

COVID-19: НОВЫЕ МЕТОДЫ, АКТУАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

COVID-19: New Methods, Relevant Recommendations

Оригинальная статья / Original article

DOI: <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-94-100>

УДК: 616.25-002-08



Применение озонотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Хаммад Е.В., Никитин И.Г., Федорова К.В.

Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель. Поиск новых направлений в терапии COVID-19. Новая коронавирусная инфекция COVID-19, возникшая в конце 2019 г в Китайской Народной Республике, признана ВОЗ пандемией 11 марта 2020 г. В настоящее время не разработана этиотропная терапия данной инфекции. Препараты в протоколах лечения используются off label.

Материалы и методы. Нами была использована озонотерапия в качестве адъювантной у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Озонотерапия проводилась 19-ти пациентам, 18 больных составили контрольную группу. Все пациенты имели положительный ПЦР-тест на инфекцию SARS-CoV-2, были сопоставимы по полу, возрасту, степени тяжести, учитывая данные МСКТ и клинической картины. Пациентам в изучаемой группе проводилась озонотерапия в виде ежедневных внутривенных инфузий озонированного физиологического раствора в концентрации 2.2-2.4 мг/л.

Выводы. По результатам проведенного исследования мы получили статистически значимое улучшение лабораторных, рентгенологических, клинических данных на 14-й день исследования у пациентов в изучаемой группе, по сравнению с контрольной. Таким образом, нами продемонстрирована эффективность озонотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. С учетом механизмов действия данного метода, его применение обосновано как в начале, так и в разгаре заболевания.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, озонотерапия

Для цитирования: Хаммад Е.В., Никитин И.Г., Федорова К.В. Применение озонотерапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вестник восстановительной медицины. 2020; 5 (99): 94-100. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-94-100>

Для корреспонденции: Хаммад Екатерина Викторовна, e-mail: vip-lrc@yandex.ru

Статья получена: 05.09.2020 **Статья принята к печати:** 19.09.2020 **Опубликована онлайн:** 30.10.2020

Ozone Therapy in Patients with the New Coronavirus Infection COVID-19

Hammad E.V., Nikitin I.G., Fedorova K.V.

National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. In our work we seek to develop new approaches for treating patients with COVID-19. The first reports about new coronavirus infection, COVID-19, came out in China in 2019. It was recognized by WHO as a pandemic crisis on March 11, 2020. Currently, there is no standard therapy protocol for COVID-19 and the drugs are used off label.

Materials and methods. We have implemented ozone therapy into clinical practice as an adjuvant treatment regimen for patients with SARS-CoV-2 infection. In our study, 19 patients received ozone therapy and 18 patients were members of the control group. All patients had a positive PCR test for SARS-CoV-2 infection and were matched by the following features: sex, age, severity of symptoms, imaging data and clinical history. Patients in the study group received ozone therapy in the form of daily intravenous infusions of ozonized physiological solution (concentration: 2.2-2.4 mg/l).

Conclusion. We observed a statistically significant improvement in laboratory, radiological and clinical tests of patients in the study group compared to the control group on the 14th day. Thus, we have demonstrated the benefits of using ozone therapy in patients

with the new coronavirus infection COVID-19. Taking into consideration the physiological processes underlying such approach, ozone therapy should be justified for both phases: the beginning and at the peak of the disease.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, ozone therapy

For citation: Hammad E. V., Nikitin I. G., Fedorova K. V. Ozone Therapy in Patients with the New Coronavirus Infection COVID-19. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2020; 5 (99): 94–100. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-99-5-94-100>

For correspondence: Ekaterina V. Hammad, e-mail: vip-lrc@yandex.ru

Received: Sept 05, 2020

Accepted: Sept 19, 2020

Published online: Oct 30, 2020

Введение

В городе Ухань (провинция Хубэй) Китайской Народной Республики в конце 2019 года была зарегистрирована новая коронавирусная инфекция, которой Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 года присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). По решению Международного комитета по таксономии вирусов 11 февраля 2020 года возбудителем инфекции COVID-19 признан – SARS-CoV-2. Заболевание COVID-19 поставило перед медицинским сообществом задачи по быстрой диагностике и оказанию медицинской помощи пациентам. В настоящее время сведения об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечению этого заболевания ограничены. Известно, что распространенным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония, у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС).

SARS-CoV-2 – это новый одноцепочечный РНК-содержащий коронавирус, относящийся к семейству Coronaviridae, линии Beta-CoV B [1].

Длина РНК-последовательности нового коронавируса составляет около 30 000 нуклеотидов. Размер коронавируса 80–90 нм.

S-белки покрывают оболочку вирусной частицы, словно колючки, откуда и их название – Spike (в переводе с английского – «шип»). Именно их атакуют противовирусные антитела – при их наличии. S-белки имитируют структуру поверхностных молекул клетки, связываются с соответствующими мембранными рецепторами и проникают внутрь. С помощью данного механизма S-белки коронавируса SARS-CoV и SARS-CoV-2 присоединяются к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) [2]. Белок ACE2 состоит из цинк-зависимой пептидазы, которая является ферментом ренин-ангиотензиновой системы и играет ведущую роль в регуляции артериального давления. Ген ACE2 человека был картирован на X-хромосоме. Протеин ACE2 – это трансмембранный гликопротеин I типа, содержащий два домена: каталитический N-терминальный пептидазный (peptidase domain – PD) и трансмембранный C-терминальный домен. Каталитический домен содержит активный сайт цинк-металлопептидазы – цинк-связывающий мотив HEMGH, а C-терминальный домен протеина ACE2 на 48% идентичен аминокислотной последовательности коллектрина. Коллектрин является некаталитическим протеином, который играет ключевую роль в реабсорбции аминокислот в почках, пролиферации панкреатических β-клеток и экзоцитозе инсулина [3].

Врожденная иммунная система человека обнаруживает вирусные патоген ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associated molecular patterns –PAMP) при помощи образ-распознающих рецепторов (pattern

recognition receptors – PRR). Семейства PRR представлены: Toll-подобными (toll-like receptor –TLR), RIG-I-подобными (RIG-I-like receptor – RLR), NOD-подобными (NOD-like receptor – NLR), лектиноподобными рецепторами типа C (C-type lectin-like receptors – CLM) и цитоплазматическими рецепторами – cGAS, IFI16, STING, DAI [1, 29]. В распознавании PAMP вируса SARS-CoV-2 участвуют TLR2, TLR3, TLR4. Продемонстрировано, что TLR-4, распознав S-белок вируса SARS-CoV-2, через MyD88-зависимый сигнальный путь активирует продукцию многочисленных провоспалительных цитокинов. Активация TLR2, TLR4 индуцирует продукцию про-IL-1β, IL-6, IL-8, IL-21, TNF-β, CCL2 эпителиальными клетками и макрофагами, а последующая активация инфламмосом приводит к высвобождению активного зрелого IL-1β, который рекрутирует нейтрофилы в ткань легких и вызывает лихорадку. Было показано, что подавление активности IL-1β и IL-6 способствует выздоровлению больных с COVID-19 [4].

В настоящее время не разработана этиотропная терапия новой коронавирусной инфекции COVID-19, препараты в протоколах лечения применяются off label. Поиски новых направлений терапии ведутся постоянно.

Применение озонотерапии рассматривается в качестве адъювантного подхода в дополнение к медикаментозной терапии у пациентов с SARS-CoV-2-инфекцией. Данная терапия активно внедрялась в схемы лечения пациентов в Италии, Испании, Китае, США. Клинические испытания продолжаются [5, 6, 7].

Озон (O₃) является аллотропной модификацией кислорода. Кислород имеет несколько форм: одноатомный кислород – высокоактивная и нестабильная молекула – (O), двухатомный кислород – широко распространенная и стабильная форма, в связи с тем, что не имеет свободных связей (O–O). Озон – молекула с двумя электронами, в отличие от атомарного кислорода является устойчивым соединением с более сильным окислительным потенциалом, чем у кислорода [8].

Растворимость в воде озона, более выражена, чем у кислорода (более, чем в 15 раз), что связано с высокой полярностью его молекулы [9]. Существует прямая корреляция между концентрацией озона в растворе и скоростью его разложения [8].

Открытие озона связывают с именем немецкого ученого Фридриха Шонбейна в 1840 г, который, проводя опыты с электричеством, обнаружил изменение свойств кислорода, содержащегося в воздухе, и связал это явление с образованием нового газа с определенным специфическим запахом, который и назвал озон (в переводе с греческого «пахну»). В 1857 году Вернер фон Сименс создал «современную трубку магнитной индукции», что позволило сконструировать первую установку для получения озона. В 1979 году было сформировано Международное медицинское общество озонотерапевтов (International Ozone Association), в которое вошли специалисты Германии, Австрии, США, России, Франции, Ита-

лии, Кубы, Японии. Данной ассоциацией было проведено 19 конгрессов в разных странах мира по тематике «Озон в медицине», результаты которых показывали высокую эффективность озонотерапии при разных нозологиях.

В настоящее время озонотерапия широко используется во всем мире, особенно в Германии, России, Швейцарии, Кубе, Италии, Франции. В США многие частные ассоциации врачей обратились к изучению данного метода при лечении СПИДа.

В 2009 году в Испании состоялся первый учредительный конгресс международной Федерации по озонотерапии, в которую вошли 11 стран.

В 2010 году на международном конгрессе Федерации была обсуждена и принята Мадридская декларация, постулирующая основные принципы и методики озонотерапии, которая является основным рекомендательным документом для специалистов, занимающихся озонотерапией в разных странах.

История Российской озонотерапии, так же как и Европейской, насчитывает уже более 100 лет. В России первые исследования по изучению биологического действия озона были выполнены во второй половине XIX века доктором В. Чемизовым [10].

Основные механизмы действия озонотерапии

Саногенетическое значение озона в медицине связано с его высоким окислительно-восстановительным потенциалом, обуславливающим антибактериальное, вирулицидное, фунгицидное действие, а также способствующим окислительной детоксикации пострадавшего организма [11, 12, 13].

На уровне макроорганизма лечебные эффекты озона заключаются в повышении интенсивности биоэнергетических процессов, активации систем детоксикации, регенераторных и биосинтетических процессов. Одним из факторов терапевтического действия озона является его прямая реакция на органические субстраты (углеводы, белки, липиды), которая модулирует преобразование этих веществ до конечных продуктов в организме.

Озон опосредованно влияет на гомеостаз, образуя озониды (продукты взаимодействия с жирными кислотами и липопротеинами), являющимися носителями активного кислорода в кровотоке. Озонирование данных субстратов при физиологическом уровне pH ведет к образованию сложного и гетерогенного каскада компонентов. Озониды обеспечивают организму пролонгированный запас активного кислорода для поддержания аэробного метаболизма и должного уровня энергетического обмена. Этим же путем моделируется непосредственно в сосудистом русле работа монооксигеназных систем. Системная озонотерапия сопровождается реактивацией кислородного гомеостаза, повышением антиоксидантной активности плазмы крови, улучшением периферического кровообращения и микроциркуляции, противовоспалительным, иммуномодулирующим и детоксикационным эффектами.

Антигипоксическое действие

На фоне введения озонированного физиологического раствора в эритроцитах повышается образование 2,3-дифосфоглицерата, который уменьшает сродство гемоглобина к молекуле кислорода. Это имеет огромное значение в условиях гипоксии, так как гемоглобин присоединяет кислород в том же объеме и с той же скоростью, а отдача его ишемизированным тканям возрастает в 2 раза. Данный факт подтвержден анализом газового состава крови. Напряжение кислорода (pO₂) в венозной крови после курса озонотерапии снижается с 40 до 20 мм рт ст [14].

Антигипоксическое действие озона можно сравнить с адаптационным физиологическим действием организма в условиях снижения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, например, в высокогорной местности.

Антиагрегантное действие озонотерапии и улучшение реологии крови проявляется влиянием озона на тромбоциты и заключается в снижении их способности к агрегации за счет изменения структуры клеточной мембраны и ее заряда. Также озон активизирует работу фермента Na⁺/K⁺/АТФ-азы, в результате чего усиливается поступление K⁺ внутрь клеток и выход ионов Na⁺ из клетки, что препятствует адгезии эритроцитов и прилипанию их к сосудистой стенке.

Антиоксидантное действие

По данным литературы, клинические эффекты озонотерапии при острых кишечных инфекциях сопровождались выраженной метаболической коррекцией нарушенных процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности (снижением уровня гидропероксидов, малонового диальдегида, повышением каталазы, пероксидазы, церулоплазмина и общей антиоксидантной активности сыворотки крови) [15].

При внутривенном введении озона основными мишенями действия озона становятся клеточные мембраны форменных элементов крови (лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов), клетки сосудистой стенки и плазматные мембраны. Молекула озона взаимодействует с биологическими субстратами, образуя молекулы озонидов и пероксидов, которые являются сильными окислителями. Биологические эффекты озона объясняются биорегуляторной ролью свободных радикалов, которые играют основную роль в активации иммунологического (через транскрипцию фактора NF-κB и биохимического (гексозо-монофосфатный шунт) механизмов.

Умеренные концентрации озона стимулируют антиоксидантную систему защиты организма. Подобные молекулы (активные формы кислорода) действуют как мессенджеры при активации ядерного фактора транскрипции NF-κB, индуцируют экспрессию генов, в результате чего усиливается синтез белков, среди которых особый интерес представляют цитокины – низкомолекулярные белковые вещества, которые обладают широким спектром биологического действия [7, 12, 16].

Противовирусное действие

Инкапсулированные вирусы более чувствительны к действию озона, чем некапсулированные. SARS-CoV-2, как было указано выше, является капсулированным. По утверждению группы исследователей, озон окисляет липопротеины и фосфолипиды капсулы вируса, что снижает его вирулентность. Обоснование и механизмы действия озона уже были клинически доказаны при других вирусных инфекциях и показали высокую эффективность в научных исследованиях.

В частности, исследована инактивация вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и цитотоксические свойства озонобработанной сыворотки и сыворотко-дополненных сред. Титр суспензий ВИЧ в сыворотке крови человека снижался дозозависимым образом. Полная инактивация суспензий ВИЧ достигалась 4,0 мкг/мл-1 озона. Разрешенную ВИЧ-инфицированную клеточную линию HXB/H-9 культивировали в озонобработанных средах в течение шести дней с отбором супернатантов культуры и анализом на наличие основного белка ВИЧ p24. ВИЧ p24 был снижен во всех обработанных культурах по сравнению с контрольными культурами на 46% [17].

По данным исследователей, озон, благодаря своим особым биологическим свойствам, обладает свойствами, позволяющими сделать его мощным инактиватором вируса гепатита С. Оценивалась роль озонотерапии в снижении нагрузки рибонуклеиновой кислотой HCV и влиянии на ферменты печени у больных хроническим гепатитом С. Озонотерапия уменьшает клинические проявления заболевания, связанные с хроническим гепатитом С, нормализует уровни АЛТ и АСТ у значительного числа пациентов (АЛТ и АСТ нормализовались в 57,5% и 60% в группе, где в лечении пациентов применялась озонотерапия по сравнению с 16,7% и 8% в группе контроля). После курса озонотерапии РНК вируса гепатита С не обнаружили в сыворотке у 25% больных подтвержденным гепатитом С [5].

Электрофильная молекула озона реагирует с парой свободных электронов азота в N-ацетилглюкозамине, который содержится в вирусных акцепторах клетки-хозяина, что снижает чувствительность клеток к вирусам и устраняет феномен зависимости [18].

Полярное строение молекулы озона объясняет его высокую селективность. Значительно быстрее реагируют с озоном соединения, содержащие свободные двойные связи ($-C=C-$). К этой группе соединений относятся: ненасыщенные жирные кислоты, ароматические аминокислоты и пептиды с наличием SH-групп.

Окисление поверхностных структур вирусов, затрудняет их связывание со специфическими рецепторами клеток [17].

Большая же часть вирусной массы локализуется внутриклеточно – в легких, печени, лимфатической системе, в данном случае могут быть задействованы другие механизмы иммуномодулирующего действия озона, влияющего на клеточный и гуморальный иммунитет через индукцию фагоцитоза, цитокинов, фактора некроза опухоли, интерферонов, активацию синтеза иммуноглобулинов [12, 19, 20].

Значение иммуномодулирующего воздействия технологий озонотерапии при коронавирусной инфекции также представлено в работе итальянских учёных [21].

Озонированный физиологический раствор при парентальном введении способствует снижению летальности от инфекционных процессов.

Данный метод лечения озоном в ряде лечебных учреждений Российской Федерации позволил значительно снизить смертность детей и подростков от бактериальной пневмонии. Ряд авторов утверждает о положительном влиянии озонотерапии у больных с инфекционным миокардитом. Летальность взрослых пациентов снизилась с 25 до 4,8% [22].

Для проникновения в клетки многим вирусам необходимо, чтобы мембранные гликопротеины находились в восстановленной форме R-S-H. Райзер обнаружил, что ингибиторы дисульфидной изомеразы белка ограничивают вход ВИЧ-1 в Т-клетки [23]. В работах Mirazmi, доказано, что цитомегаловирус теряет инфекционную способность при окислении его тиоловых групп [24].

В период с апреля по июль 2020 году мы применяли озонотерапию для лечения пациентов с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в условиях перепрофилированного стационара ФГАУ «НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.

Материалы и методы

Всего было обследовано 37 пациентов. Все пациенты имели положительный ПЦР-тест на инфекцию SARS-CoV-2, в мазке из ротоглотки; 1-ю или 2-ю степень тяжести по МСКТ грудной клетки (поражение 25–50% паренхимы), СО-RADS не ниже 5 [25].

Пациенты были распределены на 2 группы, отличающиеся схемами лечения.

1-я группа – 18 больных COVID-19, из них 12 мужчин и 6 женщин. Средний возраст пациентов составил $46 \pm 5,8$ лет.

2-я группа – 19 пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, из них 11 мужчин и 8 женщин. Средний возраст – $48 \pm 6,2$ года.

Пациенты обеих групп получали, рекомендованную Министерством здравоохранения Российской Федерации, терапию [1]: гидроксихлорохин по схеме: 400 мг 2 раза в первые сутки, затем 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 дней, либо гидроксихлорохин в сочетании с азитромицином 500 мг 1 раз в день в течение 7 дней. Также терапия дополнялась низкомолекулярным гепарином надрупарином кальция 4000 МЕ подкожно 1 или 2 раза в день в зависимости от массы тела пациента и наличия сопутствующих заболеваний.

Пациенты второй группы в дополнение к стандартной терапии получали ежедневные внутривенные инфузии 200 мл озонированного физиологического раствора в количестве 10 процедур. Озонирование проводили на медицинской озонотерапевтической установке УОТА-60-01 «Медозон» с концентрацией озонкислородной смеси при выходе из аппарата 2,2–2,4 мг/л (ООО «фирма МЕДО-ЗОН», Россия).

Процедура озонотерапии может быть проведена в двух вариантах – с прекращением барботирования на время внутривенного введения раствора и с введением физиологического раствора на фоне постоянного барботирования. До начала введения раствор барботируется до насыщения, которое достигается при концентрации озона в озонкислородной смеси 1000–2400 мкг/л за 15 мин. Продолжение барботажки приводит к минимальному повышению уровня растворенного в физиологическом растворе озона.

При расчете дозы введенного пациенту озона считается, что концентрация растворенного озона в среднем составляет 20% от концентрации озона в барботирующей раствор газовой смеси, исходя из этого коэффициент пересчета равен 0,2. При прямом барботировании насыщение раствора сохраняется практически постоянным, доза озона, полученная при этом пациентом, рассчитывается по формуле: Доза (мкг) = 0,2 x концентрацию O₃ (мкг/л) x объем физиологического раствора (л).

Исходя из технических возможностей, нашим пациентам проводились процедуры с прекращением барботирования на время внутривенной инфузии (метод непрямого барботажки), введение осуществлялось сразу после барботирования. При данном способе введения учитывалось то обстоятельство, что распад озона в среднем составляет 30 мин, общая доза озона, полученная больным при условии выполнения инфузии за 30 мин равна 67% от дозы процедуры с непрерывным барботированием. Доза рассчитывалась по формуле:

Доза (мкг) = 0,67 x 0,2 x концентрацию O₃ (мкг/л) x объем физиологического раствора (л).

Таким образом, доза озона, полученная нашими пациентами во время инфузии 200 мл равна: 0,67 x 0,2 x 2400 x 0,2 = 64,32 мкг O₃ [26].

Первая и вторая группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, клинической картине заболевания, степени тяжести по КТ-критериям, которые определялись исходя из классификации степени тяжести вирусной/COVID-19 пневмонии [27].

Таблица 1. Динамика основных биохимических показателей у пациентов на фоне стандартной терапии и на фоне комплексного лечения (стандартной рекомендованной терапии в сочетании с озонотерапией) ($M \pm m$)
Table 1. Dynamics of the main biochemical parameters in patients on the background of standard therapy and on the background of complex treatment (standard recommended therapy in combination with ozone therapy) ($M \pm m$)

| Показатель, единицы измерения / Indicator, units of measurement | При поступлении / At receipt | Динамика основных биохимических показателей у пациентов на фоне стандартной терапии / Dynamics of the main biochemical parameters in patients with standard therapy | | | Динамика основных биохимических показателей у пациентов на фоне стандартной терапии с добавлением озонотерапии в качестве адъювантной / Dynamics of the main biochemical parameters in patients on the background of standard therapy with the addition of ozone therapy as adjuvant | | |
|---|------------------------------|---|--------------------|--------------------|--|--------------------|--------------------|
| | | 3-й день / Day 3 | 10-й день / Day 10 | 14-й день / Day 14 | 3-й день / Day 3 | 10-й день / Day 10 | 14-й день / Day 14 |
| ЛДГ (Ед/л) / LDH (Units / l) | 778±8 | 807±6 | 569±6 | 507±5 | 648±7 | 560±6 | 435±5 |
| СРБ (мг/л) / CRP (mg / l) | 77±7 | 61±6 | 39±5 | 7,5±2 | 52±5 | 36±5 | 2,1±2 |
| Уровень лейкоцитов ($\times 10^9$ /л) / White blood cell ($\times 10^9$ /л) | 3,2±0,4 | 3,7±0,3 | 5,3±0,5 | 9,0±0,5 | 4,0±0,3 | 5,5±0,5 | 7,5±0,4 |
| Уровень лимфоцитов (%) / lymphocytes (%) | 20±5 | 15±2,5 | 20±4 | 32±2 | 17±2 | 34±2 | 33±3 |
| Уровень тромбоцитов ($\times 10^9$ /л) / Platelets($\times 10^9$ /л) | 350±10 | 128±8 | 350±8 | 490±12 | 156±6 | 180±10 | 330±8 |

Для оценки клинической картины мы разработали удобный в использовании опросник, включающий в себя основные жалобы пациентов с инфекцией SARS-CoV-2. Для объективизации оценки степени тяжести пациента пользовались адаптированной оценочной шкалой NEWS [28], степень тревожности определяли с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) [29].

Анализировались лабораторные показатели, данные МСКТ-исследований. Оценка проводилась на 1-й, 3-й, 10-й и 14-й дни госпитализации. МСКТ-исследование органов грудной клетки выполнялось на 1-й (при поступлении в стационар) и 10-й дни. При нестабильном состоянии дополнительно на 3–5-й дни пребывания в стационаре.

При описании результатов исследования количественные данные представлены в виде $M (\pm \sigma)$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартной отклонение.

Результаты обработаны с помощью пакета программ Excel с использованием t-критерия Стьюдента. Различия между изучаемыми параметрами признавали достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы получили следующие данные. Лабораторные показатели пациентов в изучаемой группе на 3-й день лечения не отличались от таковых в группе пациентов со стандартной терапией, но отмечалось улучшение общего самочувствия. На 10-й день лечения в группе исследуемых пациентов наблюдалась более выраженная положительная динамика в виде нормализации температуры тела, значительного улучшения общего самочувствия и лабораторных показателей, разница показателей

между группами была недостоверна ($p=0,07$). К 14-му дню в изучаемой группе, по сравнению с контрольной, мы получили достоверное ($p < 0,05$) улучшение лабораторных показателей, значимую положительную динамику картины МСКТ-исследования органов грудной клетки, купирование предъявляемых при поступлении жалоб.

Выводы

Таким образом, результаты нашего исследования продемонстрировали высокий уровень безопасности и эффективности внутривенного введения озонированного физиологического раствора в концентрации 2.2–2.4 мг/л для пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Данная методика может применяться и улучшать прогноз у пациентов на разных стадиях заболевания при легких и среднетяжелых формах течения. Способность озонотерапии снижать уровень провоспалительных цитокинов дало основание применения озонотерапии, наряду с рекомендованными средствами, с целью предотвращения цитокинового шторма. Наше исследование продемонстрировало противовирусный, антиоксидантный, иммуномодулирующий эффекты озона. Более раннее купирование клинических проявлений болезни у пациентов, нормализация лабораторных показателей по сравнению с больными контрольной группой свидетельствуют о достоверном положительном влиянии озонотерапии. Широкое применение озонотерапии в качестве адъювантного средства лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19 могло бы повысить эффективность применяемых схем терапии данного заболевания и значительно улучшить качество жизни пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Временные методические рекомендации профилактики, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19). Министерство здравоохранения российской федерации. Версия 6 (28.04.2020)
2. Зинчук В. В., Билецкая Е. С. Кислородзависимые механизмы физиологического действия озона (обзор). Журнал медико-биологических исследований. 2019; Т. 7 (2): 216–227.
3. Alenina N., Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. Neurochemical Research. 2019; 44 (6): 1323–1329. DOI:10.1007/s11064–018–2679–4
4. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. 2020; 34 (2): 1 p. DOI:10.23812/CONTI-E

5. Zaky S., Kamel S.E., Hassan M.S. et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011; 17 (3): 259–263. DOI:10.1089/acm.2010.0016
6. Zanardi I., Borrelli E., Valacchi G., Travagli V., Bocci V. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. *Current Medicinal Chemistry*. 2016; 23 (4): 304–314. DOI: 10.2174/0929867323666151221150420
7. Martinez-Sanchez G., Schwartz A., Donna V.D. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants*. 2020; 9 (5): 389 p. DOI:10.3390/antiox9050389
8. Лукин В.В., Попович М.П., Ткаченко С.Н. «Физическая химия озона» Изд. МГУ. 1998: 480 с.
9. Конторщикова К.И., Обухов Л.И., Сибиркин А.Л. Молекулярные продукты разложения озона в водных растворах. Биорадикалы и Антиоксиданты. 2015; 1 (Т. 2): 45–53.
10. История развития озонотерапии в мире [Электронный ресурс]. URL: <http://ozonotherapy.ru> (Дата обращения 25.05.20)
11. Ярустовская О.В., Куликов А.Г., Штро Л.П. Озонотерапия как эффективный компонент комплексного лечения больных бактериальным вагинозом. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015; 92 (5): 45–49. DOI:10.17116/kurort2015545–49
12. Valacchi G., Sticozzi C., Zanardi I. et al. Ozone mediators effect on “in vitro” scratch wound closure. *Free Radical Research*. 2016; 50 (9): 1022–1031. DOI:10.1080/10715762.2016.1219731
13. Zaky S., Kamel S.E., Hassan M.S. et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011; 17 (3): 259–263. DOI:10.1089/acm.2010.0016
14. Гулиева М.Г., Зейналова Е.И., Фигарова Н.А., Рафиев Ф.Д. Озонотерапия. *Офтальмология*. 2010; (2): 102–109.
15. Таиров. И.Н., Фазылов В.Х., Галеева Н.В. и др. Озонотерапия как метод метаболической коррекции при сальмонеллезе. Актуальные проблемы инфекционной патологии, посвященной 85-летию кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета. Томск. 2009: 161 с.
16. Щербатюк Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии. *Современные технологии в медицине*. 2010; (1): 99–106.
17. Carpendale M.T., Freeberg J.K. Ozone inactivates HIV at noncytotoxic concentrations. *Antiviral Research*. 1991; 16 (3): 281–292. DOI:10.1016/0166–3542(91)90007-e
18. Dorstewitz H. Proceedings of the 9-th ozone world congress «Ozone in medicine». New York. 1989: 17–22.
19. Bocci V., Zanardia I., Valacchi G., Borrelli E., Travagli V. Validity of Oxygen-Ozone Therapy as Integrated Medication Form in Chronic Inflammatory Diseases. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2015; 15 (2): 127–138. DOI:10.2174/1871529x1502151209114642
20. Bocci V., Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Frontiers in Chemistry*. 2015; (3): 4 p. DOI:10.3389/fchem.2015.00004
21. Фазылов В.Х., Галеева Н.В., Загидуллина А.И., Таиров И.Н. Озонотерапия в клинике инфекционных болезней. *Практическая медицина*. 2013; (5): 47–51.
22. Ryser H., Levy E., Mandel R., Disciullo G. Inhibition of human immunodeficiency virus infection by agents that interfere with thiol-disulfide interchange upon virus-receptor interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994; (91): 4559–4563.
23. Mirazimi A., Mousavi-Jazi M., Sundqvist V.A., Svensson L. Free thiol groups are essential for infectivity of human cytomegalovirus. *Journal of General Virology*. 1999; (80): 2861–2865.
24. Классификация пациентов с подозрением на инфицирование коронавирусом COVID-19 (CO-RADS). URL: <http://mibsnews.ru> (Дата обращения 25.05.20)
25. Бояринов Г.А. Растворимость озона в физиологическом растворе. Материалы III Всероссийской научно-практической конференции «Озон и методы эфферентной терапии в медицине». Н. Новгород. 1998: 6–9.
26. Классификация степени тяжести вирусной/COVID-19 пневмонии по КТ. URL: <http://www.secondopinions.ru> (Дата обращения: 27.05.20)
27. Протокол оценки тяжести состояния пациента (NEWS). Терапевтический профиль. URL: <http://www.euat.ru> (Дата обращения: 28.05.20)
28. Госпитальная шкала тревоги и депрессии. URL: <http://www.psyllab.info> (Дата обращения: 28.05.20).

REFERENCES

1. *Vremennye metodicheskie rekomendacii profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoj infekcii (COVID-19)*. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Версия 6 [Temporary guidelines for prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of the Russian Federation]. (28.04.2020) (In Russ.).
2. Zinchuk V.V., Bileckaya E.S. Kislorodzavisimye mekhanizmy fiziologicheskogo dejstviya ozona (obzor) [Oxygen-dependent mechanisms of the physiological action of ozone (review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij*. 2019; V.7 (2): 216–227 (In Russ.).
3. Alenina N., Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. *Neurochemical Research*. 2019; 44 (6): 1323–1329. DOI:10.1007/s11064–018–2679–4
4. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. et al. Induction of proinflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2020; 34 (2): 1 p. DOI:10.23812/CONTI-E
5. Zaky S., Kamel S.E., Hassan M.S. et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011; 17 (3): 259–263. DOI:10.1089/acm.2010.0016
6. Zanardi I., Borrelli E., Valacchi G., Travagli V., Bocci V. Ozone: A Multifaceted Molecule with Unexpected Therapeutic Activity. *Current Medicinal Chemistry*. 2016; 23 (4): 304–314. DOI: 10.2174/0929867323666151221150420
7. Martinez-Sanchez G., Schwartz A., Donna V.D. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. *Antioxidants*. 2020; 9 (5): 389 p. DOI:10.3390/antiox9050389
8. Lukin V.V., Popovich M.P., Tkachenko S.N. Fizicheskaya himiya ozona [Physical chemistry of ozone]. Izd. MGU. 1998: 480 p. (In Russ.).
9. Kontorshchikova, K.I., Obuhov L.I., Sibirkin A.L. Molekulyarnye produkty razlozheniya ozona v vodnyh rastvorah [Molecular products of ozone decomposition in aqueous solutions]. *Bioradikaly i Antioksidanty*. 2015; 1 (V.2): 45–53 (In Russ.).
10. *Istoriya razvitiya ozonoterapii v mire* [The history of the development of ozone therapy in the world]. Available at: <http://ozonotherapy.ru> (Accessed: 25.05.20) (In Russ.).
11. Yarustovskaya O.V., Kulikov A.G., Shtro L.P. Ozonoterapiya kak effektivnyj komponent kompleksnogo lecheniya bol'nyh bakterial'nyh vaginozom [Ozone therapy as an effective component in the comprehensive treatment of patients with bacterial vaginosis]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoj fizicheskoj kul'tury*. 2015; 92 (5): 45–49. DOI:10.17116/kurort2015545–49 (In Russ.).
12. Valacchi G., Sticozzi C., Zanardi I. et al. Ozone mediators effect on “in vitro” scratch wound closure. *Free Radical Research*. 2016; 50 (9): 1022–1031. DOI:10.1080/10715762.2016.1219731
13. Zaky S., Kamel S.E., Hassan M.S. et al. Preliminary results of ozone therapy as a possible treatment for patients with chronic hepatitis C. *Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011; 17 (3): 259–263. DOI:10.1089/acm.2010.0016
14. Gulieva M.G., Zeynalova E.I., Figarova N.A., Rafiev F.D. Ozonoterapiya [Ozone Therapy]. *Oftal'mologiya*, 2010; (2): 102–109 (In Russ.).
15. Tairov. I.N., Fazylov V.H., Galeeva N.V. et al. Ozonoterapiya kak metod metabolicheskoy korekcii pri sal'monelleze. Aktual'nye problemy infekcionnoj patologii, posvyashchennoj 85-letiyu kafedry infekcionnyh boleznej i epidemiologii Sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Ozone therapy as a method of metabolic correction for salmonellosis. Current problems of infectious pathology, dedicated to the 85th anniversary of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology at the Siberian State Medical University.]. Tomsk. 2009: 161 p. (In Russ.).
16. Shcherbatyuk T.G. Sovremennoe sostoyanie ozonoterapii v medicine. Perspektivy primeneniya v onkologii [Current state of ozone therapy in Russia medicine. Prospects for use in Oncology]. *Sovremennye tekhnologii v medicine*. 2010; (1): 99–106 (In Russ.).

17. Carpendale M.T., Freeberg J.K. Ozone inactivates HIV at noncytotoxic concentrations. *Antiviral Research*. 1991; 16 (3): 281–292. DOI:10.1016/0166–3542 (91)90007-e
18. Dorstewitz H. Proceedings of the 9-th ozone world congress «Ozone in medicine». New York. 1989: 17–22.
19. Bocci V., Zanardia I., Valacchi G., Borrelli E., Travagli V. Validity of Oxygen-Ozone Therapy as Integrated Medication Form in Chronic Inflammatory Diseases. *Cardiovascular & Hematological Disorders-Drug Targets*. 2015; 15 (2): 127–138. DOI:10.2174/1871529x1502151209114642
20. Bocci V., Valacchi G. Nrf2 activation as target to implement therapeutic treatments. *Frontiers in Chemistry*. 2015; (3): 4 p. DOI:10.3389/fchem.2015.00004
21. Fazylov V.H., Galeeva N.V., Zagidullina A.I., Tairov I.N. Ozonoterapiya v klinike infekcionnyh boleznej [Ozone therapy in the clinic of infectious diseases]. *Prakticheskaya medicina*. 2013; (5): 47–51 (In Russ.).
22. Ryser H., Levy E., Mandel R., Disciullo G. Inhibition of human immunodeficiency virus infection by agents that interfere with thiol-disulfide interchange upon virus-receptor interaction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994; (91): 4559–4563.
23. Mirazimi A., Mousavi-Jazi M., Sundqvist V.A., Svensson L. Free thiol groups are essential for infectivity of human cytomegalovirus. *Journal of General Virology*. 1999; (80): 2861–2865.
24. Klassifikaciya pacientov s podozreniem na inficirovanie koronavirusom COVID-19 (CO-RADS) [Classification of patients with suspected covid-19 coronavirus infection (CO-RADS)]. Available at: <http://mibsnews.ru> (Accessed: 25.05.20)
25. Boyarinov G.A. The solubility of ozone in physiological solution]. *Materialy III Vserossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii "Ozon i metody efferentnoj terapii v medicine"* [III Russian scientific and practical conference "Ozone and methods of efferent therapy in medicine"]. N. Novgorod. 1998: 6–9 (In Russ.).
26. Klassifikaciya stepeni tyazhesti virusnoj/COVID-19 pnevmonii po KT [Classification of the severity of viral/COVID-19 pneumonia by CT]. Available at: <http://www.secondopinions.ru> (Accessed: 27.05.20)
27. Protokol ocenki tyazhesti sostoyaniya pacienta (NEWS). *Terapevticheskij profil'* [Protocol for assessing the severity of the patient's condition (NEWS). Therapeutic profile]. Available at: <http://www.euat.ru> (Accessed: 28.05.20)
28. *Gospital'naya shkala trevogi i depressii* [Hospital scale of anxiety and depression]. Available at: <http://www.psyllab.info> (Accessed: 28.05.20).

Информация об авторах:

Хаммад Екатерина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующий отделением терапии № 2, Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, e-mail: khammad.katerina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5038-8726>

Никитин Игорь Геннадиевич, доктор медицинских наук, профессор, директор центра, Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, e-mail: Igor.Nikitin.64@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Федорова Ксения Владимировна, врач-терапевт отделения терапии №2, Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, e-mail: vip-lrc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1087-5578>

Information about the authors:

Ekaterina V. Khammad, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of therapy №2, National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», e-mail: khammad.katerina@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5038-8726>

Igor G. Nikitin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director, National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», e-mail: Igor.Nikitin.64@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

Ksenia V. Fedorova, Physician of the Department of therapy №2, National Medical Research Center «Treatment and Rehabilitation Center», e-mail: vip-lrc@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1087-5578>

