției de citokine proinflamatorii, scăderea răspunsului antiinflamator și un *clearance*-ului viral insuficient etc.), deși cauzele moleculare exacte ale acestei dereglări sunt încă necunoscute [12, 29, 69, 128, 172, 225, 230].

Predispoziția la modificări sistemice micro-trombotice poate explica parțial apariția sindromului de disfuncție/insuficiență multiplă de organe, a sindromului coagulării intravasculare diseminate și a ARDS la pacienții cu formă severă de COVID-19 [12, 29, 128, 130, 200, 225, 230]. Astfel, leziunile alveolare difuze care afectează microcirculația, implicând disfuncția endotelială și imunotromboza, și care duc la o hipoxie severă, reprezintă mecanisme patologice cheie în COVID-19 sever [29, 55, 102, 230].

Clasificare. În funcție de severitate, maladia COVID-19 este clasificată în patru forme: ușoară, moderată, severă și critică. Pacienții cu forma ușoară prezintă (1) simptome clinice ușoare, precum febră, tuse, dificultăți de respirație și fatigabilitate, și (2) absența leziunilor pulmonare la radiografia toracică. Forma moderată se caracterizează prin (1) prezența febrei și a altor simptome respiratorii, (2) leziuni caracteristice pneumoniei evidențiate pe radiografia toracică și (3) o saturație a oxigenului de $\geq 94\%$ în stare de repaus. Forma severă a COVID-19 a fost stabilită pe baza unuia dintre următoarele criterii: (1) frecvență respiratorie crescută, de ≥ 30 de respirații pe minut, (2) saturație a oxigenului de $\leq 93\%$ în stare de repaus, (3) raport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de ≤ 300 mmHg sau (4) progresie evidentă a leziunilor pulmonare, cu afectare de $>50\%$ în 24-48 de ore, conform imaginilor radiografice. Pacienții critici au fost considerați cei care prezentau cel puțin unul dintre următoarele criterii: (1) frecvență respiratorie semnificativ crescută, de ≥ 30 de respirații

pe minut, (2) saturație a oxigenului de $\leq 92\%$ în stare de repaus, (3) raport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ de ≤ 200 mmHg, în pofida oxigenoterapiei, sau (4) necesitatea ventilației mecanice invazive [28, 59, 85, 200, 203, 224, 263].

Diagnostic. Diagnosticul COVID-19 se stabilește pe baza unei analize detaliate a istoricului epidemiologic, a manifestărilor clinice, a investigațiilor imagistice, a testelor de laborator și a rezultatului reacției de polimerizare în lanț cu transcriptază inversă (standardul de referință) [38, 98, 130, 162, 182, 236, 263].

Testele de diagnostic. Pentru stabilirea diagnosticului, OMS recomandă recoltarea probelor de exsudat din tractul respirator superior sau inferior. Deși exsudatul nazofaringian rămâne proba recomandată pentru diagnosticarea infecției cu SARS-CoV-2, tamponurile nazale (din narina anterioară sau din zona mijlocie a cornetelor) ori cele orofaringiene reprezintă alternative acceptabile. Testele pentru detectarea acidului nucleic al virusului SARS-CoV-2, realizate prin reacția de polimerizare în lanț cu transcriptază inversă, constituie metoda principală și standardul de referință pentru diagnosticarea acestei afecțiuni [98, 162, 165, 193, 261, 263].

Testele de diagnostic pe bază de antigen, care identifică antigenele virale, au o sensibilitate mai redusă, dar o specificitate la fel de ridicată. Spre deosebire de testele de amplificare a acidului nucleic și testele de antigen, care detectează prezența virusului, testele serologice sau cele pentru anticorpi specifici (IgM și IgG) sunt utilizate pentru diagnosticarea infecției cu SARS-CoV-2. Acestea pot indica o infecție recentă sau anterioară cu SARS-CoV-2. Totuși, în prezent, testele serologice nu sunt autorizate pentru utilizarea de rutină în luarea deciziilor medicale individuale [62, 152, 162, 227, 261, 263].

Date imagistice. Anomaliile radiografice observate la pacienții cu COVID-19 sunt variate, însă cel mai frecvent semn caracteristic al bolii este prezența opacităților difuze, multifocale, bilaterale, distribuite predominant posterior și periferic, având aspect de „sticlă mată”, cu sau fără consolidări pulmonare neregulate [59, 98, 163, 166, 180, 227, 229, 241].

TC toracică inițială la persoanele infectate are o rată de detecție mai mare (circa 83-98%) comparativ cu reacția de polimerizare în lanț a transcriptazei inverse (circa 70-83,3%) [135, 162, 165, 193, 215, 227]. Rezultatele TC au fost recomandate ca elemente esențiale în diagnosticul clinic al COVID-19 [135, 152, 182]. Deși reprezintă metoda de elecție, TC nu permite un diagnostic cert, deoarece imaginile obținute pot fi nespecifice și se pot suprapune cu cele întâlnite în alte infecții [162, 241].

În condițiile lipsei TC și a numărului insuficient de radiologi, mai ales în țările în curs de dezvoltare, radiografia toracică convențională a devenit o alternativă valoroasă pentru

diagnosticarea, evaluarea severității și monitorizarea evoluției anomaliilor pulmonare la pacienții cu COVID-19 [191, 229]. De asemenea, principalele societăți de radiologie și studiile clinice nu recomandă utilizarea TC ca metodă de primă linie pentru diagnosticul COVID-19, pledând în schimb pentru utilizarea radiografiei toracice în asociere cu reacția de polimerizare în lanț cu transcriptază inversă [229].

Raportarea modificărilor pulmonare pe imaginile radiografice toracice convenționale a fost standardizată până în prezent prin utilizarea unor scoruri precum Brixia, SARI, RALE și alte scale, dintre care scorul Brixia a demonstrat cea mai puternică corelație cu starea clinică a pacientului [32, 64, 77, 105, 123, 151, 154, 198]. Scorul Brixia oferă o evaluare semi-cantitativă fiabilă și eficientă a severității maladiei COVID-19 (anexa 3), bazată pe o scală de severitate de 18 puncte, care clasifică afectarea pulmonară în funcție de tipul și extinderea anomaliilor pulmonare [1, 118, 153, 163, 190, 204, 207].

Investigații de laborator. Pacienții cu COVID-19 prezintă modificări ale parametrilor de laborator în cadrul analizelor de rutină a sângelui periferic. Totuși, în prezent nu există un profil standard de investigații de laborator specific infecției cu COVID-19. Conform rezultatelor analizelor sistematice și meta-analizelor, în cazurile non-severe de COVID-19, modificările hematologice sunt discrete, cea mai frecventă fiind limfocitopenia (80,4%). La pacienții cu forme severe și critice, neutrofilia, limfocitopenia, creșterea raportului neutrofile/limfocite (RNL) și a nivelului D-dimerilor, prelungirea timpului de protrombină și scăderea nivelului fibrinogenului sunt factori predictivi ai progresiei bolii și ai unui prognostic nefavorabil. Autorii au ajuns la concluzia că monitorizarea modificărilor hematologice la pacienții infectați cu COVID-19 poate contribui la identificarea celor care necesită asistență medicală suplimentară și la stratificarea riscului de evoluție severă a bolii [49, 66, 87, 89, 97, 125, 213, 223, 260].

Alte două analize sistematice și meta-analize, realizate pe 72 și, respectiv, 29 de studii, au arătat că pacienții cu forme severe de COVID-19, comparativ cu cei cu forme non-severe, prezintă o creștere a leucocitelor, neutrofilelor, raportului neutrofile-limfocite (RNL), procalcitoninei (PCT), proteinei C reactive (PCR), vitezei de sedimentare a eritrocitelor și interleukinei-6 (IL-6), precum și o scădere a numărului total de limfocite, a subtipurilor acestora și trombocitopenie. De asemenea, un număr de leucocite $>10 \times 10^9/L$, limfocite $<1 \times 10^9/L$, PCT $>0,5 \text{ ng/mL}$ și PCR $>10 \text{ mg/L}$ au fost identificați ca factori de risc pentru evoluția COVID-19. RNL, în calitate de marker al inflamației sistemice, contribuie la prezicerea severității clinice, a prognosticului și a mortalității la pacienții cu COVID-19 [71, 76, 107, 121, 131, 206, 212, 218, 248].

Conform rezultatelor a 5 meta-analize publicate în 2020 și 2021, D-dimerii contribuie la

prognosticarea evoluției severe și fatale a pacienților cu COVID-19, având o sensibilitate și specificitate moderate, precum și la diagnosticarea TEV, prezentând o sensibilitate ridicată, dar o specificitate redusă. Nivelurile D-dimerilor au fost semnificativ mai mari la pacienții cu forme severe de COVID-19 și la cei care au decedat, comparativ cu cei cu forme non-severe și cu supraviețuitorii. Pacienții cu niveluri crescute ale D-dimerilor au avut un risc mai mare de a dezvolta forme severe ale bolii și de a înregistra o mortalitate generală mai ridicată, comparativ cu cei cu niveluri normale [50, 65, 89, 195, 231, 234, 258]. D-dimerii reprezintă un marker de prognostic independent, iar valorile lor crescute la pacienții cu COVID-19 sunt semnificativ asociate cu riscul de progresie a bolii, severitatea afecțiunii, rezultatele adverse (internarea în terapie intensivă, necesitatea ventilației mecanice invazive sau decesul) și riscul de mortalitate [195, 231]. Meta-analizele menționate recomandă evaluarea rapidă a D-dimerilor pentru prezicerea evoluției nefavorabile la pacienții infectați cu SARS-CoV-2 [65, 231, 234, 258].

Nivelurile RNL, PCR, PCT, D-dimerilor și LDG la internare sunt asociate independent cu severitatea și mortalitatea pacienților cu COVID-19, contribuind la identificarea complicațiilor trombotice și infecțioase ale bolii. Acestea reprezintă biomarkeri utili pentru diagnosticul precoce și estimarea severității COVID-19 [40, 43, 44, 187, 199, 228, 233, 345]. Limfocitopenia și creșterea nivelurilor D-dimerilor, PCR și RNL, sunt cei mai importanți parametri de laborator pentru evaluarea severității bolii, clasificarea clinică și prognosticul mortalității [16, 42, 53, 109, 138, 160, 164, 169, 211, 214, 221]. Raportul PaO₂/FiO₂ poate fi un indicator relevant pentru prezicerea evoluției nefavorabile și a riscului de mortalitate la pacienții cu COVID-19 [45, 46, 183, 184].

În comparație cu pacienții cu COVID-19 externați, cei decedați au avut valori semnificativ mai mari ale glucozei serice, aspartat aminotransferazei, creatinkinazei, LDH, ureei, creatininei, troponinei cardiace I de înaltă sensibilitate, timpului de protrombină, D-dimerilor, PCR, feritinei și leucocitelor (în special ale neutrofilelor), în timp ce valorile albuminei, hemoglobinei, limfocitelor și trombocitelor au fost mult mai scăzute. În analiza de regresie multiplă, LDH, PCR, neutrofilele, limfocitele și albumina au rămas factori predictivi semnificativi ai letalității [30, 83, 99, 133, 134, 239, 250, 251, 252, 259].

În timpul pandemiei COVID-19, multe studii au investigat rolul biomarkerilor de laborator în managementul și prognosticul pacienților. Cu toate acestea, dereglările echilibrului acido-bazic au fost insuficient studiate în acest grup de pacienți. Având în vedere prevalența ridicată a pneumoniei și a leziunilor renale la pacienții internați cu infecția cu SARS-CoV-2, se consideră că modificările acido-bazice apar frecvent. Devierile de la echilibrul acido-bazic în timpul infecției

cu COVID-19 pot influența tratamentul, durata spitalizării și mortalitatea [2, 3, 18, 208].

Evaluarea parametrilor echilibrului acido-bazic a relevat o scădere a presiunii parțiale arteriale a oxigenului ($PO_2 - 70,2 \pm 25,1$ mm Hg), a saturației cu oxigen ($SO_2 - 92\%$) și o mică scădere a raportului PO_2/FiO_2 ($231,0 \pm 129,0$). Dereglările acido-bazice au fost identificate la 79,7% dintre pacienți. Alcaloza metabolică (33,6%) a suferit cea mai evidentă schimbare, urmată de alcaloza respiratorie (30,3%), alcaloza combinată (9,4%), acidoza respiratorie (3,3%), acidoza metabolică (2,8%) și alte tulburări acido-bazice compensate (3,6%) [2].

Alcaloza metabolică reprezintă cea mai frecventă tulburare acido-bazică întâlnită la pacienții internați cu COVID-19 și se asociază cu o rată de mortalitate crescută. Riscul de deces este de 4 ori mai mare la pacienții cu tulburări acido-bazice mixte și de 2 ori mai mare la pacienții cu acidoză metabolică cu compensare respiratorie, alcaloză respiratorie cu compensare metabolică sau acidoză respiratorie fără compensare [3, 257].

Prezentarea clinică. Infecția cu SARS-CoV-2 a fost clasificată în trei faze sau stadii evolutive, caracterizate prin semne și simptome clinice specifice: infecție precoce (stadiul 1 – ușor), faza pulmonară normoxică și hipoxică (stadiul 2 – moderat, 2a – fără hipoxie și 2b – cu hipoxie), hiperinflamația sistemică sau „furtună de citokine”, indusă de SARS-CoV-2 (stadiul 3 – sever) [59, 73, 74, 75, 201].

Faza 1 (infecție ușoară sau precoce) se caracterizează prin simptome nespecifice, cum ar fi stare generală de rău, febră, tuse uscată, cefalee, anosmie sau ageuzie, fără apariția dificultăților de respirație, dispneei sau modificărilor anormale în imagistica toracică. Hemograma poate indica limfopenie și neutrofilie, fără alte anomalii semnificative [54, 73, 75, 142].

Faza 2 – infecție moderată cu afectare respiratorie, fără hipoxemie (2a) sau cu hipoxemie (2b). În această etapă, se stabilește afecțiunea respiratorie prin agravarea simptomelor și apariția semnelor radiologice specifice pneumoniei virale, cum ar fi infiltratele sau opacitățile pulmonare bilaterale de tip „sticlă mată”, precum și alte modificări ale hemogramei – exacerbară limfocitopeniei, creșterea moderată a D-dimerilor și a transaminazelor. De asemenea, se observă o creștere a markerilor sistemici ai inflamației, dar fără valori exagerate (PCT normală sau scăzută). De asemenea, la această etapă, majoritatea pacienților cu COVID-19 necesită internare pentru supraveghere și tratament (15%). Un aspect clinic relevant în această perioadă este apariția hipoxemiei, care reprezintă un marker al progresării infecției și al necesității ventilației mecanice invazive, ca urmare a unui răspuns inflamator pulmonar exagerat, care, dacă nu este gestionat corespunzător, duce la următoarea fază [54, 73, 75, 142].

Faza 3 (severă sau de hiperinflamație sistemică, cunoscută sub denumirea de „furtună de

citokine”) este caracterizată prin implicarea multiorganică la mulți pacienți, cu o evoluție progresivă spre agravare, instabilitate hemodinamică și sepsis. În această perioadă, se observă o creștere semnificativă a markerilor de inflamație sistemică, precum IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IFN- γ , factorul de stimulare a coloniilor de granulocite, proteina inflamatorie a macrofagelor 1- α , TNF- α , PCR, feritina și D-dimerii. De asemenea, concentrația de D-dimeri crește concomitent cu scăderea numărului de trombocite și cu apariția tulburărilor de coagulare [54, 73, 75, 88, 142, 225].

Tratamentul. Dat fiind faptul că, până în prezent, nu există un tratament standardizat, specific pentru pneumonia COVID-19, managementul clinic evidențiază importanța tratamentului simptomatic, de susținere și de prevenire a complicațiilor și infecțiilor nosocomiale [13, 14, 17, 36, 52, 162, 227, 232].

Au fost luate în considerare diverse opțiuni terapeutice simptomatice: tratamentul antiviral (favipiravir, remdesivir, ribavirina), terapia de susținere respiratorie, antibioterapie, tratamentul anticoagulant și antitrombotic, tratamentul antiinflamator, tratamentul imunomodulator (tocilizumab, sarilumab, imunoglobulină – plasmă hiperimună, anticorpi monoclonali, corticosteroizi) [37, 59, 129, 165, 227, 238, 241]. În același timp, există un interes tot mai sporit pentru terapia cu ozon în tratamentul pacienților cu COVID-19 [37, 70, 161, 216, 254].

În **concluzie**, după o analiză detaliată a caracteristicilor clinice, a datelor de laborator și a rezultatelor imagistice toracice, precum și a severității și letalității provocate de COVID-19, s-a constatat că simptomele cele mai frecvente au fost febra (83,3%), tusea (60,3%) și oboseala (38,0%). În schimb, congestia, rinoreea, durerile în gât și diareea s-au manifestat mai rar. Cele mai des întâlnite anomalii de laborator observate la internarea pacienților cu COVID-19 au fost un nivel crescut de PCR (68,6%), limfocitopenia (57,4–63,0%), un nivel crescut de LDG (51,6%), precum și leucocitoza (24–30%) sau leucopenia (9–25%). Biomarkerii de laborator joacă un rol esențial în diagnosticarea, prezicerea și evaluarea prognosticului pacienților cu risc crescut de afectare multiorganică, motiv pentru care integrarea lor în practica clinică este indispensabilă. Anumiți biomarkeri, care prezic severitatea maladiei, necesitatea spitalizării (inclusiv în UTI) și riscul de deces, pot fi utilizați eficient pentru diagnosticare și stratificarea riscului la pacienții cu COVID-19. Opacitățile de „sticlă mată” (80,0%) și pneumonia bilaterală (73,2%) au fost cele mai frecvente constatări raportate la TC. Rata generală a cazurilor severe și rata letalității au constituit 25,6% și 3,6%, respectiv, 3,6% [58, 82, 119, 122, 132, 165].

1.2. Mecanismele de acțiune, modalitățile de abordare terapeutică și aplicarea clinică a ozonoterapiei

Proprietățile farmacologice ale ozonului. Ozonul (O₃) este o formă alotropică a oxigenului,

alcătuită din trei atomi. Gazul este incolor, transparent și instabil, având un miros specific, înțepător. Ozonul este cel mai puternic oxidant găsit în natură, însă este instabil – timpul său de înjumătățire este de 25 de minute la 30°C, de 40 de minute la 20°C și de 140 de minute la 0°C [37, 68, 147, 150, 159, 159, 186, 256].

Ozonul ca element chimic a fost descoperit la sfârșitul secolului al XVIII-lea. În 1785, fizicianul olandez Martinus Van Marum a observat și consemnat pentru prima dată formarea unui gaz cu un miros specific, apărut în apropierea unei mașini electrostatice. Ulterior, în 1840, chimistul german Christian Friedrich Schonbein, de la Universitatea din Basel (Elveția), a reușit să sintetizeze acest gaz și l-a denumit „ozon” – termen derivat din cuvântul grecesc ozein, care înseamnă „odorant”. În 1898, medicul german Benedict Lust a început să folosească ozonul în scopuri terapeutice, atât pentru tratarea bolilor, cât și pentru dezinfectare, publicând numeroase lucrări care au pus bazele ozonoterapiei. Pentru prima dată, ozonul a fost folosit ca antiseptic de medicul german Albert Wolff din Berlin în timpul Primului Război Mondial pentru tratamentul plăgilor infectate, fracturilor osoase supurate, flegmonului și abceselor [147, 167].

Cu toate acestea, abia din anul 1932 ozonul a fost studiat minuțios de comunitatea științifică, fiind utilizat în stomatologie, chirurgie generală și proctologie. La sfârșitul anilor '60, Joachim Hansler, împreună cu Hans Wolff, au implementat terapia cu ozon (autohemoterapia ozonată) așa cum o cunoaștem astăzi. Începând cu sfârșitul anilor '70, producția de ozon medical a fost supusă reglementărilor, stabilindu-se concentrațiile, dozele și frecvența de administrare, în funcție de patologia specifică [147, 167].

Terapia cu ozon reprezintă o tehnică medicală ce utilizează un amestec de oxigen și ozon. Această metodă a fost utilizată și intens studiată pe parcursul a peste un secol. Efectele sale, demonstrate prin studii, sunt consistente, sigure și prezintă reacții adverse minime, care pot fi prevenite [4, 8, 61, 68, 147, 185, 186].

Conform datelor din literatura de specialitate, ozonoterapia prezintă efecte generale, clinice și locale. Efectele generale ale ozonului sunt următoarele: 1) dezinfectant și trofic – aplicarea locală duce la regenerarea țesuturilor și la vindecarea plăgilor și ulcerelor de diverse etiologii, inclusiv refractare, cu reducerea sindromului dolor asociat, 2) antibacterian și antiviral sistemic – datorită formării discrete de peroxizi, 3) antioxidant și citoprotector (anti-apoptotic) – stimulează sistemul antioxidant intra- și extracelular, reducând daunele provocate de stresul oxidativ, 4) antiinflamator, 5) imunomodulator, 6) vasodilatator – contribuie la ameliorarea parametrilor hemoreologici și la îmbunătățirea circulației sangvine, 7) eficientizează metabolismul eritrocitelor – crește nivelul de oxigenare și îmbunătățește metabolismul țesuturilor periferice, 8) analgezic – prin stimularea

sistemului antinociceptiv și a celui opioid endogen [21, 37, 67, 68, 114, 147, 186, 230]

Efectele clinice ale terapiei cu ozon sunt următoarele: 1) antimicrobian – bactericid, fungicid și virusocid, 2) antiinflamator, 3) analgezic, 4) antiedem, 5) de detoxifiere, 6) antihipoxic, 7) antioxidant, 8) citoprotector, 9) hemostatic, 10) imunomodulator [4, 37, 70, 73, 147, 149, 186]. Efectele locale ale ozonului sunt: a) biochimic – ameliorează răspunsul antioxidant enzimatic, b) dezinfectant și trofic, c) bactericid, fungicid și virusocid, d) modificarea echilibrului florei bacteriene, e) efect asupra țesutului limfoid asociat tractului gastrointestinal cu menținerea homeostaziei sănătoase [4, 37, 67, 73, 147, 149, 186].

Deși utilizarea ozonului este larg răspândită în practica clinică, mecanismele biochimice precise ale efectelor sale nu sunt pe deplin elucidate. Cu toate acestea, proprietățile chimice ale ozonului joacă un rol esențial în manifestarea efectelor sale benefice în diverse afecțiuni patologice [23, 235]. Solubilitatea ridicată a ozonului în apă facilitează reacția imediată cu compușii solubili și biomoleculele prezente în lichidele biologice.

În doză terapeutică, ozonul reacționează cu compușii organici și cu acizii grași polinesaturați prezenți în plasmă, formând ozonide: SRO (peroxizii – cel mai important și abundent fiind H_2O_2 , alături de superoxizi și radicali hidroxil) și POL (aldehide reactive, izoprostani și alchene, 4-hidroxinonenal reprezentând cea mai abundentă specie cu un rol cheie în activitatea biologică). Ozonidele acționează ca molecule efectoare, activând diverse mecanisme biochimice, imunologice și farmacologice ce stau la baza efectelor terapeutice și biologice în organism.

În sânge, ozonidele se transformă rapid în hidroperoxizi stabili, care au capacitatea de a elibera oxigen și de a îmbunătăți aportul acestuia pe măsură ce pH-ul crește, în contextul apariției proceselor degenerative și/sau a stărilor ischemice. Efectul ozonului constă în oxidarea și inactivarea receptorilor virali specifici, împiedicând astfel faza inițială a infecției – pătrunderea virusului în celule. De asemenea, ozonul acționează direct asupra factorului Nrf2, blocând replicarea virusului COVID-19 prin prevenirea interacțiunii cu receptorii SARS-CoV-2, manifestând astfel efecte antioxidante și citoprotectoare. În plus, ozonul are proprietăți antiinflamatoare și imunomodulatoare, stimulând atât răspunsul imun umoral, cât și cel celular [15, 24, 37, 51, 80, 222, 226].

SRO apar imediat în faza inițială, predominant sub formă de H_2O_2 , și sunt responsabile de efectele biologice timpurii asupra sângelui, influențând eritrocitele, leucocitele și trombocitele. În schimb, POL, care apar simultan cu SRO, au un timp de înjumătățire mai lung, acționează în principal asupra celulelor parenchimatose din diverse organe și declanșează efecte tardive. În plasma sangvină, SRO îmbunătățesc metabolismul și elasticitatea membranei eritrocitelor,

facilitând astfel aportul de oxigen către țesuturi și ameliorând proprietățile reologice ale sângelui, stimulează leucocitele, ceea ce duce la intensificarea activității fagocitare a neutrofilelor și la activarea sistemului imunitar, favorizează eliberarea citokinelor și a factorilor de creștere în trombocite. POL contribuie la creșterea eliberării de oxid nitric în endoteliu, promovează formarea eritrocitelor cu proprietăți biochimice îmbunătățite, denumite „eritrocite superdotate”, capabile să corecteze hipoxia, și stimulează eliberarea celulelor stem din măduva osoasă. De asemenea, reglează pozitiv proteinele de șoc oxidativ și enzimele antioxidante în alte organe. Astfel, ozonul îmbunătățește reologia sângelui și eficiența livrării oxigenului la nivel tisular, stimulează producția endotelială de oxid nitric și modulează răspunsul imun prin inducerea citokinelor [23, 39, 73, 75, 175, 189, 205].

Ozonul joacă un rol fundamental în activarea căilor moleculare intracelulare, precum cele implicate în modularea răspunsului inflamator (NF- κ B și Nrf2, localizate în citosolul celular). Factorul de transcripție Nrf2 este crucial în restabilirea homeostaziei redox celulare, reglând diverse procese fiziologice, inclusiv apărarea antioxidantă și inflamația, și poate influența direct sau bidirecțional factorul de transcripție NF- κ B. NF- κ B este un factor care inițiază transcrierea mediatorilor proinflamatori [37, 84, 96, 170, 185, 235].

Stresul oxidativ accentuat activează NF- κ B, declanșând un răspuns inflamator și cauzând leziuni tisulare. Expunerea terapeutică la concentrații reduse de ozon generează un stres oxidativ moderat, activând Nrf2 și inhibând, în același timp, activitatea NF- κ B, ceea ce duce la reducerea ulterioară a eliberării citokinelor proinflamatorii (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-8). În plus, Nrf2 este esențial în inducerea enzimelor antioxidante, care nu numai că previn stresul oxidativ și protejează celulele de efectele oxidante și inflamatorii, dar pot și inversa stresul oxidativ cronic. Pe lângă efectele sale indirecte prin interacțiunea cu NF- κ B, Nrf2 mai manifestă proprietăți antioxidante și antiinflamatorii directe, prin reglarea expresiei genelor implicate în procesul inflamator, cum ar fi cele care codifică ciclooxigenaza-2 și sintaza inductibilă a oxidului nitric. Există dovezi certe că ozonoterapia protejează împotriva leziunilor oxidative la nivelul plămânilor, rinichilor, inimii, intestinului, mușchilor și creierului [34, 37, 84, 149, 189, 235].

Este important de menționat că, deși ozonul nu are un efect direct asupra infecției virale, modularea citokinelor inflamatorii, reducerea stresului oxidativ și stimularea activității sistemului imunitar celular și umoral, efecte induse de ozonoterapie și demonstrate în studii experimentale și clinice anterioare, pot contribui la beneficii clinice semnificative. [34, 39].

Ozonul posedă o activitate antivirală prin inhibarea replicării virale și inactivarea virusurilor. Deși nu reprezintă o alternativă la tratamentele antivirale, acesta poate să amplifice efectul

medicamentelor antivirale. Eficiența terapiei cu ozon în afecțiunile pulmonare a fost demonstrată în stadiile incipiente ale bolii virale, înainte de necesitatea ventilației invazive. [37]. Cu toate acestea, unele studii de caz au constatat că ozonoterapia pare a fi o metodă eficientă și la pacienții cu COVID-19 cu pneumonie severă [100]. Un studiu prospectiv de tip caz-control a arătat că autohemoterapia ozonată a fost asociată cu o reducere semnificativă a timpului necesar pentru ameliorarea stării clinice [102].

Raționamentul și mecanismul de acțiune al AOM au fost demonstrate clinic în cazul infecțiilor virale, precum SARS, MERS, virusul Ebola, virusul herpes simplex, virusurile hepatice A, B și C, virusul imunodeficienței umane, coronavirusul, citomegalovirusul, papilomavirusul și virusul Coxsackie. S-a constatat o eficiență sporită în reducerea încărcăturii virale și a afectării organelor, cauzate de inflamație și stres oxidativ. Ozonoterapia sistemică, administrată în combinație cu alte medicamente antivirale, ar putea fi benefică și în managementul clinic al numeroaselor complicații secundare ale infecției cu SARS-CoV-2 [37, 39, 102, 103].

Ozonul poate inactiva diferite tipuri de virusuri *in vitro*, inclusiv SARS-CoV-2, prin oxidarea directă a componentelor capsidei virale, ceea ce afectează capacitatea acestuia de a adera la celule [113, 141, 170]. Cu toate acestea, activitatea sa virucidă *in vivo* devine incertă atunci când virusurile sunt prezente în fluidele biologice sau, mai ales, în interiorul celulelor, deoarece sistemul antioxidant puternic a sângelui și a celulelor protejează integritatea virală, limitând posibilitatea de acțiune asupra acestora. Deși ozonul nu acționează direct asupra virusului *in vivo*, acesta oferă un efect clinic benefic prin stimularea sistemului antioxidant și a celui imunitar, favorizând activarea neutrofilelor și sinteza unor citokine antiinflamatorii [170, 254].

Până în prezent, mecanismele moleculare prin care ozonul acționează împotriva infecției cu SARS-CoV-2 nu au fost pe deplin elucidate, deși au fost raportate multiple studii privind modul său de acțiune în sistemele biologice [27, 51].

Un studiu recent realizat de Cenci A. și coautorii săi oferă o perspectivă amplă asupra efectelor biologice ale ozonului medical asupra agenților infecțioși, punând accent pe activitatea sa antivirală. Astfel, mecanismul principal al activității antivirale farmacologice a ozonului este asociat cu capacitatea SRO și a POL de a induce, la doze mici, un stres oxidativ intracelular ușor, capabil să declanșeze un răspuns antioxidant, antiinflamator și antitrombogen. Pe de altă parte, un stres oxidativ pronunțat activează NF-κB, provocând un răspuns inflamator și leziuni tisulare, în timp ce un stres oxidativ moderat activează Nrf2, stimulând un răspuns antioxidant ce contracarează stresul oxidativ cronic. Mai mult ca atât, suprimarea NFκB, la rândul său, generează un răspuns antiinflamator [39, 149, 170].

O analiză sistematică a literaturii a evaluat utilizarea terapiei cu ozon ca tratament adjuvant pentru infecția cu SARS-CoV-2, evidențiind mecanismele de acțiune, metodele de aplicare și dovezile clinice disponibile. În total, au fost incluse 19 studii, dintre care 10 editoriale, comentarii, rapoarte succinte sau recenzii și 9 studii clinice. Autorii au constatat că terapia cu ozon (AOM, insuflație rectală cu ozon și administrare intravenoasă de soluție salină ozonată) ar putea avea beneficii în tratamentul pacienților cu COVID-19 prin efectul antiviral direct, reglarea stresului oxidativ, imunomodulare și îmbunătățirea metabolismului oxigenului. Mecanismul de acțiune al ozonului susține utilizarea acestuia ca terapie adjuvantă. Totuși, dovezile științifice actuale se bazează în principal pe serii de cazuri, fiind necesare studii clinice suplimentare pentru a confirma eficacitatea și siguranța acestui tratament [9].

Proprietățile farmacologice ale ozonului medical cu impact direct asupra COVID-19.

Terapia cu ozon poate avea un rol important în tratamentul pacienților infectați cu SARS-CoV-2 prin multiple mecanisme de acțiune, demonstrate anterior în alte infecții virale:

1. Îmbunătățirea semnificativă a perfuziei tisulare, ceea ce favorizează regenerarea microcirculației, schimbul de gaze și oxigenarea țesuturilor organelor vitale, în special a celor ischemice. Acest proces contribuie la reducerea edemului și a hipoxiei tisulare, având un efect benefic asupra funcției respiratorii [9, 73, 127, 141, 175, 189].
2. În bolile virale, replicarea virusurilor pare a fi influențată de un dezechilibru între activitatea pro-oxidantă și cea antioxidantă, precum și de insuficiența mecanismelor antioxidante. Ozonoterapia exercită un efect antioxidant și citoprotector (anti-apoptotic) prin activarea factorului Nrf2, contribuind astfel la reglarea stresului oxidativ și a citokinelor proinflamatorii. Ozonul induce un stres oxidativ acut, moderat, controlat, tranzitoriu și inofensiv, capabil să activeze multiple procese biologice benefice, esențiale pentru efectele sale terapeutice. Printre acestea se numără modularea echilibrului sistemului antioxidant celular și activarea unui răspuns antioxidant adaptiv, caracterizat prin eliberarea enzimelor antioxidante: superoxid dismutază, glutatión peroxidază, glutatión S-transferază, catalază și hemoxigenază-1. Acest fenomen este cunoscut sub denumirea de preconditionare oxidativă, având rolul de a restabili echilibrul redox perturbat și de a adapta organismul la stresul oxidativ cronic [73, 96, 110, 115, 149, 189].
3. În formele severe de COVID-19 poate apărea o stare de hiperinflamație, cunoscută sub denumirea de „furtună de citokine” proinflamatorii. Ozonoterapia are un efect antiinflamator, contribuind la reducerea intensității inflamației: ozonul activează Nrf2, care inhibă NF-κB, determinând astfel scăderea producției de citokine proinflamatorii (TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-

- 6, IL-8) și stimularea secreției de citokine antiinflamatorii (IL-4, IL-10). Prin reducerea procesului inflamator și stimularea sistemului antioxidant, se poate contracara starea de hiperinflamație, „furtuna de citokine” și stresul oxidativ la pacienții cu COVID-19, inclusiv la cei cu forme grave [51, 70, 73, 96, 175, 189, 254].
4. Modularea funcției imune stimulează atât imunitatea celulară, cât și cea umorală, intensifică proliferarea celulelor imunocompetente și crește sinteza imunoglobulinelor, TNF- α , IFN- γ și IL-2. Astfel, funcția sistemului imunitar este ameliorată prin inhibarea activității proinflamatorii și eliberarea mediatorilor antiinflamatori, contribuind astfel la contracararea sindromului de hiperinflamație (sindromul de eliberare a citokinelor sau „furtuna citokinică”), observat la pacienții cu COVID-19 [51, 73, 102, 149, 175, 189].
 5. Reducerea hipercoagulabilității la pacienții cu COVID-19 se realizează prin îmbunătățirea proprietăților reologice ale sângelui și regenerarea microcirculației (prin inhibarea agregării eritrocitare cu efect antiagregant plachetar, prin stimularea sintezei unor prostaciline cu efect vasodilatator și modularea activității antitrombinei III). Activitatea antitrombotică și efectul de protecție vasculară al hemoxigenazei-1 sunt amplificate de acțiunea ozonului asupra factorului de transcripție Nrf2. Toate aceste efecte, împreună cu îmbunătățirea circulației sangvine, contribuie la o reducere a hipercoagulabilității observate la acești pacienți [84, 96, 127, 141, 175, 189, 197].
 6. Stimularea producției de oxid nitric endotelial și protejarea celulelor endoteliului vascular prin reglarea mecanismelor vasodilatatoare, modularea expresiei hemoxigenazei-1, inhibarea agregării trombocitelor, a aderenței leucocitelor la peretele vascular și a proliferării celulelor musculare netede [9, 51, 96, 127, 149, 175, 189].
 7. Îmbunătățirea funcției fagocitare prin recrutarea neutrofilelor, limfocitelor și macrofagelor, precum și prin formarea de anticorpi, care joacă un rol important în răspunsul imun umoral la infecții în general, și în special la infecțiile virale [96, 102, 256].
 8. Ozonul (O₃) poate afecta replicarea virală fie direct, prin oxidare, fie indirect, prin intermediul SRO și POL. Acțiunea acestora asupra capsidei virale perturbă legătura dintre virus și celula-țintă, având ca efect creșterea eficacității antivirale a medicamentelor și reducerea încărcăturii virale [9, 34, 73, 75, 102, 242].
 9. În autohemoterapia ozonată minoră, ozonarea *ex vivo* a sângelui, cu concentrații de ozon de aproximativ 90 $\mu\text{g/mL}$, induce oxidarea componentelor virale libere. Acest proces ar putea reprezenta, teoretic, o metodă de obținere a unui vaccin inactivat cu potențial imunogen [149, 170].

10. Obținerea unei stări de beatitudine prin activarea sistemului neuroendocrin, cu secreție consecutivă de endorfine și serotonină [189].

Prin urmare, ozonoterapia, integrată în sfera terapiilor medicale complementare și alternative, înregistrează o ascensiune globală. Proprietățile biochimice și farmacologice ale ozonului susțin utilizarea acestei molecule în tratamentul diferitelor infecții virale, în special al COVID-19 [27, 41, 126]. Ozonul are capacitatea de a activa o serie de mecanisme de apărare care, acționând sinergic, restabilesc echilibrul sistemului redox și modulează calea de semnalizare NF- κ B/Nrf2.

Datorită proprietăților sale antivirale, antioxidante, antiinflamatorii, imunomodulatoare și vasodilatatoare, care facilitează transportul oxigenului către țesuturile hipoxice, ozonoterapia se impune ca un tratament medical alternativ promițător în diverse stadii ale infecției cu SARS-CoV-2. Ozonul contribuie la îmbunătățirea proprietăților reologice ale sângelui, la o mai bună oxigenare a țesuturilor, la stimularea producției endoteliale de oxid nitric și la modularea răspunsului imunitar prin inducerea citokinelor. În așteptarea unor tratamente specifice și a unui vaccin împotriva infecției cu SARS-CoV-2, terapia cu ozon reprezintă o opțiune cu potențial benefic, ce merită investigată. Aceasta poate fi utilizată atât pentru dezinfecția suprafețelor, cât și sistemic, ca terapie adjuvantă, pentru ameliorarea stării pacienților și reducerea încărcăturii virale [15, 70, 149, 170, 175, 189, 226].

Ozonoterapia se bazează pe patru proprietăți biologice demonstrate științific, care ar putea susține utilizarea sa ca terapie complementară în diferite stadii ale infecției cu SARS-CoV-2. Mecanismul de acțiune constă în inactivarea virusului prin oxidare directă (O_3) sau indirectă (ROS și LOP). Totodată, prin intermediul unor mesageri secundari (H_2O_2), ozonul induce răspunsuri hormetice adaptative. Stimularea sistemului imunitar, atât celular, cât și umoral, face ca ozonoterapia să fie utilă în stadiul incipient al infecției cu COVID-19 (stadiile 1 și 2a). Beneficiile ozonoterapiei se extind și asupra ameliorării schimburilor de gaze, reducerii inflamației și modulării sistemului antioxidant, fiind astfel utilă în faza de hiperinflamație sau „furtună de citokine”), precum și în faza de hipoxemie și/sau insuficiență multiplă de organe (stadiile 2b și 3) [34, 73, 75, 102].

Modalitățile de abordare terapeutică ale ozonoterapiei. Doza optimă de ozon este stabilită în funcție de tipul și scopul tratamentului, precum și de locul aplicării. În practică, concentrațiile terapeutice de ozon medical variază de la 10 μ g/mL (0,21 μ mol/mL) până la 80 μ g/mL (1,68 μ mol/mL) de ozon per mililitru de sânge, fără a induce efecte toxice asupra celulelor sanguine sau parenchimatose. Generatoarele de ozon medical produc un amestec gazos compus

din 1-5% ozon și 95-99% oxigen pur, cu o concentrație de 10-70 μg de ozon per mililitru de oxigen [39, 73, 86, 141, 186].

Concentrațiile terapeutice de ozon, cuprinse între 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ și 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ sau (0,21-0,84 $\mu\text{mol}/\text{mL}$) de sânge, sunt considerate sigure și eficiente. O concentrație de peste 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ozon în sânge induce o hemoliză incipientă (4-5%), semnalând astfel toxicitate. Concentrațiile sub 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de ozon în sânge sunt considerate ineficiente din punct de vedere biologic, deoarece sunt neutralizate complet de antioxidanții din plasmă, având doar un efect placebo. [25, 139, 167, 181].

Ozonul se poate utiliza sub diverse forme, precum: ulei ozonat, apă ozonată distilată, soluție salină ozonată, ozon în combinație cu alte substanțe și amestec gazos oxigen-ozon [8, 147, 186, 222]. Inhalarea ozonului este toxică pentru plămâni și sistemul nervos central [61, 226].

Există multiple căi de administrare a ozonului, acestea fiind determinate de scopul terapeutic urmărit și de particularitățile pacientului:

1. Administrarea parenterală (locală sau loco-regională): insuflații cu ozon la nivel auricular, vezico-uretral, vaginal, pungi, paravertebral, subcutanat, intraarticular, nazal, tubar, oral, pleural și peritoneal [27, 68, 75, 96, 139, 147, 167, 177].
2. Administrarea sistemică: AOM, autohemoterapie ozonizată minoră, insuflație rectală cu amestec oxigen-ozon, expunere cvasi-totală a corpului la amestec oxigen-ozon și ozonizarea extracorporală a sângelui [9, 27, 68, 75, 96, 147, 167, 226].

La pacienții cu COVID-19 cele mai importante căi de administrare ale ozonului sunt:

1. Administrarea intravenoasă directă, începând cu 20 ml gaz (20-55 $\mu\text{g}/\text{mL}$) cu creșterea treptată a volumului, în funcție de toleranța pacientului, până la 80 ml sau chiar mai mult [37].
2. AOM, unde se prelevează un volum prestabilit de sânge (180-200 ml), la care se adaugă citrat de sodiu (12 ml de 3,13%) sau heparină (20 UI/mL de sânge). Sângele este apoi expus *ex vivo* unui volum egal de amestec oxigen-ozon și agitat ușor. Procesul de ozonare durează 5-10 minute, după care sângele ozonat este reinfuzat pacientului în aproximativ 10-15 minute [37, 96, 226].
3. Autohemoterapia minoră cu ozon, în care se extrage 5 ml de sânge, care se amestecă imediat și energic *ex vivo*, timp de 30-60 de secunde, cu un volum egal de amestec oxigen-ozon, având o concentrație ridicată de ozon (200-400 $\mu\text{g}/\text{ml}$ gaz per ml sânge). Sângele puternic oxidat, împreună cu spuma rezultată, se injectează rapid intramuscular, în regiunea gluteală, fără anestezie locală prealabilă. [37, 96, 226].
4. Oxigenarea-ozonarea extravasculară a sângelui, utilizată mai frecvent în urgențe, presupune recoltarea și reinfuzia sângelui pacientului prin două vene controlaterale, cu ajutorul unui

schimbător de gaze rezistent la ozon și al unei pompe peristaltice. Se pot oxigena-ozona aproximativ 5 litri de sânge pe oră. Cu toate acestea, procedura este însă costisitoare și necesită personal specializat în circulație sangvină extracorporală [37].

Ozonoterapia: indicații clinice. Numeroase studii clinice internaționale au validat ozonoterapia ca practică medicală pentru tratarea diverselor afecțiuni din multiple ramuri ale medicinei. În ultimele decenii, aceasta a devenit o metodă terapeutică alternativă populară, cu indicații în numeroase boli și complicații. Administrată fie independent, fie în asociere cu terapii convenționale, ozonoterapia a demonstrat beneficii semnificative:

- Boli infecțioase acute și cronice (bacteriene, virale, fungice, parazitare) [26, 47, 103, 141, 147, 181].
- Dermatologie și medicină estetică (herpes zoster/simplex, acnee, eczeme, lipodistrofie, celulită, cicatrici hipertrofice și cheloide, discromie etc.) [4, 8, 141, 145, 147, 186].
- Medicină internă (ateroscleroză, boli autoimune, complicații vasculare ale diabetului zaharat, sclerodermie etc.) [26, 27, 37, 47, 186, 226].
- Cardiologie (boli ischemice ale cordului, hipertensiune arterială, insuficiență cardiacă cronică, aritmii, miocardită, reabilitare post-ischemie etc.) [4, 27, 61, 95, 103, 186].
- Ortopedie (hernie de disc vertebral, osteoartrită etc.) [4, 8, 26, 47, 141, 148, 186].
- Stomatologie (carii dentare, afte bucale, implantologie stomatologică, tratamentul endodontic, chirurgia orală etc.) [4, 26, 47, 141, 147, 173, 186].
- Angiologie (complicații ale insuficienței venoase și arteriale, ulcere, plăgi, piciorul diabetic etc.) [78, 120, 145, 148, 173, 186].
- Gastroenterologie (disbioză intestinală, boli inflamatorii intestinale cronice, gastrită *Helicobacter pylori*, hepatite virale etc.) [4, 27, 147, 186].
- Fiziatrie (tenosinovite, sindrom dolo regional, lombalgie etc.) [4, 8, 61, 141, 145, 186].
- Chirurgie (complicații infecțioase pre- și post-operatorii, tratamentul plăgilor dificile etc.) [4, 47, 147, 186].
- Ginecologie (infecții, vaginită, menopauză, inflamație pelviană cronică, infertilitate etc.) [4, 147, 186].
- Neurologie (migrene, scleroză multiplă, depresie, tulburări neuro-vasculare, accident vascular cerebral acut etc.) [4, 26, 61, 147, 186, 226].
- Nefrologie (adjuvant la dializă în tratamentul patologiilor ischemico-metabolice etc.) [47, 186, 226].

- Boli pulmonare (bronhopneumopatie obstructivă cronică, astm, bronșiectazie, fibroză pulmonară, sindrom de detresă respiratorie acută etc.) [26, 37, 47, 186, 226].
- Afecțiuni musculo-scheletice (artrită, tendinită, miozită, fasciită, nevrită etc.) [104, 141, 147, 186].
- Oftalmologie (degenerescență maculară, blefarită, conjunctivită de etiologie infecțioasă, episclerită, cheratite, ulceratii corneene etc.) [26, 47, 141].
- Oncologie (cancer etc.) [8, 26, 47, 95, 141, 186, 226].
- Boli autoimune (dermatită atopică, psoriazis vulgar, scleroză multiplă, scleroză sistemică etc.) [26, 47, 186, 226].
- Reumatologie (artrită reumatoidă, fibromialgie etc.) [4, 47, 104, 186, 226].
- Imunologie (afecțiuni autoimune, adjuvant în tratamente cu radiații, imunodeficiență etc.) [47].

Numeroase studii confirmă eficiența ozonului în diverse domenii medicale, cu multiple beneficii [150].

În concluzie, ozonul induce un stres oxidativ moderat, care, în condiții de echilibru corespunzător, este inofensiv. Acesta poate declanșa multiple mecanisme biochimice benefice, capabile să reactiveze sistemul antioxidant intra- și extracelular și să combată stresul oxidativ cronic prezent în diverse procese inflamatorii și degenerative. Ozonul stimulează ușor sistemul imunitar prin activarea neutrofilelor și sinteza unor citokine (IL-2, TNF- α , IL-6 și IFN- γ), declanșând o cascadă de reacții imunologice. Terapia cu ozon produce o serie de efecte biologice benefice, printre care: optimizarea circulației sangvine și a oxigenării țesuturilor ischemice, reglarea enzimelor antioxidante celulare, stimularea moderată a sistemului imunitar și eliberarea factorilor de creștere.

Terapia cu oxigen-ozon este o practică clinică a cărei eficacitate este susținută de numeroase studii internaționale, fiind utilizată în tratamentul diverselor afecțiuni din variate specialități medicale. Studii recente confirmă eficiența ozonoterapiei, mai ales ca terapie adjuvantă la tratamentele convenționale, remarcându-se printr-o bună toleranță, efecte secundare rare și ușoare, și puține contraindicații. Mai mult decât atât, utilizarea ozonoterapiei în asociere cu terapiile standard permite, în multe cazuri, reducerea dozelor de medicamente și evitarea unor proceduri costisitoare, contribuind la o recuperare mai rapidă a pacienților și la diminuarea costurilor aferente serviciilor medicale.

Conform rezultatelor multiplelor studii, ozonoterapia are un rol potențial protector și ar putea fi propusă ca suport pentru terapia medicamentoasă în tratamentul infecțiilor virale, în general, și,

în special împotriva noului coronavirus SARS-CoV-2. Integrarea ozonoterapiei în practica medicală este justificată de mecanismul său de acțiune și de patogeniza COVID-19. Cu toate acestea, încă nu există suficiente dovezi care susțin eficiența terapiei cu ozon în infecția cu SARS-CoV-2. Studii clinice ulterioare sunt necesare pentru a argumenta utilizarea complementară a ozonoterapiei la pacienții cu COVID-19.

1.3. Eficiența ozonoterapiei în tratamentul pacienților cu COVID-19

În prezent, nu există strategii antivirale specifice și definitive pentru tratamentul pacienților cu COVID-19, în afara tratamentului de susținere (steroidi, heparină), antiviral (remdesivir, favipiravir), imunomodulator (tocilizumab, plasmă hiperimună) sau antiinflamator (steroidi), care rămân fundamentale în abordarea terapeutică a acestor pacienți [72, 73, 102, 238, 240].

Cu toate acestea, un tratament eficient administrat în faza incipientă a pneumoniei asociate COVID-19 ar putea îmbunătăți semnificativ prognosticul pacienților, reducând numărul internărilor, prevenind sechelele pe termen lung și limitând răspândirea infecției [115]. Stresul oxidativ, inflamația și tulburările de coagulare sunt strâns legate în patogeniza COVID-19 și ar putea constitui ținte terapeutice relevante pentru utilizarea ozonoterapiei [51].

Datorită proprietăților sale de îmbunătățire a oxigenării, antioxidante, imunomodulatoare, antiinflamatorii și antivirale, ozonoterapia a fost propusă ca terapie adjuvantă potențială, fezabilă și ușor de aplicat împotriva COVID-19, în special în cazurile de pneumonie ușoară și moderată, pentru a preveni agravarea bolii și evoluția către forme critice [37, 70, 115, 161, 197, 216, 254].

Scopul tratamentului cu ozon este inducerea stresului oxidativ acut, echilibrat, adecvat și temporar, fără a depăși potențialul antioxidant al organismului [15, 226].

Literatura de specialitate denotă că prin utilizarea ozonului medical în tratamentul pacienților cu COVID-19 sunt obținute rezultate definitorii cu ameliorarea simptomelor, a parametrilor respiratori, a markerilor de inflamație și coagulare și a stării generale de sănătate, reducând semnificativ durata spitalizării pacienților, perioada de admitere în UTI, timpul de ventilație mecanică și, posibil, mortalitatea [51].

Cea mai frecvent utilizată metodă în practica medicală pentru tratamentul adjuvant al pacienților cu COVID-19 este AOM, urmată de insuflația rectală și autohemoterapia ozonată minoră. Totuși, și alte metode, precum uleiurile ozonizate și soluția salină ozonată, sunt utilizate în tratamentul pacienților cu COVID-19 datorită ușurinței de administrare, precum și efectelor profilactice și terapeutice [74, 145, 161, 189, 197, 222, 254].

În continuare, vor fi prezentate succint cele mai relevante studii care au evidențiat efectele

ozonoterapiei la pacienții cu COVID-19.

Un studiu de tip caz-control a evidențiat că terapia cu ozon prin AOM, utilizată ca tratament adjuvant (200 ml de sânge ozonat cu 200 ml de amestec oxigen-ozon, având o concentrație de ozon de 40 $\mu\text{g/mL}$ de sânge, administrată zilnic timp de 3 zile consecutiv), poate fi benefică în cazul pneumoniei ușoare până la moderate cauzate de SARS-CoV-2. În grupul pacienților tratați cu ozon, s-a observat o ameliorare a stării clinice în 53% din cazuri, comparativ cu 33% dintre pacienții din lotul martor (care au beneficiat de cea mai bună terapie convențională disponibilă). În lotul martor au fost raportate doar două decese, iar rata scăzută a mortalității poate fi explicată prin profilul pacienților incluși în studiu, respectiv cazuri de pneumonie ușoară sau moderată asociată infecției cu SARS-CoV-2 [220].

Un alt studiu prospectiv de tip caz-control, realizat pe un lot de 18 pacienți diagnosticați cu infecție COVID-19 (confirmată prin teste de laborator) și pneumonie severă, a evaluat eficiența AOM comparativ cu tratamentul standard. Pacienții din lotul de bază au primit AOM de două ori pe zi, începând din ziua internării, pentru o durată medie de 4 zile. Fiecare procedură a constat în administrarea a 200 ml de sânge integral autolog, îmbogățit cu 200 ml de amestec oxigen-ozon, având o concentrație de ozon de 40 $\mu\text{g/mL}$. Administrarea AOM a fost asociată cu o reducere semnificativă a timpului necesar până la ameliorarea clinică, precum și cu o proporție semnificativ mai mare de pacienți care au atins această îmbunătățire la 14 zile. Totuși, având în vedere dimensiunea redusă a eșantionului și caracterul unicentric al studiului, aceste rezultate necesită confirmare prin studii randomizate de amploare mai mare și controlate rigurose [101, 102].

Autorii unui alt studiu prospectiv, controlat, efectuat pe un lot de 55 de pacienți spitalizați cu forme moderate și severe de COVID-19, au evaluat eficiența terapiei cu ozon în reducerea mortalității.

AOM a fost administrată unui număr de 37 de pacienți și a constat în 7 ședințe consecutive (câte o procedură pe zi) de administrare intravenoasă a 100 ml de sânge autolog ozonat, cu o concentrație de 30 $\mu\text{g/mL}$. Grupul de control, alcătuit din 18 pacienți, a primit exclusiv tratamentul convențional. Cele două loturi de studiu au fost comparabile în ceea ce privește vârsta, sexul și comorbiditățile. Monitorizarea clinică a fost efectuată până la externarea pacienților cu răspuns terapeutic favorabil sau până la survenirea decesului. În grupul pacienților cu COVID-19 care au beneficiat de AOM ca terapie adjuvantă la tratamentul convențional, s-a înregistrat o reducere statistic semnificativă a mortalității ($p = 0,032$) [57].

O analiză sistematică a literaturii și o meta-analiză au evaluat 4 studii clinice randomizate și 4 studii caz-control ($n=371$ pacienți diagnosticați cu COVID-19). Comparativ cu pacienții care au

beneficiat doar de tratamentul standard, cei care au primit ozonoterapie ca adjuvant (AOM, insuflație rectală cu ozon și inhalarea aerosolilor proveniți dintr-un amestec de gaz de ozon, apă distilată și ulei de măsline) au prezentat o durată mai scurtă de spitalizare ($p > 0,05$), o durată mai scurtă de internare în UTI ($p > 0,05$), o rată de mortalitate semnificativ mai mică ($p < 0,05$), o creștere cu 41% a ratei pacienților cu rezultat negativ la testul RT-PCR după tratament și o creștere semnificativă a numărului de trombocite ($p < 0,05$). Deși diferențele în ceea ce privește durata medie de spitalizare și durata medie de internare la UTI nu au atins pragul semnificației statistice, magnitudinea efectelor observate sunt destul de relevante [117].

Deși autorii studiului menționat au constatat că, în general, efectele ozonoterapiei adjuvante la pacienții cu COVID-19 nu au atins pragul de semnificație statistică, valorile estimate ale acestora au fost relevante. Având în vedere profilul de siguranță al ozonoterapiei, administrarea acesteia la pacienții cu COVID-19 ar putea fi benefică. Sunt necesare însă studii suplimentare, realizate pe eșantioane mari de pacienți și perioade de monitorizare mai extinse, pentru a elucida impactul real al ozonoterapiei asupra parametrilor clinici și de laborator [117].

O analiză sistematică a literaturii de specialitate justifică evaluarea eficacității insuflației rectale cu ozon la pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Datele existente sugerează că administrarea rectală a ozonului prezintă acțiuni biologice și terapeutice cu potențial benefic în tratamentul COVID-19, în toate stadiile sale de evoluție (ușoară, moderată și severă), precum și în prevenirea și recuperarea post-COVID-19. Acest tratament ar putea contribui la scăderea încărcăturii virale, modularea statusului redox și a răspunsului imun, atenuarea inflamației și creșterea oxigenării tisulare [179].

O altă revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză, care a evaluat 8 studii cu 371 de pacienți cu COVID-19, a constatat că terapia cu ozon (AOM, insuflație rectală cu ozon și inhalarea aerosolilor dintr-un amestec de gaz de ozon) a redus semnificativ mortalitatea (RR 0,38, 95% ÎI 0,17-0,85; $p = 0,02$), pozitivitatea reacției de polimerizare în lanț a transcriptazei inverse (RR 0,07, 95% ÎI 0,01-0,34; $p = 0,001$) și durata spitalizării (diferența mediilor ponderate 1,63 zile, 95% ÎI 3,05-0,22; $p = 0,02$) [196].

O revizuire sistematică a literaturii științifice publicate în 2023 a evaluat eficacitatea ozonoterapiei (AOM, autohemoterapie ozonată minoră; insuflație rectală; și soluție salină ozonizată administrată intravenos) ca tratament adjuvant în infecția cu SARS-CoV-2. Analizând 13 studii clinice randomizate, care au inclus 271 de pacienți cu COVID-19, autorii au subliniat eficacitatea și siguranța ozonoterapiei. Rezultatele au indicat ameliorarea simptomelor clinice, a funcției respiratorii și a saturației oxigenului, concomitent cu reducerea duratei de spitalizare. De

asemenea, s-au înregistrat scăderi ale nivelurilor proteinei C-reactive, feritinei, lactat dehidrogenazei (LDH), interleukinei-6 (IL-6) și D-dimerilor, îmbunătățirea aspectului imagistic al afectării pulmonare și absența reacțiilor adverse. Concentrațiile de ozon cel mai frecvent utilizate au fost de 40 $\mu\text{g/mL}$ pentru AOM și 35 $\mu\text{g/mL}$ pentru insuflația rectală [189].

Insuflațiile rectale cu ozon administrate pacienților cu COVID-19 îmbunătățesc saturația oxigenului, reduc necesitatea suportului de oxigen, facilitează transportul acestuia către țesuturile aflate în hipoxemie, determină scăderea nivelurilor biomarkerilor inflamației (fibrinogen, D-dimeri, uree, feritină, LDG, IL-6 și PCR), ameliorează semnele imagistice ale pneumoniei virale bilaterale. Administrarea rectală a ozonului reprezintă o alternativă sigură, eficientă, accesibilă și ușor de aplicat, având potențial de acțiune împotriva virusului SARS-CoV-2. Această metodă poate fi utilizată ca opțiune terapeutică adjuvantă în managementul pneumoniei bilaterale severe și critice la pacienții cu COVID-19 [39, 72, 74, 256]. Deși s-a observat o tendință către scăderea mortalității și a duratei de spitalizare în grupul tratat cu ozon, aceste diferențe nu au atins semnificație statistică [72].

Studiile preliminare au indicat faptul că administrarea soluției saline ozonate la pacienții cu COVID-19, indiferent de severitatea formei clinice (ușoară, moderată sau severă), a fost asociată cu ameliorarea tabloului clinic (reducere a dispneei, fatigabilității și pirexiei), îmbunătățirea parametrilor de laborator, inclusiv a markerilor inflamatori (D-dimeri, feritină, LDH și PCR) și a markerilor coagulării (fibrinogen), creșterea oxigenării tisulare, precum și reducerea/dispariția infiltratelor pulmonare la examenul radiologic toracic. Aceste rezultate sugerează că soluția salină ozonată, administrată ca terapie adjuvantă, nu prezintă efecte adverse, iar datele preliminare privind eficacitatea sa indică o evoluție clinică favorabilă, cu stabilizarea parametrilor biochimici și reducerea necesarului de oxigenoterapie. Utilizarea ozonoterapiei ca tratament complementar în infecția cu SARS-CoV-2 este susținută de dovezi moleculare, preclinice și clinice privind efectele sale crioprotectoare și antiinflamatorii [39, 197].

Studiile de caz și de cohortă au confirmat eficiența soluției saline ozonate administrate intravenos pacienților cu COVID-19, manifestată prin ameliorarea oxigenării sangvine și tisulare, precum și prin creșterea toleranței la hipoxie [141, 222].

O analiză sistematică a literaturii, două studii clinice randomizate și un studiu de cohortă prospectiv au demonstrat că ozonoterapia (AOM - autohemoterapia ozonată minoră sau insuflații rectale cu ozon), comparativ cu tratamentul standard, a determinat o ameliorare a statusului clinic ($p < 0,05$), o reducere semnificativă a timpului necesar până la ameliorarea clinică ($p < 0,05$), o scădere a necesității internării în UTI ($p < 0,05$), o îmbunătățire a parametrilor de laborator și o

reducere rapidă a încărcăturii virale, facilitând astfel recuperarea precoce [101, 124, 194, 209]. Nu s-au constatat diferențe semnificative în ceea ce privește rata mortalității, durata spitalizării, necesitatea ventilației mecanice invazive și necesitatea admiterii în UTI [209]. Datele disponibile sugerează că terapia cu ozon este sigură și eficientă din punct de vedere clinic la pacienții cu COVID-19 în forme ușoare sau moderate. Se recomandă ca autoritățile și factorii de decizie să ia în considerare includerea ozonoterapiei în sistemul de sănătate existent, ceea ce ar putea contribui la reducerea potențială a necesității intervențiilor terapeutice avansate și la scăderea morbidității și mortalității [194].

Având în vedere rezultatele contradictorii ale studiilor anterioare privind utilizarea ozonului ca terapie adjuvantă în COVID-19, a fost efectuată o revizuire sistematică și meta-analiză pentru a evalua beneficiile și reacțiile adverse asociate acestei terapii. Au fost incluse 13 studii, cuprinzând un total de 241 de pacienți cu COVID-19 tratați cu ozonoterapie adjuvantă (AOM, insuflație rectală cu ozon, soluție salină ozonată intravenos) și 157 de pacienți care au primit tratament standard (corticosteroizi, antivirale, antibiotice și suplimente de vitamine). Revizuirea sistematică și meta-analiza studiilor disponibile au indicat că studiile de tip caz-control, dar nu și cele controlate randomizat, au demonstrat o scădere a mortalității asociate terapiei cu ozon (OR=0,24; ÎI 95% 0,07-0,76; $p=0,02$). Cu toate acestea, ozonoterapia nu a influențat durata spitalizării și durata șederii în UTI. Studiile caz-control au sugerat o ameliorare semnificativă a nivelurilor D-dimerilor ($p<0,01$), LDH ($p<0,05$), PCR ($p<0,01$) și IL-6 ($p<0,01$) în grupul tratat cu ozon, comparativ cu grupul de control. Autorii au ajuns la concluzia că beneficiile ozonoterapiei în managementul COVID-19 se limitează la îmbunătățirea parametrilor de laborator la pacienții cu forme severe, inclusiv reducerea nivelurilor IL-6, LDH, PCR și D-dimerilor. În schimb, mortalitatea, durata spitalizării și durata internării în UTI nu au fost influențate semnificativ de această terapie, posibil și din cauza unei durate mai scurte a clearance-ului viral. De asemenea, nu au fost raportate reacții adverse severe în urma ozonoterapiei, sugerând un profil de siguranță favorabil [192].

O analiză a 10 studii recente (9 studii clinice de serie de cazuri și 1 studiu clinic randomizat controlat), publicate până în septembrie 2021, privind utilizarea ozonoterapiei în tratamentul COVID-19, a evidențiat o scădere a nivelurilor de IL-6, IL-1 β , D-dimeri, LDH, PCR, feritină și a markerilor inflamatori, concomitent cu ameliorarea tabloului clinic, a aspectului imagistic pulmonar și a timpului de recuperare. S-au observat, de asemenea, creșteri ale valorilor SaO₂, SpO₂, PaO₂ și ale numărului de limfocite, precum și îmbunătățiri ale raporturilor PaO₂/FiO₂ și SpO₂/FiO₂, concomitent cu negativizarea RT-PCR [230].

Astfel, ozonoterapia contribuie la ameliorarea stării pacienților cu COVID-19, indiferent de metoda de administrare (AOM, soluție salină ozonizată sau insuflație rectală cu ozon), reducând inflamația, durata ventilației mecanice și timpul până la negativizarea RT-PCR.

Două studii prospective, controlate, efectuate pe un lot de 55 de pacienți spitalizați cu COVID-19, au evidențiat că administrarea ozonoterapiei, în asociere cu tratamentul medical convențional, ar putea contribui la reducerea mortalității [57].

Un studiu de serie de cazuri a investigat efectul terapeutic al ozonoterapiei (200 ml sânge tratat cu un amestec O_2-O_3 la o concentrație de 45 $\mu g/mL$, în total 4 proceduri) la 50 de pacienți cu COVID-19, cu vârsta peste 60 de ani (vârsta medie $75 \pm 1,4$ DS), supuși ventilației mecanice neinvazive în UTI. În pofida numărului redus de cazuri, s-a observat o ameliorare rapidă și semnificativă a tabloului clinic prin îmbunătățirea parametrilor inflamatori și ai oxigenării. S-a observat o scădere semnificativă a markerilor inflamatori (PCR, IL-6) cu 80% ($p < 0,05$) și a markerilor tromboembolici (D-dimeri) cu 50% ($p > 0,05$), precum și o îmbunătățire a principalilor indici respiratori ($SatO_2\%$, PaO_2/FiO_2). Durata spitalizării în UTI a fost redusă semnificativ [81].

Potrivit numeroaselor studii clinice [94, 226], ozonoterapia prezintă un potențial terapeutic semnificativ în tratamentul COVID-19. Ozonoterapia sistemică prezintă proprietăți antivirale (inhibarea replicării virale și inactivarea directă a virusurilor) [37], imunomodulatoare (stimularea imunității celulare și umorale prin modularea echilibrului citokinelor pro- și antiinflamatorii), antioxidante (modularea sistemului antioxidant), antiinflamatorii și citoprotectoare (ameliorarea fluxului sanguin, facilitarea transportului de oxigen în țesuturile ischemice și reducerea coagulării sanguine) în contextul leziunilor tisulare caracteristice numeroaselor afecțiuni inflamatorii, inclusiv infecția cu SARS-CoV-2 [15, 37, 102, 149, 161, 264]. Studiile preliminare obținute la pacienții cu COVID-19 sugerează un potențial benefic al ozonoterapiei în accelerarea recuperării. Aceasta pare să limiteze agravarea bolii, să favorizeze ameliorarea clinică și imagistică, să reducă durata excreției virale și să accelereze negativizarea RT-PCR. De asemenea, ozonoterapia poate scurta durata spitalizării, reduce indicii inflamatori, timpul necesar pentru respirația asistată și nivelul PCR, în timp ce crește saturația de oxigen, având totodată potențialul de a diminua mortalitatea [57, 145, 242, 256].

Cu toate acestea, unele studii nu au evidențiat un efect semnificativ al ozonoterapiei asupra controlului precoce al progresiei COVID-19, nici asupra modificării relevante a markerilor inflamatori, profilului hematologic, subpopulațiilor limfocitare sau necesității suportului ventilator. Deși rezultatele preliminare nu indică beneficii statistic semnificative ale ozonoterapiei la pacienții cu COVID-19, nu s-a raportat nicio reacție adversă. Aceste rezultate ar putea fi atribuite

dimensiunii reduse a eșantionului, perioadei scurte de urmărire și imposibilității de a discerne specific efectele diferitelor medicamente administrate [6].

Ozonoterapia crește eficacitatea tratamentului convențional și exercită efecte sinergice **anticoagulante**, având un impact benefic asupra tromboembolismului, afecțiunilor vasculare și trombotice asociate cu COVID-19. Aceste efecte se reflectă în reducerea nivelurilor D-dimerilor, LDG și PCR, contribuind astfel la ameliorarea stării clinice și la recuperarea pacienților [161].

Imunosupresoarele și ozonul acționează sinergic cu efect antiinflamator mai mare decât suma potențelor individuale ale acestor remedii. În acest context, includerea terapiei cu ozon poate aduce un beneficiu semnificativ prin creșterea eficacității **antiinflamatoare**, permițând prevenirea sindromului de hiperinflamație cu doze reduse de imunosupresoare și cu un risc mai scăzut de efecte adverse [149, 161].

Ozonoterapia amplifică răspunsul **imunomodulator** prin stimularea sintezei de citokine, care, ulterior, induce eliberarea de enzime antioxidante și diminuează concentrația markerilor inflamatori. Acest mecanism de acțiune se fundamentează pe proprietățile oxigenante, imunomodulatoare, antiinflamatorii și de reglare a stresului oxidativ ale ozonului [149, 161].

Ozonoterapia este lipsită de **efecte adverse și toxice**. Reacțiile adverse raportate la pacienții cu COVID-19 sunt rare și de intensitate redusă, fiind, în general, atribuite erorilor de procedură în etapele de preparare, administrare sau alegerea modalității de aplicare a ozonului [161].

Astfel, conform studiilor, ozonoterapia are un rol protector împotriva leziunilor de inflamație cronică și de ischemie-reperfuzie prin creșterea activității antioxidante în echilibrul de oxidare-reducere. Ozonoterapia este o sursă potențială pentru a modula răspunsul imun al pacientului cu SARS-CoV-2, contribuie la controlul stresului oxidativ celular în pneumonia COVID-19 și întreruperea „furtunii de citokine” în formele severe ale maladiei. Ozonoterapia este un tratament complementar benefic, care trebuie să fie administrat pentru a preveni progresarea afecțiunii la pacienții cu COVID-19 în stadiul incipient [149].

În concluzie, rezultatele multor studii au relevat că utilizarea complementară a ozonoterapiei, comparativ cu tratamentul convențional în monoterapie, a înregistrat o ameliorare mai rapidă a tabloului clinic (reducerea febrei, scăderea necesității de suport de oxigen și restabilirea saturației cu oxigen), a markerilor proinflamatorii, de coagulare și imagistici, reduce semnificativ timpul de spitalizare și ameliorează parametrii de oxigenare a sângelui. Cu toate că sunt raportate efecte secundare neglijabile, terapia cu ozon nu are reacții adverse și toxice la pacienții cu COVID-19, devenind un tratament eficient și benefic pentru acest grup de pacienți. Ozonoterapia la pacienții cu COVID-19 oferă efecte sinergice anticoagulante, imunosupresoare și

antivirale [11, 37, 94, 161, 226].

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Design-ul general al cercetării

Acest studiu a fost realizat în cadrul Catedrei de Anesteziologie și Reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”.

În scopul evaluării eficienței ozonoterapiei (autohemoterapie ozonată majoră) la pacienții cu infecție SARS-CoV-2, s-a efectuat un studiu clinic prospectiv randomizat, bazat pe analiza caracteristicilor clinice ale pacienților diagnosticați cu COVID-19, în funcție de schema terapeutică administrată (tratament convențional exclusiv versus tratament convențional asociat cu ozonoterapie). Datele pacienților au fost codificate și înregistrate în fișe special elaborate pentru prelucrare statistică ulterioară.

Studiul dat a fost realizat pe un lot de pacienți cu vârsta de 18 ani și peste, diagnosticați cu COVID-19 și internați în UTI COVID-19 a IMSP IMU în perioada iulie 2020 - februarie 2021, sub coordonarea colaboratorilor Catedrei de Anesteziologie și Reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg” a IP USMF „Nicolae Testemițanu”. Pacienții au fost selectați de către autoare la momentul internării acestora în IMSP IMU. Toți pacienții internați în intervalul de referință, corespundeau criteriilor de includere, au fost incluși în studiu.

În vederea optimizării mărimii eșantionului și asigurării unei puteri statistice adecvate, a fost utilizat programul de analiză statistică *Chi squared power calculation*, unde s-a verificat ipoteza nulă de independență între administrarea ozonoterapiei și supraviețuire, conform următorilor parametri:

Effect size $w = 0,3$

Sig. level = 0,05

Power = 0,8

Df = 1

Total sample size = 87 [56].

Pentru un interval de încredere de 95%, mărimea minimă necesară a eșantionului a constituit cel puțin 87 de pacienți. Prin urmare, cu o marjă de eroare de 5%, eșantionul studiului, format din 100 de pacienți, a depășit această valoare minimă necesară pentru reprezentativitate. Pacienții au fost distribuiți aleatoriu, în raport 1:1, în două grupuri: 50 de pacienți cu COVID-19 tratați conform Protocolului Clinic Național și cu ozonoterapie (autohemoterapie ozonată majoră) în UTI COVID-19 a IMSP IMU (lotul de bază) și 50 de pacienți cu COVID-19 tratați conform protocolului național în UTI COVID-19 a IMSP IMU (lotul martor). Metoda de calcul a mărimii eșantionului

este ilustrată în Figura 1.

N TO DETECT w BY χ^2 AT $\alpha = .05, u = 1, 2, 3$									
Power	$\frac{u-1}{w}$								
	.10	.20	.30	.40	.50	.60	.70	.80	.90
.25	165	41	18	10	7	5	3	3	2
.50	384	96	43	24	15	11	8	6	5
.60	490	122	54	31	20	14	10	8	6
2/3	571	142	63	36	23	16	12	9	7
.70	617	154	69	39	25	17	13	10	8
.75	694	175	77	43	28	19	14	11	9
.80	785	196	87	49	31	22	16	12	10
.85	898	224	100	56	36	25	18	14	11
.90	1051	263	117	66	42	29	21	16	13
.95	1300	325	144	81	52	36	27	20	16
.99	1837	459	204	115	73	51	37	29	23

Figura 1. Estimarea mărimii eşantionului cu ajutorul tabelului standard: 87 pacienți (la intersecția coloanei 4 și rândului 7, marcat cu galben)

Etapa 1. Pacienții incluși în studiu au fost evaluați clinic și paraclinic (metode de laborator și instrumentale de explorare).

Etapa 2. Analiza statistică a datelor obținute.

Etapa 3. Evaluarea indicatorilor de bază care caracterizează loturile de studiu. Estimarea comparativă a particularităților clinice, parametrilor biochimici și imagistici în funcție de metoda de tratament. Optimizarea algoritmului de tratament pentru pacienții cu COVID-19.

Etapa 4. Diseminarea rezultatelor.

Fiecare pacient a fost inclus în studiu după obținerea consimțământului informat scris pentru efectuarea investigațiilor, administrarea tratamentului, colectarea datelor clinice relevante și evaluarea rezultatelor.

Pentru a garanta rigurozitatea științifică a studiului, au fost aplicate criterii stricte de includere și excludere, studiul fiind astfel mai bine delimitat și centrat pe un grup concret reprezentativ.

Studiul s-a desfășurat etapizat, conform criteriilor de includere și excludere prezentate în Figura 2.

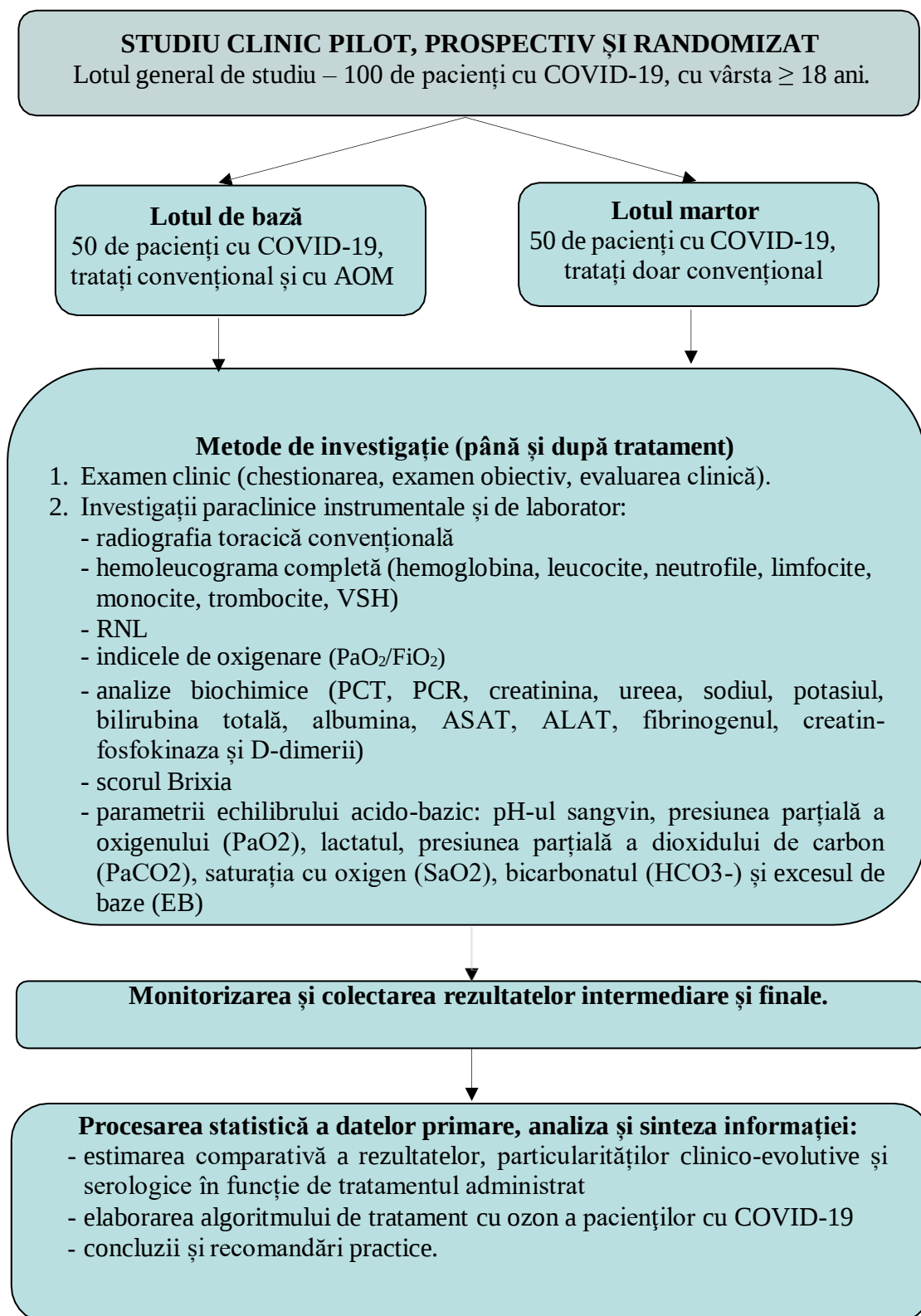


Figura 2. Designul studiului

Criteriile de includere în studiu:

1. Pacienți cu COVID-19, diagnosticați conform criteriilor OMS și confirmati prin reacția de polimerizare în lanț cu transcriptază inversă în timp real (RT-PCR) pentru ARN-ul viral SARS-CoV-2, efectuată pe probă de exudat nazofaringian (tehnică de biologie moleculară).
2. Pacienți cu COVID-19 cu vârsta ≥ 18 ani.
3. Pacienți cu COVID-19 cu indicele de oxigenare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ușor diminuat ($>200\text{--}\leq 300$ mmHg) și SpO_2 88-96% [197]. Deoarece majoritatea pacienților cu ARDS moderat și sever ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) necesită ventilație mecanică cu intubație [91], pentru atingerea obiectivelor studiului am selectat pacienții cu IO ușor ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \rightarrow 200\text{--}\leq 300$ mmHg).
4. Pacienții cu COVID-19 cu pneumonie confirmată radiologic și scorul Brixia între 6 și 10.
5. Pacienți fără contraindicații pentru ozonoterapia sistemică.
6. Pacienții care au semnat consimțământul informat pentru participarea la studiu.

Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de:

1. Pacienți cu vârsta sub 18 ani.
2. Pacienți cu sindrom de disfuncție organică multiplă.
3. Gravide, lăuze și femei care alăptează.
4. Pacienți cu patologii chirurgicale acute.
5. Pacienți care primesc tratament imunosupresor.
6. Pacienți cu antecedente de transplant de organe.
7. Pacienți aflați sub asistență ventilatorie mecanică la momentul includerii în studiu.
8. Pacienții cu contraindicații pentru ozonoterapia sistemică (deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază, hipertiroidism necontrolat, infarct miocardic acut recent, accident vascular cerebral, intoxicație acută cu alcool, hemocromatoză, coagulopatii, afecțiuni neurodegenerative, tratament cu cupru sau fier, intoleranță individuală la componentele terapiei cu ozon, alergie la citrat).
9. Refuzul pacientului de participare în studiu.

Figura 3 reprezintă diagrama CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) care ilustrează fluxul pacienților incluși în studiu. Pacienții au fost înrolați conform criteriilor de includere și excludere descrise anterior. Au fost excluși și pacienții care, ulterior randomizării, au refuzat să participe la studiu.

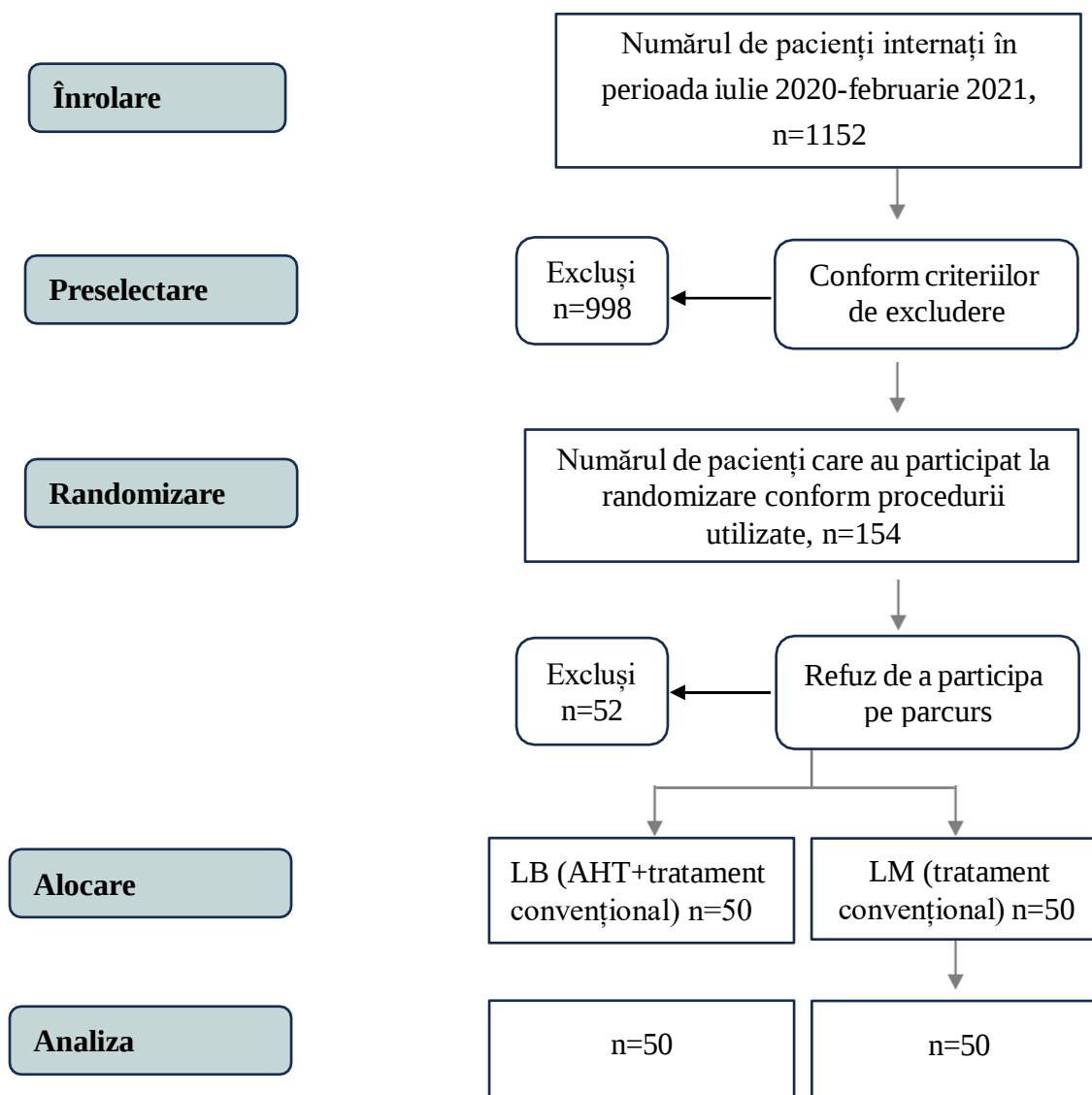


Figura 3. **Diagrama CONSORT a studiului.**

Cazurile au fost randomizate conform procedurii de randomizare în blocuri. În conformitate cu mărimea estimată a eșantionului, în final au fost selectați pentru analiză 100 pacienți consecutivi (care nu au fost excluși), distribuiți în două grupuri: (a) lotul de bază și (b) lotul martor.

A fost luat în considerație faptul că eficiența terapiei cu ozon în bolile pulmonare a fost demonstrată în stadiul incipient al maladiei virale, înainte ca ventilația invazivă să fie necesară

[37, 39, 115]. Evoluția rapidă a infecției cu SARS-CoV-2 și necesitatea frecventă a ventilației mecanice invazive pot conduce la suprasolicitarea sistemelor de sănătate, din cauza deficitului de ventilatoare și a capacității limitate a UTI.

Prezentul studiu are la bază ipoteza conform căreia ozonoterapia sistemică, administrată în stadiu incipient, ar putea influența pozitiv evoluția bolii COVID-19, ameliorând prognosticul pacienților. Se presupune că această intervenție ar putea atenua, cel puțin parțial, debutul sindromului „furtunii de citokine”, având un impact semnificativ asupra prognosticului pacienților [144].

Conform criteriilor de includere și excludere, studiul a cuprins 100 de pacienți cu COVID-19, dintre care 45 (45%) bărbați și 55 (55%) femei, cu vârsta cuprinsă între 28 și 84 de ani (vârsta medie: $60,22 \pm 10,9$ ani). Lotul experimental (tratament convențional și ozonoterapie) a inclus 50 de pacienți, dintre care 22 (44%) bărbați și 28 (56%) femei, cu vârsta cuprinsă între 28 și 73 de ani (vârsta medie: $58,08 \pm 9,9$ ani). Lotul martor (tratament convențional) a inclus, de asemenea, 50 de pacienți, dintre care 23 (46%) bărbați și 27 (54%) femei, cu vârsta cuprinsă între 34 și 84 de ani (vârsta medie: $62,36 \pm 11,6$ ani).

După confirmarea eligibilității, pacienții cu COVID-19 au fost pe deplin informați despre scopul și obiectivele studiului, beneficiile și riscurile investigațiilor și tratamentului administrat, rezultatele anticipate și aplicabilitatea.

Toți pacienții cu COVID-19 au beneficiat de asistență medicală standard și de monitorizare conform protocoalelor clinice naționale și instituționale de management spitalicesc și extraspitalicesc al acestei categorii de pacienți.

Protocolul de studiu a fost aprobat de Comitetul de Etică al Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (proces-verbal nr. 1 din 20.07.2020).

2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic

Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați prin următoarele metode de cercetare: clinice, anamnestice și paraclinice.

Metode clinice. În scopul determinării particularităților indicatorilor clinici, biochimici și imagistici, ratei de ventilație mecanică invazivă, ratei de ventilație non-invazivă, ratei de mortalitate, duratei de spitalizare în funcție de metoda de tratament și eficienței tratamentului cu ozon a pacienților cu COVID-19, au fost utilizate metode clinice generale de cercetare. Toți pacienții incluși în studiu au fost evaluați prin intermediul unui chestionar clinic structurat, elaborat special pentru această teză, care includea 58 de itemi cu referire la date socio-demografice,

parametri antropometrici, factori de risc, metode de suport respirator și de ventilație asistată (VMI/VNI), precum și rezultatele investigațiilor paraclinice de laborator și instrumentale la internare și după tratament (anexa 1).

Colectarea datelor primare s-a realizat prin extragerea informațiilor din dosarele medicale, înregistrarea rezultatelor vizitei inițiale și a vizitelor ulterioare, precum și consemnarea rezultatelor investigațiilor clinice, instrumentale și de laborator, atât pe parcursul tratamentului, cât și după finalizarea acestuia. Datele obținute au fost analizate comparativ în dinamică între ambele loturi de studiu.

Metode de tratament. Tratamentul standard aplicat pacienților infectați cu virusul SARS-CoV-2 din UTI s-a efectuat conform prevederilor Protocolului Clinic Național Provizoriu ediția III și ediția IV [111, 112] și Ghidului practic a managementului complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de (COVID-19) [140], care a inclus următoarele strategii de suport (tabelul 1):

Tabelul 1. Tratamentul standard aplicat pacienților infectați cu virusul SARS-CoV-2 din UTI

1. Oxigenoterapie	• Mască facială • High Flow Nasal Cannula (HFNC) • Ventilație non-invazivă (NIV) • Ventilație mecanică (VM).
2. Glucocorticoizi	Methylprednisolonum de la 0.75 până la 2 mg/kg/zi (în funcție de nivelul de PCR la internare, doza repartizată în 2 prize la discreția medicului de gardă).
3. Anticoagulante	Sol. Enoxaparinum 4.000 UI (40 mg) x 2 ori/zi, subcutanat.
4. Antibioticoterapie • Premise de inițiere: ✓ suspiciuni de asociere a suprainfecțiilor bacteriene în săptămâna 2 de boală; ✓ administrarea de glucocorticoizi până la internarea în UTI; ✓ procalcitonina crescută >0,5 ng/ml; ✓ obținerea culturilor bacteriene sensibile	Opțiunile antibioticoterapiei au constituit: macrolidele, cefalosporinele de generația II-III, carbapenemele. Dozele și durata tratamentului au fost decise individual la discreția medicului de gardă.

5. Terapia complementară	• Antagoniști ai receptorilor H2 - Famotidina 20 mg x 2ori/zi • Vitaminoterapie - Acid ascorbic 500 mg x 3 ori/zi - Vitamina D3 8-10 pic/zi • Pentoxifillin 400 mg x 1d/zi.
6. Terapia infuzională	Restricție hidrică moderată, dar cu menținerea presiunii arteriale medii >60 mmHg, a debitului urinar >0,5 ml/kg/h, fără creșterea produșilor de retenție azotată, menținerea hematocritului - 30%.

Tratamentul cu ozon a inclus:

1. Tratament convențional sau standard.
2. Autohemoterapie ozonată majoră – perfuzia intravenoasă de sânge integral autolog ozonat în condiții stricte de asepsie și antisepsie (80-120 ml de sânge venos cu 10 ml de soluție de citrat de sodiu 3,13% ca anticoagulant), îmbogățit cu amestec gazos oxigen-ozon în raport de 1:1 cu o concentrație de ozon de 40 µgN/mL și amestecat eficient timp de 5 minute. După ozonizare, sângele a fost imediat reinfuzat în aceeași venă timp de aproximativ 10-15 minute. Au fost administrate 7 proceduri consecutive, câte 1 procedură în 24 de ore, 7 zile consecutiv [57, 144]. Ozonul a fost produs de dispozitivul medical Medozon Herrman.

Conform rezultatelor mai multor studii clinice, 200 ml de sânge autolog, îmbogățit cu 200 ml amestec de gaz oxigen-ozon cu o concentrație de ozon de 40 µgN/mL, s-a dovedit a fi cea mai eficientă abordare terapeutică la pacienții cu COVID-19 și este frecvent utilizată [102, 176, 220]. Concentrația maximă recomandată de ozon, relevantă din punct de vedere biologic, este de 40 µg/mL de sânge, iar tratamentul zilnic cu AOM timp de 7 zile consecutiv este o perioadă utilă pentru verificarea efectelor [144, 189].

Tratamentul putea fi întrerupt oricând pe parcursul perioadei de 7 zile, în cazul remiterii simptomelor, deces, refuz sau din motive de siguranță.

Toate metodele de ozonoterapie, aplicate pacienților cu COVID-19, sunt conforme cu recomandările Federației Mondiale de Oxigen Ozono Terapie (WFOT's Review on Evidence Based Ozone Therapy) și ghidul internațional (The International Scientific Committee of Ozone Therapy "Madrid declaration on ozone therapy") și sunt incluse în soft-ul generatorului de ozon [139, 177].

Evaluarea clinică. Febra a fost definită atunci când temperatura axilară a fost $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ [108].

Obiectivul final principal a fost durata de la internare până la ameliorarea clinică în perioada de spitalizare, propus în 2020 de Wang Y. și coautorii. Ameliorarea clinică a fost stabilită ca o reducere cu 2 puncte pe o scală ordinală de severitate de 6 puncte (la transferul din UTI în secția COVID-19, la externare sau la deces, comparativ cu starea pacientului la internarea în UTI) :

6 puncte = deces

5 puncte = internarea în spital pentru ventilație mecanică cu intubație

4 puncte = internarea în spital pentru ventilație non-invazivă sau O₂ cu flux înalt.

3 puncte = internarea în spital pentru terapie cu O₂ (nu necesită terapie cu O₂ cu flux ridicat sau ventilație non-invazivă)

2 puncte = internarea în spital fără necesitatea terapiei cu O₂

1 punct = transfer în secția COVID-19, îndeplinirea criteriilor de externare sau externare din spital.

Criteriile de externare au fost o dovadă a recuperării clinice prin : normalizarea pirexieii, frecvența respiratorie <24 pe minut, saturația cu oxigen >94% la FiO₂ de 0,21% și absența tusei timp de cel puțin 72 de ore [102, 240].

Unul din obiective a fost timpul până la ameliorarea clinică în 28 de zile, definită ca timpul (în zile) de la randomizare în studiu până la ziua de reducere cu 2 puncte pe scala ordinală de 6 puncte (de la 1 = externat la 6 = moarte) sau externarea în viață din spital, oricare a survenit primul [240].

Decizia privind ventilația mecanică cu intubație și ventilația non-invazivă a fost făcută în conformitate cu standardele clinice și la decizia medicului curant [102].

Deficiența de oxigenare la adulți. Pentru evaluarea funcției respiratorii la pacienți, în special la cei conectați la ventilatoare, este utilizat IO. În normă IO (indicele Horowitz sau indicele Carrico), este mai mare de 300 mmHg. Severitatea sindromului de detresă respiratorie acută a fost evaluat în funcție de raportul PaO₂/FiO₂ (presiunea parțială a oxigenului arterial în mmHg / fracțiunea inspirată de oxigen).

- non-ARDS – >300 mmHg

- ARDS forma ușoară – >200-≤300 mmHg

- ARDS forma moderată – >100-≤200 mmHg

- ARDS forma severă – ≤100 mmHg [7].

Metode biochimice. Sângele a fost colectat din vena cubitală a pacienților, în primele 6-8 ore de la internare și la a 7-a zi de spitalizare. Probele de sânge au fost centrifugate imediat la

4°C pentru a obține minimum 5 ml de ser, care a fost ulterior transportat la laborator pentru efectuarea analizelor hematologice (hemoleucogramă completă, număr de limfocite, număr de neutrofile, ARN, număr de trombocite) și biochimice (PCT, PCR, creatinină, uree, sodiu, potasiu, bilirubină totală, AST, creatin kinază (CK), fibrinogen și D-dimeri).

Având în vedere deficitul de reactivi și consumabile necesare efectuării analizelor de laborator complexe în contextul pandemiei și a crizei de sănătate publică globală, studiul a inclus doar 50 de pacienți, pentru care s-a colectat un set limitat de parametri de laborator [220].

Analizele clinico-biochimice generale au fost determinate cu ajutorul analizatorului biochimic automat HumaStar 300SR mindray BS-240Pro în Laboratorul Biochimie al IMSP IMU [93].

D-dimerii au fost stabiliți utilizând testul de imunofluorescență în unități echivalente cu fibrinogenul ($\mu\text{g/ml}$) [171].

Am utilizat următoarele valori ale testelor biochimice pentru nivelul normal: D-dimerii – $<0,5 \text{ mg/mL}$, PCR – $0,8\text{-}3,0 \text{ mg/L}$, PCT – $<0,5 \text{ ng/mL}$, leucocitele – $4\text{-}10^9/\text{L}$. Limfocitopenia a fost definită ca un număr de limfocite <1500 de celule pe milimetru cub de sânge. Trombocitopenia a fost stabilită ca un număr de trombocite <150.000 de celule pe milimetru cub de sânge [92].

Evaluarea dereglărilor echilibrului acido-bazic s-a realizat prin determinarea parametrilor acido-bazici conform metodei Astrup, care este o metodă de evaluare a gazelor din sângele arterial. Prelevarea sângelui arterial s-a efectuat prin puncția arterei radiale, în condiții de antisepsie, cu seringă heparinizată de 2 ml, iar specimenul a fost analizat imediat după recoltare pentru a preveni alterarea rezultatelor. Parametrii echilibrului acido-bazic au fost determinați cu ajutorul analizatorului Siemens RAPIDPoint 500, evaluându-se astfel: pH-ul sanguin, presiunea parțială a oxigenului (PaO_2), lactatul, presiunea parțială a dioxidului de carbon (PaCO_2), saturația cu oxigen (SaO_2), bicarbonatul (HCO_3^-) și excesul de baze (BE). Valorile de referință considerate normale pentru parametrii echilibrului acido-bazic sunt: pH – $7,35\text{-}7,45$, PaO_2 – $90\text{-}110 \text{ mm Hg}$, PaCO_2 – $35\text{-}45 \text{ mm Hg}$, SaO_2 – $96\text{-}100\%$, HCO_3^- – $22\text{-}26 \text{ mmol/L}$, BE – $-2\text{+}2 \text{ mmol/L}$ și lactatul – $0,5\text{-}1,0 \text{ mmol/L}$. Acidoza a fost definită ca scăderea anormală a pH-ului sub 7,35, iar alcaloza – ca creșterea anormală a pH-ului peste 7,45.

Examenul radiologic. Radiografia toracică standard în incidență postero-anterioară, completată la nevoie cu incidență laterală, a fost utilizată pentru diagnosticarea, stadializarea și monitorizarea evoluției afecțiunilor pulmonare la pacienții cu COVID-19. Exmenul a fost realizat conform protocolului radiologic standard.

S-a utilizat aparatul mobil de radiografie toracică SHIMADZU Mobile Art Evolution,

permițând examinarea pacientului la pat, cu minimă mobilizare și fără deconectare de la dispozitivele de susținere a vieții.

Pentru cuantificarea severității pneumoniei COVID-19 și pentru a ghida managementul pacienților în selectarea suportului optim de ventilație a fost folosit scorul Brixia. Scorul Brixia reprezintă o evaluare semi-cantitativă, eficientă și fiabilă a severității maladiei COVID-19, bazată pe o scală de severitate cu 18 puncte, care ierarhizează afectarea pulmonară în funcție de tipurile și extinderea anomaliilor pulmonare (figura 4) [19, 106, 156].

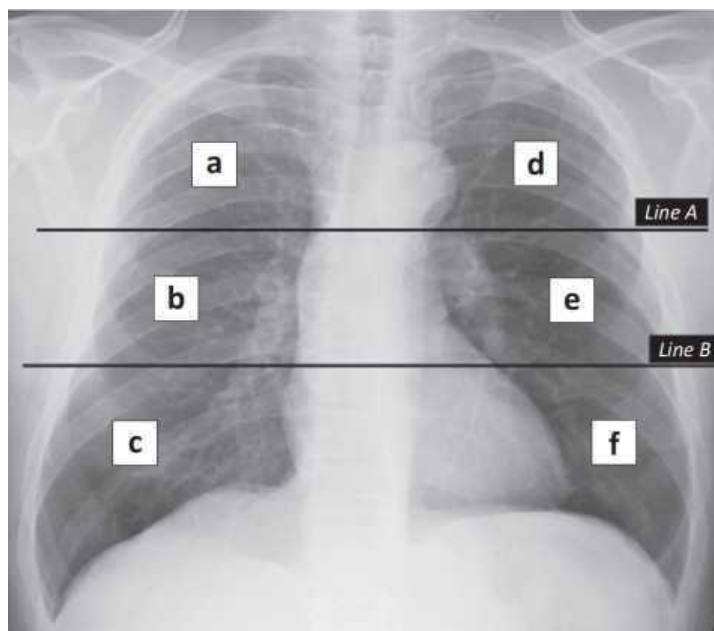


Figura 4. Divizarea câmpurilor pulmonare în 6 zone pentru evaluarea scorului Brixia.

Câmpurile pulmonare pe radiografia toracică frontală sunt divizate în 6 zone:

- zonele A și D: regiunile situate deasupra peretelui inferior al arcului aortic;
- zonele B și E: regiunile situate între peretele inferior al arcului aortic și peretele inferior al venei pulmonare drepte;
- zonele C și F: regiunile situate mai jos de peretele inferior al venei pulmonare drepte.

În cazurile când reperele anatomice sunt slab vizualizate, spre exemplu, la pacienții cu opacități extinse ale câmpurilor pulmonare, fiecare pulmon este divizat în 3 regiuni egale.

În etapa următoare, fiecare dintre cele 6 zone este evaluată cu un scor între 0 și 3 puncte:

- scor 0 – fără leziuni vizibile;
- scor 1 – infiltrate interstițiale;
- scor 2 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor interstițiale);

- scor 3 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor alveolare).

Astfel, scorul total pentru toate cele 6 zone variază între 0 și 18 puncte.

Scorurile obținute pentru fiecare zonă, precum și scorul total sunt indicate la sfârșitul raportului imagistic, după descrierea patologiilor vizualizate. Gradul de afectare a segmentelor pulmonare corelează cu severitatea bolii.

Codificarea locului și a tipului de leziuni pulmonare face compararea examenelor radiologice mai rapidă și semnificativ mai consistentă, fapt care permite o gestionare mai bună a pacienților [79, 202].

Criteriile de evaluare a eficacității ozonoterapiei intravenoase au inclus următorii parametri:

1. Rezultatele primare: a) rata de mortalitate, b) clinice (rata de ameliorare a indicelui de oxigenare), c) hematologice (reducerea numărului de leucocite, neutrofile și RNL, scăderea concentrațiilor PCR, PCT, D-dimerilor și ureei, creșterea hemoglobinei, numărului de limfocite și trombocite) și d) ameliorarea radiologică (rata de ameliorare a scorului Brixia).
2. Rezultatele secundare: a) zile de spitalizare, b) necesitatea ventilației non-invazive, c) necesitatea ventilației mecanice invazive, d) durata ventilației non-invazive, e) durata ventilației mecanice invazive, f) durata internării în UTI, g) intervalul de timp de la finalizarea ozonoterapiei până la externare, h) intervalul de timp de la finalizarea ozonoterapiei până la deces.

2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor

Pentru procesarea statistică a materialului primar, au fost elaborate fișe speciale pentru codificarea datelor socio-demografice, parametrilor antropometrici, factorilor de risc, metodelor de suport respirator și respirației asistate, precum și rezultatelor investigațiilor paraclinice de laborator și instrumentale, atât la internare, cât și după tratament. Informațiile colectate din chestionare au fost transferate în format digital, fiind creată o bază de date destinată analizei statistice și prelucrării digitale ulterioare.

Materialele primare ale studiului au fost procesate pe un computer personal utilizând funcțiile și modulele programelor „Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS), versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Office Excel 2019, prin aplicarea procedurilor statistice descriptive și inferențiale. Analiza statistică a fost realizată pe pacienții cu COVID-19 incluși în subloturile de studiu, pe baza probelor biologice recoltate.

Pentru analiza comparativă a valorilor indicatorilor, au fost utilizate tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.) [210].

Pentru prelucrarea statistică, a fost aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice [210]:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării – indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (puncte procentuale) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele cantitative sau continue (de interval sau de raport);
- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații de 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt mai mari de 5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valorile minime și maxime, media, eroarea valorii medii etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- testarea pentru normalitate a variabilelor cu scală de interval prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov;
- determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând analiza de varianță – ANOVA unifactorială sau One-Way ANOVA (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente) cu aplicarea metodelor de comparație multiplă: testul post-hoc Bonferroni (în cazul în care varianțele grupurilor sunt egale) sau testul post-hoc Games-Howell (în cazul în care varianțele grupurilor nu sunt egale);
- determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând testul non-parametric Kruskal-Wallis (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente și existența varianțelor inegale);
- diferența valorilor medii dintre două eșantioane pereche utilizând testul „t” pentru

eșantioane-pereche (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor) sau testul Wilcoxon (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);

- compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate utilizând procedeul corelației: coeficientul de corelație r al lui Pearson (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor) și testele neparametrice de corelație a rangurilor – coeficientul ρ Spearman sau testul τ al lui Kendall (în cazul distribuției anormale a valorilor variabilelor);
- prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice.
- calcularea indicatorilor “mărimii” efectului terapiei (riscul relativ, reducerea relativă a riscului, reducerea absolută a riscului, numărul necesar de tratat) în baza tabelului de contingență 2x2 (tabelul 2).

Tabelul 2. **Tabelul de contingență 2x2**

Terapia	Modificare		
	Prezentă	Absentă	Total
AOM + Convențională	a	b	a+b
Convențională	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Notă:

a – rezultat adevărat pozitiv;

b – rezultat fals pozitiv;

c – rezultat fals negativ;

d – rezultat adevărat negativ.

Riscul relativ este definit ca raportul între riscul la pacienții tratați și riscul la pacienții netratați (prin pacienți tratați se înțelege grupul de pacienți tratați convențional și cu AOM, iar prin pacienți netratați se înțelege grupul de pacienți tratați doar convențional).

$$\text{Riscul la cei tratați: } R_t = a/(a+b) \quad (1)$$

$$\text{Riscul la cei netratați: } R_n = c/(c+d) \quad (2)$$

$$\text{Riscul relativ: } RR = R_t/R_n \text{ sau } RR = (a \cdot (c+d)) / (c \cdot (a+b)) \quad (3)$$

Reducerea relativă a riscului (RRR) este definită astfel:

$$RRR = 1 - RR \quad (4)$$

Se admite că, pentru ca eficiența unui medicament să fie importantă clinic, RRR trebuie să fie peste 25% ($RRR > 25\%$).

Reducerea absolută a riscului (RAR) este definită ca diferența între riscul absolut la pacienții netratați și riscul absolut la pacienții tratați. Dacă valoarea RAR este 0 (zero), medicația de studiu este ineficientă.

$$RAR = R_n - R_t \quad (5)$$

Numărul de pacienți necesar a fi tratat pentru a salva 1 pacient (NNT) reprezintă numărul de pacienți necesar a fi tratați pentru a se preveni apariția unui singur eveniment (efect negativ):

$$NNT = 1/RAR \quad (6)$$

Dacă valoarea NNT se apropie de infinit, atunci medicația este ineficientă. În plus, dacă $NNT < 0$, atunci el devine numărul de pacienți necesar a fi tratați pentru a determina apariția unui efect negativ).

În concluzie, studiul clinic pilot, prospectiv și randomizat a inclus un lot general din 100 de pacienți cu COVID-19, internați în UTI COVID-19 a IMSP IMU în perioada iulie 2020 - decembrie 2021. Pacienții au fost repartizați aleatoriu 1:1 în 2 subloturi: 50 de pacienți cu COVID-19 tratați conform protocolului instituțional și cu ozonoterapie (autohemoterapie ozonată majoră) (lotul de bază) și 50 de pacienți cu COVID-19 tratați conform protocolului instituțional (lotul martor).

Materialele primare ale studiului au fost introduse într-o bază de date electronică și procesate cu ajutorul funcțiilor și modulelor programului SPSS versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și Microsoft Office Excel 2019 la calculatorul personal prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. A fost utilizată metoda χ^2 după Pearson, χ^2 cu corecția lui Yates sau metoda exactă a lui Fisher pentru compararea variabilelor discrete; testul „t” sau testele statisticii neparametrice pentru determinarea diferenței statistice a valorilor medii dintre grupuri; analiza de varianță unifactorială cu aplicarea testelor de analiză post-hoc pentru testarea diferențelor multiple dintre valorile medii în loturile de studiu; analiza de corelație pentru aprecierea gradului de intensitate și direcției legăturilor statistice. Statistic semnificative au fost considerate diferențele cu valoarea bilaterală $p < 0,05$.

3. EFICIENȚA TERAPIEI CU OZON ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU COVID-19

3.1. Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților cu COVID-19 decedați versus cei supraviețuiți

Date socio-demografice și anamnestice. Eșantionul de studiu a inclus 100 de pacienți cu COVID-19, spitalizați în UTI a IMSP IMU în perioada iulie 2020 - februarie 2021, cu vârsta medie de $60,22 \pm 10,9$ ani (de la 28 de ani până la 84 de ani). Repartizarea după sexe a fost următoarea: bărbați 45 (45,0%) și femei 55 (55,0%) (figura 5).

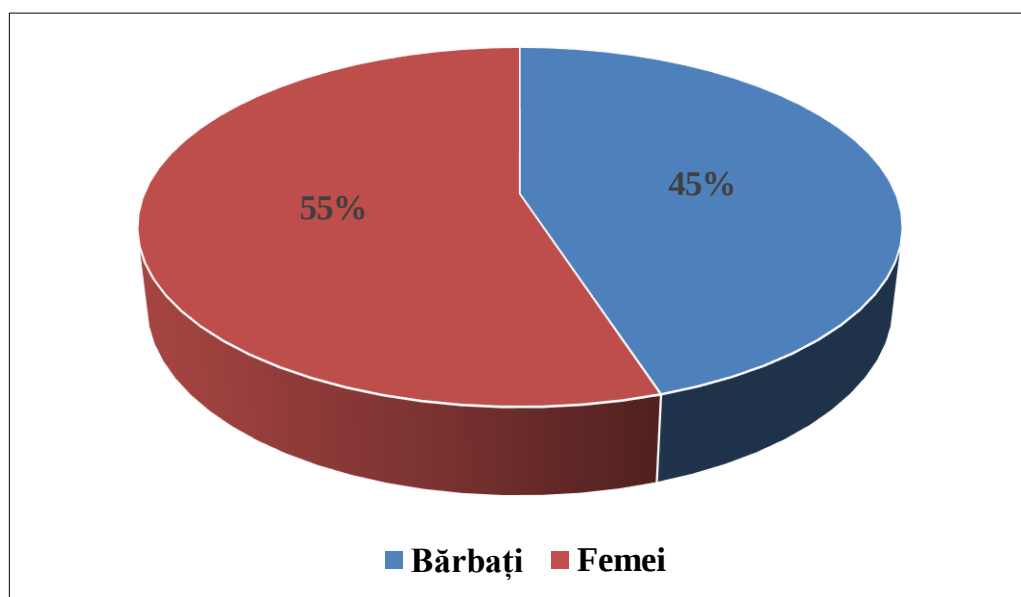


Figura 5. Repartizarea pacienților cu COVID-19 din lotul general de studiu în funcție de sex.

Repartizarea grupelor de sânge la pacienții cu COVID-19 (n=100) a fost următoarea: 31 (31%) – grupa 0(I), 44 (44%) – grupa A(II), 18 (18%) – grupa B(III) și 7 (7%) grupa AB– (IV). Rh+ a fost determinat la 77 (77,0%) de pacienți cu COVID-19 și Rh- la 23 (23,0%) de pacienți cu COVID-19.

Conform datelor anamnezei, hipertensiune arterială esențială a fost înregistrată la 62 (62,0%) de pacienți cu COVID-19, inclusiv hipertensiune arterială esențială de gradul I – 2 (3,2%) pacienți, hipertensiune arterială esențială de gradul II – 48 (77,4%) de pacienți și hipertensiune arterială esențială de gradul III – 12 (19,4%) pacienți. Diabet zaharat în anamneză a fost menționat în 35 (35,0%) de cazuri cu COVID-19, inclusiv diabet zaharat de tip I – 4 (11,4%) pacienți și diabet zaharat de tip II – 31 (88,6%) de pacienți. Fibrilație atrială a fost identificată la 5 (5,0%) pacienți cu COVID-19, inclusiv de tip normosistolic – 3 (60,0%) pacienți și de tip tahisistolic – 2

(40,0%) pacienți.

Bronhopneumopatie obstructivă cronică în anamnezic a fost raportată la 6 (6,0%) pacienți cu COVID-19, astm bronșic – 2 (2,0%) pacienți și hepatită cronică – 2 (2,0%) pacienți. Obezitate ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) prezentau 32 (32,0%) de pacienți cu COVID-19, inclusiv obezitate de gradul I – 4 (12,5%) pacienți, obezitate de gradul II – 15 (46,9%) pacienți și obezitate de gradul III – 13 (40,6%) pacienți.

Spitalizarea și tratamentul. Valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la internarea în UTI a pacienților cu COVID-19 a constituit $7,4 \pm 4,1$ zile (de la 1 zi până la 29 de zile), valoarea medie a duratei totale de spitalizare – $17,43 \pm 9,8$ zile (de la 2 zile până la 48 de zile) și valoarea medie a duratei de spitalizare în UTI – $9,39 \pm 7,4$ zile (de la 2 zile până la 46 de zile).

Oxygenoterapia a fost necesară la 74 (74,0%) dintre pacienții cu COVID-19, fiind administrată pentru o durată medie de $9,03 \pm 7,3$ zile (interval: 1–39 zile). Ventilația non-invazivă a fost aplicată la 73 (73,0%) dintre pacienții cu COVID-19, cu o durată medie de $6,18 \pm 5,6$ zile (interval: 1–33 zile). Ventilația mecanică invazivă a fost necesară la 30 (30,0%) dintre pacienții cu COVID-19, fiind aplicată pentru o durată medie de $7,23 \pm 6,3$ zile (interval: 1–29 zile) (figura 6).

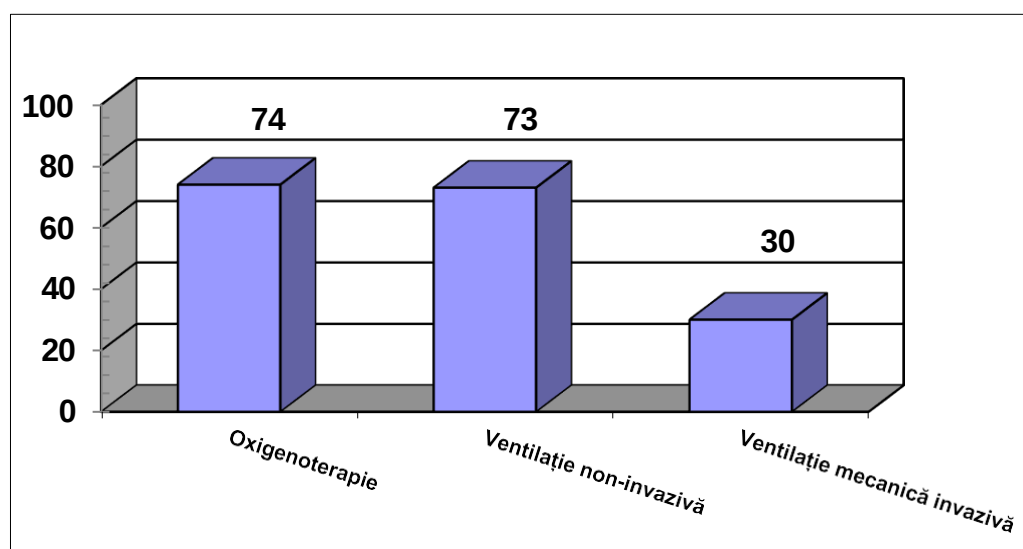


Figura 6. Administrarea suportului respirator pacienților cu COVID-19 din lotul general de studiu (%).

În lotul general de pacienți cu COVID-19 spitalizați în UTI, rata mortalității a fost de 29 de cazuri (29,0%).

Rezultatele clinice și paraclinice. Tratamentul conform protocolului național a contribuit la o ameliorare clinică semnificativă. Valoarea medie a scorului de ameliorare clinică (la a 7-a zi de tratament în UTI sau în secția COVID-19 sau la externarea pacientului, comparativ cu starea pacientului internat în prima zi în UTI) s-a redus semnificativ statistic de la $3,68 \pm 0,5$ puncte în 1-a zi până la $2,68 \pm 1,7$ puncte în ziua a 7-a ($p < 0,001$). Ameliorarea clinică, definită ca o reducere a scorului cu două puncte, a fost observată la 52 de pacienți (52,0%) (Tabel 3).

Tabelul 3. Parametrii clinici, de laborator și imagistici ($X \pm DS$) la pacienții cu COVID-19 din lotul general de studiu în 1-a și a 7-a zi de tratament

Parametrii	1-a zi	7-a zi	p
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	241,36±32,2	264,13±112,1	NS
PCR (mg/L)	78,85±56,8	44,87±55,3	<0,001
PCT (ng/mL)	0,16±0,2	0,15±0,2	NS
Scor Brixia (puncte)	8,34±1,5	8,48±4,2	NS
D-Dimerii (μg/mL)	1,48±1,9	2,78±2,9	<0,001
Fibrinogen (g/L)	4,36±1,0	4,1±2,3	NS
Leucocite (x10 ⁹ /L)	9,67±4,9	10,82±6,4	<0,05
Neutrofile (%)	71,76±12,0	73,08±12,1	NS
Limfocite (%)	11,15±6,8	11,53±7,1	NS
RNL	10,40±10,3	10,31±8,2	NS
Monocite (0-1×10 ⁹ /L)	5,57±3,1	6,08±3,8	NS
VSH (mm/h)	26,18±15,6	30,65±16,4	<0,05
Trombocite (x10 ⁹ /L)	230,71±86,0	280,27±106,4	<0,001
Hemoglobina (g/L)	128,01±15,5	119,90±17,6	<0,001
Albumina (g/L)	35,66±5,0	31,21±5,0	<0,001
Ureea (mmol/L)	7,74±4,6	8,35±5,9	NS
Creatinina (mmol/l)	104,29±58,5	96,22±57,3	NS
ALAT (U/l)	50,19±49,4	68,10±55,8	<0,001
ASAT (U/l)	49,17±37,4	42,67±36,6	NS
Evaluarea clinică (puncte)	3,68±0,5	2,68±1,7	<0,001

Notă: NS – nesemnificativ.

Evaluarea în dinamică a funcției pulmonare a constatat că valorile medii a indicelui de oxigenare – PaO₂/FiO₂ ($241,36 \pm 32,2$ mm Hg în 1-a zi și $264,13 \pm 112,1$ în ziua a 7-a, $p > 0,05$) și a

scorului Brixia ($8,34 \pm 1,5$ puncte în 1-a zi și $8,48 \pm 4,2$ puncte în ziua a 7-a, $p > 0,05$) au prezentat doar o tendință de creștere, fără a atinge o semnificație statistică.

La a 7-a zi de tratament, raportul $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ s-a normalizat (>300 mm Hg) în 35 (35,7%) de cazuri, iar la 33 (33,7%) dintre pacienți a rămas în intervalul >200 - ≤ 300 mmHg, similar valorii din ziua 1. Indicele de oxigenare s-a agravat (≤ 200 mm Hg) la 30 (30,6%) de pacienți, dintre care la 22 (22,4%) a atins valori moderate (>100 - ≤ 200 mmHg), iar la 8 (8,2%) cazuri a arătat valori severe (≤ 100 mmHg).

Analiza markerilor inflamației și infecției a evidențiat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a valorii medii a PCR ($78,85 \pm 56,8$ mg/L în prima zi și $44,87 \pm 55,3$ mg/L în ziua a șaptea, $p < 0,001$), precum și o tendință nesemnificativă de scădere a valorii medii a PCT ($0,16 \pm 0,2$ ng/mL în prima zi și $0,15 \pm 0,2$ ng/mL în ziua a șaptea, $p > 0,05$).

Valoarea medie a hemoglobinei a înregistrat o scădere semnificativă statistic ($128,01 \pm 15,5$ g/L în prima zi și $119,90 \pm 17,6$ g/L în a șaptea zi, $p < 0,001$), în timp ce valoarea medie a leucocitelor a crescut semnificativ statistic ($9,67 \pm 4,9 \times 10^9/\text{L}$ în prima zi și $10,82 \pm 6,4 \times 10^9/\text{L}$ în a șaptea zi, $p < 0,05$). Deși valorile medii ale neutrofilelor ($71,76 \pm 12,0\%$ în prima zi și $73,08 \pm 12,1\%$ în a șaptea zi, $p > 0,05$) și ale limfocitelor ($11,15 \pm 6,8\%$ în prima zi și $11,53 \pm 7,1\%$ în a șaptea zi, $p > 0,05$) au prezentat o tendință de creștere, această variație nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Valoarea medie a RNL ($10,4 \pm 10,3$ în prima zi și $10,31 \pm 8,2$ în a șaptea zi, $p > 0,05$) a avut o tendință nesemnificativă de micșorare.

Valorile medii ale trombocitelor ($230,71 \pm 86,0 \times 10^9/\text{L}$ în prima zi și $280,27 \pm 106,4 \times 10^9/\text{L}$ în ziua a șaptea, $p < 0,001$) și ale D-dimerilor ($1,48 \pm 1,9$ $\mu\text{g/mL}$ în prima zi și $2,78 \pm 2,9$ $\mu\text{g/mL}$ în ziua a șaptea, $p < 0,001$) au înregistrat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic.

Valoarea medie a albuminei a scăzut semnificativ statistic ($35,66 \pm 5,0$ g/L în prima zi și $31,21 \pm 5,0$ g/L în a șaptea zi, $p < 0,001$), în timp ce valorile medii ale VSH ($26,18 \pm 15,6$ mm/h în prima zi și $30,65 \pm 16,4$ mm/h în a șaptea zi, $p < 0,05$) și ALAT ($50,19 \pm 49,4$ U/L în prima zi și $68,10 \pm 55,8$ U/L în a șaptea zi, $p < 0,001$) au înregistrat o creștere semnificativă statistic.

Evaluarea dinamică a funcției renale a arătat că valoarea medie a ureei ($7,74 \pm 4,6$ mmol/L în prima zi și $8,35 \pm 5,9$ mmol/L în a șaptea zi, $p > 0,05$) nu s-a modificat semnificativ din punct de vedere statistic, deși a prezentat o tendință de creștere.

Așadar, în evoluția dinamică (ziua 1 și ziua 7 de tratament în UTI), s-a observat o reducere semnificativă statistic a valorii medii a scorului de ameliorare clinică. Dintre parametrii de laborator, valorile medii ale leucocitelor, trombocitelor, D-dimerilor, VSH și ALAT au înregistrat o creștere semnificativă statistic, în timp ce valorile medii ale hemoglobinei, PCR și albuminei au

scăzut semnificativ din punct de vedere statistic.

Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților decedați. În cadrul lotului general de studiu, s-au înregistrat 29 de decese (29,0%) în rândul pacienților diagnosticați cu COVID-19, dintre care 11 (11,0%) bărbați și 18 (18,0%) femei. Restul de 71 de pacienți (71,0%), incluzând 34 (34,0%) bărbați și 37 (37,0%) femei, au supraviețuit și au fost transferați în secții specializate pentru tratamentul COVID-19 sau externați (figura 7).

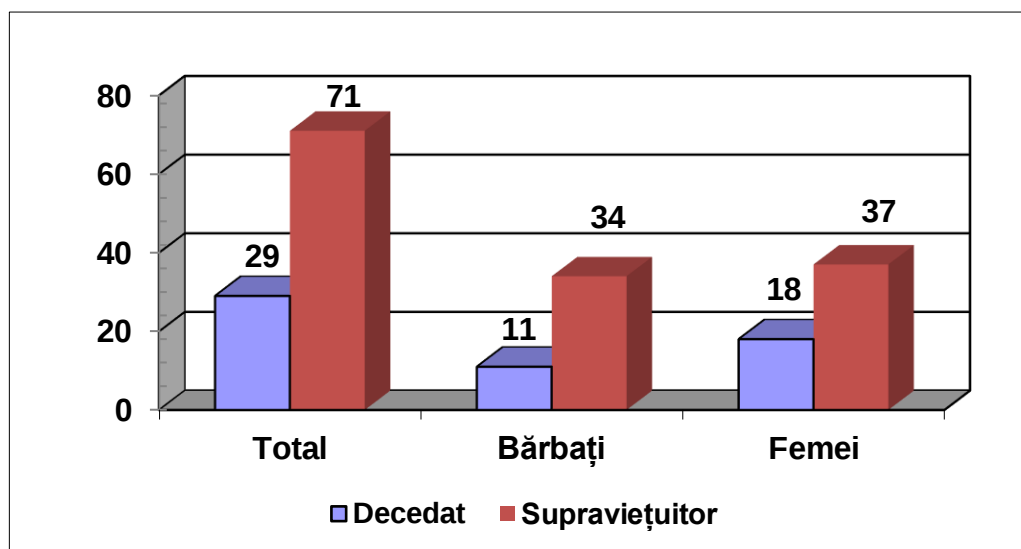


Figura 7. Rata mortalității și supraviețuirii pacienților cu COVID-19 din lotul general de studiu în funcție de sex (%).

Vârsta medie a pacienților cu COVID-19 decedați era mai mare – $63,03 \pm 9,3$ ani (de la 43 de ani până la 83 de ani), comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit – $59,07 \pm 11,4$ ani (de la 28 de ani până la 84 de ani), însă această tendință nu a atins o certitudine statistică.

Pacienții decedați și supraviețuitori cu COVID-19 au prezentat caracteristici similare ($p > 0,05$) în funcție de grupa sanguină și factorul Rh. Dintre pacienții decedați, 6 (20,7%) aveau grupa sanguină 0(I), 14 (48,3%) grupa A(II), 6 (20,7%) grupa B(III) și 3 (10,3%) grupa AB(IV). În rândul pacienților care au supraviețuit, 25 (35,2%) aveau grupa sanguină 0(I), 30 (42,3%) grupa A(II), 12 (16,9%) grupa B(III) și 4 (5,6%) grupa AB(IV). Factorul Rh pozitiv a fost determinat la 21 (72,4%) de pacienți cu COVID-19 decedați și la 56 (78,9%) de pacienți cu COVID-19 care au supraviețuit, iar factorul Rh negativ – la 8 (27,6%) pacienți cu COVID-19 decedați și la 15 (21,1%) pacienți cu COVID-19 care au supraviețuit.

Frecvența hipertensiunii arteriale esențiale în antecedente (21 – 72,4% și 41 – 57,7%, respectiv; $p > 0,05$) și frecvența obezității (13 – 44,8% și 19 – 26,8%, respectiv; $p > 0,05$) au prezentat doar o tendință de creștere la pacienții cu COVID-19 decedați.

Hipertensiunea arterială esențială de gradul I (1 – 4,8% și 1 – 2,4%, respectiv; $p>0,05$), hipertensiunea arterială esențială de gradul II (16 – 76,2% și 32 – 78,0%, respectiv; $p>0,05$) și hipertensiune arterială esențială de gradul III (4 – 19,0% și 8 – 19,5%, respectiv; $p>0,05$), obezitatea de gradul I (1 – 7,7% și 3 – 15,8%, respectiv; $p>0,05$), obezitatea de gradul II (7 – 53,8% și 8 – 42,1%, respectiv; $p>0,05$) și obezitatea de gradul III (5 – 38,5% și 8 – 42,1%, respectiv; $p>0,05$), au avut o prevalență similară în rândul pacienților cu COVID-19 care au decedat și al celor care au supraviețuit.

Pacienții din ambele loturi de studiu nu au prezentat diferențe semnificative din punct de vedere al frecvenței anamnestice a diabetului zaharat (10–34,5% dintre pacienții decedați de COVID-19 și 25–35,2% dintre pacienții supraviețuitori, $p > 0,05$), a fibrilației atriale (1–3,4% dintre pacienții decedați de COVID-19 și 4–5,6% dintre pacienții supraviețuitori, $p > 0,05$), a bronhopneumopatiei obstructive cronice (2–6,9% dintre pacienții decedați de COVID-19 și 4–5,6% dintre pacienții supraviețuitori, $p > 0,05$), a astmului bronșic (1–3,4% dintre pacienții decedați de COVID-19 și 1–1,4% dintre pacienții supraviețuitori, $p > 0,05$) și a hepatitei cronice (niciun pacient decedat de COVID-19 și 2–2,8% dintre pacienții supraviețuitori, $p > 0,05$).

Valoarea medie a intervalului de timp de la debutul simptomelor până la internarea în UTI a fost de $8,00\pm 5,5$ zile (variind între 1 și 29 de zile) în cazul pacienților cu COVID-19 care au decedat și de $7,15\pm 3,4$ zile (variind între 1 și 24 de zile) în cazul pacienților cu COVID-19 care au supraviețuit ($p>0,05$).

Durata medie totală a spitalizării ($18,79\pm 9,6$ zile și $14,10\pm 9,5$ zile, respectiv; $p<0,01$) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit. În schimb, durata medie a internării în UTI ($13,24\pm 9,7$ zile și $7,82\pm 5,6$ zile, respectiv; $p<0,001$) a fost semnificativ mai mare la pacienții cu COVID-19 care au decedat.

Oxygenoterapia (29 – 100,0% și 45 – 63,5%, respectiv; $p<0,001$), ventilația non-invazivă (29 – 100,0% și 44 – 62,0%, respectiv; $p<0,001$) și ventilația mecanică invazivă (28 – 96,6% și 2 – 2,8%, respectiv; $p<0,001$) au fost aplicate, în mod semnificativ din punct de vedere statistic, cu o frecvență mai mare la pacienții din grupul celor decedați (figura 8).

Durata oxigenoterapiei ($12,38\pm 8,2$ zile și $6,87\pm 5,8$ zile, respectiv; $p<0,001$) a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 decedați, durata ventilației mecanice invazive ($25,00\pm 5,7$ zile și $5,96\pm 4,0$ zile, respectiv; $p<0,05$) a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit, iar durata ventilației non-invazive ($6,62\pm 7,3$ zile la pacienții cu COVID-19 decedați și $5,89\pm 4,1$ zile la pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit; $p>0,05$) era similară în ambele loturi de studiu.

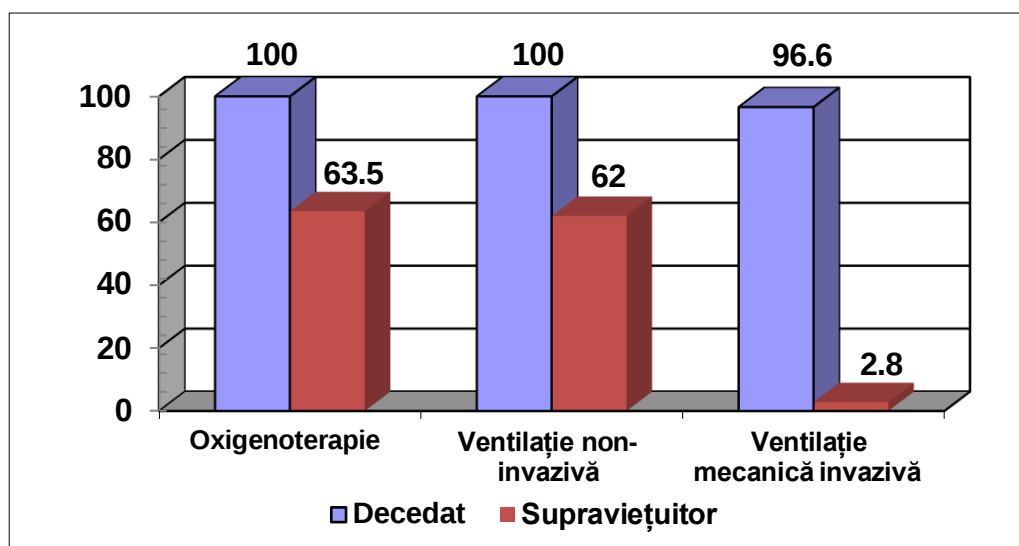


Figura 8. Administrarea suportului respirator la pacienții cu COVID-19 decedați și care au supraviețuit(%).

La etapa inițială (1-a zi de spitalizare), pacienții cu COVID-19 care au decedat, comparativ cu cei care au supraviețuit, au prezentat valori semnificativ mai ridicate ale scorului de evaluare clinică ($3,90 \pm 0,3$ puncte față de $3,59 \pm 0,5$ puncte; $p < 0,01$) și ale concentrației de uree ($9,73 \pm 6,4$ față de $6,92 \pm 3,4$; $p < 0,01$). În schimb, valoarea medie a raportului PaO_2/FiO_2 a fost semnificativ mai mică la pacienții decedați ($229,07 \pm 28,3$ mmHg față de $246,38 \pm 32,5$ mmHg; $p < 0,05$) (tabelul 4).

În dinamică (1-a și a 7-a zi de spitalizare), pacienții cu COVID-19 care au decedat au prezentat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a următorilor parametri: scorul evaluării clinice ($3,90 \pm 0,3$ puncte față de $4,69 \pm 0,8$ puncte, $p < 0,001$), numărul de leucocite ($9,95 \pm 5,7 \times 10^9/L$ față de $14,27 \pm 9,7 \times 10^9/L$, $p < 0,01$), raportul neutrofile/limfocite (RNL) ($9,93 \pm 8,8$ față de $14,37 \pm 10,8$, $p < 0,05$), nivelurile de D-Dimeri ($2,14 \pm 2,7$ $\mu g/mL$ față de $4,14 \pm 3,2$ $\mu g/mL$, $p < 0,01$) și scorul Brixia ($8,38 \pm 1,5$ puncte față de $10,59 \pm 3,9$ puncte, $p < 0,01$). De asemenea, s-a constatat o reducere semnificativă din punct de vedere statistic a raportului PaO_2/FiO_2 ($229,07 \pm 28,3$ mm Hg față de $186,59 \pm 117,65$ mm Hg, $p < 0,05$), a hemoglobinei ($126,90 \pm 20,1$ g/L față de $116,07 \pm 18,3$ g/L, $p < 0,01$) și a procentului de limfocite ($11,31 \pm 6,3\%$ față de $8,48 \pm 5,5\%$, $p < 0,05$).

La pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit a fost constatată o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a raportului PaO_2/FiO_2 ($246,38 \pm 32,5$ mm Hg și $293,62 \pm 95,3$ mm Hg, respectiv; $p < 0,001$), a numărului de trombocite ($232,96 \pm 83,6 \times 10^9/L$ și $289,55 \pm 104,7 \times 10^9/L$, respectiv; $p < 0,001$), a D-Dimerilor ($1,21 \pm 1,4$ $\mu g/mL$ și $2,26 \pm 2,6$ $\mu g/mL$, respectiv; $p < 0,01$) și o reducere semnificativ statistică a valorilor medii a scorului evaluării clinice ($3,59 \pm 0,5$ puncte și $1,86 \pm 1,3$

puncte, respectiv; $p < 0,001$), a hemoglobinei ($128,47 \pm 13,4$ g/L și $121,35 \pm 17,2$ g/L, respectiv; $p < 0,001$), a PCR ($80,93 \pm 57,2$ mg/L și $34,26 \pm 46,5$ mg/L, respectiv; $p < 0,001$), a PCT ($0,16 \pm 0,3$ ng/mL și $0,13 \pm 0,1$ ng/mL, respectiv; $p < 0,05$).

Tabelul 4. Parametrii clinici, de laborator și imagistici ($\bar{X} \pm DS$) la pacienții cu COVID-19 decedați și care au supraviețuit din lotul general de studiu în 1-a și a 7-a zi de tratament

Parametrii	Pacienți decedați		Pacienți care au supraviețuit		P
	1-a zi (1)	7-a zi (2)	1-a zi (3)	7-a zi (4)	
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	229,07±28,3	186,59±117,65	246,38±32,5	293,62±95,3	1-2*, 1-3*, 2-4***, 3-4***
PCR (mg/L)	73,76±56,4	73,82±67,2	80,93±57,2	34,26±46,5	2-4**, 3-4***
PCT (ng/mL)	0,15±0,2	0,23±0,4	0,16±0,3	0,13±0,1	3-4*
Scor Brixia (puncte)	8,38±1,5	10,59±3,9	8,32±1,5	7,68±4,0	1-2**, 2-4**
D-Dimerii (μg/mL)	2,14±2,7	4,14±3,2	1,21±1,4	2,26±2,6	1-2**, 2-4**, 3-4**
Leucocite ($\times 10^9/L$)	9,95±5,7	14,27±9,7	9,55±4,5	9,50±3,9	1-2**, 2-4***
Neutrofile (%)	73,66±9,1	76,63±11,1	70,99±12,9	71,73±12,2	NS
Limfocite (%)	11,31±6,3	8,48±5,5	11,09±7,0	12,69±7,3	1-2*, 2-4**
RNL	9,93±8,8	14,37±10,8	10,59±10,9	8,76±6,4	1-2*, 2-4**
Trombocite ($\times 10^9/L$)	225,21±92,9	255,85±109,0	232,96±83,6	289,55±104,7	3-4***
Hemoglobina (g/L)	126,90±20,1	116,07±18,3	128,47±13,4	121,35±17,2	1-2**, 3-4***
Ureea (mmol/L)	9,73±6,4	12,39±9,8	6,92±3,4	6,82±2,2	1-3**, 2-4***
Evaluarea clinică (puncte)	3,90±0,3	4,69±0,8	3,59±0,5	1,86±1,3	1-2***, 1-3***, 2-4***, 3-4***

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, NS – nesemnificativ.

La a 7-a zi de spitalizare, pacienții cu COVID-19 decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit, prezentau valori medii a scorului evaluării clinice ($4,69 \pm 0,8$ puncte și $1,86 \pm 1,3$ puncte, respectiv; $p < 0,001$), a numărului de leucocite ($14,27 \pm 9,7 \times 10^9/L$ și $9,50 \pm 3,9 \times 10^9/L$), a RNL ($14,37 \pm 10,8$ și $8,76 \pm 6,4$, respectiv; $p < 0,01$), a PCR ($73,82 \pm 67,2$ mg/L și $34,26 \pm 46,5$ mg/L, respectiv; $p < 0,01$), a ureei ($12,39 \pm 9,8$ mmol/L și $6,82 \pm 2,2$ mmol/L, respectiv; $p < 0,001$), a D-Dimerilor ($4,14 \pm 3,2$ μg/mL și $2,26 \pm 2,6$ μg/mL, respectiv; $p < 0,01$), a scorului Brixia ($10,59 \pm 3,9$ puncte și $7,68 \pm 4,0$ puncte, respectiv; $p < 0,01$) semnificativ statistic mai mari, iar valorile medii a PaO₂/FiO₂ ($186,59 \pm 117,65$ mm Hg și $293,62 \pm 95,3$ mm Hg, respectiv; $p < 0,001$) și a numărului de limfocite ($8,48 \pm 5,5\%$ și $12,69 \pm 7,3\%$, respectiv; $p < 0,01$) erau

semnificativ statistic mai mici.

Analiza în funcție de severitatea indicelui de oxigenare a constatat că frecvența formei moderate (15 – 55,6% și 7 – 9,9%, respectiv; $p < 0,001$) era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 decedați, frecvența formei ușoare (30 – 42,3% și 3 – 11,1%, respectiv; $p < 0,001$) și frecvența valorilor normale (31 – 43,7% și 4 – 14,8%, respectiv; $p < 0,001$) erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit, iar frecvența formei severe (5 – 18,5% și 3 – 4,2%, respectiv; $p > 0,05$) avea o tendință de creștere la pacienții cu COVID-19 decedați.

Rata de ameliorare clinică, definită prin reducerea scorului cu două puncte, a fost observată semnificativ mai frecvent la pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit: 52 (73,2%) dintre pacienții supraviețuitori și niciun pacient printre cei decedați ($p < 0,001$).

Așadar, vârsta medie a pacienților cu COVID-19 decedați era mai mare – $63,03 \pm 9,3$ ani, comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit – $59,07 \pm 11,4$ ani, însă această tendință nu a atins certitudine statistică. Valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la internarea în UTI a fost similară în ambele loturi de studiu, valoarea medie a duratei totale de spitalizare a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit, iar valoarea medie a duratei de internare în UTI a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 decedați. Oxigenoterapia, ventilația non-invazivă și ventilația mecanică invazivă au fost aplicate semnificativ statistic mai frecvent pacienților cu COVID-19 decedați.

În 1-a zi de spitalizare, pacienții cu COVID-19 decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit, au prezentat valori medii semnificativ mai mari ale scorului de evaluare clinică și ale concentrației de uree, în timp ce valoarea medie a raportului PaO_2/FiO_2 a fost semnificativ mai mică. În dinamică (1-a și a 7-a zi de spitalizare), la pacienții cu COVID-19 decedați, s-a observat o creștere semnificativă a valorilor medii ale scorului de evaluare clinică, ale numărului de leucocite, ale raportului neutrofile/limfocite (RNL), ale D-dimerilor și ale scorului Brixia, însoțită de o scădere semnificativă a valorilor medii ale raportului PaO_2/FiO_2 , ale concentrației de hemoglobină și ale numărului de limfocite. La pacienții care au supraviețuit, s-a înregistrat o creștere semnificativă a valorilor medii ale raportului PaO_2/FiO_2 , ale numărului de trombocite și ale D-dimerilor, precum și o scădere semnificativă a valorilor medii ale scorului de evaluare clinică, ale concentrației de hemoglobină, ale PCR și a PCT.

La a 7-a zi de spitalizare, pacienții cu COVID-19 decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit, au prezentat valori medii semnificativ statistic mai ridicate ale scorului de evaluare clinică, a numărului de leucocite, a RNL, a PCR, a ureei, a D-Dimerilor și a

scorului Brixia. În schimb, valorile medii ale raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ și ale numărului de limfocite au fost semnificativ statistic mai scăzute. Analiza severității indicelui de oxigenare la a 7-a zi de tratament a arătat că frecvența formelor moderate a fost semnificativ statistic mai mare în rândul pacienților decedați, în timp ce frecvența formelor ușoare și a valorilor normale a fost semnificativ statistic mai mare la pacienții care au supraviețuit.

3.2. Eficiența terapiei combinate cu ozon ca adjuvant la schema convențională de tratament a pacienților cu COVID-19

Date socio-demografice și anamnestice. În cadrul studiului, au fost incluși 50 de pacienți cu COVID-19 spitalizați în UTI și tratați atât convențional, cât și cu ozon (LB – lotul de bază), precum și 50 de pacienți spitalizați în UTI și tratați exclusiv convențional (LM – lotul martor). Distribuția pacienților în funcție de sex a fost comparabilă între cele două grupuri: în LB, 22 de bărbați (44,0%) și 28 de femei (56,0%), iar în LM, 23 de bărbați (46,0%) și 27 de femei (54,0%) (figura 9).

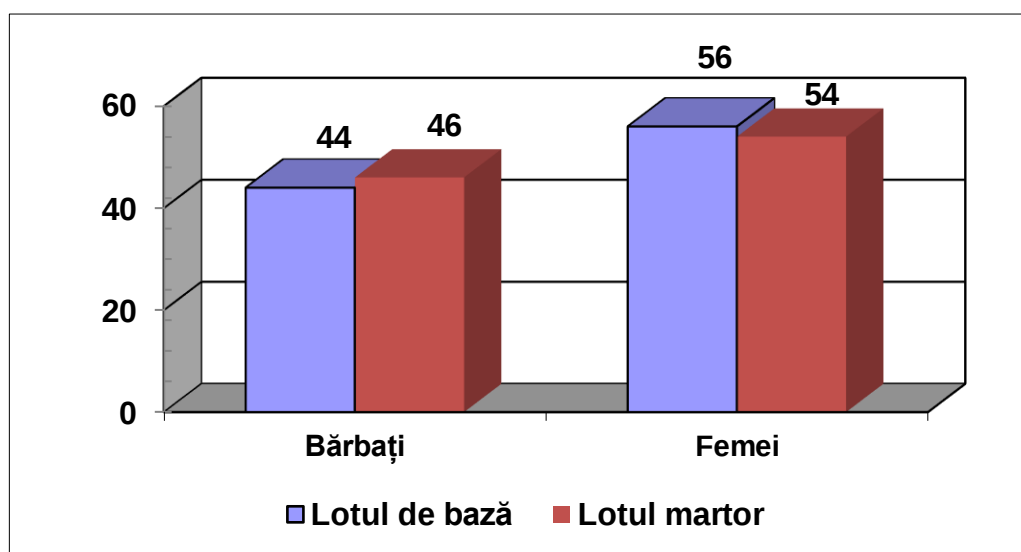


Figura 9. Repartizarea pacienților cu COVID-19 din loturile de studiu în funcție de sex (%).

Vârsta medie a pacienților, de asemenea, era similară în ambele loturi de studiu: $58,08 \pm 9,9$ ani (de la 28 de ani până la 73 de ani) în LB și $62,36 \pm 11,6$ ani (de la 34 de ani până la 84 de ani) în LM (figura 10).

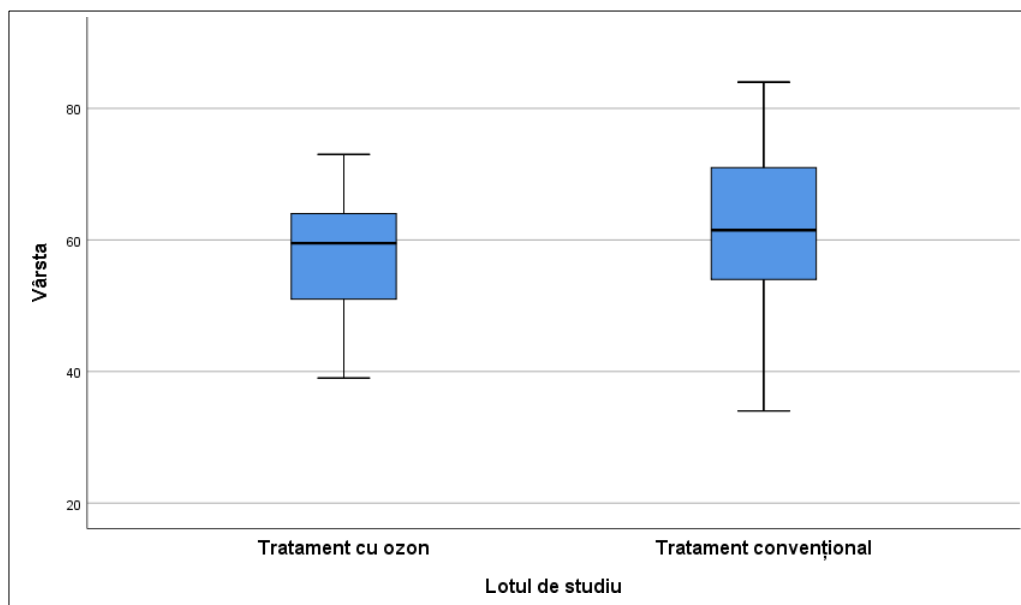


Figura 10. Valoarea medie a vârstei la pacienții cu COVID-19 din loturile de studiu.

În funcție de grupa sanguină, s-a constatat că grupa 0(I) a fost semnificativ mai frecventă la pacienții din LB (20 - 40,0% față de 11 - 22,0%; $p < 0,05$), în timp ce grupa AB(IV) a fost semnificativ mai frecventă la pacienții din LM (7 - 14,0% față de 0 - 0%; $p < 0,01$). Frecvențele grupelor sangvine A(II) (21 - 42,0% dintre pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și 23 - 46,0% dintre cei tratați convențional; $p < 0,05$) și B(III) (9 - 18,0% dintre pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și 9 - 18,0% dintre cei tratați convențional; $p < 0,05$) au fost similare în ambele loturi de studiu.

Frecvențele pacienților cu antigen rehus factor pozitiv (38 - 76,0% dintre pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și 39 - 78,0% dintre pacienții cu COVID-19 tratați convențional; $p < 0,05$) și rehus factor negativ (12 - 24,0% dintre pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și 11 - 22,0% dintre pacienții cu COVID-19 tratați convențional; $p < 0,05$) nu au prezentat diferențe semnificative între cele două loturi de studiu.

Antecedentele patologice erau similare la pacienții din ambele loturi de studiu. Hipertensiunea arterială esențială a fost raportată în antecedente de 27 (54,0%) dintre pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și de 35 (70,0%) dintre cei tratați convențional ($p > 0,05$). Nu s-au observat diferențe semnificative nici în funcție de gradul hipertensiunii arteriale esențiale: hipertensiunea arterială esențială de gradul I a fost identificată la 2 (7,4%) pacienți din grupul tratat cu ozon, fără cazuri depistate în grupul tratat convențional ($p > 0,05$); hipertensiunea arterială esențială de gradul II a fost prezentă la 18 (66,7%) pacienți tratați cu ozon și la 30 (85,7%) dintre cei tratați convențional ($p > 0,05$); hipertensiunea arterială esențială de gradul III a fost diagnosticată la 7 (25,9%) pacienți tratați cu ozon și la 5 (14,3%) pacienți tratați convențional ($p > 0,05$) (figura

11).

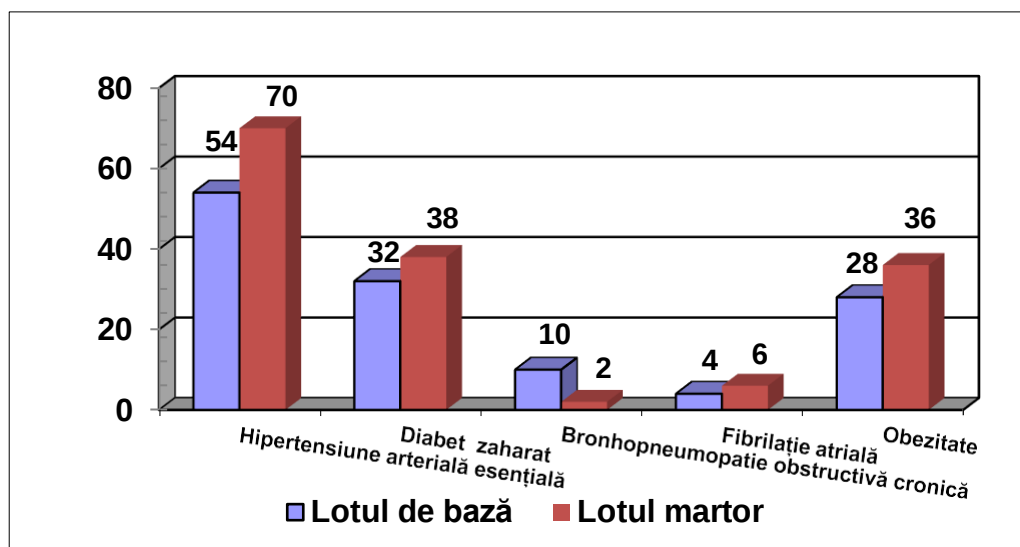


Figura 11. Repartizarea pacienților cu COVID-19 din loturile de studiu în funcție de comorbidități (%).

Diabet zaharat în antecedente au fost raportate de 16 (32,0%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 19 (38,0%) pacienți cu COVID-19 tratați convențional ($p>0,05$), inclusiv diabet zaharat de tip I – 2 (12,5%) pacienți și 2 (10,5%) pacienți, respectiv ($p<0,05$), de asemenea diabet zaharat de tip II – 14 (87,5%) pacienți și 17 (89,5%) pacienți, respectiv ($p<0,05$).

Fibrilația atrială a fost înregistrată la 2 (4,0%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 3 (6,0%) pacienți cu COVID-19 tratați convențional ($p>0,05$), inclusiv de tip normosistolic – 1 (50,0%) pacient și 2 (66,7%) pacienți, respectiv ($p>0,05$), și de tip tahisistolic – 1 (50,0%) pacient și 1 (33,3%) pacient, respectiv ($p>0,05$).

Bronhopneumopatie obstructivă cronică în anamnezic au consemnat 5 (10,0%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 1 (2,0%) pacient cu COVID-19 tratat convențional ($p>0,05$), astm bronșic – 1 (2,0%) pacient cu COVID-19 tratat cu ozon și 1 (2,0%) pacient cu COVID-19 tratat convențional ($p>0,05$), hepatită cronică – nici un pacient cu COVID-19 tratat cu ozon și 2 (4,0%) pacienți cu COVID-19 tratați convențional ($p>0,05$).

Obezitate ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) prezentau 14 (28,0%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 18 (36,0%) pacienți cu COVID-19 tratați convențional ($p>0,05$), inclusiv obezitate de gradul I – 2 (14,3%) pacienți și 2 (11,1%) pacienți, respectiv ($p>0,05$), obezitate de gradul II – 8 (57,1%) pacienți și 7 (38,9%) pacienți, respectiv ($p>0,05$), obezitate de gradul III – 4 (28,6%) pacienți și 9 (50,0%) pacienți, respectiv ($p>0,05$).

Valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la internarea în UTI

($6,86 \pm 4,3$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $7,94 \pm 3,8$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) era similară în ambele loturi de studiu.

Valorile medii ale evaluării clinice, PaO_2/FiO_2 , parametrilor hematologici, RNL, PCR, PCT, ureei (mmol/L) și scorului Brixia, de asemenea, erau similare în ambele loturi de studiu.

3.2.1. Acțiunea ozonoterapiei asupra mortalității, duratei de spitalizare și perioadei de oxigenoterapie la pacienții cu COVID-19

Valoarea medie a duratei totale de spitalizare ($17,80 \pm 8,9$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $17,06 \pm 10,6$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) era similară în ambele loturi de studiu, iar valoarea medie a duratei de internare în UTI ($8,56 \pm 5,3$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $10,22 \pm 9,0$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) a prezentat doar o tendință de reducere în LB (figurile 12, 13, 14).

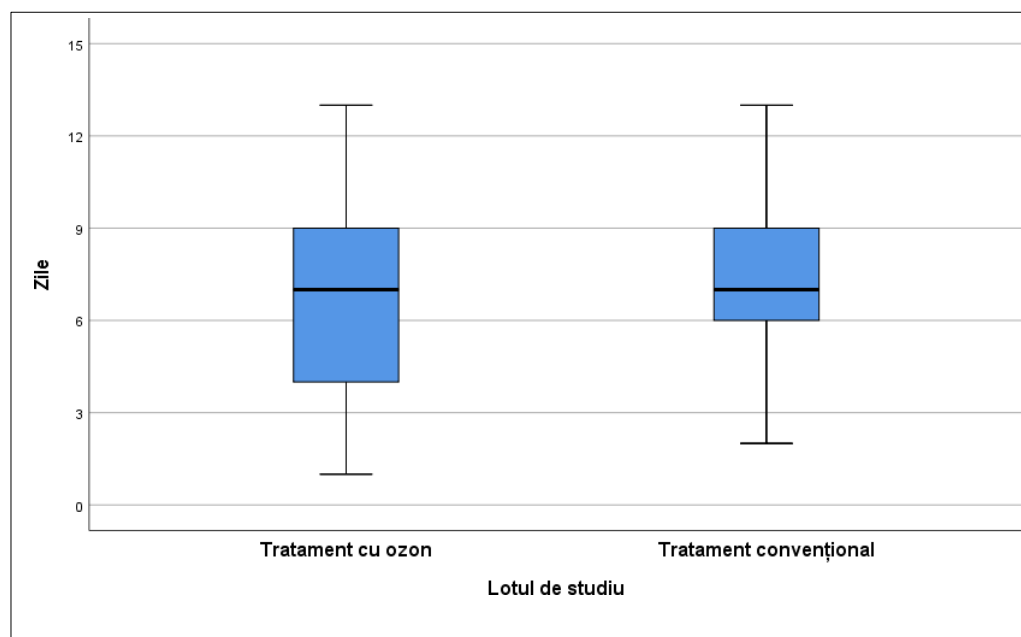


Figura 12. Valoarea medie a intervalului de timp dintre debutul simptomelor și internarea în UTI la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu.

Deși, rata de deces a pacienților cu COVID-19, spitalizați în UTI și tratați cu ozon, era mult mai mică (12 - 24,0%), comparativ cu rata de deces a pacienților cu COVID-19, spitalizați în UTI și tratați convențional (17 - 34,0%), aceasta nu a atins o certitudine statistică ($p > 0,05$).

Frecvențele aplicării oxigenoterapiei (35 - 70,0% de pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 39 - 78,0% de pacienți cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$), ventilației non-invazive (35 - 70,0% de pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 38 - 76,0% de pacienți cu COVID-19

tratați convențional, $p>0,05$) și ventilației mecanice invazive (11 - 22,0% pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 19 - 38,0% pacienți cu COVID-19 tratați convențional, $p>0,05$) aveau o tendință de reducere la pacienții din LB, care însă nu a atins certitudine statistică (figura 15).

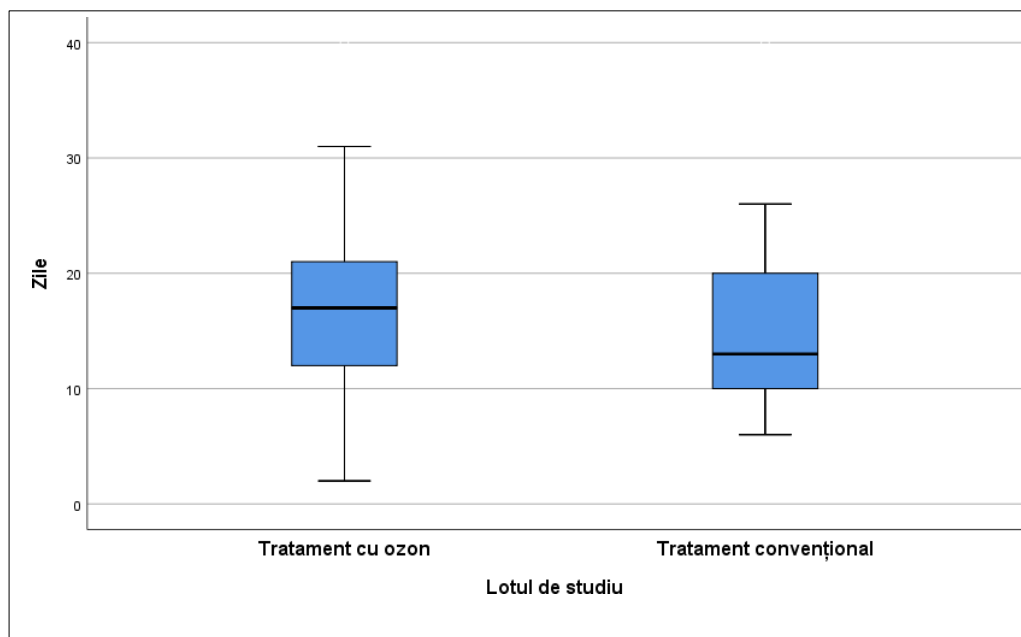


Figura 13. Valoarea medie a duratei totale de spitalizare la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu.

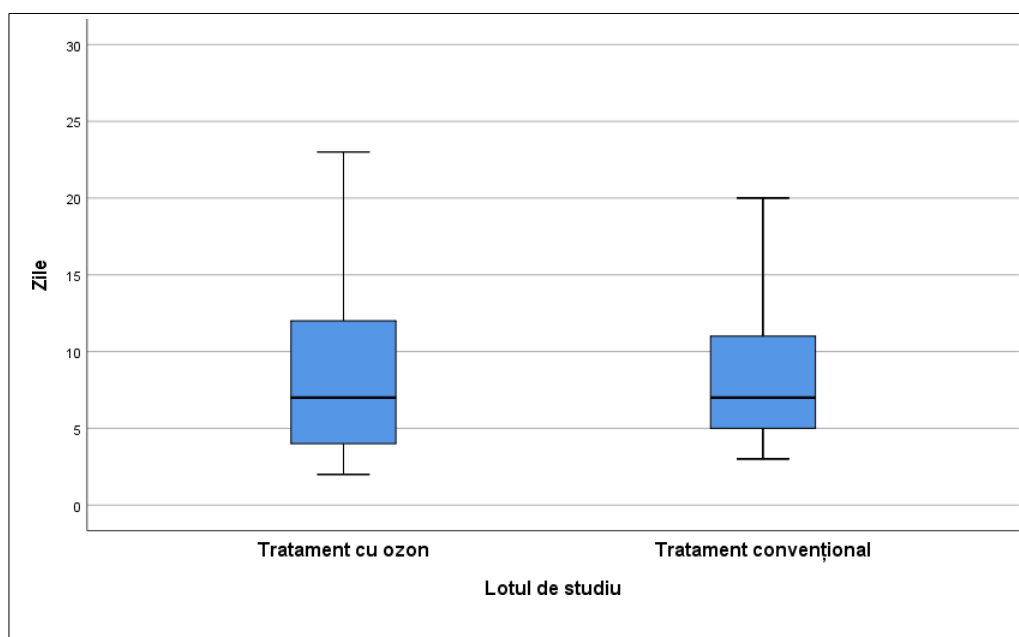


Figura 14. Valoarea medie a duratei de internare în UTI la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu.

Valorile medii a duratei administrării oxigenoterapiei ($8,20 \pm 5,4$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $9,77 \pm 8,7$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p>0,05$), a duratei

ventilației non-invazive ($6,06 \pm 3,9$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $6,29 \pm 6,8$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) și a duratei ventilației mecanice invazive ($6,82 \pm 5,5$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $7,47 \pm 6,8$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$), de asemenea, aveau o tendință nesemnificativă de reducere la pacienții din LB (figurile 16, 17, 18).

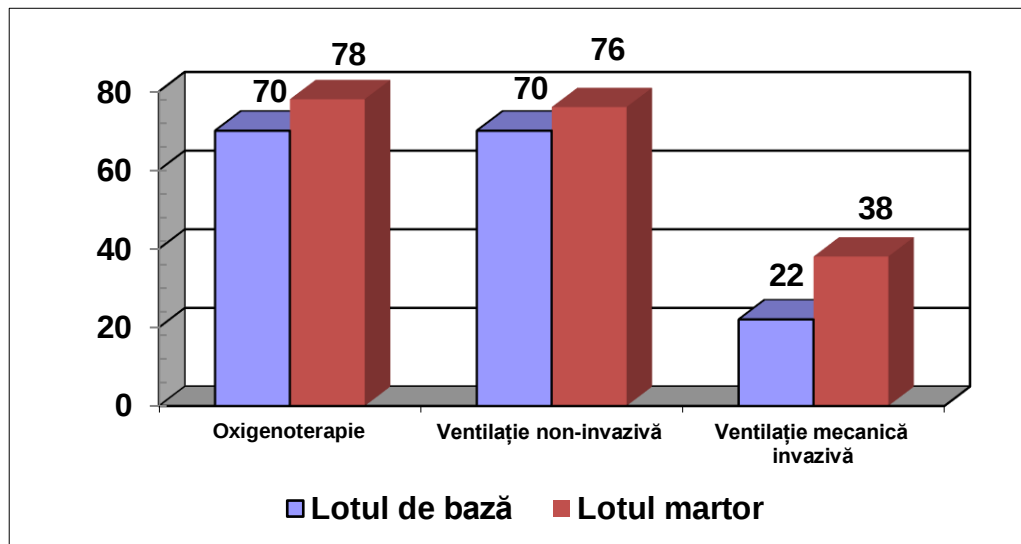


Figura 15. Administrarea suportului respirator (%) pacienților cu COVID-19 din ambele loturi de studiu.

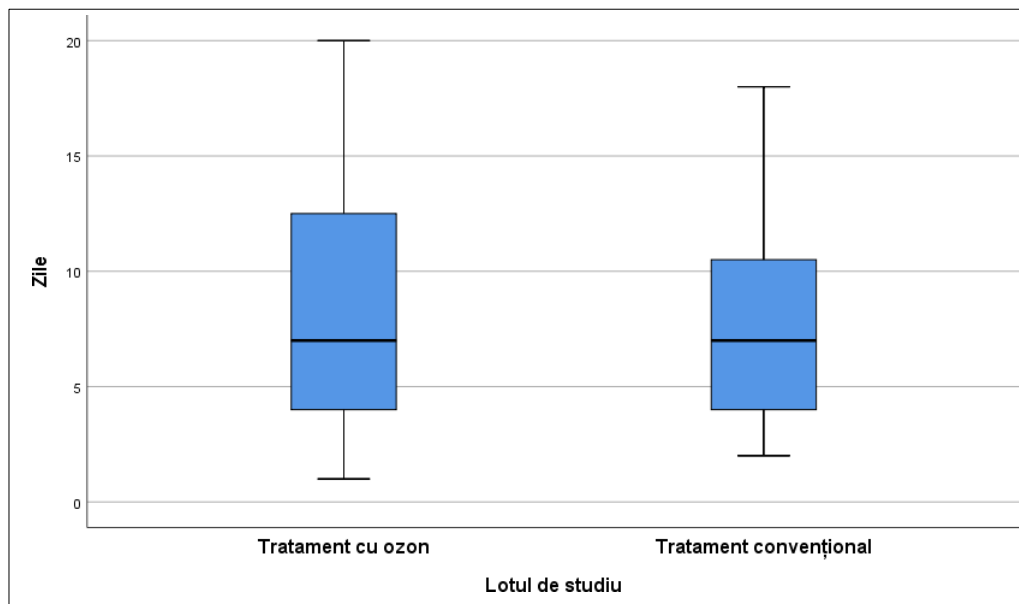


Figura 16. Valoarea medie a duratei administrării oxigenoterapiei la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu.

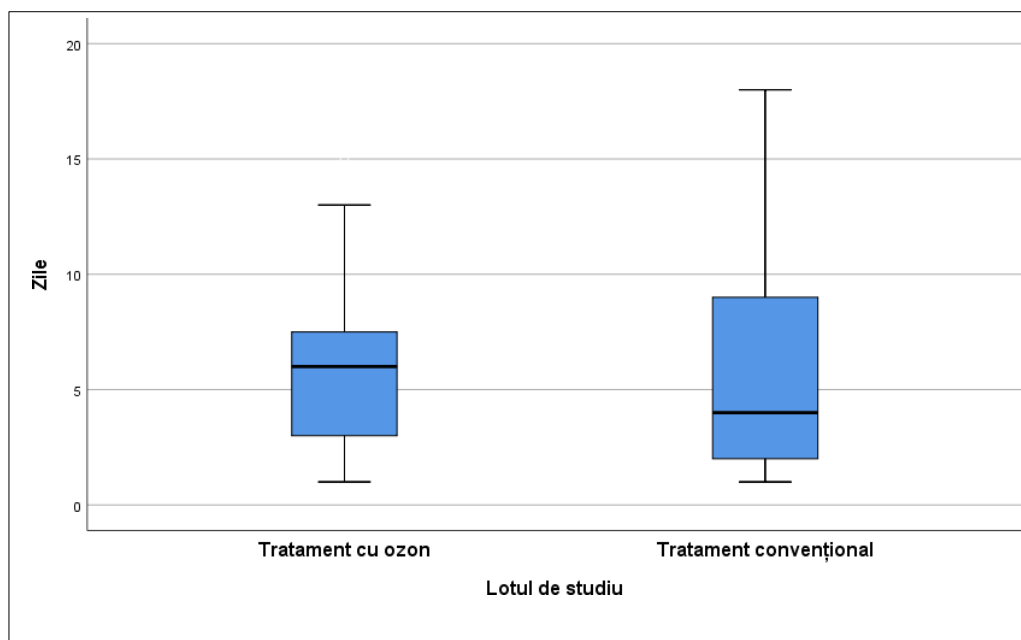


Figura 17. Valoarea medie a duratei de aplicare ventilației non-invazive la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu.

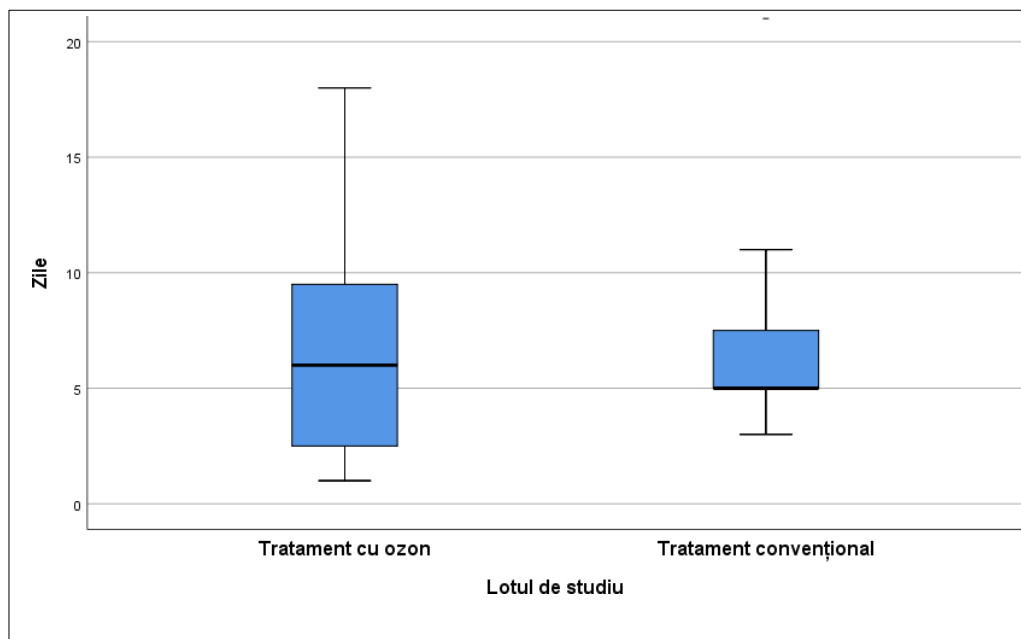


Figura 18. Valoarea medie a duratei de aplicare a ventilației mecanice invazive la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu.

3.2.2. Influența ozonului asupra parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu COVID-19

Rezultatele clinice și paraclinice. Tratamentul realizat a contribuit la o ameliorare clinică semnificativă în ambele loturi de studiu. Valoarea medie a scorului de ameliorare clinică s-a redus semnificativ statistic de la $3,66 \pm 0,5$ puncte în 1-a zi până la $2,52 \pm 1,6$ puncte în ziua a 7-a ($p < 0,001$) în LB și de la $3,70 \pm 0,5$ puncte în 1-a zi până la $2,84 \pm 1,8$ puncte în ziua a 7-a ($p < 0,001$) în LM

(tabelul 5). Ameliorarea clinică, definită ca o reducere a scorului cu două puncte, a fost observată la 27 de pacienți (54,0%) cu COVID-19 tratați cu ozon și la 25 de pacienți (50,0%) tratați prin metode convenționale ($p > 0,05$).

Tabelul 5. Parametrii clinici, de laborator și imagistici ($X \pm DS$) la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu în 1-a și a 7-a zi de tratament

Parametrii	Lotul de bază		p	Lotul martor		p	p (1-a zi)	p (7-a zi)
	1-a zi	7-a zi		1-a zi	7-a zi			
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	246,86±30,3	296,75±105,1	<0,01	235,86±33,4	232,82±110,6	NS	NS	<0,01
PCR (mg/L)	75,17±53,9	44,88±53,2	<0,01	82,52±59,9	44,85±57,9	<0,001	NS	NS
PCT (ng/mL)	0,18±0,3	0,17±0,3	NS	0,13±0,1	0,14±0,2	NS	NS	NS
Scor Brixia (puncte)	8,30±1,6	7,48±4,0	NS	8,38±1,3	9,44±4,1	NS	NS	<0,05
D-Dimerii (μg/mL)	0,98±0,8	2,58±2,9	<0,01	1,98±2,5	2,97±2,9	<0,05	<0,01	NS
Fibrinogen (g/L)	4,36±0,8	3,60±1,2	<0,01	4,36±1,1	4,57±2,9	NS	NS	<0,05
Leucocite (x10 ⁹ /L)	10,09±5,2	9,80±4,1	NS	9,25±4,5	11,79±7,9	<0,01	NS	NS
Neutrofile (%)	71,68±13,3	72,08±12,8	NS	71,84±10,6	74,04±11,5	NS	NS	NS
Limfocite (%)	10,42±6,5	11,77±7,3	NS	11,88±7,1	11,30±6,9	NS	NS	NS
RNL	11,78±13,2	9,85±7,4	NS	9,02±5,9	10,74±9,0	NS	NS	NS
Monocite (x10 ⁹ /L)	5,48±3,3	6,6±3,9	NS	5,66±3,0	5,58±3,7	NS	NS	NS
VSH (mm/h)	26,22±15,9	28,65±16,6	NS	26,14±15,4	32,58±16,2	<0,05	NS	NS
Trombocite (x10 ⁹ /L)	241,58±91,1	284,21±101,0	<0,01	219,84±80,0	276,48±112,3	<0,001	NS	NS
Hemoglobina (g/L)	128,78±14,6	119,85±17,1	<0,001	127,24±16,5	119,94±18,2	<0,01	NS	NS
Albumina (g/L)	36,52±4,1	31,77±4,1	<0,001	34,80±5,7	30,68±4,3	<0,001	NS	NS
Ureea (mmol/L)	7,41±3,4	7,32±2,9	NS	8,06±5,6	9,34±7,7	<0,05	NS	NS
Creatinina (mmol/l)	100,92±53,9	92,42±28,3	NS	107,66±63,1	99,88±75,5	NS	NS	NS
ALAT (U/l)	52,34±61,8	68,58±53,2	<0,05	48,04±33,2	67,64±58,8	<0,01	NS	NS
ASAT (U/l)	46,52±35,3	42,50±40,3	NS	51,82±39,6	42,84±33,1	NS	NS	NS
Evaluarea clinică (puncte)	3,66±0,5	2,52±1,6	<0,001	3,70±0,5	2,84±1,8	<0,001	NS	NS

Notă: NS – nesemnificativ.

Valoarea medie a indicelui de oxigenare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) a crescut semnificativ statistic în grupul LB (de la $246,86 \pm 30,3$ mmHg în ziua 1 la $296,75 \pm 105,1$ mmHg în ziua 7; $p < 0,01$), în timp ce în grupul LM nu s-au înregistrat modificări semnificative (de la $235,86 \pm 33,4$ mmHg în ziua 1 la $232,82 \pm 110,6$ mmHg în ziua 7; $p > 0,05$).

Deși valorile inițiale ale indicelui de oxigenare (la internarea în UTI) au fost similare în ambele grupuri de studiu, analiza evoluției dinamice a demonstrat eficacitatea tratamentului cu ozon. Valorile medii ale indicelui de oxigenare, determinate în LB la sfârșitul primei săptămâni de tratament, au fost semnificativ mai mari comparativ cu LM: $296,8 \pm 105,1$ mm Hg (ÎÎ 95%: 266,1-327,3) și, respectiv, $232,8 \pm 110,6$ mm Hg (ÎÎ 95%: 201,4-264,3) ($p < 0,01$). Mai mult ca atât, mediana diferenței absolute dintre valoarea acestui indicator la ziua 7 de tratament cu ozon și valoarea inițială a fost pozitivă – 53,5 mm Hg (IQR: -19,7-106), în timp ce în LM, această mediană a fost negativă -19 mm Hg (IQR: -85,2-56,5) ($p < 0,05$). Prin urmare, tratamentul combinat cu ozonoterapie a determinat o dinamică mai favorabilă a indicelui de oxigenare comparativ cu tratamentul standard.

La a 7-a zi de tratament, la pacienții cu COVID-19 din grupul LB s-a observat o tendință de creștere a frecvenței valorilor normale ale raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (21 - 43,8% dintre cazuri și 14 - 28,0% dintre cazuri, respectiv; $p > 0,05$) și a formei ușoare de SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200 - \leq 300$ mmHg) (18 - 37,5% dintre cazuri și 15 - 30,0% dintre cazuri, respectiv; $p > 0,05$). La pacienții cu COVID-19 din grupul LM s-a constatat o agravare semnificativ statistic mai frecventă a SDRA ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) (21 - 42,0% dintre cazuri și 9 - 18,8% dintre cazuri, respectiv; $p < 0,05$). Indicele de oxigenare moderat (15 - 30,0% dintre cazuri și 7 - 14,6% dintre cazuri, respectiv; $p > 0,05$) și sever (6 - 12,0% dintre cazuri și 2 - 4,2% dintre cazuri, respectiv; $p > 0,05$) a prezentat doar o tendință de creștere la pacienții din grupul LM.

Valoarea medie a scorului Brixia era similară la pacienții din ambele loturi de studiu în 1-a zi ($8,30 \pm 1,6$ puncte la pacienții din LB și $8,38 \pm 1,3$ puncte la pacienții din LM; $p > 0,05$), cu o tendință de reducere la pacienții din LB ($7,48 \pm 4,0$ puncte; $p > 0,05$) și o tendință de creștere la pacienții din LM ($9,44 \pm 4,1$ puncte; $p > 0,05$), modificări care nu au atins o semnificație statistică.

Micșorarea scorului Brixia în lotul de bază a fost observată în 50% dintre cazuri, comparativ cu 42% în lotul martor ($p > 0,05$). Este important de menționat că, în grupul de pacienți tratați cu ozon, evoluția imagistică pulmonară a prezentat, până în ziua a 7-a, o îmbunătățire semnificativă din punct de vedere statistic, comparativ cu lotul martor. Valoarea medie a scorului Brixia în ziua a 7-a de tratament a fost semnificativ mai mare la pacienții din LM ($p < 0,05$). Diferența absolută mediană a scorului Brixia a fost de 0,5 puncte (IQR: 2,0-3,0), comparativ cu 0 puncte (IQR: 4,0-

2,0) în lotul martor ($p<0,05$).

În ambele loturi de studiu s-au redus semnificativ statistic valorile medii a hemoglobinei ($128,78\pm14,6$ g/L în 1-a zi și $119,85\pm17,1$ g/L în ziua a 7-a, respectiv, $p<0,001$ la pacienții din LB, $127,24\pm16,5$ g/L în 1-a zi și $119,94\pm18,2$ g/L în ziua a 7-a, $p<0,01$ la pacienții din LM) și a PCR ($75,17\pm53,9$ mg/L în 1-a zi și $44,88\pm53,2$ mg/L în ziua a 7-a, $p<0,01$ la pacienții din LB, $82,52\pm59,9$ mg/L în 1-a zi și $44,85\pm57,9$ mg/L în ziua a 7-a, $p<0,001$ la pacienții din LM).

Valoarea medie a leucocitelor a avut o tendință de reducere la pacienții din LB ($10,09\pm5,2\times10^9/L$ în 1-a zi și $9,80\pm4,1\times10^9/L$ în ziua a 7-a, $p>0,05$) și o creștere semnificativ statistică la pacienții din LM ($9,25\pm4,5\times10^9/L$ în 1-a zi și $11,79\pm7,9\times10^9/L$ în ziua a 7-a, $p<0,01$). O dinamică similară a fost observată în cazul valorii medii a ureei, evidențiindu-se o tendință de scădere la pacienții din LB ($7,41\pm3,4$ mmol/L în prima zi și $7,32\pm2,9$ mmol/L în ziua a 7-a, $p>0,05$) și o creștere semnificativă din punct de vedere statistic la pacienții din LM ($8,06\pm5,6$ mmol/L în prima zi și $9,34\pm7,7$ mmol/L în ziua a 7-a, $p<0,05$).

S-a observat o creștere statistic semnificativă a numărului mediu de trombocite la pacienții din grupul LB ($241,58\pm91,1\times10^9/L$ în ziua 1 și $284,21\pm101,0\times10^9/L$ în ziua 7, $p<0,01$) și la cei din grupul LM ($219,84\pm80,0\times10^9/L$ în ziua 1 și $276,48\pm112,3\times10^9/L$ în ziua 7, $p<0,001$). O tendință similară a fost înregistrată și în cazul valorilor medii ale D-dimerilor, cu o creștere statistic semnificativă atât la pacienții din grupul LB ($0,98\pm0,8$ $\mu\text{g/mL}$ în ziua 1 și $2,58\pm2,9$ $\mu\text{g/mL}$ în ziua 7, $p<0,01$), cât și la cei din grupul LM ($1,98\pm2,5$ $\mu\text{g/mL}$ în ziua 1 și $2,97\pm2,9$ $\mu\text{g/mL}$ în ziua 7, $p<0,05$).

Pe lângă rolul său esențial în procesul de coagulare sangvină, fibrinogenul este considerat un marker al severității procesului inflamator. Analiza datelor obținute a demonstrat o scădere semnificativă a concentrației plasmatice de fibrinogen în grupul LB până în ziua 7: $3,6$ g/L (ÎI $2,7-4,2$) comparativ cu $4,3$ g/L (ÎI $3,9-4,8$) la includerea în studiu ($p<0,001$).

Dimpotrivă, în LM concentrația fibrinogenului în plasmă nu s-a modificat esențial în dinamică – $4,6$ (IQR $3,6-4,7$) g/L la a 7-a zi și $4,4$ (IQR $3,9-4,6$) g/L în prima zi ($p>0,05$). Valoarea mediană a fibrinogenului, determinată în ziua a 7-a de tratament, a fost semnificativ mai mică în lotul de bază: $3,8$ (IQR $2,7-4,2$) g/L și $4,0$ (IQR $3,6-4,7$) g/L, respectiv ($p<0,05$). Valoarea mediană a diferenței absolute între concentrația inițială și cea finală a fibrinogenului, de asemenea, a fost statistic semnificativ mai mare în lotul de bază: $0,55$ (IQR $0,07-1,52$) g/L și $0,25$ (IQR $-0,7-0,7$) g/L ($p<0,05$).

Așadar, pacienții cu COVID-19 internați în UTI, tratați convențional cu sau fără

ozonoterapie, au prezentat similarități în ceea ce privește sexul, vârsta, comorbiditățile și severitatea inițială a infecției cu SARS-CoV-2. Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește intervalul mediu de timp de la debutul simptomelor până la internarea în UTI și durata totală de spitalizare. Durata medie de ședere în UTI a prezentat doar o tendință de scădere în LB.

Deși s-a observat o tendință de scădere a frecvenței și duratei de utilizare a oxigenoterapiei, a ventilației non-invazive (VNI) și a ventilației mecanice invazive (VMI) în grupul de pacienți tratați cu ozon (LB), această reducere nu a fost statistic semnificativă ($p > 0,05$). Similar, rata mortalității în rândul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon a fost cu 29,4% mai mică (24,0%) față de grupul de control care a primit tratament convențional (34,0%), însă diferența nu a atins pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$).

Tratamentul cu ozon a determinat o îmbunătățire clinică semnificativă la pacienții cu COVID-19 din grupul de studiu. Indicele mediu de oxigenare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) a crescut semnificativ statistic în LB, pe când în LM nu s-au observat modificări. După 7 zile de tratament, pacienții cu COVID-19 din LB au prezentat o tendință de normalizare a raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, corelată cu o ameliorare a formelor ușoare de ARDS. În grupul martor, agravarea ARDS a fost semnificativ mai frecventă, deși indicele de oxigenare moderat și sever aveau doar o tendință de creștere la pacienții din LM.

Valoarea medie a scorului Brixia era similară la pacienții din ambele loturi de studiu în 1-a zi, prezenta o tendință de reducere la pacienții din LB și o tendință de creștere la pacienții din LM la a 7-a zi de tratament.

În ambele loturi de studiu s-au redus semnificativ statistic valorile medii a hemoglobinei și a PCR și au crescut semnificativ statistic valorile medii a ALAT, trombocitelor și a D-dimerilor. Valorile medii ale albuminei, numărului de leucocite și ale ureei au prezentat o tendință de scădere în LB și o creștere statistic semnificativă în LM.

3.2.3. Modificarea echilibrului acido-bazic la pacienții cu COVID-19 în funcție de tratamentul administrat

La începutul studiului, valorile medii ale parametrilor echilibrului acido-bazic erau similare în ambele loturi de studiu (tabelul 6): valoarea pH-ului era în limitele normei, valorile PaO_2 , SaO_2 și HCO_3^- erau reduse, iar valorile lactatului și BE erau crescute. În lotul general de studiu, 47 de pacienți (47%) au prezentat alcaloză, 15 (15%) acidoză, iar la 38 (38%) pH-ul era normal. Analiza comparativă a grupurilor nu a arătat diferențe semnificative statistic: alcaloza a fost observată la 5

de pacienți (50%) din grupul LB și la 22 (44%) din grupul LM ($p>0,05$), iar acidoza la 7 (14%) respectiv 8 (16%) pacienți ($p>0,05$).

Tabelul 6. Parametrii echilibrului acido-bazic ($X\pm DS$) la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu în 1-a și a 7-a zi de tratament.

Parametrii	Lotul de bază		p	Lotul martor		P	P (1-a zi)	P (7-a zi)
	1-a zi	7-a zi		1-a zi	7-a zi			
pH	7,43 $\pm$ 0,08	7,41 $\pm$ 0,06	<0,05	7,43 $\pm$ 0,08	7,41 $\pm$ 0,10	NS	NS	NS
PaO ₂ (mm Hg)	67,14 $\pm$ 9,12	94,03 $\pm$ 13,63	<0,001	68,35 $\pm$ 12,00	72,77 $\pm$ 12,53	NS	NS	<0,001
PaCO ₂ (mm Hg)	30,52 $\pm$ 4,43	34,28 $\pm$ 3,01	<0,001	30,95 $\pm$ 4,47	33,73 $\pm$ 5,38	<0,01	NS	NS
SaO ₂ (%)	87,88 $\pm$ 2,65	95,46 $\pm$ 2,36	<0,001	87,76 $\pm$ 3,38	90,84 $\pm$ 2,79	<0,001	NS	<0,001
Lactat (mmol/L)	1,87 $\pm$ 0,61	1,49 $\pm$ 0,59	<0,01	1,80 $\pm$ 0,59	1,82 $\pm$ 0,77	NS	NS	<0,01
BE (mmol/L)	-2,69 $\pm$ 3,81	-1,61 $\pm$ 4,20	NS	-2,41 $\pm$ 3,90	-2,53 $\pm$ 5,63	NS	NS	NS
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21,85 $\pm$ 3,19	21,83 $\pm$ 3,19	NS	21,78 $\pm$ 3,36	21,83 $\pm$ 3,19	NS	NS	NS

Notă: NS – nesemnificativ.

La a 7-a zi, comparativ cu 1-a zi, s-au observat scăderi semnificative statistic ale pH-ului (de la 7,43 $\pm$ 0,08 la 7,41 $\pm$ 0,06; $p < 0,05$) și concentrației lactatului (de la 1,87 $\pm$ 0,61 mmol/L la 1,49 $\pm$ 0,59 mmol/L; $p < 0,01$) în LB. Dimpotrivă, valorile medii ale PaO₂ (de la 67,14 $\pm$ 9,12 mm Hg în 1-a zi până la 94,03 $\pm$ 13,63 mm Hg în a 7-a zi; $p<0,001$), PaCO₂ (de la 30,52 $\pm$ 4,43 mm Hg în 1-a zi până la 34,28 $\pm$ 3,01 mm Hg în a 7-a zi; $p<0,001$) și SaO₂ (de la 87,88 $\pm$ 2,65% în 1-a zi până la 95,46 $\pm$ 2,36% în a 7-a zi; $p<0,001$) au crescut semnificativ statistic. Valorile medii ale BE și HCO₃⁻ au prezentat o ușoară tendință de scădere, nesemnificativă statistic. Valoarea PaO₂ și BE s-au normalizat, valorile PaCO₂ și SaO₂ și HCO₃⁻ au rămas ușor sub limita inferioară a normalului, iar valoarea lactatului s-a redus, însă nu a atins limitele normei.

La a 7-a zi, comparativ cu 1-a zi, în LM s-au majorat semnificativ statistic doar valorile medii ale PaCO₂ (de la 30,95 $\pm$ 4,47 mm Hg în 1-a zi până la 33,73 $\pm$ 5,38 mm Hg în a 7-a zi; $p<0,01$) și SaO₂ (de la 87,76 $\pm$ 3,38% în 1-a zi până la 90,84 $\pm$ 2,79% în a 7-a zi; $p<0,001$). Valorile medii ale PaO₂, lactatului, BE și HCO₃⁻ au avut o tendință nesemnificativă statistic de creștere, iar valoarea medie a pH-ului sangvin – o tendință nesemnificativă statistic de reducere. Valoarea PaO₂, PaCO₂ și SaO₂, deși au crescut, nu au atins valorile normale, valoarea lactatului și BE au crescut, iar valoarea HCO₃⁻ s-a menținut ușor sub limita inferioară a intervalului de referință.

În plus, la a 7-a zi, valorile medii ale PaO₂ (94,03 $\pm$ 13,63 mm Hg și 72,77 $\pm$ 12,53 mm Hg, respectiv; $p<0,001$) și SaO₂ (95,46 $\pm$ 2,36% și 90,84 $\pm$ 2,79%, respectiv; $p<0,001$) erau semnificativ

statistic mai mari în LB, iar a lactatului ($1,49 \pm 0,59$ mmol/L și $1,82 \pm 0,77$ mmol/L, respectiv; $p < 0,01$) a fost semnificativ statistic mai mică în LB.

3.2.4. Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților decedați comparativ cu cei supraviețuitori din ambele loturi

Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților decedați. Deși în LB s-a constatat o tendință de reducere a ratei mortalității (12–24,0% dintre pacienți și 17–34,0% dintre pacienți, respectiv; $p > 0,05$), precum și o creștere a ratei de supraviețuire (38–76,0% și 33–66,0% dintre pacienți, respectiv; $p > 0,05$), aceste diferențe nu au atins pragul de semnificație statistică. De asemenea, nu s-au înregistrat diferențe semnificative în funcție de sex: au decedat 3 (6,0%) bărbați din LB și 8 (16,0%) bărbați din LM ($p > 0,05$), respectiv 9 (18,0%) femei din LB și 9 (18,0%) femei din LM ($p > 0,05$) (figura 19).

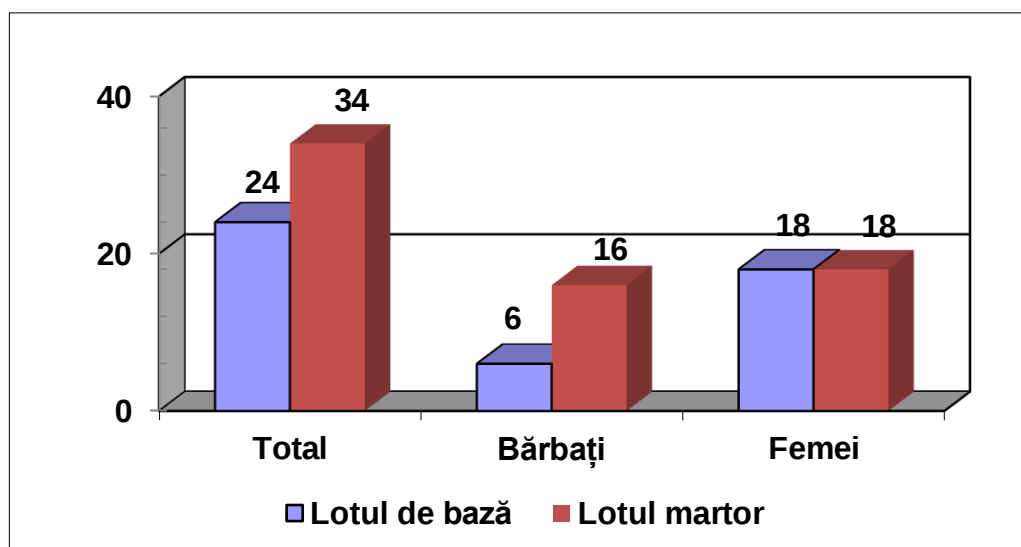


Figura 19. Ratele de deces la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu în funcție de sex (%).

Riscul de deces în rândul pacienților tratați prin terapie combinată, cu ozon și tratament convențional, a fost de 0,24, comparativ cu 0,34 la pacienții tratați exclusiv prin metode convenționale. Administrarea ozonului s-a dovedit eficientă, întrucât în grupul tratat combinat, RR al decesului a fost de 0,706 (Î 95%: 0,377-1,321), iar RRR, cu o relevanță clinică semnificativă, a fost de 0,294 (29,4%). În plus, RAR a fost de 0,10. Numărul necesar de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un deces a fost de 10.

Deși vârsta medie a pacienților decedați ($60,83 \pm 6,6$ ani și $64,59 \pm 10,7$ ani) a fost mai mare în LM, această diferență nu a atins pragul de semnificație statistică.

Pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați au prezentat semnificativ mai frecvent grupa de sânge 0(I) comparativ cu pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați (5 – 41,7% vs. 1 – 5,9%; $p < 0,05$). În ceea ce privește celelalte grupe sanguine și antigenul Rh, ambele loturi de pacienți au fost similare ($p > 0,05$): 4 (33,3%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați și 10 (58,8%) pacienți cu COVID-19 tratați convențional și decedați aveau grupa de sânge A(II), 3 (25,0%) pacienți tratați cu ozon și decedați și 3 (17,6%) pacienți tratați convențional și decedați aveau grupa de sânge B(III), în timp ce niciun pacient tratat cu ozon și decedat și 3 (17,6%) pacienți tratați convențional și decedați prezentau grupa de sânge AB(IV). Factorul Rh pozitiv a fost identificat la 7 (58,3%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați și la 14 (82,4%) pacienți tratați convențional și decedați, iar factorul Rh negativ a fost determinat la 5 (41,7%) pacienți tratați cu ozon și decedați și la 3 (17,6%) pacienți tratați convențional și decedați.

Frecvențele în anamneză a hipertensiunii arteriale (7 – 58,3% pacienți și respectiv 14 – 82,4% pacienți; $p > 0,05$), a diabetului zaharat (5 – 41,7% pacienți și 5 – 29,4% pacienți, respectiv; $p > 0,05$), a fibrilației atriale (nici un pacient și 1 – 5,9% pacienți, respectiv; $p > 0,05$), a bronhopneumopatiei obstructive cronice (1 – 8,3% pacient și 1 – 5,9% pacient, respectiv; $p > 0,05$), a astmului bronșic (nici un pacient și 1 – 5,9% pacient, respectiv; $p > 0,05$) și a obezității (4 – 33,3% pacienți și 9 – 52,9% pacienți, respectiv; $p > 0,05$) erau similare la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați și la pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați.

Obezitatea de gradul III a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu COVID-19 tratați convențional și ulterior decedați (5 – 55,6% dintre pacienți față de niciun pacient; $p < 0,01$). În ansamblu, obezitatea de gradul II și I a fost semnificativ mai frecventă în rândul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați (4 – 100,0% dintre pacienți și 4 – 44,4%, respectiv; $p < 0,01$), deși separat acești parametri au doar o tendință de creștere la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați: obezitatea de gradul II (3 – 75,0% pacienți și 4 – 44,4%, respectiv; $p > 0,05$) și obezitatea de gradul I (1 – 25,0% pacienți și niciun pacient, respectiv; $p > 0,01$).

Valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la spitalizarea în UTI ($7,67 \pm 7,5$ zile și $8,24 \pm 3,7$ zile, respectiv; $p > 0,05$), valoarea medie a duratei de spitalizare în UTI ($13,25 \pm 6,5$ zile și $13,24 \pm 11,6$ zile, respectiv; $p > 0,05$) și valoarea medie a duratei totale de spitalizare ($13,25 \pm 6,5$ zile și $14,71 \pm 11,3$ zile, respectiv; $p > 0,05$) au fost similare la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați și la pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați.

Frecvența aplicării oxigenoterapiei (12 – 100,0% pacienți și 17 – 100,0% pacienți, respectiv; $p>0,05$) și durata de administrare a oxigenoterapiei ($12,50\pm5,9$ zile și $12,29\pm9,7$ zile, respectiv; $p>0,05$), frecvența aplicării ventilației non-invazive (12 – 100,0% pacienți și 17 – 100,0% pacienți, respectiv; $p>0,05$) și durata de administrare a ventilației non-invazive ($6,25\pm4,7$ zile și $6,88\pm8,9$ zile, respectiv; $p>0,05$), frecvența aplicării ventilației mecanice invazive (11 – 91,7% pacienți și 17 – 100,0% pacienți, respectiv; $p>0,05$) și durata de administrare a ventilației mecanice invazive ($6,82\pm5,5$ zile și $5,41\pm2,7$ zile, respectiv; $p>0,05$) erau similare la pacienții decedați din LB și din LM (figura 20).

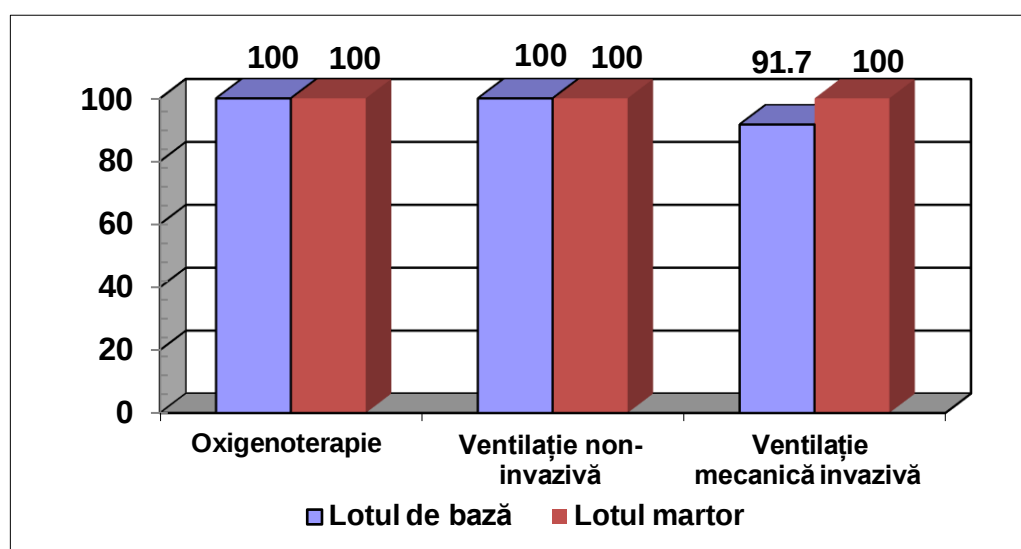


Figura 20. Administrarea suportului respirator (%) la pacienții cu COVID-19 decedați din ambele loturi de studiu.

La etapa inițială (1-a zi de spitalizare), pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați, prezentau o valoare medie a raportului PaO_2/FiO_2 ($247,33\pm27,3$ mm Hg și $216,18\pm21,5$ mm Hg, respectiv; $P<0,05$) semnificativ statistic mai mare (tabelul 7).

Evolutiv (în 1-a și a 7-a zi de spitalizare), pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și ulterior decedați au prezentat o creștere statistic semnificativă a scorului mediu de evaluare clinică ($3,83\pm0,4$ puncte, respectiv $4,67\pm0,8$ puncte; $p<0,05$) și o scădere statistic semnificativă a concentrației medii a hemoglobinei ($121,75\pm17,0$ g/L, respectiv $107,50\pm13,9$ g/L; $p<0,05$).

În dinamică (1-a și a 7-a zi de spitalizare), la pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați a fost constatată o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a scorului evaluării clinice ($3,94\pm0,2$ puncte și $4,71\pm0,8$ puncte, respectiv; $p<0,01$), a leucocitelor ($8,95\pm4,9\times10^9/L$ și $14,92\pm12,1\times10^9/L$, respectiv; $p<0,01$), a D-dimerilor ($2,60\pm3,4$ $\mu g/mL$ și $4,32\pm3,1$ $\mu g/mL$,

respectiv; $p < 0,05$), a scorului Brixia ($8,24 \pm 1,3$ puncte și $11,76 \pm 3,61$ puncte, respectiv; $p < 0,01$) și o reducere semnificativ statistică a valorii medii a hemoglobinei ($130,53 \pm 21,7$ g/L și $121,12 \pm 19,1$ g/L, respectiv; $p < 0,01$).

Tabelul 7. Parametrii clinici, de laborator și imagistici ($X \pm DS$) la pacienții decedați cu COVID-19, în ambele loturi de studiu, în 1-a și a 7-a zi de tratament

Parametrii	Lotul de bază		Lotul martor		P
	1-a zi (1)	7-a zi (2)	1-a zi (3)	7-a zi (4)	
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	247,33 $\pm$ 27,3	186,30 $\pm$ 134,8	216,18 $\pm$ 21,5	186,76 $\pm$ 110,6	1-3*
PCR (mg/L)	81,74 $\pm$ 47,4	100,38 $\pm$ 73,6	68,12 $\pm$ 62,8	57,23 $\pm$ 59,3	NS
PCT (ng/mL)	0,21 $\pm$ 0,2	0,34 $\pm$ 0,6	0,11 $\pm$ 0,04	0,17 $\pm$ 0,2	NS
Scor Brixia (puncte)	8,58 $\pm$ 1,8	8,60 $\pm$ 3,7	8,24 $\pm$ 1,3	11,76 $\pm$ 3,6	2-4*, 3-4**
D-Dimerii (μ g/mL)	1,50 $\pm$ 1,1	3,84 $\pm$ 3,5	2,60 $\pm$ 3,4	4,32 $\pm$ 3,1	3-4*
Leucocite ($\times 10^9$ /L)	11,36 $\pm$ 6,7	13,17 $\pm$ 2,7	8,95 $\pm$ 4,9	14,92 $\pm$ 12,1	3-4**
Neutrofile (%)	75,25 $\pm$ 11,4	78,00 $\pm$ 7,2	72,53 $\pm$ 7,4	75,82 $\pm$ 13,1	NS
Limfocite (%)	8,67 $\pm$ 4,3	6,80 $\pm$ 1,9	13,18 $\pm$ 6,9	9,47 $\pm$ 6,6	NS
RNL	12,58 $\pm$ 11,2	13,70 $\pm$ 8,7	8,06 $\pm$ 6,3	14,77 $\pm$ 12,1	NS
Trombocite ($\times 10^9$ /L)	236,25 $\pm$ 95,7	255,20 $\pm$ 99,2	217,41 $\pm$ 93,0	256,24 $\pm$ 117,4	NS
Hemoglobina (g/L)	121,75 $\pm$ 17,0	107,50 $\pm$ 13,9	130,53 $\pm$ 21,7	121,12 $\pm$ 19,1	1-2*, 3-4*
Ureea (mmol/L)	8,13 $\pm$ 3,1	9,24 $\pm$ 4,4	10,86 $\pm$ 7,8	14,24 $\pm$ 11,6	NS
Evaluarea clinică (puncte)	3,83 $\pm$ 0,4	4,67 $\pm$ 0,8	3,94 $\pm$ 0,2	4,71 $\pm$ 0,8	1-2*, 3-4**

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$, NS – nesemnificativ.

Analiza în funcție de gravitatea indicelui de oxigenare la a 7-a zi de tratament a constatat parametri similari la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați și la pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați. Forma ușoară a fost determinată în 1 – 10,0% caz și 2 – 11,8% cazuri, respectiv ($p > 0,05$), forma moderată – în 6 – 60,0% cazuri și 9 – 52,9% cazuri, respectiv ($p > 0,05$), forma severă – în 2 – 20,0% cazuri și 3 – 17,6% cazuri, respectiv ($p > 0,05$) și valorile normale – în 1 – 10,0% caz și 3 – 17,6% cazuri, respectiv ($p > 0,05$).

Rata de ameliorare clinică, definită ca o reducere a scorului cu două puncte, a fost observată atât la toți pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și ulterior decedați, cât și la toți pacienții cu COVID-19 tratați prin metode convenționale și ulterior decedați.

Așadar, în LB, comparativ cu LM, s-a observat o tendință de reducere a ratei mortalității (24,0% și 34,0%, respectiv; $p > 0,05$) și o tendință de creștere a ratei de supraviețuire (76,0% și 66,0%, respectiv; $p > 0,05$), însă aceste diferențe nu au atins semnificație statistică. Vârsta medie a pacienților decedați ($60,83 \pm 6,6$ ani și $64,59 \pm 10,7$ ani) și vârsta medie a pacienților supraviețuitori ($57,21 \pm 10,7$ ani și $61,21 \pm 12,0$ ani) au fost ușor mai mici în LB comparativ cu LM, fără a prezenta semnificație statistică.

Ambele loturi de studiu au fost comparabile în ceea ce privește antecedentele personale patologice, prevalența obezității, durata medie de la debutul simptomelor până la internarea în UTI, durata medie a spitalizării în UTI, durata medie a spitalizării totale, precum și frecvența și durata administrării oxigenoterapiei, ventilației non-invazive și ventilației mecanice invazive.

Obezitatea de gradul III a fost semnificativ mai frecventă ($p < 0,01$) la pacienții decedați și tratați convențional pentru COVID-19 (55,6%) comparativ cu grupul tratat cu ozon (0%). Obezitatea de gradul I și II (calculate cumulativ) a fost semnificativ mai frecventă la pacienții decedați și tratați cu ozon pentru COVID-19.

La etapa inițială (1-a zi de spitalizare), pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați au prezentat o valoare medie a raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ semnificativ mai mare ($247,33 \pm 27,3$ mmHg) comparativ cu pacienții decedați tratați convențional ($216,18 \pm 21,5$ mmHg; $p < 0,05$).

La pacienții cu COVID-19 decedați, analiza dinamică (în 1-a și a 7-a zi de spitalizare), a relevat modificări statistic semnificative a valorii medii a scorului evaluării clinice ($3,83 \pm 0,4$ puncte și $4,67 \pm 0,8$ puncte, respectiv; $p < 0,05$) și o reducere semnificativ statistică a valorii medii a hemoglobinei ($121,75 \pm 17,0$ g/L și $107,50 \pm 13,9$ g/L, respectiv; $p < 0,05$). În dinamică (1-a și a 7-a zi de spitalizare), la pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați s-a fost constatat o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a scorului evaluării clinice ($3,94 \pm 0,2$ puncte și $4,71 \pm 0,8$ puncte, respectiv; $p < 0,01$), a leucocitelor ($8,95 \pm 4,9 \times 10^9/\text{L}$ și $14,92 \pm 12,1 \times 10^9/\text{L}$, respectiv; $p < 0,01$), a D-dimerilor ($2,60 \pm 3,4$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ și $4,32 \pm 3,1$ $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectiv; $p < 0,05$), a scorului Brixia ($8,24 \pm 1,3$ puncte și $11,76 \pm 3,61$ puncte, respectiv; $p < 0,01$) și o reducere semnificativ statistică a valorilor medii a hemoglobinei ($130,53 \pm 21,7$ g/L și $121,12 \pm 19,1$ g/L, respectiv; $p < 0,01$).

În ziua a 7-a de spitalizare, pacienții diagnosticați cu COVID-19 decedați și tratați cu ozon au prezentat un scor Brixia mediu semnificativ statistic mai mic ($8,60 \pm 3,7$ puncte) comparativ cu pacienții diagnosticați cu COVID-19 decedați și tratați convențional ($11,76 \pm 3,61$ puncte; $p < 0,05$).

Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților care au supraviețuit. Deși în grupul LB s-a observat o tendință ascendentă a ratei de supraviețuire (38,0% - 76,0% și 33,0% - 66,0%,

respectiv; $p > 0,05$), această diferență nu a atins o semnificație statistică.

Au supraviețuit 19 (38,0%) bărbați în grupul LB și 15 (30,0%) în grupul LM ($p > 0,05$), precum și 19 (38,0%) femei în grupul LB și 18 (36,0%) în grupul LM ($p > 0,05$) (Figura 21).

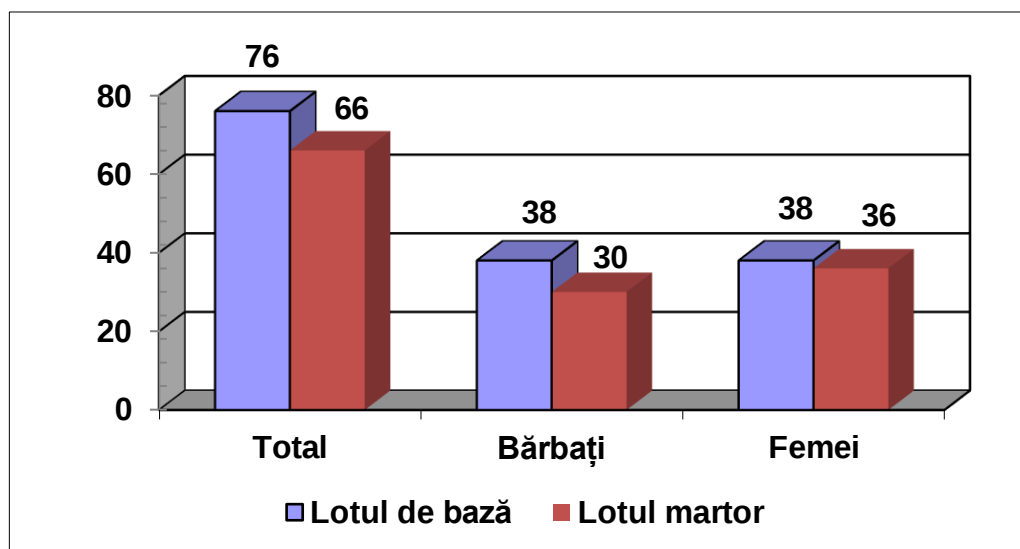


Figura 21. Ratele de supraviețuire ale pacienților cu COVID-19, în ambele loturi de studiu, în funcție de sex (%).

Deși vârsta medie a pacienților care au supraviețuit ($57,21 \pm 10,7$ ani și $61,21 \pm 12,0$ ani) era mai mare în LM, această tendință nu a atins o certitudine statistică.

Pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit, comparativ cu pacienții cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit, s-a observat o prevalență semnificativ statistic mai mică a grupei de sânge AB(IV) (nici un pacient cu COVID-19 și 4 – 12,1%, respectiv; $p < 0,05$). În funcție de celelalte grupe sangvine și de antigenul Rh factor ambele loturi de pacienți erau similare ($p > 0,05$): 15 (39,5%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit și 10 (30,3%) pacienți cu COVID-19 tratați cu convențional care au supraviețuit aveau grupa de sânge O(I), 17 (44,7%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit și 13 (39,4%) pacienți cu COVID-19 tratați cu convențional care au supraviețuit aveau grupa de sânge A(II), 6 (15,8%) pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit și 6 (18,2%) pacienți cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit aveau grupa de sânge B(III). Factorul Rh pozitiv a fost identificat la 31 (81,6%) dintre pacienții cu COVID-19 supraviețuitori, tratați cu ozon, și la 25 (75,8%) dintre pacienții cu COVID-19 supraviețuitori, tratați convențional. Factorul Rh negativ a fost prezent la 7 (18,4%) dintre pacienții cu COVID-19 supraviețuitori, tratați cu ozon, și la 8 (24,2%) dintre pacienții cu COVID-19 supraviețuitori, tratați convențional.

Incidența hipertensiunii arteriale esențiale (20 [52,6%] și 21 [63,6%], respectiv; $p > 0,05$), a diabetului zaharat (11 [28,9%] și 14 [42,4%], respectiv; $p > 0,05$), a fibrilației atriale (2 [5,3%] și 2

[6,1%], respectiv; $p>0,05$), a bronhopneumopatiei obstructive cronice (4 [10,5%] și 0, respectiv; $p>0,05$), a astmului bronșic (1 [5,9%] și 0, respectiv; $p>0,05$) și a obezității (10 [26,3%] și 9 [27,3%], respectiv; $p>0,05$) a fost similară la pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit și care au fost tratați cu ozon, comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit și au primit tratament convențional.

Nu s-au constatat diferențe statistic semnificative între grupul pacienților cu COVID-19 care au supraviețuit și au fost tratați cu ozon și grupul pacienților cu COVID-19 care au supraviețuit și au fost tratați convențional, în ceea ce privește prevalența următoarelor comorbidități: hipertensiune arterială esențială de gradul I (1 – 5,0% pacient și niciun pacient, respectiv; $p>0,05$), hipertensiune arterială esențială de gradul II (14 – 70,0% pacienți și 18 – 85,7% pacienți, respectiv; $p>0,05$) și hipertensiune arterială esențială de gradul III (5 – 25,0% pacienți și 3 – 14,3% pacienți, respectiv; $p>0,05$), diabet zaharat de tip I (2 – 18,2% pacienți și 2 – 14,3% pacienți, respectiv; $p>0,05$) și diabet zaharat de tip II (9 – 81,8% pacienți și 12 – 85,7% pacienți, respectiv; $p>0,05$), fibrilație atrială de tip normosistolic (1 – 50,0% pacient și 1 – 50,0% pacient, respectiv; $p>0,05$) și fibrilație atrială de tip tahisistolic (1 – 50,0% pacient și 1 – 50,0% pacient, respectiv; $p>0,05$), obezitate de gradul I (1 – 10,0% pacienți și 2 – 22,2%, respectiv; $p>0,05$), obezitate de gradul II (5 – 50,0% pacienți și 3 – 33,3%, respectiv; $p>0,05$) și obezitate de gradul III (4 – 40,0% pacienți și 4 – 44,4%, respectiv; $p>0,05$).

Valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la spitalizarea în UTI ($6,61\pm2,7$ zile și $7,79\pm3,9$ zile, respectiv; $p>0,05$), valoarea medie a duratei de spitalizare în UTI ($7,08\pm3,9$ zile și $8,67\pm7,1$ zile, respectiv; $p>0,05$) și valoarea medie a duratei totale de spitalizare ($19,24\pm9,1$ zile și $18,27\pm10,2$ zile, respectiv; $p>0,05$) au fost similare la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit și la pacienții cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit.

Incidența oxigenoterapiei (23 – 60,5% dintre pacienți și 22 – 66,7% dintre pacienți, respectiv; $p>0,05$) și durata acesteia ($5,96\pm3,5$ zile și $7,82\pm7,5$ zile, respectiv; $p>0,05$), precum și incidența ventilației non-invazive (23 – 60,5% dintre pacienți și 21 – 63,6% dintre pacienți, respectiv; $p>0,05$) și durata acesteia ($5,96\pm3,5$ zile și $5,81\pm4,8$ zile, respectiv; $p>0,05$), și incidența ventilației mecanice invazive (niciun pacient și 2 – 6,1% dintre pacienți, respectiv; $p>0,05$) au prezentat o tendință de reducere nesemnificativă statistic în grupul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit. Doar durata ventilației mecanice invazive (0 zile și $25,00\pm5,7$ zile, respectiv; $p<0,001$) a fost semnificativ mai mică ($p<0,001$) în grupul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit, comparativ cu grupul pacienților cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit (Figura 22).

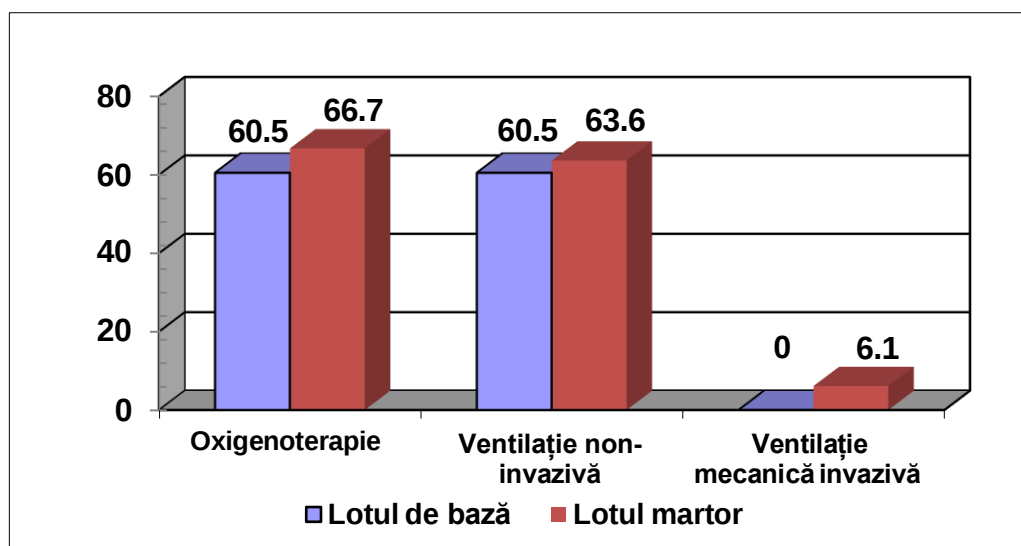


Figura 22. Administrarea suportului respirator (%) la pacienții cu COVID-19 decedați, în ambele loturi de studiu.

La etapa inițială (1-a zi de spitalizare), în dinamică (1-a și a 7-a zi de spitalizare) și la a 7-a zi de spitalizare parametrii clinici, de laborator și imagistici erau similari la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu. La ziua a 7-a de spitalizare, însă, pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit au prezentat o valoare medie a raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ semnificativ mai mare ($325,82 \pm 73,9$ mmHg) comparativ cu pacienții cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit ($256,55 \pm 104,4$ mmHg; $p < 0,01$) (Tabelul 8).

Analiza în funcție de gravitatea indicelui de oxigenare la a 7-a zi de tratament a constatat o creștere semnificativ statistică a frecvenței formelor moderate de boală (6 – 18,2% vs. 1 – 2,6%; $p < 0,05$) și o tendință de creștere a frecvenței formelor severe (3 – 9,1% vs. 0%; $p > 0,05$) în grupul pacienților cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit. În grupul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit, s-a observat o tendință de creștere a frecvenței formelor ușoare (17 – 44,7% vs. 13 – 39,4%; $p > 0,05$) și a valorilor normale ale raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (20 – 52,6% vs. 11 – 33,3%; $p > 0,05$).

Tabelul 8. Parametrii clinici, de laborator și imagistici (X±DS) la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu care au supraviețuit în 1-a și a 7-a zi de tratament

Parametrii	Lotul de bază (n=38)		Lotul martor (n=33)		P
	1-a zi (1)	7-a zi (2)	1-a zi (3)	7-a zi (4)	
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	246,71±31,5	325,82±73,9	246,00±34,1	256,55±104,4	2-4**
PCR (mg/L)	73,10±56,2	30,27±35,1	90,00±57,9	38,86±57,1	NS
PCT (ng/mL)	0,17±0,4	0,12±0,1	0,15±0,1	0,13±0,2	NS
Scor Brixia (puncte)	8,21±1,6	7,18±4,1	8,45±1,3	8,24±3,9	NS
D-Dimerii (μg/mL)	0,82±0,6	2,25±2,7	1,67±1,9	2,27±2,6	NS
Leucocite (x10 ⁹ /L)	9,68±4,7	8,92±4,0	9,40±4,4	10,17±3,7	NS
Neutrofile (%)	70,53±13,8	70,53±13,5	71,49±12,0	73,12±10,6	NS
Limfocite (%)	10,97±7,0	13,08±7,6	11,21±7,2	12,24±6,9	NS
RNL	11,53±13,9	8,84±6,7	9,52±5,8	8,67±6,2	NS
Trombocite (x10 ⁹ /L)	243,26±90,8	291,84±101,4	221,10±73,9	286,91±109,9	NS
Hemoglobina (g/L)	131,00±13,3	123,11±16,5	125,55±13,1	119,33±18,1	NS
Ureea (mmol/L)	7,18±3,5	6,82±2,1	6,62±3,4	6,82±2,2	NS
Evaluarea clinică (puncte)	3,61±0,5	1,84±1,2	3,58±0,5	1,88±1,4	NS

Notă: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001, NS – nesemnificativ.

Rata de ameliorare clinică, definită ca reducerea scorului cu două puncte, a fost observată la 27 (71,1%) de pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit și la 25 (75,8%) de pacienți cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit (p>0,05).

Așadar, în LB, comparativ cu LM, s-a observat o tendință de creștere a ratei de supraviețuire (76,0% și 66,0%, respectiv; p>0,05), însă fără a atinge semnificație statistică. Vârsta medie a pacienților supraviețuitori (57,21±10,7 ani și 61,21±12,0 ani) a prezentat, de asemenea, o tendință de scădere nesemnificativă statistic în LB (pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon) comparativ cu LM (pacienți cu COVID-19 tratați convențional).

Ambele loturi de studiu erau similare în funcție de antecedentele personale patologice, frecvența obezității, valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la spitalizarea în UTI, valoarea medie a duratei de spitalizare în UTI, valoarea medie a duratei totale de spitalizare.

Frecvența oxigenoterapiei, a ventilației non-invazive (VNI) și a ventilației mecanice invazive (VMI), precum și durata medie a oxigenoterapiei și VNI au prezentat o tendință de scădere în grupul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit, deși fără semnificație statistică. Singura diferență statistic semnificativă ($p < 0,001$) a fost observată în ceea ce privește durata VMI (0 zile vs. $25,00 \pm 5,7$ zile), care a fost semnificativ mai mică în grupul supraviețuitorilor tratați cu ozon, comparativ cu grupul supraviețuitorilor tratați convențional.

La etapa inițială (1-a zi de spitalizare), în dinamică (1-a și a 7-a zi de spitalizare) și la a 7-a zi de spitalizare parametrii clinici, de laborator și imagistici erau similari la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu. Doar la a 7-a zi de spitalizare, pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit și au fost tratați cu ozon au prezentat un raport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ mediu semnificativ mai mare ($325,82 \pm 73,9$ mmHg) comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit și au primit tratament convențional ($256,55 \pm 104,4$ mmHg; $p < 0,01$).

Analiza comparativă a severității COVID-19, evaluată prin indicele de oxigenare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), la 7 zile de tratament, a evidențiat, în grupul pacienților tratați convențional, o creștere statistic semnificativă a frecvenței formelor moderate (18,2% față de 2,6%; $p < 0,05$) și o tendință de creștere a frecvenței formelor severe (9,1% față de 0%; $p > 0,05$). În grupul pacienților tratați cu ozon, s-a observat o tendință de creștere a frecvenței formelor ușoare (44,7% față de 39,4%; $p > 0,05$) și a proporției pacienților cu valori normale ale raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (52,6% față de 33,3%; $p > 0,05$). Analiza a inclus doar pacienții care au supraviețuit.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Cohorta de pacienți cu COVID-19 inclusă în studiu aveau o medie de vârstă și o distribuție pe sexe comparabile cu datele din literatura de specialitate. Eșantionul selectat a cuprins 100 de pacienți diagnosticați cu COVID-19, cu o vârstă medie de $60,22 \pm 10,9$ ani (interval: 28-84 ani), 45,0% fiind de sex masculin și 55,0% de sex feminin.

Studiile prospective și retrospective de cohortă și de caz-control, realizate în diferite țări, au inclus pacienți cu COVID-19 cu vârstă medie în limitele 39-73 de ani (de la 18 până la 98 de ani) [5, 48, 82, 171, 241, 246]. Rata pacienților de sex feminin a variat între 23,0% și 71,0%, iar a celor de sex masculin între 29,0% și 77,0% [16, 48, 82, 116, 158, 171, 174, 246].

Similar altor rapoarte anterioare, hipertensiunea arterială a fost cea mai frecventă comorbiditate și la pacienții din studiul nostru (62,0%), urmată de diabet zaharat (35,0%), obezitate (32,0%) și bronhopneumopatie obstructivă cronică (6,0%). Este important de menționat faptul că pacienții din lotul nostru de studiu au indicat o rată mult mai mare de afecțiuni concomitente.

Deși, circa 25% dintre pacienții infectați cu SARS-CoV-2 prezintă comorbidități, inclusiv boli cardiovasculare și cerebrovasculare, maladii ale sistemului respirator și tumori maligne, afecțiuni cronice hepatice și renale, rata afecțiunilor concomitente la pacienții spitalizați variază de la 40% până la 90% [5, 20, 60, 90, 219, 237, 243, 247]. Cu toate acestea, există diferențe semnificative între diferite țări în ceea ce privește caracteristicile demografice, prevalența fumatului și comorbiditățile asociate COVID-19 [178].

Un studiu de cohortă extins, care a inclus 5700 de pacienți cu COVID-19, cu vârste cuprinse între 0 și 100 de ani, spitalizați secvențial în SUA, a evaluat caracteristicile acestora, tabloul clinic și evoluția bolii. Cele mai frecvente comorbidități au fost hipertensiunea arterială (56,6%), obezitatea (41,7%), diabetul zaharat (33,8%), neoplaziile (6,0%), boala pulmonară obstructivă cronică (5,4%), insuficiența renală cronică (5,0%) și afecțiunile hepatice cronice (0,6%). Doar 6,1% dintre pacienți nu au prezentat comorbidități [178].

Un alt studiu observațional, retrospectiv, de cohortă, cu un eșantion larg ($n=1591$), realizat în Italia, a evaluat caracteristicile clinice a 1591 de pacienți cu COVID-19 aflați în stare critică, cu vârste cuprinse între 0 și 100 de ani, internați consecutiv în UTI. Analiza frecvenței comorbidităților a indicat absența acestora la 32,0% dintre pacienți. Antecedentele medicale personale ale pacienților au inclus: hipertensiune arterială (49,0%), boli cardiovasculare (21,0%), hipercolesterolemie (18,0%), diabet zaharat (17,0%), tumori maligne (8,0%), bronhopneumopatie obstructivă cronică (4,0%), maladii renale cronice (3,0%) și afecțiuni hepatice cronice (3,0%) [90].

Un studiu retrospectiv de cohortă, efectuat în China, a inclus 681 de pacienți adulți (≥ 18 ani) spitalizați cu formă severă de COVID-19. Cea mai frecventă comorbiditate a fost hipertensiunea arterială (43,0%), urmată de diabetul zaharat (16,7%), cardiopatia ischemică (11,7%), infarctul cerebral (4,8%), maladia renală cronică (4,0%) și bronhopneumopatia obstructivă cronică (2,2%) [48].

Într-o cercetare retrospectivă de cohortă, realizată în China, 138 de pacienți în vârstă de 22-92 de ani, spitalizați cu COVID-19, s-au raportat următoarele antecedente: hipertensiune arterială la 31,2% dintre pacienți, boli cardiovasculare – 14,5%, diabet zaharat – 10,1%, tumori maligne – 7,2%, afecțiuni cerebrale – 5,1%, bronhopneumopatie obstructivă cronică – 2,9%, boli renale cronice – 2,9%, boli hepatice cronice – 2,9% și infecția HIV – 1,4% dintre pacienți [237].

În general, numeroase studii au evidențiat prezența diverselor comorbidități la pacienții spitalizați cu COVID-19. Afecțiunile asociate cel mai frecvent, în ordinea descrescătoare a prevalenței, sunt: hipertensiunea arterială (21,0-57,0%), obezitatea (36,0-37,0%), diabetul zaharat (12,5-34,0%), bolile cardiovasculare (10,0-28,0%), bronhopneumopatia obstructivă cronică (3,8-17,1%), afecțiunile renale cronice (3,0-13,0%), neoplasmale (1,5-8,0%), hipotiroidismul (6,6%) și bolile hepatice cronice (1,7-5,0%) [5, 16, 79, 81, 158, 171, 241, 246].

Un studiu retrospectiv a evaluat 390 de pacienți internați consecutiv la spital cu diagnosticul de COVID-19. Durata medie dintre debutul simptomelor și spitalizare a fost de $5,32 \pm 2,81$ zile [5]. Valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la internarea în UTI a pacienților cu COVID-19 din lotul nostru de studiu a fost mai mare și a fost de $7,4 \pm 4,1$ zile (de la 1 zi până la 29 de zile).

În studiul nostru, oxigenoterapie au necesitat un număr practic similar (74,0%) de pacienți cu COVID-19 moderat, spitalizați în UTI, însă ventilația non-invazivă (73,0%) și ventilația mecanică invazivă (30,0%) au fost administrate semnificativ mai frecvent, comparativ cu studiile menționate anterior.

Într-o cohortă de 1591 pacienți cu COVID-19 în stare critică, 99,0% au necesitat suport respirator, inclusiv oxigenoterapie (1,0%), ventilație non-invazivă (11,0%) și ventilație mecanică invazivă (88,0%) [90].

Analiza necesității suportului de oxigen efectuat pe un eșantion de 681 pacienți adulți (≥ 18 ani) internați în UTI cu COVID-19 sever a relevat o rată de administrare a oxigenoterapiei de 70,1%, a ventilației non-invazive de 24,2% și a ventilației mecanice invazive de 5,6% [48].

Într-un alt studiu, care a inclus 138 de pacienți spitalizați cu COVID-19, s-a constatat că 76,81% au necesitat oxigenoterapie, 10,9% – ventilație non-invazivă, iar 12,32% – ventilație

mecanică invazivă. Proporția pacienților care au necesitat ventilație non-invazivă și ventilație mecanică invazivă a crescut semnificativ în grupul pacienților internați în UTI. Dintre cei 36 de pacienți cu COVID-19 internați în UTI, doar 11,1% au necesitat oxigenoterapie, 41,7% – ventilație non-invazivă, iar 47,2% – ventilație mecanică invazivă [237].

Conform datelor unei revizuirii sistematice a literaturii și meta-analiză și altor studii, cele mai frecvente anomalii de laborator la pacienții cu COVID-19 au fost nivelurile crescute de PCR, neutrofile, PCT, PCR, D-dimeri, creatinină, lactat dehidrogenază și limfocitopenie [87, 246].

Aceste rezultate sunt parțial în concordanță cu datele obținute în studiul nostru. În 1-a zi de spitalizare, la pacienții cu COVID-19 moderat erau crescute valorile medii ale PCR ($78,85 \pm 56,8$ mg/L) și D-Dimerilor ($1,48 \pm 1,9$ μ g/mL), redusă valoarea medie a limfocitelor ($11,15 \pm 6,8\%$), însă valorile medii ale PCT ($0,16 \pm 0,2$ ng/mL), neutrofilelor ($71,76 \pm 12,0\%$) și creatininei ($104,29 \pm 58,5$ mmol/l) s-au situat însă în limite normale. Cu toate acestea, toți acești markeri de laborator au o specificitate redusă, ceea ce le limitează utilitatea lor clinică [87].

În funcție de eșantionul analizat și de severitatea bolii, mortalitatea în rândul pacienților cu COVID-19 a variat între 3,6% și 26,0% [5, 16, 48, 82, 90, 237, 246]. Studiile anterioare au raportat rate diferite de mortalitate în rândul pacienților internați în UTI, cu valori cuprinse între 16% și 38%, precum și procente de 62%, 67% și 78% [30, 82, 90]. În lotul de pacienți cu COVID-19 internați în UTI din studiul nostru, rata mortalității a fost de 29,0%.

Concomitent cu tratamentul standard de susținere, se observă o tendință tot mai accentuată de utilizare a unor metode terapeutice inovatoare pentru pacienții cu COVID-19. Datorită proprietăților sale antioxidante, antiinflamatorii și antitrombotice, ozonoterapia a fost propusă ca terapie adjuvantă în infecția cu SARS-CoV-2. Această terapie ar putea avea un rol crucial în combaterea hiperinflamației, imunodeficienței, hipercoagulabilității și răspunsului terapeutic deficitar, toate induse de COVID-19. Studiile efectuate sugerează că ozonoterapia reprezintă o terapie adjuvantă promițătoare în managementul infecției cu SARS-CoV-2, de la formele ușoare până la cele severe [73, 100, 102, 149, 230].

Un studiu prospectiv de cohortă, de proporții mici, a inclus 18 pacienți cu COVID-19, dintre care 9 au primit tratament convențional asociat cu autohemoterapie ozonată majoră (200 ml de sânge integral autolog îmbogățit cu 200 ml de amestec oxigen-ozon, cu o concentrație de ozon de 40 μ g/mL), administrată de două ori pe zi, începând din ziua internării, timp de 5 zile consecutiv. Ceilalți 9 pacienți au primit exclusiv tratament convențional în monoterapie [101, 102].

Caracteristicile de bază inițiale ale pacienților din LB și din LM au fost similare, inclusiv vârsta medie ($64,0 \pm 11,0$ ani și $71,0 \pm 18,0$ ani, respectiv; $p > 0,05$), rata bărbaților (78,0% și 67,0%,

respectiv; $p > 0,05$), rata femeilor (22,0% și 33,0%, respectiv; $p > 0,05$). Prevalența comorbidităților, de asemenea, nu se deosebea din punct de vedere statistic: respectiv, hipertensiune arterială în anamneză au menționat 44,0% și 67,0% pacienți ($p > 0,05$), diabet zaharat – 0% și 22% ($p > 0,05$), bronhopneumopatia obstructivă cronică – 22% și 11% ($p > 0,05$) [102]. Rezultate similare au fost obținute și în alte studii [6, 57].

În cadrul studiului nostru, au fost analizate două grupuri de pacienți cu COVID-19, 50 de pacienți (LB) au fost tratați convențional și cu ozon, iar alți 50 de pacienți (LM) au beneficiat exclusiv de tratament convențional. Ambele loturi de studiu au prezentat caracteristici similare în ceea ce privește distribuția pe sexe (44,0% bărbați și 56,0% femei în LB, respectiv 46,0% bărbați și 54,0% femei în LM; $p > 0,05$) și vârsta medie: $58,08 \pm 9,9$ ani (interval 28–73 ani) în LB și $62,36 \pm 11,6$ ani (interval 34–84 ani) în LM.

Antecedentele patologice (hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, bronhopneumopatia obstructivă cronică, obezitatea) și parametrii de laborator ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PCR, PCT, scorul Brixia, fibrinogenul, parametrii hematologici, albumina, ureea și creatinina), de asemenea, erau similare ($p > 0,05$) la pacienții din ambele loturi de studiu.

Mai multe cercetări au constatat că durata medie totală de spitalizare a fost similară ($p > 0,05$) la pacienții tratați cu ozon și la pacienții tratați convențional: 8 zile și 28 de zile [102], $9,37 \pm 3,84$ zile și $9,37 \pm 5,38$ zile [220], 8 zile și 9 zile [194]. În cadrul studiului nostru, nu s-au constatat diferențe semnificative între LB și LM privind durata medie totală de spitalizare ($17,80 \pm 8,9$ zile, respectiv $17,06 \pm 10,6$ zile; $p > 0,05$). Deși durata medie de internare în UTI a prezentat o tendință de scădere în LB ($8,56 \pm 5,3$ zile) față de LM ($10,22 \pm 9,0$ zile), această diferență nu a atins pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$).

Similar rezultatelor obținute în alte studii [72, 102, 192], decizia privind intubația endotraheală și inițierea ventilației mecanice în studiul nostru a fost luată în conformitate cu ghidurile clinice și la discreția medicului curant. În LB, frecvența, precum și durata medie a oxigenoterapiei, a ventilației non-invazive și a ventilației mecanice invazive au prezentat o tendință de scădere, care însă nu a atins o semnificație statistică.

Deși am constatat o rată de deces semnificativ mai mică în LB (24,0%) comparativ cu rata de deces a pacienților din LM (34,0%), diferența nu a atins o semnificație statistică ($p > 0,05$). Rezultate similare au fost raportate și în alte studii prospective de cohortă și caz-control. De exemplu, în studiile [101, 102] s-au înregistrat rate de deces de 11,0% în grupul cu tratament convențional și ozonoterapie față de 22% în grupul cu tratament convențional în monoterapie ($p > 0,05$). Similar, rata de deces a fost de 0% în grupul cu tratament convențional și ozonoterapie

comparativ cu 7% în grupul cu tratament exclusiv convențional ($p > 0,05$) [220].

Conform rezultatelor unor investigații, toți pacienții tratați cu ozon au prezentat o dinamică pozitivă cu o evoluție de la forma moderată a maladiei la cea ușoară în medie de 8 zile și cu externarea în medie de 9,7 zile. Toate simptomele clinice au dispărut în termen de 6 zile, iar oxigenoterapia nu a mai fost necesară după 4,1 zile. La un interval de până la 10 zile post-ozonoterapie, s-a înregistrat o scădere statistic semnificativă ($p < 0,05$ - $p < 0,001$) a markerilor inflamatori și tromboembolici (concentrațiile plasmatice de PCR și D-dimeri), concomitent cu o ameliorare considerabilă a parametrilor respiratori majori, inclusiv a raportului SpO_2/FiO_2 . Remisia semnificativă a infiltratelor interstițiale bilaterale a fost observată la toți pacienții la 10 zile post-intervenție [81, 101, 197].

În studiul nostru, valoarea medie a indicelui de oxigenare – PaO_2/FiO_2 – a crescut semnificativ statistic la pacienții din LB (de la $246,86 \pm 30,3$ mm Hg în 1-a zi până la $296,75 \pm 105,1$ mm Hg în ziua a 7-a de tratament; $p < 0,01$) și nu s-a modificat la pacienții din LM (de la $235,86 \pm 33,4$ mm Hg în 1-a zi până la $232,82 \pm 110,6$ mm Hg în ziua a 7-a de tratament; $p > 0,05$).

Deși valorile inițiale ale raportului PaO_2/FiO_2 au fost similare în ambele loturi, analiza evoluției acestuia a demonstrat eficacitatea tratamentului cu ozon. La sfârșitul primei săptămâni de tratament, valoarea medie a raportului PaO_2/FiO_2 în LB ($296,8 \pm 105,1$ mmHg) a fost semnificativ mai mare comparativ cu LM: $232,8 \pm 110,6$ mmHg ($p < 0,01$). Mai mult ca atât, mediana variației absolute a raportului PaO_2/FiO_2 între ziua 7 și ziua 1 a fost pozitivă în LB, $+53,5$ mmHg (IQR $-19,7 - 106$ mmHg), în timp ce în LM a fost negativă, -19 mmHg (IQR $-85,2 - 56,5$ mmHg) ($p < 0,05$). Prin urmare, tratamentul combinat cu oxigenoterapie a determinat o evoluție mai favorabilă a raportului PaO_2/FiO_2 comparativ cu tratamentul standard.

Valoarea medie a scorului Brixia era similară la pacienții din ambele loturi din studiul nostru în 1-a zi ($8,30 \pm 1,6$ puncte în LB și $8,38 \pm 1,3$ puncte în LM; $p > 0,05$), avea o tendință de reducere în dinamică la pacienții din LB ($8,30 \pm 1,6$ puncte și $7,48 \pm 4,0$ puncte; $p > 0,05$) și o tendință de creștere la pacienții din LM la a 7-a zi de tratament ($8,38 \pm 1,3$ puncte și $9,44 \pm 4,1$ puncte; $p > 0,05$), modificări care nu au atins o certitudine statistică.

Reducerea scorului Brixia a fost observată la 50% dintre pacienții din LB, comparativ cu 42% din LM ($p > 0,05$). În același timp, aspectul radiologic pulmonar la a 7-a zi a prezentat o ameliorare semnificativ statistică în LB, comparativ cu LM. Media scorului Brixia la ziua 7 a fost semnificativ statistic mai mare în LM ($7,48 \pm 4,0$ puncte față de $9,44 \pm 4,1$ puncte; $p < 0,05$). Valoarea mediană a diferenței absolute a scorului Brixia a fost de 0,5 (IQR: $-2,0-3,0$) în LB, comparativ cu 0 puncte (IQR: $-4,0-2,0$) în LM ($p < 0,05$).

Un factor de prognostic la pacienții cu COVID-19 este creșterea nivelurilor D-dimerilor, PCR, feritinei și IL-6. Acești parametri au fost asociați cu un prognostic nefavorabil în multe studii [57, 122, 262]. În ambele loturi din studiul nostru s-au redus semnificativ statistic valorile medii a hemoglobinei și a PCR. Valoarea medie a leucocitelor și ureei au avut o tendință de reducere la pacienții din LB și o creștere semnificativ statistică la pacienții din LM. Au crescut semnificativ statistic valorile medii a trombocitelor și D-dimerilor la pacienții din LB și la pacienții din LM.

Fibrinogenul, pe lângă rolul său crucial în procesul de coagulare sangvină, este considerat un biomarker al severității procesului inflamator. Analiza datelor a demonstrat o scădere semnificativă statistic a concentrației plasmatice de fibrinogen la pacienții din LB în ziua a 7-a: 3,6 g/L (IQR 2,7-4,2 g/L) comparativ cu 4,3 g/L (IQR 3,9-4,8 g/L) la momentul includerii în studiu ($p < 0,001$). Dimpotrivă, la pacienții din LM, concentrația plasmatică de fibrinogen nu a prezentat modificări semnificative. Valoarea mediană a diferenței absolute între concentrația inițială și cea finală a fibrinogenului, de asemenea, a fost statistic semnificativ mai mare în LB ($p < 0,05$). Rezultatele noastre coincid cu datele unui studiu de caz-control, care confirmă reducerea semnificativă a nivelului de fibrinogen la pacienții cu COVID-19 și pneumonie severă bilaterală ($n=14$) din subplotul tratat convențional și cu ozon (713 ± 112 mg/dL și 572 ± 163 mg/dL, respectiv; $p < 0,05$) și o tendință de reducere a acestui indicator la pacienții cu COVID-19 și pneumonie severă bilaterală ($n=14$) din subplotul tratat doar convențional (602 ± 160 mg/dL și 528 ± 149 mg/dL, respectiv; $p > 0,05$) [72].

În timpul pandemiei de COVID-19, numeroase studii au analizat rolul biomarkerilor de laborator în managementul și prognosticul pacienților. Cu toate acestea, tulburările echilibrului acido-bazic au fost insuficient investigate la această categorie de pacienți. Dat fiind prevalența crescută a pneumoniei și a afectării renale la pacienții spitalizați cu infecție SARS-CoV-2, sunt anticipate modificări frecvente ale echilibrului acido-bazic. Perturbările echilibrului acido-bazic în contextul COVID-19 pot influența tratamentul, durata internării și mortalitatea [2, 3, 18, 208].

Parametrii de laborator relevanți pentru evaluarea echilibrului acido-bazic sunt pH-ul, presiunea parțială a dioxidului de carbon (PaCO_2) și concentrația de bicarbonat (HCO_3^-). pH-ul cuantifică concentrația ionilor de hidrogen. PaCO_2 reflectă nivelul dioxidului de carbon din sânge, care poate determina originea dezechilibrului – din sistemul respirator sau sistemul respirator compensează un dezechilibru metabolic în organism. HCO_3^- indică dacă dezechilibrul este de origine metabolică sau dacă sistemul metabolic compensează un dezechilibru respirator primar. [146]

Există 5 dereglări primare ale dezechilibrului acido-bazic: acidoză metabolică, alcaloză

metabolică, acidoză respiratorie, alcaloză respiratorie și dereglări mixte acido-bazice. Este important de reținut că un pacient poate prezenta simultan mai multe dintre aceste condiții [146].

Modificările pH-ului au un efect considerabil asupra funcției fiziologice. Un studiu retrospectiv, efectuat pe un eșantion de 211 pacienți diagnosticați cu COVID-19, a relevat o scădere a presiunii parțiale a oxigenului arterial ($PO_2 - 70,2 \pm 25,1$ mmHg), a saturației oxigenului ($SO_2 - 92\%$) și o ușoară diminuare a raportului PO_2/FiO_2 ($231,0 \pm 129,0$). Dereglări ale echilibrului acido-bazic au fost observate la 79,7% dintre pacienți. Alcaloza metabolică (33,6%) a reprezentat principala anomalie, urmată de alcaloza respiratorie (30,3%), alcaloza combinată (9,4%), acidoza respiratorie (3,3%), acidoza metabolică (2,8%) și alte tulburări acido-bazice compensate (3,6%) [2].

Conform rezultatelor mai multor studii, alcaloza, preponderent metabolică, este cea mai frecventă tulburare acido-bazică la pacienții spitalizați cu COVID-19 [2, 3, 18, 257]. Un studiu observațional retrospectiv, efectuat pe un eșantion de 465 de pacienți cu COVID-19 internați în UTI, a relevat alcaloză ($pH \geq 7,45$) la 283 (61,0%) dintre aceștia, acidoză ($pH \leq 7,35$) la 65 (14,0%), iar 117 (25,0%) au prezentat un pH în intervalul de referință (7,35-7,45) [2]. Un alt studiu observațional retrospectiv, incluzând 56 de pacienți cu COVID-19 internați în UTI, a constatat alcaloză ($pH > 7,45$) la 36 (64,3%) din participanți și acidoză ($pH < 7,35$) la 7 (12,5%) [11]. Souza S. et al., într-un studiu retrospectiv pe un lot de 211 pacienți cu COVID-19, au diagnosticat alcaloză la 149 (70,6%) din pacienți și acidoză la 28 (13,3%), în timp ce 34 (16,2%) au prezentat un pH arterial normal [19].

Rezultate similare am obținut și în studiul nostru. În lotul general de studiu, alcaloză prezentau 47 (47,0%) de pacienți, acidoză – 15 (15,0%) pacienți și la 38 (38,0%) de pacienți valoarea pH-ului era în limitele normei.

Analiza modificărilor echilibrului acido-bazic în funcție de metoda de tratament din studiul nostru a constatat că, deși, la debutul studiului, valorile medii ale parametrilor echilibrului acido-bazic erau similare în ambele loturi de studiu, la a 7-a zi, comparativ cu 1-a zi, în LB s-au redus semnificativ statistic valorile medii ale pH-ului și lactatului, iar valorile medii ale PaO_2 , $PaCO_2$ și SaO_2 au crescut semnificativ statistic. În LM s-a observat o majorare mai mică dar semnificativ statistică doar a valorilor medii ale $PaCO_2$ și SaO_2 , astfel încât la a 7-a zi, valorile medii ale PaO_2 și SaO_2 erau semnificativ statistic mai mari, iar concentrația lactatului era semnificativ statistic mai mică în același grup.

Așadar, administrarea tratamentului cu ozon a determinat o ameliorare clinică semnificativă la pacienții cu COVID-19 din lotul de studiu tratați cu ozon. Valoarea medie a indicelui de

oxigenare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) a crescut semnificativ statistic în LB, fără modificări semnificative în LM. În a 7-a zi de tratament, la pacienții din LB s-a observat o tendință de normalizare a raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, o scădere semnificativ statistică a valorilor medii ale pH-ului și lactatului, precum și o creștere semnificativ statistică a valorilor medii ale PaO_2 , PaCO_2 și SaO_2 . Scorul Brixia, similar în ambele loturi în ziua 1, a prezentat o tendință de scădere în LB și o tendință de creștere în LM în ziua 7. În ambele loturi s-a înregistrat o scădere semnificativ statistică a valorilor medii ale hemoglobinei și PCR, concomitent cu o creștere semnificativ statistică a numărului de trombocite și a D-dimerilor. Valorile medii ale albuminei, leucocitelor și ureei au prezentat o tendință de scădere în LB și o creștere semnificativ statistică în LM.

Ameliorarea clinică a fost definită ca o reducere cu 2 puncte (la starea pacientului la internarea în spital) pe o scară ordinală de șase puncte sau externarea în viață din spital, oricare a apărut mai întâi [101, 102, 240]. Tratamentul administrat pacienților incluși în studiu a contribuit la o ameliorare clinică semnificativă în ambele loturi de studiu. Scorul de evaluare clinică a scăzut semnificativ statistic atât în LB (de la $3,66 \pm 0,5$ puncte la $2,52 \pm 1,6$ puncte; $p < 0,001$), cât și în LM (de la $3,70 \pm 0,5$ puncte la $2,84 \pm 1,8$ puncte; $p < 0,001$). Deși acest parametru a fost similar din punct de vedere statistic în ambele loturi de studiu la 1-a și a 7-a zi de studiu, rata de reducere absolută a fost mai mare în LB (1,14 puncte și 0,86 puncte, respectiv).

Analiza publicațiilor existente a constatat că rezultatele studiului nostru sunt similare cu cele obținute în alte studii. De exemplu, un studiu unicentric, continuu, intervențional, randomizat și prospectiv a inclus 14 pacienți cu COVID-19 în lotul cu autohemoterapie ozonată (dublu tratament zilnic cu administrarea timp de 7 zile consecutiv) cu vârsta medie de $63,3 \pm 12,1$ ani și 14 pacienți cu COVID-19 în lotul martor (cel mai bun tratament disponibil) cu vârsta medie de $60,1 \pm 14,4$ ani. Analizele hematologice au fost efectuate la toți pacienții la momentul internării și după șapte zile, concomitent cu finalizarea terapiei cu ozon. Cu toate acestea, ozonoterapia nu a influențat semnificativ markerii inflamatori, profilul hematologic și subpopulațiile limfocitare ale pacienților tratați. Deși s-a observat o reducere moderată a necesarului de suport ventilator în grupul cu ozonoterapie, această diferență nu a atins semnificația statistică. Mortalitatea la 30 de zile a fost de 8,3% în grupul cu ozonoterapie și de 10% în grupul de control, diferență nesemnificativă statistic [6].

Un alt studiu prospectiv, controlat a inclus 55 de pacienți (vârstă medie: $60,2 \pm 14,8$ ani, interval 25-88 ani) spitalizați cu COVID-19, dintre care 52,7% bărbați și 47,3% femei. Grupul de intervenție (n=37) a primit terapie cu ozon (autohemoterapie majoră) adjuvantă tratamentului convențional. Protocolul de ozonoterapie a constat în 7 ședințe zilnice consecutive de administrare intravenoasă a 100 mL de ozon la o concentrație de 30 $\mu\text{g/mL}$. Grupul martor (n=18) a primit doar tratament medical convențional (cea mai bună terapie disponibilă). Cele două grupuri au fost comparabile în ceea ce privește vârsta, sexul și comorbiditățile [57].

Monitorizarea clinică a fost efectuată până la externarea pacienților cu evoluție favorabilă sub tratament sau până la deces. Rezultatele studiului sugerează că terapia cu ozon adjuvantă tratamentului medical standard la pacienții spitalizați cu COVID-19 ar putea reduce mortalitatea: rata mortalității a fost semnificativ mai mică în grupul de pacienți tratați cu ozon ($p=0,032$). Cu toate acestea, rata necesității ventilației mecanice, precum și nivelurile D-dimerilor și PCT erau similare în ambele loturi de studiu [57].

Un studiu care a inclus 92 de pacienți cu COVID-19 de severitate ușoară până la moderată, cu vârstă medie de $63,8 \pm 13,2$ ani (59,8% bărbați și 40,2% femei), a fost divizată în două grupuri: 48 de pacienți tratați cu autohemoterapie ozonată concomitent cu tratamentul standard și 44 de pacienți care au primit tratament standard în monoterapie. Nu s-au constatat diferențe statistice semnificative între cele două grupuri în ceea ce privește rata mortalității (4,2% vs. 4,7%; $p>0,05$), durata spitalizării (10,0 zile vs. 9,0 zile; $p>0,05$), necesitatea ventilației mecanice (8,3% vs. 9,3%; $p>0,05$) și durata internării la UTI (12,5 zile vs. 6,8 zile; $p>0,05$). Autorii au concluzionat că, în pneumonia de etiologie SARS-CoV-2 cu severitate ușoară până la moderată, terapia adjuvantă cu ozon nu a demonstrat un impact semnificativ asupra mortalității sau necesității intubării mecanice, deși s-a observat o ameliorare clinică în ziua a 7-a de tratament [209].

O meta-analiză și o revizuire sistematică a literaturii a evaluat 13 studii. Cercetările de caz-control, dar nu și studiile controlate randomizate, au arătat o scădere a mortalității în urma terapiei cu ozon, care nu a atins totuși o certitudine statistică. Cu toate acestea, ozonoterapia nu a îmbunătățit durata spitalizării și internării în UTI. Terapia cu ozon semnificativ a ameliorat nivelurile D-dimerilor ($p=0,0060$), lactat dehidrogenazei ($p=0,0209$), PCR ($p=0,0040$) și IL-6 ($p=0,0048$), comparativ cu tratamentul standard în monoterapie. Autorii au ajuns la concluzia că beneficiile ozonoterapiei în managementul COVID-19 par a fi limitate la ameliorarea parametrilor biochimici la pacienții cu forme severe de maladie. Între timp, nu s-au înregistrat îmbunătățiri în ceea ce privește mortalitatea, durata spitalizării sau durata șederii în UTI [192].

Având în vedere rezultatele contradictorii raportate în studiile anterioare, utilizarea terapeutică a ozonului la pacienții cu COVID-19 rămâne controversată. Pentru a investiga sistematic efectele ozonului ca terapie adjuvantă în COVID-19, s-a efectuat o revizuire sistematică a literaturii și o meta-analiză, incluzând 4 studii clinice randomizate și 4 studii caz-control, cu un total de 371 de pacienți cu diagnostic confirmat de COVID-19. Pacienții care au primit terapie adjuvantă cu ozon (AOM, insuflație rectală cu ozon și inhalarea de aerosoli generați dintr-un amestec gazos de ozon, apă distilată și ulei de măsline) au prezentat, comparativ cu pacienții tratați standard, o durată de spitalizare mai scurtă ($p > 0,05$), o durată redusă de ședere în UTI ($p > 0,05$) și o rată a mortalității mai mică ($p < 0,05$). Deși diferențele mediilor pentru durata totală de spitalizare și durata șederii în UTI nu au atins pragul de semnificație statistică ($p > 0,05$), efectul acestora era important din punct de vedere clinic [117].

Nivelurile serice ale PCR, creatininei, ureei, bilirubinei, ALAT și ASAT nu s-au modificat în ambele loturi de studiu ($p > 0,05$). Doar nivelul seric de albumină a scăzut semnificativ în grupul pacienților cu tratament adjuvant cu ozon. Spre deosebire de concentrațiile serice ale D-dimerilor și leucocitelor ($p > 0,05$), numărul de trombocite a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților tratați cu ozon ($p < 0,05$) [117].

Autorii acestui studiu au ajuns la concluzia că, deși în majoritatea cazurilor (îmbunătățirea parametrilor clinici și a unor biomarkeri) efectele ozonoterapiei adjuvante la pacienții cu COVID-19 nu au atins pragul de semnificație statistică, magnitudinea efectelor estimate a fost relevantă [117]. Având în vedere siguranța ozonoterapiei, administrarea acesteia la pacienții cu COVID-19 ar putea avea rezultate favorabile. Sunt necesare însă studii suplimentare, pe eșantioane mai mari și perioade de urmărire mai extinse, pentru a elucida efectele ozonoterapiei asupra parametrilor clinici și de laborator [9, 117].

Așadar, datele literaturii de specialitate și rezultatele studiului nostru susțin utilitatea clinică a ozonoterapiei în tratamentul pacienților cu COVID-19. Terapia cu ozon este o metodă terapeutică promițătoare pentru pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Mecanismele de acțiune ale ozonoterapiei justifică integrarea acesteia ca terapie adjuvantă în tratamentul pacienților cu COVID-19. Mai mult, diverse studii clinice au raportat rezultate favorabile. Ozonoterapia prezintă avantajul ameliorării evoluției clinice atunci când este aplicată în stadiile incipiente ale bolii, precum și în cazul pacienților aflați în stare critică [9, 96, 117].

Posibil, lipsa diferențelor statistic semnificative între parametrii analizați în prezentul studiu poate fi atribuită numărului redus de pacienți incluși în loturile de studiu [6, 57]. Având în vedere dimensiunea eșantionului și caracterul unicentric al studiului, recomandăm efectuarea unor studii

randomizate controlate cu un număr mai mare de participanți pentru a obține rezultate mai robuste [102].

CONCLUZII GENERALE

1. Deși, rata de deces a pacienților cu COVID-19, spitalizați în UTI și tratați cu ozon, era mai mică (24,0%), comparativ cu rata de deces a pacienților cu COVID-19, spitalizați în UTI și tratați convențional (34,0%), diferența nu a fost statistic semnificativă.
2. Valoarea medie a indicelui de oxigenare ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) a crescut semnificativ statistic la pacienții din lotul de bază (de la $246,86 \pm 30,3$ mm Hg în 1-a zi până la $296,75 \pm 105,1$ mm Hg în ziua a 7-a de tratament; $p < 0,01$) și nu s-a modificat la pacienții din lotul martor ($235,86 \pm 33,4$ mm Hg în 1-a zi până la $232,82 \pm 110,6$ mm Hg în ziua a 7-a de tratament; $p > 0,05$). În plus, la pacienții din lotul de bază s-a observat o creștere statistic semnificativă a valorilor medii ale PaCO_2 și SaO_2 , precum și o scădere statistic semnificativă a lactatului.
3. Valoarea medie a fibrinogenului s-a redus considerabil la pacienții tratați cu ozon și nu s-a modificat esențial în lotul martor, iar la a 7-a zi acest parametru era semnificativ statistic mai mic în lotul de bază. În ambele grupuri, valoarea medie a PCR a scăzut semnificativ statistic, în timp ce numărul mediu de trombocite și concentrația medie de D-dimeri au crescut semnificativ statistic.
4. Nu s-au înregistrat diferențe statistic semnificative între lotul de bază și lotul martor privind frecvența utilizării oxigenoterapiei (70,0% vs. 78,0%, $p > 0,05$), a ventilației non-invazive (70,0% vs. 76,0%, $p > 0,05$) și a ventilației mecanice invazive (22,0% vs. 38,0%, $p > 0,05$). Deși în lotul de bază s-a observat o tendință de scădere a frecvenței acestor intervenții, diferențele nu au atins pragul de semnificație statistică.
5. Valorile medii a duratei administrării oxigenoterapiei ($8,20 \pm 5,4$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $9,77 \pm 8,7$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$), a duratei ventilației non-invazive ($6,06 \pm 3,9$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $6,29 \pm 6,8$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) și a duratei ventilației mecanice invazive ($6,82 \pm 5,5$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $7,47 \pm 6,8$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) aveau o tendință nesemnificativă de reducere la pacienții din lotul de bază.
6. Valoarea medie a duratei totale de spitalizare ($17,80 \pm 8,9$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $17,06 \pm 10,6$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) și valoarea medie a duratei de internare în UTI ($8,56 \pm 5,3$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $10,22 \pm 9,0$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu. Prin urmare, aceste rezultate sugerează că ozonoterapia nu a influențat durata de spitalizare sau de internare în UTI.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Ozonul prezintă proprietăți biologice diverse, inclusiv antioxidante, antihipoxice, antiinflamatorii și imunomodulatoare, sugerând un potențial efect benefic în tratamentul pacienților cu COVID-19.
2. Autohemoterapia ozonată majoră – perfuzia intravenoasă a unui volum de 80-120 ml de sânge venos, îmbogățit cu amestec gazos oxigen-ozon în raport de 1:1 cu o concentrație de ozon de 40 µgN/mL, poate fi aplicată ca terapie adjuvantă la schemele terapeutice standard în tratamentul pacienților cu COVID-19.
3. Pentru a fundamenta utilizarea clinică a ozonoterapiei și a evalua impactul acesteia asupra evoluției infecției cu SARS-CoV-2, sunt necesare studii clinice, prospective, randomizate și controlate pe eșantioane mari de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Abo-Hedibah S, Tharwat N, Elmokadem A. Is chest X-ray severity scoring for COVID-19 pneumonia reliable? *Pol J Radiol*. 2021; 86: e432-e439.
2. Alfano G, Fontana F, Mori G, Giaroni F, Ferrari A, Giovanella S et al. Acid base disorders in patients with COVID-19. *Int Urol Nephrol*. 2022; 54(2): 405-410.
3. Al-Azzam N, Khassawneh B, Al-Azzam S, Karasneh R, Aldeyab M. Acid-base imbalance as a risk factor for mortality among COVID-19 hospitalized patients. *Biosci Rep*. 2023; 43(3): BSR20222362.
4. Allorto N. Oxygen-ozone therapy: an extra weapon for the general practitioners and their patients. *Ozone Therapy*. 2019; 4: 8424.
5. Araç S, Özel M, Aslan A, Alpar S, Araç E. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 390 patients hospitalized with COVID-19 pneumonia in a tertiary hospital. *Eur Res J*. 2021; 7(6): 559-565.
6. Araimo F, Imperiale C, Tordiglione P, Ceccarelli G, Borrazzo C, Alessandri F et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozovid trial. *J Med Virol*. 2021; 93(4): 2210-2220.
7. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012; 307(23): 2526-2533.
8. Arévalo Fernández L. *Actualización en ozonoterapia y su aplicación sanitaria*. 2020. 39 p.
9. Arias-Vázquez P, Arcila-Novelo R, Ramírez-Wakamatzu M. Is Ozone therapy an adjunct treatment for SARS-CoV-2 / COVID-19 infection? *Braz. J. Pharm. Sci*. 2022; 58: e20775.
10. Armstrong RA, Kane AD, Cook TM. Outcomes from intensive care in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Anaesthesia*. 2020; 75(10): 1340-1349.
11. Аширметов АХ, Мавлянов ИР, Мавлянов ЗИ. О возможности применения озона в лечении COVID-19. *Juvenis scientia*. 2021; 3: 5-10.
12. Azar M, Shin J, Kang I, Landry M. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection in the setting of the cytokine release syndrome. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020; 20(11): 1087-1097.
13. Bacinschi N, Țurcan L, Stratu E, Pogonea I, Podgurschi L, Corețchi I. Direcțiile strategice în tratamentul infecției COVID-19. *MJHS*. 2020; (1): 77-89.
14. Baltaga R, Cîvîrjic I, Grabovschi I, Arnaut O, Cobîlețchi S, Șandru S. Suportul respirator la pacienții COVID-19 în terapia intensivă: articol de sinteză narativă. *MJHS*. 2020; (1): 122-135.
15. Barbosa R, Santo R, Navegante Z, Santos S, Rivera J, Gomes A. Ozone therapy as a treatment option against COVID-19: a literature review. *Res Soc Devel*. 2021; 10(13): e469101321228.
16. Bastug A, Bodur H, Erdogan S, Gokcinar D, Kazancioglu S, Kosovali B et al. Clinical and laboratory features of COVID-19: Predictors of severe prognosis. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106950.
17. Belîi A, Crivorucica V, Severin G, Manastârșchi S, Iapăscurta V, Fortuna E. Tratamentele medicamentoase, utilizate în cadrul terapiei intensive a pacienților cu SARS-CoV-2: revistă critică de literatură. *MJHS*. 2020; (1): 90-100.

18. Bezuidenhout M, Wiese O, Moodley D, Maasdorp E, Davids M, Koegelenberg C et al. Correlating arterial blood gas, acid-base and blood pressure abnormalities with outcomes in COVID-19 intensive care patients. *Ann Clin Biochem.* 2021; 58(2): 95-101.
19. Biswas N, Chowdhury J, Majumder R, Yesmin M, Biswas P, Aziz A et al. Pattern of Chest X-rays findings and clinical correlation with the severity in COVID-19 (RT-PCR positive) infected patients admitted in a COVID-19 dedicated hospital in Bangladesh. *Bangladesh J Medicine.* 2022; 33: 280-292.
20. Boari G, Chiarini G, Bonetti S, Malerba P, Bianco G, Faustini C et al. Prognostic factors and predictors of outcome in patients with COVID-19 and related pneumonia: a retrospective cohort study. *Biosci Rep.* 2020; 40(12): BSR20203455.
21. Bocci V. Biological and clinical effects of ozone. Has ozone therapy a future in medicine? *Br J Biomed Sci.* 1999; 56(4): 270-279.
22. Bocci V. *Oxygen-Ozone Therapy. A Critical Evaluation.* SpringerScience+Business Media, 2002. 440 p.
23. Bocci V. *Ozone. A New Medical Drug.* 2nd edition. Springer, 2010. 315 p.
24. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators Inflamm.* 2004; 13(1): 3-11.
25. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, Fanetti G. Studies on the biological effects of ozone: 8. Effects on the total antioxidant status and on interleukin-8 production. *Mediators Inflamm.* 1998; 7(5): 313-317.
26. Bocci V, Zanardi I, Travagli V. Has oxygen-ozonotherapy a future in medicine? *J Exp Integr Med.* 2011; 1: 5-11.
27. Bodrug N, Barba D, Istrati V, Botezatu A. *Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină.* Chişinău: Medicina, 2012. 116 p.
28. Bonaventura A, Mumoli N, Mazzone A, Colombo A, Evangelista I, Cerutti S et al. Correlation of SpO₂/FiO₂ and PaO₂/FiO₂ in patients with symptomatic COVID-19: An observational, retrospective study. *Intern Emerg Med.* 2022; 17(6): 1769-1775.
29. Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, Martinod K, Dixon D, Van Tassell B et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021; 21(5): 319-329.
30. Bonetti G, Manelli F, Patroni A, Bettinardi A, Borrelli G, Fiordalisi G et al. Laboratory predictors of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the area of Valcamonica, Italy. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7): 1100-1105.
31. Borghesi A, Golemi S, Scrimieri A, Nicosia C, Zigliani A, Farina D et al. Chest X-ray versus chest computed tomography for outcome prediction in hospitalized patients with COVID-19. *Radiol Med.* 2022; 127(3): 305-308.
32. Borghesi A, Zigliani A, Golemi S, Carapella N, Maculotti P, Farina D et al. Chest X-ray severity index as a predictor of in-hospital mortality in coronavirus disease 2019: A study of 302 patients from Italy. *Int J Infect Dis.* 2020; 96: 291-293.
33. Calaras D, Rusu D, David A, Botnaru V. Functional features in interstitial lung diseases. *Moldovan Medical Journal.* 2020; 63(5): 9-14.

34. Campos D, Morais J, Tim C, Gomes J, Assis L. Implications for the use of ozone (O₃) in the adjuvant treatment of COVID-19. *Res Soc Devel*. 2020; 9(9): e579997508, 2020.
35. Carbone F, Casaleggio A, Fiannacca M, Borda F, Ministrini S, Vischi G et al. Chest X-ray severity score Brixia: From marker of early COVID-19 infection to predictor of worse outcome in internal medicine wards. *Eur J Clin Invest*. 2023; 53(2): e13908.
36. Catalano A, Iacopetta D, Ceramella J, Maio A, Basile G, Giuzio F et al. Are Nutraceuticals Effective in COVID-19 and Post-COVID Prevention and Treatment? *Foods*. 2022; 11(18): 2884.
37. Cattel F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferri M et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res*. 2021; 291: 198207.
38. Ceban E, Cojocaru V, Condrea D, Ursul S, Cojocaru D, Uncuța A et al. Rolul feritinei în determinarea gradului de severitate al pacienților critici, suferinzi de COVID-19, plasați în Unitățile de Terapie Intensivă. *MJHS*. 2020; 23(1): 136-145.
39. Cenci A, Macchia I, La Sorsa V, Sbarigia C, Di Donna V, Pietraforte D. 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.
40. **Cernei N**. Valoarea diagnostică și prognostică a markerilor de hemocitometrie la pacienții cu Covid-19. *Jurnalul de Chirurgie*. 2023; 19(1): 6-19.
41. **Cernei N**, Baltaga R, Civirjic I, Arnaut O, Moghildea V, Sandru S. Ozone therapy use as a complementary support in treatment of ICU COVID-19 patients. *Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія та медицина невідкладних станів*. 2023; 19(1): 86-95.
42. **Cernei N**, Baltaga R, Sandru S, Arnaut O, Civirjic I, Moghildea V et al. Predictable severity biomarkers in Covid-19. *Moldovan Medical Journal*. 2023; 66(1): 66-76.
43. **Cernei N**, Baltaga R, Sandru S, Gherasim O, Moghildea V. Prognostic value of D-dimers in patients with COVID-19: narrative synthesis. *One Health Risk Management*. 2023; 4(4): 4-12.
44. **Cernei N**, Grabovschi I, Baltaga R. C-reactive protein – a biomarker predicting the unfavorable prognosis of the Covid-19 infection. *Arta medica*. 2023; 87(2): 42-48.
45. **Cernei N**, Șandru S, Cobîleşchi S, Grabovschi I, Cîvîrjic I, Baltaga R. Current affairs in the use of medical ozone. Biological effects. Mechanisms of action. *Mold J Health Sci*. 2023; 10(3): 65-72.
46. Chakravarthy B, Reddy M, Ali M, Shanthanvinala M, Kumar K, Marapelly P et al. Study of correlation between ratio of partial pressure of arterial oxygen and fractional inspired oxygen (PaO₂/FiO₂) and duration of hospital stay in COVID-19 patients. *IAIM*. 2021; 8(12): 96-102.
47. Chapter 9. The Clinical Application of Ozonotherapy. In: Bocci V. *Ozone. A New Medical Drug*. 2nd edition. Springer, 2011. p. 97-232.
48. Chen F, Zhong M, Liu Y, Zhang Y, Zhang K, Su D et al. The characteristics and outcomes of 681 severe cases with COVID-19 in China. *J Crit Care*. 2020; 60: 32-37.
49. Cheng B, Hu J, Zuo X, Chen J, Li X, Chen Y et al. Predictors of progression from moderate to severe coronavirus disease 2019: a retrospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(10): 1400-1405.

50. Chi G, Lee J, Jamil A, Gunnam V, Najafi H, Memar Montazerin S et al. Venous Thromboembolism among Hospitalized Patients with COVID-19 Undergoing Thromboprophylaxis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020; 9(8): 2489.
51. Chirumbolo S, Valdenassi L, Simonetti V, Bertossi D, Ricevuti G, Franzini M et al. Insights on the mechanisms of action of ozone in the medical therapy against COVID-19. *Int Immunopharmacol*. 2021; 96: 107777.
52. Choudhary S, Sharma K, Silakari O. The interplay between inflammatory pathways and COVID-19: A critical review on pathogenesis and therapeutic options. *Microb Pathog*. 2021; 150: 104673.
53. Cillóniz C, Torres A, Garcia-Vidal C, Moreno-Garcia E, Amaro R, Soler N et al. The Value of C-Reactive Protein-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the Severity of SARS-CoV-2 Pneumonia. *Arch Bronconeumol*. 2021; 57: 79-82.
54. Civirjic I, Sandru S, Arnaut O, **Cernei N**, Moghildea V. Factors to consider when assessing the severity of COVID-19. *Moldovan Medical Journal*. 2022; 65(2): 51-58.
55. Cobeț V, Jeru I, Rotaru V, Tacu L, Borș E, Todiraș S et al. Mecanisme patogenetice ale infecției cu SARS-CoV-2. *MJHS*. 2020; 23(1): 17-28.
56. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Second Edition. Lawrence Erlbaum Associates, Publishers. 1988. 567 p.
57. Colak Ş, Genç Yavuz B, Yavuz M, Özçelik B, Öner M, Özgültekin A et al. Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(8): e14321.
58. Coleman J, Manavi K, Marson E, Botkai A, Sapey E. COVID-19: to be or not to be; that is the diagnostic question. *Postgrad Med J*. 2020; 96(1137): 392-398.
59. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. *Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines*. National Institutes of Health: 2022, 463 p.
60. Del Sole F, Farcomeni A, Loffredo L, Carnevale R, Menichelli D, Vicario T et al. Features of severe COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(10): e13378.
61. Di Mauro R, Cantarella G, Bernardini R, Di Rosa M, Barbagallo I, Distefano A et al. The Biochemical and Pharmacological Properties of Ozone: The Smell of Protection in Acute and Chronic Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(3): 634.
62. Diagnosis and treatment protocol for COVID-19 patients (tentative 8th edition). *Infect Dis Immun*. 2021; 1(1): 8-16.
63. Draguta I. Overview on possible causes of COVID-19. *Moldovan Medical Journal*. 2022; 65(1): 48-55.
64. Duc VT, Thuy TT, Nam NH, Tram HT, Thao TT, Doan LT et al. Correlation of Chest X-Ray Scores in SARS-CoV-2 Patients With the Clinical Severity Classification and the Quick COVID-19 Severity Index. *Cureus*. 2022; 14(5): e24864.
65. Duz M, Balcı A, Menekşe E. D-dimer levels and COVID-19 severity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Tuberk Toraks*. 2020; 68(4): 353-360.

66. Efrina D, Priyanto H, Andayani N, Arliny Y, Yanti B. Neutrophil To Lymphocyte Ratio as A Marker of COVID-19 Disease Severity in Banda Aceh. *J Respirol Indones*. 2021; 41(4): 272-278.
67. Eleusa Nogueira Dias, Kayan Felipe de Oliveira Andrade, Rayane da Silva Silveira, Rachel Rocha Pinheiro Machado. The acting of ozonotherapy in wounds, neuropathies, infections and inflammations: a systematic review. *Braz J Develop Curitiba*. 2021; 7(5): 48604-48629.
68. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011; 2(1): 66-70.
69. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med*. 2020; 383(23): 2255-2273.
70. Farias JB, Farias AP, Souza AG. Ozone therapy as an adjunct in the treatment to COVID-19. *Rev Bras Fisiol Exerc*. 2020; 19(2supl): S5-S8.
71. Feng X, Li S, Sun Q, Zhu J, Chen B, Xiong M et al. Immune-Inflammatory Parameters in COVID-19 Cases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2020; 7: 301.
72. Fernández Cuadros M, Albaladejo Florín M, Álava Rabasa S, Gallego-Galiana J, Pérez-Cruz G, Usandizaga-Elio I et al. Compassionate Use of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: a Case-Control Study. *SN Compr Clin Med*. 2021; 3(5): 1185-1199.
73. Fernández Cuadros M, Albaladejo Florín M, Álava Rabasa S, Peña Lora D, Pérez Moro O. Ozono y COVID-19: bases fisiológicas y sus posibilidades terapéuticas según el estadio evolutivo de la infección por SARS-CoV-2. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021; 28(1): 27-36.
74. Fernández-Cuadros M, Albaladejo-Florín M, Álava-Rabasa S, Usandizaga-Elio I, Martinez-Quintanilla Jimenez D, Peña-Lora D et al. Effect of Rectal Ozone (O₃) in Severe COVID-19 Pneumonia: Preliminary Results. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2(9): 1328-1336.
75. Fernández-Cuadros M, Albaladejo-Florín M, Peña-Lora D, Álava-Rabasa S, Pérez-Moro O. Ozone (O₃) and SARS-CoV-2: Physiological Bases and Their Therapeutic Possibilities According to COVID-19 Evolutionary Stage. *SN Compr Clin Med*. 2020; 2(8): 1094-1102.
76. Figliozzi S, Masci P, Ahmadi N, Tondi L, Koutli E, Aimo A et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(10): e13362.
77. Filip C, Covali R, Socolov D, Akad M, Carauleanu A, Vasilache I et al. Brixia and qSOFA Scores, Coagulation Factors and Blood Values in Spring versus Autumn 2021 Infection in Pregnant Critical COVID-19 Patients: A Preliminary Study. *Healthcare (Basel)*. 2022; 10(8): 1423.
78. Fitzpatrick E, Holland O, Vanderlelie J. Ozone therapy for the treatment of chronic wounds: A systematic review. *Int Wound J*. 2018; 15(4): 633-644.
79. Fogante M, Cavagna E, Rinaldi G. Chest X-Ray Scoring System in COVID-19 Pneumonia: An Added Value in the Evaluation of the Disease Severity. *EJMO*. 2021; 5(4): 305-310.
80. Franzini M, Valdenassi L, Pandolfi S, Tirelli U, Ricevuti G, Simonetti V 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
81. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D et al. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunoceutical therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106879.

82. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020; 80(6): 656-665.
83. Fuad M, Oehadian A, Prihatni D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Covid-19 Symptom-based Severity at Admission. *AMJ.* 2021; 8(1): 1-6.
84. Galiè M, Covi V, Tabaracci G, Malatesta M. The Role of Nrf2 in the Antioxidant Cellular Response to Medical Ozone Exposure. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(16): 4009.
85. Gattinoni L, Vassalli F, Romitti F. Benefits and risks of the P/F approach. *Intensive Care Med.* 2018; 44(12): 2245-2247.
86. Gencer-Atalay K, Sahin T. Could ozone therapy be used to prevent COVID-19? *Marmara Med J.* 2022; 35(2): 196-201.
87. Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani K, Kashani S, Rezaei S, Zeidi N et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020; 25(1): 30.
88. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y et al. Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19: a retrospective study. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(1): 963.
89. González JJ. D-dimer pitfalls and performance in COVID-19. *Med Crit.* 2020; 34(4): 214-215.
90. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020; 323(16): 1574-1581.
91. Grieco D, Bongiovanni F, Chen L, Menga L, Cutuli S, Pintauro G et al. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. *Crit Care.* 2020; 24(1): 529.
92. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020; 382(18): 1708-1720.
93. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V., Andronache L. et al. *Investigații biochimice.* Volumul II. Micrometode. Elaborare metodică. Chișinău: Tipografia „Elena VI”, 2010, 97 p.
94. Хаммад ЕВ, Никитин ИГ, Федорова КВ. Применение озонотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Вестник Восстановительной Медицины.* 2020; 5(99): 94-100.
95. Hao K, Tang S, Xie H, Li X, He X. Application of ozone therapy in interventional medicine. *J Interv Med.* 2019; 2(1): 8-11.
96. Harapan B, Harapan T. The role of ozone therapy in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Med Gas Res.* 2023; 13(4): 165-171.
97. Hariyanto T, Japar K, Kwenandar F, Damay V, Siregar J, Lugito N et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2021; 41: 110-119.
98. He F, Deng Y, Li W. Coronavirus disease 2019: What we know? *J Med Virol.* 2020; 92(7): 719-725.

99. Henry B, de Oliveira M, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020; 58(7): 1021-1028.
100. Hernández A, Viñals M, Isidoro T, Vilás F. Potential Role of Oxygen-Ozone Therapy in Treatment of COVID-19 Pneumonia. *Am J Case Rep*. 2020; 21: e925849.
101. Hernandez A, Viñals M, Pablos A, Vilás F, Papadakos P, Wijesundera D et al. Ozone Therapy for Patients with SARS-COV-2 Pneumonia: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Insights Biomed*. 2020; 5(4): 13.
102. Hernández A, Viñals M, Pablos A, Vilás F, Papadakos P, Wijesundera D et al. Ozone therapy for patients with COVID-19 pneumonia: Preliminary report of a prospective case-control study. *Int Immunopharmacol*. 2021; 90: 107261.
103. Hidalgo Tallón F, Menendez-Cepero S, Baeza-Noci J, Carrasco G. Theoretical Basements for a Clinical Trial on COVID-19 Patients with Systemic Ozone Therapy. *J Neurol Neurocrit Care*. 2021; 4(1): 1-6.
104. Hidalgo-Tallón F, Torres-Morera L, Baeza-Noci J, Carrillo-Izquierdo M, Pinto-Bonilla R. Updated Review on Ozone Therapy in Pain Medicine. *Front Physiol*. 2022; 13: 840623.
105. Hoang SV, Nguyen KM, Huynh TM, Huynh KL, Nguyen PH, Tran HP. Chest X-ray Severity Score as a Putative Predictor of Clinical Outcome in Hospitalized Patients: An Experience From a Vietnamese COVID-19 Field Hospital. *Cureus*. 2022; 14(3): e23323.
106. Hoang-Thi TN, Tran DT, Tran HD, Tran MC, Ton-Nu TM, Trinh-Le HM et al. Usefulness of Hospital Admission Chest X-ray Score for Predicting Mortality and ICU Admission in COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2022; 11(12): 3548.
107. Hoeboer S, van der Geest P, Nieboer D, Groeneveld A. The diagnostic accuracy of procalcitonin for bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2015; 21(5): 474-481.
108. Hu R, Han C, Pei S, Yin M, Chen X. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56(2): 106051.
109. Imran M, Ahmad U, Usman U, Ali M, Shaukat A, Gul N. Neutrophil/lymphocyte ratio-A marker of COVID-19 pneumonia severity. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(4): e13698.
110. Inal M, Dokumacioglu A, Özcelik E, Ucar O. The effects of ozone therapy and coenzyme Q₁₀ combination on oxidative stress markers in healthy subjects. *Ir J Med Sci*. 2011; 180(3): 703-707.
111. *Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*. Protocol clinic național provizoriu (ediția III). PCN-371. Chișinău, 2020. 65 p.
112. *Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*. Protocol clinic național provizoriu (ediția IV). PCN-371. Chișinău, 2020. 78 p.
113. Irie M, Dietrich L, Souza G, Soares P, Moura C, Silva G et al. Ozone disinfection for viruses with applications in healthcare environments: a scoping review. *Braz Oral Res*. 2022; 36: e006.
114. ISCO3 - International Scientific Committee of Ozonotherapy. *Ozone Therapy and Its Scientific Foundations*. Madrid, 2012. 45 p.

115. Izadi M, Cegolon L, Javanbakht M, Sarafzadeh A, Abolghasemi H, Alishiri G, Zhao S et al. Ozone therapy for the treatment of COVID-19 pneumonia: A scoping review. *Int Immunopharmacol*. 2021; 92: 107307.
116. Jackson I, Jaradeh H, Aurit S, Aldamen A, Narechania S, Destache C et al. Role of procalcitonin as a predictor of clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2022; 119: 47-52.
117. Jafari-Oori M, Vahedian-Azimi A, Ghorbanzadeh K, Sepahvand E, Dehi M, Ebadi A et al. Efficacy of ozone adjuvant therapy in COVID-19 patients: A meta-analysis study. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 1037749.
118. Jensen C, Costa J, Nørgaard J, Zucco A, Neesgaard B, Niemann C et al. Chest x-ray imaging score is associated with severity of COVID-19 pneumonia: the MBrixia score. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 21019.
119. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung C, Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020; 35(5): 1545-1549.
120. Juchniewicz H, Lubkowska A. Oxygen-Ozone (O₂-O₃) Therapy in Peripheral Arterial Disease (PAD): A Review Study. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 579-594.
121. Kazemi E, Soldoozi Nejat R, Ashkan F, Sheibani H. The laboratory findings and different COVID-19 severities: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2021; 20(1): 17.
122. Kermali M, Khalsa R, Pillai K, Ismail Z, Harky A. The role of biomarkers in diagnosis of COVID-19 - A systematic review. *Life Sci*. 2020; 254: 117788.
123. Kerpel A, Apter S, Nissan N, Hourli-Levi E, Klug M, Amit S et al. Diagnostic and Prognostic Value of Chest Radiographs for COVID-19 at Presentation. *West J Emerg Med*. 2020; 21(5): 1067-1075.
124. Kong M, Zhang H, Cao X, Mao X, Lu Z. Higher level of neutrophil-to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020; 148: e139.
125. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 1733-1734.
126. Latha V, Singh V, Vinutha V. Role of PAO₂/FIO₂ Ratio at Admission as Predictors of Respiratory Failure in Covid-19 Patients. *CMRO*. 2022; 05(07): 1276-1280.
127. León Fernández OS, Oru GT, Hansler RV, Cabreja GL, Espinosa IS, Polo Vega JP et al. Medical Ozone: The Pharmacological Mechanisms Accounting for its Effectiveness against COVID-19/SARS-COV-2. *J Med Clin Res Rev*. 2021; 5(3): 1-10.
128. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai H, Tang N et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 395(10235): 1517-1520.
129. Li H, Zhou Y, Zhang M, Wang H, Zhao Q, Liu J. Updated Approaches against SARS-CoV-2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64(6): e00483-20.
130. Li X, Geng M, Peng Y, Meng L, Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharm Anal*. 2020; 10(2): 102-108.
131. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 506: 145-148.

132. Liu J, Li S, Liu J, Liang B, Wang X, Wang H et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102763.
133. Liu Y, Du X, Chen J, Jin Y, Peng L, Wang H et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; 81(1): e6-e12.
134. Liu Y, Sun W, Guo Y, Chen L, Zhang L, Zhao S et al. Association between platelet parameters and mortality in coronavirus disease 2019: Retrospective cohort study. *Platelets*. 2020; 31(4): 490-496.
135. Long C, Xu H, Shen Q, Zhang X, Fan B, Wang C et al. Diagnosis of the Coronavirus disease (COVID-19): rRT-PCR or CT? *Eur J Radiol*. 2020; 126: 108961.
136. Long L, Zeng X, Zhang X, Xiao W, Guo E, Zhan W et al. Short-term outcomes of COVID-19 and risk factors for progression. *Eur Respir J*. 2020; 55(5): 2000990.
137. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565-574.
138. Luo X, Zhou W, Yan X, Guo T, Wang B, Xia H et al. Prognostic Value of C-Reactive Protein in Patients With Coronavirus 2019. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16): 2174-2179.
139. *Madrid declaration on ozone therapy*. 2nd. Edition. Official document of ISCO3 (International Scientific Committee of Ozone Therapy). Madrid (Spain), 2015. 50 p.
140. *Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19)*. Ghid practic. Chișinău, 2020. 67 p.
141. Manjunath S, Sakar M, Katapadi M, Geetha Balakrishna R. Recent case studies on the use of ozone to combat coronavirus: Problems and perspectives. *Environ Technol Innov*. 2021; 21: 101313.
142. Manta B, Sarkisian A, García-Fontana B, Pereira-Prado V. Pathophysiology of COVID-19. *Odontoestomatología*. 2022; 24(39): 1-19.
143. Marconcini S, Giammarinaro E, Covani U. The timeliness of ozone in the COVID era. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24(9): 4625-4626.
144. Marini S, Maggiorotti M, Dardes N, Bonetti M, Martinelli M, Re L et al. Oxygen-ozone therapy as adjuvant in the current emergency in SARS-COV-2 infection: a clinical study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2020; 34(3): 757-766.
145. Martínez-Sánchez G. Ozone Therapy for Prevention and Treatment of COVID-19. *J Explor Res Pharmacol*. 2022; 7(3): 190-195.
146. Masco NA. Acid-Base Homeostasis: Overview for Infusion Nurses. *J Infus Nurs*. 2016; 39(5): 288-295.
147. Maslennikov OV, Kontorshchikova CN, Gribkova IA. *Ozone therapy in practice*. Health manual. Nizhny Novgorod, Russia, 2008. 42 p.
148. Mendes C, Cunha M, Ferreira A, Santos E. Ozone therapy as a coadjuvant in wound healing and pain reduction. *Millenium*. 2021; 2(9): 131-138.

149. Menendez-Cepero S, Marques-Magallanes-Regojo J, Hernandez-Martinez A, Tallón F, Baeza-Noci J. Therapeutic Effects of Ozone Therapy that Justifies Its Use for the Treatment of COVID-19. *J Neurol Neurocrit Care*. 2020; 3(1): 1-6.
150. Michalski K, Kulińska-Michalska M. Ozone in medicine. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu*. 2019; 25(3): 135-137.
151. Miral M, Cuevas D, Pompa R, Silva G, Tan-Siy F. Association of chest radiographic Brixia score and in-hospital mortality among Filipino patients with confirmed COVID-19 at a single medical center. *Chest*. 2022; 161(6): A566.
152. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med*. 2021; 23(2): e3303.
153. Moodley S, Sewchuran T. Chest radiography evaluation in patients admitted with confirmed COVID-19 infection, in a resource limited South African isolation hospital. *SA J Radiol*. 2022; 26(1): a2262.
154. Moroni C, Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, Bindi A, Luvarà S et al. Chest X-ray in the emergency department during COVID-19 pandemic descending phase in Italy: correlation with patients' outcome. *Radiol Med*. 2021; 126(5): 661-668.
155. Mosquera-Sulbaran J, Pedreañez A, Carrero Y, Callejas D. C-reactive protein as an effector molecule in Covid-19 pathogenesis. *Rev Med Virol*. 2021; 31(6): e2221.
156. Mruk B, Walecki J, Wasilewski P, Paluch Ł, Sklinda K. Interobserver Agreement in Semi-Quantitative Scale-Based Interpretation of Chest Radiographs in COVID-19 Patients. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e931277.
157. Nasif W, El-Moursy Ali A, Hasan Mukhtar M, Alhuzali A, Yahya Alnashri Y, Ahmed Gadah Z et al. Elucidating the Correlation of D-Dimer Levels with COVID-19 Severity: A Scoping Review. *Anemia*. 2022; 2022: 9104209.
158. Naymagon L, Zubizarreta N, Feld J, van Gerwen M, Alsen M, Thibaud S et al. Admission D-dimer levels, D-dimer trends, and outcomes in COVID-19. *Thromb Res*. 2020; 196: 99-105.
159. Néri J, Lomba E, Karam A, Reis S, Marchionni A, Medrado A. Ozone therapy influence in the tissue repair process: A literature review. *J Oral Diag*. 2017; 02: e20170032.
160. Nori P, Cowman K, Chen V, Bartash R, Szymczak W, Madaline T et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2021; 42(1): 84-88.
161. Ogut E, Armagan K. *Evaluation of the Potential Impact of Medical Ozone Therapy on Covid-19: A Review Study*. Ozone: Science Engineering. 2022; 1-19.
162. Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, Rubio-Neira M, Guaman L, Kyriakidis N et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020; 98(1): 115094.
163. Pal A, Ali A, Young T, Oostenbrink J, Prabhakar A, Prabhakar A et al. Comprehensive literature review on the radiographic findings, imaging modalities, and the role of radiology in the COVID-19 pandemic. *World J Radiol*. 2021; 13(9): 258-282.
164. Parthasarathi A, Padukudru S, Arunachal S, Basavaraj C, Krishna M, Ganguly K et al. The Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Risk Stratification and Prognostication of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10(8): 1233.

165. Pascarella G, Strumia A, Piliego C, Bruno F, Del Buono R, Costa F et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020; 288(2): 192-206.
166. Patnayak G, Rastogi R, Khajuria L, Mohan A, Jain N, Varshney R et al. Role of chest radiograph in predicting the need for ventilator support in COVID-19 patients. *Afr J Thorac Crit Care Med.* 2022; 28(4): 157-162.
167. Pivotto AP, Banhuk FW, Staffen IV, Daga MA, Ayala TS, Menolli RA. Clinical Uses and Molecular Aspects of Ozone Therapy: A Review. *OnLine J Biol Sci.* 2020; 20(1): 37-49.
168. Placinta G, Pantea V, Cojuhari L, Cebotarescu V, Placinta L, Croitoru D. Interaction between SARS-CoV-2 and human organism. *Moldovan Medical Journal.* 2020; 63(2): 57-62.
169. Potempa L, Rajab I, Hart P, Bordon J, Fernandez-Botran R. Insights into the Use of C-Reactive Protein as a Diagnostic Index of Disease Severity in COVID-19 Infections. *Am J Trop Med Hyg.* 2020; 103(2): 561-563.
170. *Potential use of ozone in SARS-CoV-2 / COVID-19. Official Expert Opinion of the International Scientific Committee of Ozone Therapy (ISCO3) ISCO3/EPI/00/04.* International Scientific Committee of Ozone Therapy ISCO3. ISCO3/EPI/00/04. 2020. Disponibil la: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/04/1095104/potential-use-of-ozone-in-sars-cov-2-covid-19.pdf> [accesat la 23.08.2022].
171. Poudel A, Poudel Y, Adhikari A, Aryal B, Dangol D, Bajracharya T et al. D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS One.* 2021; 16(8): e0256744.
172. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y et al. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020; 71(15): 762-768.
173. Radzimierska M, Śmigielski K. Ozone and Products of Ozonation in Medical Use. *Biomed J Sci Tech Res.* 2019; 17(1): 002959.
174. Rahayu R, Winarto W, Nasihun T. Interleukin-6 and C-reactive Protein on Admission as Predictor of Mortality in Severe COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022; 10(B): 227-231.
175. Ranaldi G, Villani E, Franza L. Rationale for ozone-therapy as an adjuvant therapy in COVID-19: a narrative review. *Med Gas Res.* 2020; 10(3): 134-138.
176. Reporte Breve N° 29. *Ozonoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con covid-19.* IETSI EsSalud, 2020. 16 p.
177. *Revisión WFOT sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias. Comité Científico Asesor de la WFOT – 2015.* World Federation of Ozone Therapy - WFOT, 2015. 117 p.
178. Richardson S, Hirsch J, Narasimhan M, Crawford J, McGinn T, Davidson K et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052-2059.
179. Rodríguez VB, Tapia AJ, Ruiz ME. Enteral Ozone Therapy: a Possible Safe and Economical Option for COVID-19 Patients. *Revista Cubana Medicina Física Rehabilitación.* 2020; 12(3): 1-16.

180. Rotaru N, Codreanu I, Cealan A, Zagadailov D, Balabchina A, Cravcenco D et al. Manifestările imagistice și diagnosticul infecției SARS-CoV-2: articol de sinteză. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020; 1(23): 59-76.
181. Rowen RJ. Ozone and oxidation therapies as a solution to the emerging crisis in infectious disease management: a review of current knowledge and experience. *Med Gas Res*. 2019; 9(4): 232-237.
182. Rubin G, Ryerson C, Haramati L, Sverzellati N, Kanne J, Raoof S et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management During the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement From the Fleischner Society. *Chest*. 2020; 158(1): 106-116.
183. Santus P, Radovanovic D, Saderi L, Marino P, Cogliati C, De Filippis G et al. Severity of respiratory failure at admission and in-hospital mortality in patients with COVID-19: a prospective observational multicentre study. *BMJ Open*. 2020; 10(10): e043651.
184. Sartini S, Massobrio L, Cutuli O, Campodonico P, Bernini C, Sartini M et al. Role of SatO₂, PaO₂/FiO₂ Ratio and PaO₂ to Predict Adverse Outcome in COVID-19: A Retrospective, Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(21): 11534.
185. Scassellati C, Ciani M, Galoforo A, Zanardini R, Bonvicini C, Geroldi C. Molecular mechanisms in cognitive frailty: potential therapeutic targets for oxygen-ozone treatment. *Mech Ageing Dev*. 2020; 186: 111210.
186. Scassellati C, Galoforo A, Bonvicini C, Esposito C, Ricevuti G. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders. *Ageing Res Rev*. 2020; 63: 101138.
187. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med*. 2011; 9: 107.
188. Selim S. Leukocyte count in COVID-19: an important consideration. *Egypt J Bronchol*. 2020; 14: 43.
189. Serra M, Baeza-Noci J, Abdala C, Luvisotto M, Bertol C, Anzolin A. Clinical effectiveness of medical ozone therapy in COVID-19: the evidence and gaps map. *Med Gas Res*. 2023; 13(4): 172-180.
190. Setiapiagung D, Tresnasari C, Yulianto F. Brixia Score for Predicting Mortality and Length of Stay in COVID-19 Confirmed Patients at the Hospital in Bandung. *GMHC*. 2022; 10(1): 49-55.
191. Setiawati R, Widyoningroem A, Handarini T, Hayati F, Basja A, Putri A et al. Modified Chest X-Ray Scoring System in Evaluating Severity of COVID-19 Patient in Dr. Soetomo General Hospital Surabaya, Indonesia. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 2407-2412.
192. Setyo Budi D, Fahmi Rofananda I, Reza Pratama N, Sutanto H, Sukma Hariftyani A, Ratna Desita S et al. Ozone as an adjuvant therapy for COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2022; 110: 109014.
193. Seyed Hosseini E, Riahi Kashani N, Nikzad H, Azadbakht J, Hassani Bafrani H, Haddad Kashani H. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. *Virology*. 2020; 551: 1-9.
194. Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair P 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.

195. Shah S, Shah K, Patel S, Patel F, Osman M, Velagapudi P et al. Elevated D-Dimer Levels Are Associated With Increased Risk of Mortality in Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiol Rev.* 2020; 28(6): 295-302.
196. Shang W, Wang Y, Wang G, Han D. Benefits of ozone on mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2023; 72: 102907.
197. Sharma A, Shah M, Lakshmi S, Sane H, Captain J, Gokulchandran N 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.
198. Sharma U, Thapaliya S, Shrestha M, Shrestha R, Thakur L, Rai U et al. Chest X-ray findings and severity score of patients with respiratory symptoms in covid-19 intensive care unit of a teaching hospital. *JBPKIHS.* 2022; 5(1):41-47.
199. Shen Y, Cheng C, Zheng X, Jin Y, Duan G, Chen M et al. Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. *Medicina (Kaunas).* 2021; 57(6): 594.
200. Shi Y, Wang G, Cai X, Deng J, Zheng L, Zhu H et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2020; 21(5): 343-360.
201. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020; 39(5): 405-407.
202. Signoroni A, Savardi M, Benini S, Adami N, Leonardi R, Gibellini P et al. BS-Net: Learning COVID-19 pneumonia severity on a large chest X-ray dataset. *Med Image Anal.* 2021; 71: 102046.
203. Sinatti G, Santini S, Tarantino G, Picchi G, Cosimini B, Ranfone F et al. PaO₂/FiO₂ ratio forecasts COVID-19 patients' outcome regardless of age: a cross-sectional, monocentric study. *Intern Emerg Med.* 2022; 17(3): 665-673.
204. Sinha N, Jalan D, Jain P. Role of Modified RALES and Brixia Scores in Predicting the COVID-19 Positivity among the Suspected Patients: A Cross-sectional Observational Study. *J Clin Diag Res.* 2022; 3(16): OC10-OC15.
205. Sire A, Marotta N, Ferrillo M, Agostini F, Sconza C, Lippi L et al. Oxygen-Ozone Therapy for Reducing Pro-Inflammatory Cytokines Serum Levels in Musculoskeletal and Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(5): 2528.
206. Smilowitz N, Kunichoff D, Garshick M, Shah B, Pillinger M, Hochman J et al. C-reactive protein and clinical outcomes in patients with COVID-19. *Eur Heart J.* 2021; 42(23): 2270-2279.
207. Sofic A, Cizmic M, Beslagic E, Becirevic M, Mujakovic A, Husic-Selimovic A et al. Brixia Chest X-ray Severity Scoring System is in Relation with C-reactive Protein and D-dimer Values in Patients with COVID-19. *Mater Sociomed.* 2022; 34(2): 95-99.
208. de Souza S, Caldas J, Lopes M, Duarte Silveira M, Coelho F, Oliveira Queiroz I et al. Physico-chemical characterization of acid base disorders in patients with COVID-19: A cohort study. *World J Nephrol.* 2024; 13(2): 92498.
209. Sozio E, De Monte A, Sermann G, Bassi F, Sacchet D, Sbrana F et al. CORonavirus-19 mild to moderate pneumonia Management with blood Ozonization in patients with Respiratory

- failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2021; 98: 107874.
210. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chişinău: Şcoala de Menegement în Sănătate Piblică, 2009. 186 p.
 211. Srivatsa R, Supriya P, Samaga L. Neutrophil Lymphocyte Ratio and Platelet Lymphocyte Ratio as a Predictor of Mortality in Severe COVID 19 Cases. *Preprints*. 2022; 2022120061.
 212. Stringer D, Braude P, Myint P, Evans L, Collins J, Verduri A et al. The role of C-reactive protein as a prognostic marker in COVID-19. *Int J Epidemiol.* 2021; 50(2): 420-429.
 213. Sukrisman L, Sinto R, Priantono D. Hematologic Profiles and Correlation Between Absolute Lymphocyte Count and Neutrophil/Lymphocyte Ratio with Markers of Inflammation of COVID-19 in an Indonesian National Referral Hospital. *Int J Gen Med.* 2021; 14: 6919-6924.
 214. Sun S, Cai X, Wang H, He G, Lin Y, Lu B et al. Abnormalities of peripheral blood system in patients with COVID-19 in Wenzhou, China. *Clin Chim Acta.* 2020; 507: 174-180.
 215. Sverzellati N, Ryerson C, Milanese G, Renzoni E, Volpi A, Spagnolo P et al. Chest radiography or computed tomography for COVID-19 pneumonia? Comparative study in a simulated triage setting. *Eur Respir J.* 2021; 58(3): 2004188.
 216. Şahin M, Eryilmaz F, Keser Şahin H. Ozone therapy may be an option for COVID-19 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25(6): 2470-2472.
 217. Tan CC, Dofitas BL, Frez ML, Yap CD, Uy JK, Ciriaco-Tan CP. Cutaneous manifestations of COVID-19 in a tertiary COVID-19 referral hospital in the Philippines. *JAAD Int.* 2022; 7: 44-51.
 218. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang Y et al. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020; 5(1): 33.
 219. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(4): 844-847.
 220. Tascini C, Sermann G, Pagotto A, Sozio E, De Carlo C, Giacinta A et al. Blood ozonization in patients with mild to moderate COVID-19 pneumonia: a single centre experience. *Intern Emerg Med.* 2021; 16(3): 669-675.
 221. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(5): 1023-1026.
 222. Thorp JA, Hollonbeck SA, Viglione DD, Green PC, Hodge JR et al. Novel therapy for COVID-19 does intravenous ozonated-saline affect blood and tissue oxygenation? *J Gynecol Res Obstet.* 2020; 6(2): 046-050.
 223. Tian W, Jiang W, Yao J, Nicholson C, Li R, Sigurslid H et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020; 92(10): 1875-1883.
 224. Tjendra Y, Al Mana A, Espejo A, Akgun Y, Millan N, Gomez-Fernandez C et al. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch Pathol Lab Med.* 2020; 144(12): 1465-1474.

225. Torres Acosta MA, Singer BD. Pathogenesis of COVID-19-induced ARDS: implications for an ageing population. *Eur Respir J*. 2020; 56(3): 2002049.
226. Tricarico G, Travagli V. The Relationship between Ozone and Human Blood in the Course of a Well-Controlled, Mild, and Transitory Oxidative Eustress. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(12): 1946.
227. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Lin YY, Luo YH, Lin YT et al. A Review of SARS-CoV-2 and the Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(7): 2657.
228. Vafadar Moradi E, Teimouri A, Rezaee R, Morovatdar N, Foroughian M, Layegh P et al. Increased age, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and white blood cells count are associated with higher COVID-19 mortality. *Am J Emerg Med*. 2021; 40: 11-14.
229. Vancheri S, Savietto G, Ballati F, Maggi A, Canino C, Bortolotto C et al. Radiographic findings in 240 patients with COVID-19 pneumonia: time-dependence after the onset of symptoms. *Eur Radiol*. 2020; 30(11): 6161-6169.
230. Varesi A, Chirumbolo S, Ricevuti G. Oxygen-ozone treatment and COVID-19: antioxidants targeting endothelia lead the scenery. *Intern Emerg Med*. 2022; 17(2): 593-596.
231. Varikasuvu S, Varshney S, Dutt N, Munikumar M, Asfahan S, Kulkarni P et al. D-dimer, disease severity, and deaths (3D-study) in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis of 100 studies. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 21888.
232. Vaughn VM, Gandhi TN, Petty LA, Patel PK, Prescott HC, Malani AN et al. Empiric Antibacterial Therapy and Community-onset Bacterial Coinfection in Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Multi-hospital Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(10): e533-e541.
233. Vazzana N, Dipaola F, Ognibene S. Procalcitonin and secondary bacterial infections in COVID-19: association with disease severity and outcomes. *Acta Clin Belg*. 2022; 77(2): 268-272.
234. Vidali S, Morosetti D, Cossu E, Luisi M, Pancani S, Semeraro V et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2020; 6(2): 00260-2020.
235. Viebahn-Haensler R, León Fernández O. Ozone in Medicine. The Low-Dose Ozone Concept. *The Redox-Bioregulatory Effect as Prominent Biochemical Mechanism and the Role of Glutathione*. Ozone: Science & Engineering. 2023.
236. Vişnevschi A, Toma A. Evaluarea de laborator a pacienților cu infecția COVID-19: revistă critică de literatură. *MJHS*. 2020; (1): 47-58.
237. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323(11): 1061-1069.
238. Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner L. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *J Leukoc Biol*. 2020; 108(1): 17-41.
239. Wang Y, Lu X, Li Y, Chen H, Chen T, Su N et al. Clinical Course and Outcomes of 344 Intensive Care Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(11): 1430-1434.

240. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020; 395(10236): 1569-1578.
241. Wiersinga W, Rhodes A, Cheng A, Peacock S, Prescott H. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 324(8): 782-793.
242. Wu J, Tan C, Yu H, Wang Y, Tian Y, Shao W et al. Recovery of Four COVID-19 Patients via Ozonated Autohemotherapy. *Innovation (Camb)*. 2020; 1(3): 100060.
243. Wu Y, Li H, Zhang Z, Liang W, Zhang T, Tong Z et al. Risk factors for mortality of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients during the early outbreak of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(5): 5069-5083.
244. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-1242.
245. Xia X, Wu J, Liu H, Xia H, Jia B, Huang W. Epidemiological and initial clinical characteristics of patients with family aggregation of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020; 127: 104360.
246. Xiong S, Liu L, Lin F, Shi J, Han L, Liu H et al. Clinical characteristics of 116 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 787.
247. Xu X, Yu M, Shen Q, Wang L, Yan R, Zhang M et al. Analysis of inflammatory parameters and disease severity for 88 hospitalized COVID-19 patients in Wuhan, China. *Int J Med Sci*. 2020; 17(13): 2052-2062.
248. Yamada T, Wakabayashi M, Yamaji T, Chopra N, Mikami T, Miyashita H et al. Value of leukocytosis and elevated C-reactive protein in predicting severe coronavirus 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020; 509: 235-243.
249. Yanes-Lane M, Winters N, Fregonese F, Bastos M, Perlman-Arrow S, Campbell J et al. Proportion of asymptomatic infection among COVID-19 positive persons and their transmission potential: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(11): e0241536.
250. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol*. 2020; 84: 106504.
251. Yang X, Yang Q, Wang Y, Wu Y, Xu J, Yu Y et al. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020; 18(6): 1469-1472.
252. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 475-481.
253. Yao Y, Cao J, Wang Q, Shi Q, Liu K, Luo Z et al. D-dimer as a biomarker for disease severity and mortality in COVID-19 patients: a case control study. *J Intensive Care*. 2020; 8: 49.
254. Yilmaz N, Eren E, Öz C. COVID-19 and Ozone. *Cyprus J Med Sci*. 2020; 5(4): 365-372.
255. Yitbarek G, Walle Ayehu G, Asnakew S, Ayele F, Bariso Gare M, Mulu A et al. The role of C-reactive protein in predicting the severity of COVID-19 disease: A systematic review. *SAGE Open Med*. 2021; 9: 20503121211050755.

256. Yousefi B, Banihashemian S, Feyzabadi Z, Hasanpour S, Kokhaei P, Abdolshahi A et al. Potential therapeutic effect of oxygen-ozone in controlling of COVID-19 disease. *Med Gas Res.* 2022; 12(2): 33-40.
257. Zemlin AE, Sigwadhi LN, Wiese OJ, Jalavu TP, Chapanduka ZC, Allwood BW et al. The association between acid-base status and clinical outcome in critically ill COVID-19 patients admitted to intensive care unit with an emphasis on high anion gap metabolic acidosis. *Ann Clin Biochem.* 2023; 60(2): 86-91.
258. Zhan H, Chen H, Liu C, Cheng L, Yan S, Li H et al. Diagnostic Value of D-Dimer in COVID-19: A Meta-Analysis and Meta-Regression. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021; 27: 10760296211010976.
259. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, Song Y, Feng F, Feng J et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020; 15(7): e0235458.
260. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Respir Res.* 2020; 21(1): 74.
261. Zhang L, Guo H. Biomarkers of COVID-19 and technologies to combat SARS-CoV-2. *Adv Biomark Sci Technol.* 2020; 2: 1-23.
262. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020; 18(6): 1324-1329.
263. Zhang Z. Diagnosis and treatment protocol for COVID-19 patients (Trial Version 9). *Health Care Sci.* 2022; 1: 14-28.
264. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol.* 2020; 92(11): 2348-2350.

ADNOTARE

Cernei Natalia

„Studiul terapiei cu ozon ca tratament complementar al pacienților cu SARS-COV-2”

Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2025

Structura tezei. Lucrarea este expusă pe 123 pagini de text, inclusiv 83 pagini de text de bază, constă din introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 264 de referințe. Materialul ilustrativ include 22 de figuri, 8 tabele, 6 formule statistice și 3 anexe. La subiectul tezei au fost publicate 13 lucrări științifice, inclusiv 2 în reviste cu factor de impact, 1 articol fără coautori și 10 articole în ediții recenzate.

Cuvinte-cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, ozonoterapie, autohemoterapie ozonată majoră, scor Brixia, indice de oxigenare, D-dimeri.

Domeniul de studiu: Medicină - anesteziologie și terapie intensivă.

Scopul lucrării. Evaluarea eficienței clinice a tratamentului cu ozon (autohemoterapie ozonată majoră) la pacienții cu SARS-CoV-2.

Obiectivele de cercetare. Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele obiective de cercetare: 1) evaluarea ratei de mortalitate a pacienților cu COVID-19 supuși sau nu ozonoterapiei intravenoase; 2) estimarea eficienței ozonoterapiei intravenoase asupra indicelui de oxigenare a pacienților cu infecția SARS-CoV-2; 3) determinarea eficienței ozonoterapiei intravenoase asupra spectrului de markeri inflamatori la pacienții cu COVID-19; 4) analiza comparativă a ratei și duratei de utilizare a suportului ventilator neinvaziv și a ventilației invazive în loturile de studiu; 5) evaluarea influenței ozonoterapiei intravenoase asupra duratei de spitalizare în Unitatea de Terapie Intensivă și a duratei totale de spitalizare.

Noutatea și originalitatea științifică a lucrării. Relevanța științifică a lucrării constă în estimarea tuturor efectelor autohemoterapiei ozonate majore asupra intensității procesului inflamator și a parametrilor respiratori la pacienții cu COVID-19, care au un rol determinant în evoluția clinică și rata de supraviețuire, oferind, în acest mod, posibilități de ameliorare a stării acestor pacienți.

Problema științifică importantă soluționată în lucrare constă în evaluarea eficienței autohemoterapiei ozonate majore în evoluția clinică a pacienților cu SARS-CoV-2.

Semnificația teoretică a lucrării. Rezultatele studiului au completat și fundamentat metodele de tratament a pacienților cu COVID-19. Au fost analizate comparativ aspectele clinico-evolutive ale pacienților cu infecția SARS-CoV-2 cu sau fără utilizarea ozonoterapiei intravenoase ca terapie complementară.

Valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele studiului au stat la baza elaborării unor recomandări practice privind aplicarea autohemoterapiei ozonate majore ca terapie complementară în optimizarea tratamentului pacienților cu infecția SARS-CoV-2.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele studiului au fost implementate în procesul didactic al catedrei de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” a Instituției Publice Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” pentru studenți, rezidenți și medici în cadrul Educației medicale continue, precum și în activitatea curativă curentă a Institutului de Medicină Urgentă.

ANNOTATION

Cernei Natalia

“Study of Ozone Therapy as a Complementary Treatment for Patients with SARS-CoV-2”

Ph.D. Thesis in Medical Sciences, Chişinău, 2025

Ph.D. thesis structure. The thesis consists of 123 pages, including 83 pages of main content, introduction, three chapters, a synthesis of the research findings, general conclusions, practical recommendations, and a list of 264 references. The illustrative materials comprise 22 figures, 8 tables, 6 statistical formulas, and 3 appendices. 13 scientific works have been published on the thesis topic, including 2 impact-factor journal, 1 single-author paper, and 10 peer-reviewed articles.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, ozone therapy, major ozonated autohemotherapy, Brixia score, oxygenation index, D-dimers.

Field of study: Anesthesiology and Intensive Care Medicine.

Purpose of the study: To assess the clinical efficacy of major ozonated autohemotherapy in patients with SARS-CoV-2.

Research objectives. To achieve the purpose of the study, the following research objectives were defined: 1) to evaluate the mortality rate among COVID-19 patients treated with or without intravenous ozone therapy; 2) to assess the effectiveness of intravenous ozone therapy on oxygenation index in SARS-CoV-2-infected patients; 3) to measure the impact of intravenous ozone therapy on inflammatory markers in COVID-19 patients; 4) to conduct a comparative analysis of the frequency and duration of noninvasive and invasive mechanical ventilation across study groups; 5) to assess the effect of intravenous ozone therapy on intensive care unit stay and overall hospitalization length.

Scientific Novelty and Originality of the Study. The scientific significance of this study is the assessment of the comprehensive effects of major ozonated autohemotherapy on the inflammatory response and respiratory parameters in COVID-19 patients, which are critical determinants of clinical outcomes and survival rates, thus providing new avenues for improving patient conditions.

The main scientific issue resolved in this study is the assessment of major ozonated autohemotherapy's efficacy in the clinical progression of SARS-CoV-2 patients.

Theoretical significance of the research. The study findings have improved and strengthened treatment approaches for patients with COVID-19. A comparative analysis was conducted on the clinical course and progression of SARS-CoV-2 infection in patients, with and without undergoing intravenous ozone therapy as an adjunct treatment.

Practical value of the research. The study provided a basis for practical guidelines on the use of major ozonated autohemotherapy as an adjunctive therapy to optimize the treatment of SARS-CoV-2 infection.

Implementation of the scientific results. The findings have been implemented into the curriculum of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Medicine No. 1, “Valeriu Ghereg,” at the “Nicolae Testemiţanu” State University of Medicine and Pharmacy, for students, residents, and physicians within ongoing medical education program, as well as within the current clinical activities at the Institute of Emergency Medicine.

АННОТАЦИЯ

Черней Наталия

«Изучение терапии озоном как дополнительного метода лечения пациентов с SARS-CoV-2»

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2025

Структура диссертации. Научная работа представлена на 123 страницах текста, из которых 83 страницы составляют основной текст, включающий введение, 3 главы, синтез полученных результатов, общие выводы, практические рекомендации и библиографию, содержащую 264 источников. Иллюстративный материал включает 22 рисунков, 8 таблиц, 6 статистических формул и 3 приложения. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, в том числе 2 в журналах с импакт-фактором, 1 статья без соавторов и 10 статей в рецензируемых изданиях.

Ключевые слова. COVID-19, SARS-CoV-2, озонотерапия, большая озонированная аутогемотерапия, шкала Бриксии, индекс оксигенации, D-димеры.

Область исследования. Медицина – анестезиология и интенсивная терапия.

Цель исследования. Оценка клинической эффективности озонотерапии (большая озонная аутогемотерапия) у пациентов с SARS-CoV-2.

Задачи исследования. Для достижения цели были установлены следующие исследовательские задачи: 1) оценка уровня смертности пациентов с COVID-19, подвергшихся или не подвергавшихся внутривенной озонотерапии (BOT); 2) оценка эффективности BOT в отношении индекса оксигенации у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2; 3) определение эффективности BOT на спектр воспалительных маркеров у пациентов с COVID-19; 4) сравнительный анализ частоты и продолжительности применения неинвазивной и инвазивной вентиляции легких в исследуемых группах; 5) оценка влияния BOT на продолжительность госпитализации в отделении интенсивной терапии, а также на общую продолжительность госпитализации.

Научная новизна и оригинальность исследования. Научная значимость работы заключается в оценке всех эффектов большой озонированной аутогемотерапии на интенсивность воспалительного процесса и респираторные параметры у пациентов с COVID-19, имеющих определяющую роль в клинической эволюции и выживаемости, предоставляя таким образом возможности для улучшения состояния этих пациентов.

Основная научная задача, решаемая в диссертации, заключается в оценке эффективности BOT на клиническое течение заболевания у пациентов с SARS-CoV-2.

Теоретическое значение исследования. Результаты исследования дополнили и обосновали методы лечения пациентов с COVID-19. Были проведены сравнительные анализы клинико-эволюционных аспектов пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 с использованием или без использования BOT в качестве дополнительной терапии.

Прикладная ценность исследования. Результаты исследования стали основой для разработки практических рекомендаций по применению BOT в качестве дополнительной терапии при оптимизации лечения пациентов с инфекцией SARS-CoV-2.

Внедрение научных результатов. Результаты исследования были внедрены в учебный процесс кафедры анестезиологии и реаниматологии №1 *Валериу Герэг*, Государственного Университета Медицины и Фармацевтики *Николай Тестемицану* для студентов, ординаторов и врачей в рамках непрерывного медицинского образования, а также в текущую лечебную деятельность Института неотложной медицины.

ANEXE

Anexa 1. Chestionar clinic structurat de estimare a eficienței terapiei cu ozon la pacienții cu COVID-19

1. Codul de randomizare _____
2. Numărul fișei _____
3. Lotul de studiu
 1. Tratament cu ozon
 2. Tratament fără ozon
4. Vârsta _____(ani)
5. Sexul
 1. Bărbat
 2. Femeie
6. Grupa de sânge
 1. O (I)
 2. A (II)
 3. B (III)
 4. AB (IV)
7. Rhesus factor
 1. Pozitiv
 2. Negativ
8. HTA
 1. Da
 2. Nu
9. Gradul HTA
 1. Gradul I
 2. Gradul II
 3. Gradul III
10. DZ
 1. Da
 2. Nu
11. Tipul DZ
 1. Tip I (insulino-dependent)
 2. Tip II (insulino-independent)
12. Fibrilație atrială
 1. Da
 2. Nu
13. Forma fibrilației atriale
 1. Normosistolică
 2. Tahisistolică
14. BPOC
 1. Da
 2. Nu
15. Astm bronșic
 1. Da
 2. Nu
16. Obezitate
 1. Da (IMC ≥ 30 kg/m²)
 2. Nu (IMC < 30 kg/m²)
17. Gradul obezității
 1. Gradul I (IMC 30,0-34,9 kg/m²)
 2. Gradul II (IMC 35,0-39,9 kg/m²)
 3. Gradul III (IMC $\geq 40,00$ kg/m²)
18. Perioada debut-spitalizare în ATI _____zile
19. Ventilație non-invazivă
 1. Da
 2. Nu
20. Durata ventilației non-invazive _____zile
21. Ventilație mecanică invazivă
 1. Da
 2. Nu
22. Durata ventilației mecanice invazive _____zile
23. Durata oxigenoterapiei _____zile
24. Deces pe terapia cu Ozon
 1. Da
 2. Nu
25. Decesul pacientului
 1. Da
 2. Nu
26. Perioada de spitalizare în ATI _____zile
27. Perioada după Ozonoterapie până la externare _____zile

28. Perioada de spitalizare în total _____ zile
29. IO ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 1 zi _____ mmHg
(gravitate ușoară - $>200\text{--}\leq 300$ mmHg)
30. IO ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) 7 zi _____ mmHg
31. Formele de gravitate ale IO
 1. Ușoară ($>200\text{--}\leq 300$ mmHg)
 2. Moderată ($>100\text{--}\leq 200$ mmHg)
 3. Severă (≤ 100 mmHg)
 4. Norma (>300 mmHg)
32. PCR 1 zi _____ mg/L
(norma 0,8-3,0 mg/L)
33. PCR 7 zi _____ mg/L
34. Procalcitonina 1 zi _____ ng/mL
(norma $<0,5$ ng/mL)
35. Procalcitonina 7 zi _____ ng/mL
36. Scor Brixia 1 zi _____ puncte
(6-10 puncte, pneumonie de gravitate medie)
37. Scor Brixia 7 zi _____ puncte
38. Leucocite 1zi _____ $10^9/\text{L}$
39. Leucocite 7zi _____ $10^9/\text{L}$
40. D-Dimeri 1zi _____ $\mu\text{g/mL}$
(norma $<0,5$ $\mu\text{g/mL}$)
41. D-Dimeri 7zi _____ $\mu\text{g/mL}$
42. Hepatită cronică
 1. Da
 2. Nu
43. Perioada după Ozonoterapie până la deces _____ zile
44. Evaluarea clinică 1 zi _____ puncte
45. Evaluarea clinică 7 zi _____ puncte
46. Evaluarea clinică - reducerea cu 2 puncte
 1. Da
 2. Nu
47. Hemoglobina 1zi _____
48. Hemoglobina 7zi _____
49. Neutrofile 1zi _____
50. Neutrofile 7zi _____
51. Limfocite 1zi _____
52. Limfocite 7zi _____
53. Coeficient RNL 1zi _____
54. Coeficient RNL 7zi _____
55. Trombocite 1zi _____
56. Trombocite 7zi _____
57. Ureea 1zi _____
58. Ureea 7zi _____
59. Creatinina 1zi _____
60. Creatinina 7 zi _____
61. Monocite 1zi _____
62. Monocite 7 zi _____
63. Albumina 1zi _____
64. Albumina 7 zi _____
65. VSH 1zi _____
66. VSH 7 zi _____
67. Fibrinogen 1zi _____
68. Fibrinogen 7zi _____
69. ALAT 1zi _____
70. ALAT 7zi _____
71. ASAT 1zi _____
72. ASAT 7zi _____
73. pH 1zi _____
74. pH 7zi _____
75. PO_2 1zi _____
76. PO_2 7zi _____
77. PCO_2 1zi _____
78. PCO_2 7zi _____
79. SO_2 1zi _____
80. SO_2 7zi _____
81. Lactat 1zi _____
82. Lactat 7zi _____
83. BE 1zi _____
84. BE 7zi _____
85. HCO_3 1zi _____
86. HCO_3 7zi _____

Anexa 2. Acte de implementare

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate	Pag. 6 / 8
--	---	------------

APROB
Prorector pentru activitate de cercetare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
academician al AȘM,
prof. univ., dr. hab. șt. med.

Stanislav GROPPA
06 septembrie 2023

ACTUL nr. 168
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico-practic)

- 1. Denumirea propunerii de implementare:** „METODA OPTIMIZATA A TERAPIEI COMBinate CU OZON CA ADJUVANT LA SCHEMA CONVENȚIONALĂ DE TRATAMENT A PACIENȚILOR CU COVID-19”
- 2. Autori:** CERNEI N, medic, doctoranda, BALTAGA R., dr. șt. med., conf. univ. ȘANDRU Serghei, prof. univ., dr. hab. șt. med., CHESOV Ion, conf. univ., dr., șt. med., ARNAUT Oleg, prof. univ., dr. hab. șt. med., COBÎLEȚCHI Serghei, medic, asis. univ.
- 3. Numărul inovației:** Nr. 6138 din 27 septembrie 2023
- 4. Unde și când a fost implementată:** rezultatele studiului au fost implementate în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, în perioada 2020–2021 aa.
- 5. Rezultatele folosiri metodei:** Indexul respirator, markerii cascadei inflamatorii, necesitatea implicării suportului pulmonar invaziv prezintă unele dintre cele mai neplăcute momente în evoluția clinică a pacienților cu COVID-19. În rezultatul cercetării au fost identificate efectele pozitive ale ozonoterapiei aplicate intravenos și evoluția clinică în acest context, a fost apreciat rolul terapiei complementare cu ozon asupra ratei de supraviețuire și mortalitate a pacienților cu COVID-19 spitalizare în secția Reanimare a IMSP IMU.
- 6. Eficacitatea propunerii :** Ozonoterapia poate fi folosită ca metodă alternativă de tratament (de sine stătătoare) sau ca terapie complementară, adică în combinație cu alte metode de tratament, cum este cel medicamentos. este eficientă și poate fi aplicată pacienților cu COVID-19 de gravitate medie ca adjuvant la regimurile de tratament standard..

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Departament de cercetare, Șef departament,
dr. hab. șt. med., conf. univ.

Director IMSP IMU
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Elena RAEVSCHI

Mihai CIOCANU



REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1
tel.: 022-23-78-84, fax: 022-23-53-09,
e-mail: anticamera@urgenta.md
www.urgenta.md



APROB

Director IMSP IMU

dr. hab în med., prof. univ.,

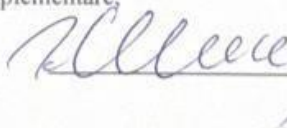
M. CIOCANU

ACT DE IMPLEMENTARE Nr.28

1. Denumirea propunerii de implementare: „METODA OPTIMIZATA A TERAPIEI COMBinate CU OZON CA ADJUVANT LA SCHEMA CONVENȚIONALĂ DE TRATAMENT A PACIENȚILOR CU COVID-19”
2. Autori: CERNEI N, medic, doctoranda, BALTAGA R., dr. șt. med., conf. univ. ȘANDRU Serghei, prof. univ., dr. hab. șt. med., CHESOV Ion, conf. univ., dr., șt., med., ARNAUT Oleg, prof. univ., dr. hab. șt. med., COBÎLEȚCHI Serghei, medic, asis. univ.
3. Numărul inovației: *Nr.28 din 27 septembrie 2023*
4. Unde și când a fost implementată: rezultatele studiului au fost implementate în IMSP Institutul de Medicină Urgentă, în perioada 2019– 2023 aa.
5. Rezultatele folosiri metodei: Indexul respirator, markerii cascadei inflamatorii, necesitatea implicării suportului pulmonar invaziv prezintă unele dintre cele mai neplăcute momente în evoluția clinică a pacienților cu COVID-19. În rezultatul cercetării au fost identificate efectele pozitive ale ozonoterapiei aplicate intravenos și evoluția clinică în acest context, a fost apreciat rolul terapiei complementare cu ozon asupra ratei de supraviețuire și mortalitate a pacienților cu COVID-19 spitalizare în secția Reanimare a IMSP IMU.
6. Eficacitatea propunerii : Ozonoterapia poate fi folosită ca metodă alternativă de tratament (de sine stătătoare) sau ca terapie complementară, adică în combinație cu alte metode de tratament, cum este cel medicamentos. este eficientă și poate fi aplicată pacienților cu COVID-19 de gravitate medie ca adjuvant la regimurile de tratament standard..

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Persoana responsabilă de implementare,
Șef departamentului
dr. șt. med, conf. univ.

 Igor MAXIM





REPUBLICA MOLDOVA
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL DE MEDICINĂ URGENTĂ
(IMSP IMU)

MD-2004, mun. Chișinău, str. T. Ciorba, 1



CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 28

data 27.09.2023

de înregistrarea inovației în Registrul obiectelor proprietății intelectuale ale IMSP IMU în conformitate cu art.
16 al Legii nr. 138-XV din 10.05.2001

**METODA OPTIMIZATA A TERAPIEI
COMBinate CU OZON CA ADJUVANT LA
SCHEMA CONVENȚIONALĂ DE TRATAMENT
A PACIENȚILOR CU COVID-19**

(denumirea)

**CERNEI Natalia , BALTAGA Ruslan,
ȘANDRU Serghei, CHESOV Ion, ARNAUT Oleg,
COBÎLEȚCHI Serghei**

.(coautori)



Director IMSP IMU

dr. hab. șt. med., prof. univ. M. CIOCANU

mun. Chișinău

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor la teza de doctor în științe medicale cu tema: „Studiul terapiei cu ozon ca tratament complementar al pacienților cu SARS-CoV-2”, realizată în cadrul Catedrei de Anesteziologie și Reanimatologie Nr. 1 „Valeriu Ghereg”, a doamnei **CERNEI Natalia**, IP USMF “Nicolae Testemițanu”

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

• Articole în reviste științifice internaționale:

✓ articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale

1. **Cernei N.**, Baltaga R., Sandru S., Gherasim O., Moghildea V. Prognostic value of D-dimers in patients with COVID-19: narrative synthesis. In: *One Health & Risk Management*. 2023; 4(4): 4-12. ISSN: 2587-3458. <https://doi.org/10.38045/ohrm.2023.4.01>.

✓ articole în reviste din străinătate recenzate

2. **Cernei N.**, Baltaga R., Civirjic I., Arnaut O., Moghildea V., Sandru S. Ozone therapy use as a complementary support in treatment of ICU COVID-19 patients. *Клінічна анестезіологія, інтенсивна терапія та медицина невідкладних станів*. 2023; 19(1): 86-95. ISSN 2411-9164. <https://doi.org/10.32782/2411-9164.19.1>.
3. **Cernei Natalia**. Valoarea diagnostică și prognostică a markerilor de hemocitometrie la pacienții cu Covid-19. In: *Jurnalul de Chirurgie*. 2023; 19(1): 6-19. ISSN: 1584-9341. [doi: 10.7438/JSURG.2023.01.02](https://doi.org/10.7438/JSURG.2023.01.02).

• Articole în reviste științifice naționale acreditate:

✓ articole în reviste de categoria B

4. Civirjic Ivan, Sandru Serghei, Arnaut Oleg, **Cernei Natalia**, Moghildea Victoria. Factors to consider when assessing the severity of COVID-19. In: *Moldovan Medical Journal*. 2022; 65(2): 51-58. ISSN 2537-6381. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.65-2.22.08>.
5. **Cernei Natalia**, Grabovschi Ion, Baltaga Ruslan. C-reactive protein – a biomarker predicting the unfavorable prognosis of the Covid-19 infection. In: *Arta medica*. 2023; 87(2): 42-48. ISSN 1810-1852. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8212962>.
6. **Cernei Natalia**, Baltaga Ruslan, Șandru Serghei, Arnaut Oleg, Cîvîrjic Ivan, Moghildea Victoria et al. Predictable severity biomarkers in Covid-19. In: *Moldovan Medical Journal*. 2023; 66(1): 66-76. ISSN 2537-6373. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-1.23.11>.

7. **Cernei N**, Șandru S, Cobîleşchi S, Grabovschi I, Cîvîrjic I, Baltaga R. Current affairs in the use of medical ozone. Biological effects. Mechanisms of action. In: *Mold J Health Sci*. 2023; 10(3): 65-72. ISSN: 2345-1447. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.3.00>.
8. **CERNEI Natalia**. Scorul BRIXIA – predictor de afectare pulmonară la pacienții cu infecția SARSCoV- 2.. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024, nr. 3(80), pp. 155-159. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.28>.
9. **Natalia Cernei**, Serghei Șandru, Serghei Cobîleşchi, Ivan Cîvîrjic, Ion Chesov, Ruslan Baltaga. The impact of ozone therapy on the progression of COVID-19 patients. *Mold J Health Sci*. 2024;3(11):34-41. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.3.05>.
10. **CERNEI, Natalia**. Aspecte clinico- evolutive și de tratament a pacienților cu COVID-19 internați în unitatea de terapie intensivă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024, nr. 2(79), pp. 77-81. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.13>.
11. Ivan Cîvîrjic, Alina Nerpîi, Natalia Stefantov, Ina Voleac, **Natalia Cernei**, Olga Gherasim, Serghei Șandru . Parameters predicting non-invasive ventilation failure in COVID-19 patients. *Mold J Health Sci*. 2024; 1(11): 3-10. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.1.01>.
12. Olga Gherasim, Dumitru Casian, Ivan Cîvîrjic, **Natalia Cernei**, Serghei Șandru. Hypotension in spinal anesthesia: predictive factors, prevention and volemia's non-invasive estimation methods. *Mold J Health Sci*. 2023; 4(10): 68-75. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.4.09>.

• **articole în lucrările conferințelor și altor manifestări științifice**

✓ **în lucrările manifestărilor științifice incluse în bazele de date Web of Science și Scopus:**

13. **Cernei Natalia**, Trofimov Cristina, Grabovschi Ion, Baltaga Ruslan, Arnaut Oleg. Updates on the Use of Ozone Therapy in Patients with COVID-19. A Review (2024). In: Sontea, V., Tiginyanu, I., Railean, S. (eds) *6th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering*. ICNBME 2023. IFMBE Proceedings, vol 92. Springer, Cham. p. 372-383. ISBN 978-3-031-42781-7. https://doi.org/10.1007/978-3-031-42782-4_40.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice internaționale**

14. **Cernei Natalia**, Grabovschi Ion, Arnaut Oleg, Șandru Serghei, Chesov Ion, Mogildea Victoria et al. Ozone Therapy Efficiency as Complementary Treatment for COVID-19 Intensive Care Unit Patients. Controlled Unicentric Clinical Study. In: *Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Ed. 5, 3-5 noiembrie 2021, Chișinău. Chișinău: Pontos, 2021, Ediția 5, p. 127. ISBN 978-9975-72-592-7.

15. **Cernei Natalia** , Baltaga Ruslan, Șandru Serghei, Chesov Ion, Arnaut Oleg, Cobîleşchi Serghei. Metoda de perfecționare a terapiei combinate de tratament a pacienților cu covid-19 în departamentul Reanimare și terapie intensivă a IMU. În: Catalogue of Proceedings of The 16-th Edition of the EUROINVENT – European Exhibition of Creativity and Innovation, Iași, România,, Ed.: A.V. Sandu, 06-08 iunie 2024, Iași, România // Iași, ed. Ministerul Cercetării, Inovării și Digitalizării, ISSN Print: 2601-4564; Online: 2601-4572: 152.

- **Obiecte ale proprietății intelectuale conform Registrului de Stat AGEPI al RM:**

1. **Cernei Natalia**, Baltaga Ruslan, Șandru Serghei, Chesov Ion, Arnaut Oleg, Cobîleşchi Serghei. Particularitățile clinice și paraclinice la pacienții cu COVID-19 cu tratament convențional combinat cu ozonoterapie în departamentul reanimare și terapie intensivă. **Adeverința AGEPI MD seria OȘ , Nr. 7711 din 27.11.2023.**
2. **Cernei Natalia**, Baltaga Ruslan, Șandru Serghei, Chesov Ion, Arnaut Oleg, Cobîleşchi Serghei. Eficiența terapiei combinate cu ozon ca adjuvant la schema tradițională de tratament a pacienților cu COVID-19 în departamentul reanimare și terapie intensivă. **Adeverința AGEPI MD seria OȘ , Nr. 7712 din 27.11.2023.**
3. **CERNEI Natalia**, **BALTAGA** Ruslan, **ȘANDRU** Serghei, **CHESOV** Ion, **ARNAUT** Oleg, **COBÎLEȘCHI** Serghei. Metoda optimizată a terapiei combinate cu ozon ca adjuvant la schema convențională de tratament a pacienților cu COVID-19. **27 septembrie 2023, Nr. 6138/168.**

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- ✓ **internaționale desfășurate peste hotare**

1. **CERNEI N.** Grabovschi I., Arnaut O., Sandru S., Chesov I., Mogildea V., Baltaga R., "Is Ozonotherapy an efficient complementary treatment for COVID-19 intensive care unit patients ?" Al 48-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (**SRATI**), 11-15 mai 2022, cu comunicarea orală, secțiunea medici, în calitate de autor.
2. **CERNEI N.** Grabovschi I., Arnaut O., Sandru S., Chesov I., Rusu V., Baltaga R., „CONTROLLED UNICENTER CLINICAL STUDY OF OZONOTHERAPY EFFICIENCY AS COMPLEMENTARY THERAPY FOR COVID-19 PATIENTS”. A VII-a Conferință Internațională dedicată studiilor Covid-19 din 5-6 septembrie, Ankara Turcia (VII. INTERNATIONAL CONFERENCE ON COVID-19 STUDIES), cu comunicare orală, ca și autor.

- ✓ **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

3. **CERNEI N.**, Grabovschi I., Arnaut O., Sandru S., Chesov I., Mogildea V., Baltaga R. Ozone Therapy efficiency as complementary treatment for COVID-19 Intensive Care

Unit Patients. Controlled Unicenter Clinical Study. The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME-2021, comunicare orală în calitate de autor.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

CERNEI Natalia

19.05.2025

Natalia Cernei

Medic Anesteziolog-Reanimatolog

Date personale



Natalia Cernei



nataliacernei1@gmail.com



+37369368641



Str. Chișinău Arh. I. C.
Suceanu 1D ap 4,
2064 Chișinău



16 Iunie 1986



Feminin



Moldovean



Necăsătorit(ă)

Limbi străine

Rusă



Engleză



Educație

2004 - 2010

USMF N. Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

2010 - 2014

**Facultatea de Rezidențiat, Specialitatea de
Anesteziologie și Terapie Intensivă**

USMF N. Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

2020 - 2020

Curs de Specializare în Ozonoterapie

USMF N. Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

Experiență profesională

2014 - Prezent

Medic Anesteziolog-Reanimatolog

IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

2021 - Prezent

**Asistent universitar, Catedra de
anesteziologie și reanimatologie nr.1 „Valeriu
Ghereg”**

USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

2020 - Prezent

Studentă Doctorandă

USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

2022 - Prezent

Medic Anesteziolog-Reanimatolog

Spitalul Multidisciplinar Repromed +, Chișinău, Republica Moldova

Rețele și Afilieri

Apr. 2024 - Prezent

Societatea Științifică Practică de Oxigen și Ozono Terapie (SSROOT), România

2014 - Prezent

Societatea de Anesteziologie și Reanimatologie din Republica Moldova (SARRM),
Chișinău, Republica Moldova