

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОБАВЛЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ К ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ АСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А. А. Солдатенко¹, Л. Н. Гуменюк² ✉, Д. М. Бердиева², Э. И. Пономарчук²

¹ «ООО Рейн-ЛТД» Клиника Авиценна, Симферополь, Россия

² Медицинский институт имени С. И. Георгиевского (структурное подразделение Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского), Симферополь, Россия

Постковидный астенический синдром (ПКАС) остается предметом активного изучения. Целью исследования было оценить влияние применения системной озонотерапии в дополнение к фармакотерапии на показатели в плазме крови TNF α , IL1 β , IL6 и параметры психического статуса у пациентов с ПКАС. Обследовано и пролечено две рандомизированных группы пациентов с ПКАС ($n = 140$, возраст 18–45): пациентам основной группы ($n = 70$) дополнительно к фармакотерапии проводили системную озонотерапию; пациентам группы сравнения ($n = 70$) проводили только фармакотерапию. До и после лечения в плазме крови измеряли уровни TNF α , IL1 β , IL6 и оценивали психический статус пациентов по шкалам MFI-20, MoCa, ISI, HARS и CGI-S. По завершении терапии (на 30-й день) в основной группе уровни TNF α , IL1 β , IL6 не имели статистически значимых различий с показателями в контрольной группе ($p > 0,05$) и были ниже значений группы сравнения на 39% ($p = 0,003$), 33,3% ($p = 0,022$) и 36,1% ($p = 0,012$) соответственно. Изменения показателей психического статуса также более выражены в основной группе, чем в группе сравнения: средние итоговые баллы MFI-20 ниже на 36,7% ($p = 0,001$), ISI — на 50,5% ($p < 0,001$), HARS — на 45,8% ($p = 0,001$), MoCa — выше на 10,9% ($p = 0,046$) соответственно. В основной группе число пациентов с «отсутствием заболевания» по CGI-S — 94,2%, в группе сравнения — 62,9% ($p = 0,001$). В выполненном нами исследовании добавление системной озонотерапии к фармакотерапии у пациентов с ПКАС позволило добиться нормализации уровней TNF α , IL1 β , IL6 и полной редукции клинических проявлений ПКАС в 94,2% случаев. Таким образом, применение системной озонотерапии можно рассматривать в качестве одной из эффективных и патогенетически обоснованных стратегий комплексного лечения пациентов с ПКАС в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: постковидный астенический синдром, системная озонотерапия, TNF α , IL1 β , IL6

Вклад авторов: А. А. Солдатенко — замысел и дизайн исследования, сбор данных; Л. Н. Гуменюк — анализ и интерпретация данных, написание статьи; Д. М. Бердиева — сбор данных; Э. И. Пономарчук — анализ и интерпретация данных.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом Медицинского института имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского» (протокол № 10 от 16 октября 2021 г.), спланировано и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Все лица, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

✉ **Для корреспонденции:** Леся Николаевна Гуменюк
бульвар Ленина, 5/7, г. Симферополь, 295006, Республика Крым; lesya_gumenyuk@mail.ru

Статья получена: 02.07.2024 **Статья принята к печати:** 21.07.2024 **Опубликована онлайн:** 27.08.2024

DOI: 10.24075/vrgmu.2024.034

EFFECTIVENESS OF ENRICHING DRUG TREATMENT WITH SYSTEMIC OZONE THERAPY IN PATIENTS WITH POST-COVID ASTHENIC SYNDROME

Soldatenko AA¹, Gumenyuk LN² ✉, Berdieva DM², Ponomarchuk EI²

¹ Rein-LTD LLC, Avicenna Clinic, Simferopol, Russia

² Georgievsky Medical Academy, Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Post-COVID asthenic syndrome (PCAS) is still the subject of active study. The study was aimed to assess the effects of systemic ozone therapy used to complement drug therapy on plasma levels of TNF α , IL1 β , IL6 and parameters of mental status in patients with PCAS. Two randomized groups of patients with PCAS ($n = 140$, age 18–45) were assessed and treated: patients of the index group ($n = 70$) received systemic ozone therapy in addition to drug therapy; patients of the comparison group ($n = 70$) received drug therapy without systemic ozone therapy. Plasma levels of TNF α , IL1 β , IL6 were measured and the patients' mental status was assessed using the MFI-20, MoCa, ISI, HARS, and CGI-S scores before and after treatment. After the end of therapy (on day 30) the TNF α , IL1 β , IL6 levels reported for the index group showed no significant differences from the values reported for the control group ($p > 0.05$) and were lower, than the values of the comparison group by 39% ($p = 0.003$), 33.3% ($p = 0.022$), and 36.1% ($p = 0.012$), respectively. The changes in mental status were also more pronounced in the index group, than in the comparison group: the average final MFI-20 score was lower by 36.7% ($p = 0.001$), ISI by 50.5% ($p < 0.001$), HARS score by 45.8% ($p = 0.001$), while MoCa score was higher by 10.9% ($p = 0.046$), respectively. In the index group, the number of patients with "no disease" based on CGI-S was 94.2%, while in the comparison group it was 62.9% ($p = 0.001$). In our study adding systemic ozone therapy to drug therapy in patients with PCAS allowed us to achieve normalization of the TNF α , IL1 β , IL6 levels and complete reduction of PCAS clinical manifestations in 94.2% of cases. Thus, the use of systemic ozone therapy can be considered as one of the effective and pathogenetically substantiated strategies for combination treatment of patients with PCAS in outpatient settings.

Keywords: post-COVID asthenic syndrome, systemic ozone therapy, TNF α , IL1 β , IL6

Author contribution: Soldatenko AA — study concept and design, data acquisition; Gumenyuk LN — data analysis and interpretation, manuscript writing; Berdieva DM — data acquisition; Ponomarchuk EI — data analysis and interpretation.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the S.I. Georgievsky Medical Academy, V.I. Vernadsky Crimean Federal University (protocol No. 10 dated 16 October 2021), planned and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The informed consent was submitted by all individuals included in the study.

✉ **Correspondence should be addressed:** Lesya N. Gumenyuk
Bulvar Lenina, 5/7, Simferopol, 295006, Republic of Crimea; lesya_gumenyuk@mail.ru

Received: 02.07.2024 **Accepted:** 21.07.2024 **Published online:** 27.08.2024

DOI: 10.24075/brsmu.2024.034

Постковидный астенический синдром (ПКАС), в структуре клинических проявлений которого ведущее место занимают хроническая усталость, когнитивная дисфункция, нарушения сна и тревога [1], остается предметом активного изучения.

По данным литературы, 40–70% пациентов вне зависимости от возраста и тяжести перенесенной COVID-19 страдают ПКАС [2, 3], который тесно сопряжен со значительным снижением уровня повседневного функционирования в 64%, профессионального и социального — в 70% [4] и качества жизни — в 92,4% [5]; до 20% пациентов не могут вернуться к работе через год после острой фазы инфекции [6]. Подобная статистика отражает серьезную социальную значимость ПКАС.

Доказано, что ПКАС имеет мультифакторный характер, патогенез которого сложен и изучен не до конца. В свете современных знаний одним из основных звеньев патологического процесса при ПКАС является системное воспаление, в развитии которого ключевое значение принадлежит абберантной экспрессии цитокинов [7]. Наиболее важными считают фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и провоспалительные интерлейкины IL1 β , IL6. Уровень этих медиаторов в плазме крови пациентов с ПКАС повышен и ассоциирован с тяжестью клинических проявлений [8, 9]. Эти данные позволяют рассматривать TNF α , IL1 β и IL6 как потенциальные мишени для терапии ПКАС, а динамику их изменений в качестве маркеров эффективности проводимого лечения [10, 11].

Определяющей терапевтической стратегией лечения пациентов с ПКАС принято считать фармакотерапию с использованием препаратов различных групп (в том числе антидепрессантов, транквилизаторов, ноотропных, нейрососудистых и нейрометаболических средств, витаминно-минеральных комплексов, адаптогенов) [12–14]. К сожалению, на сегодняшний день очевидно, что в качестве монофармакотерапии они далеко не всегда эффективны как в отношении симптоматики ПКАС, так и в отношении контроля состояния и качества жизни пациентов [15]. По этой причине часто применяют комбинацию нескольких групп препаратов [16]. Следует подчеркнуть, что комбинированная терапия имеет более высокую клиническую эффективность [15], однако ее применение ограничено ввиду потенциального риска развития полиорганной дисфункции и других серьезных нежелательных явлений (например, головокружения, тошноты, нарушений сна), а также снижения приверженности пациента к лечению. Поэтому особую актуальность приобретает применение методов физиотерапии, способных дополнить монофармакотерапию ПКАС, повысить эффективность проводимого лечения и избежать полипрагмазии [17].

С учетом основных механизмов развития и клинических проявлений ПКАС большой интерес может вызывать использование системной озонотерапии, которая обладает мощным и широким спектром противовоспалительного действия [18–20]. Наряду с этим системная озонотерапия оказывает мультимодальные иммуномодулирующий, антиоксидантный, метаболический, нейропротекторный и анксиолитический эффекты [21–24], что также важно для лечения пациентов с ПКАС. Системная озонотерапия имеет хорошую переносимость и надежные доказательства эффективности у пациентов с COVID-19 [25–27]. Так, у пожилых пациентов (старше 60 лет), госпитализированных в отделение интенсивной терапии с тяжелым течением COVID-19, снижение концентрации С-реактивного белка

(СРБ) на 48,2% и IL6 на 86,2% обнаружено уже через девять дней после применения системной озонотерапии в режиме пяти процедур, ежедневно в составе стандартного лечения [25]. В некоторых небольших исследованиях, выполненных в условиях специализированного стационара или санаторно-курортного лечения, сообщалось об эффективности озонотерапии в схеме комплексной терапии таких проявлений постковидного синдрома, как двухсторонняя полисегментарная пневмония [28], снижение толерантности к физическим нагрузкам, нарушение сна и хроническая усталость [29]. Значимым итогом исследований стало статистически значимое снижение концентрации С-реактивного белка (СРБ) [28, 29], нормализация уровня IL6, восстановление функционального статуса и качества жизни (КЖ) у 94,6% пациентов [29]. Эти данные позволяют предположить потенциальную эффективность системной озонотерапии в составе комплексного лечения ПКАС. Однако до настоящего времени отсутствуют доказательства, которые были бы получены в ходе проведения рандомизированных контролируемых исследований и указывали на эффективность добавления системной озонотерапии к фармакотерапии амбулаторных пациентов с ПКАС, сопровождающегося хронической усталостью, когнитивной дисфункцией, нарушениями сна и тревогой.

Цель исследования — оценить влияние применения системной озонотерапии в дополнение к фармакотерапии на показатели в плазме крови TNF α , IL1 β , IL6 и параметры психического статуса у пациентов с ПКАС.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

На базе Симферопольской городской клинической больницы № 7 (г. Симферополь) в период с 2022 по 2023 г. было проведено обследование и лечение 140 амбулаторных пациентов (женщины — 77 и мужчины — 63) в возрасте 18–45 лет (средний возраст — 34,2 [32,3; 36,2] лет) с астеническим синдромом в рамках состояния, отвечающего критериям рубрики U 09.9 Состояние после COVID-19 неуточненное по МКБ-10.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст 18–45 лет; индекс массы тела — 18,5–24,9 кг/м²; перенесенная и верифицированная серологически COVID-19 в анамнезе; появление или заметное прогрессирование симптомов астенического синдрома (хронической усталости, когнитивной дисфункции, нарушений сна, тревоги) после COVID-19, сохраняющихся в течение 3–12 месяцев, которые не могут быть объяснены наличием альтернативного (помимо перенесенной коронавирусной инфекции) заболевания; итоговая оценка по шкале MFI-20 \geq 30 баллов, по шкале MoCa \leq 26 баллов, индексу ISI \geq 8 баллов, по шкале ESS \geq 11 баллов и шкале HARS \geq 8 баллов; отсутствие противопоказаний к проведению системной озонотерапии.

Критерии исключения: индекс массы тела < 18,5 и \geq 25 кг/м²; наличие психических расстройств, включая когнитивные дисфункции, нарушения сна, аффективную патологию, и прием психотропных средств в анамнезе; расстройства, связанные с употреблением алкоголя либо других психоактивных веществ в анамнезе; наличие неврологической очаговой симптоматики (по данным неврологического исследования); структурные нарушения головного мозга (по данным магнитно-резонансной томографии); повышенное внутричерепное давление; хронические инфекционные, воспалительные,

эндокринные, аутоиммунные, тромбофилические, онкологические заболевания; прием антибиотиков, противовирусных, сосудистых, метаболических, ноотропных, анаболических, мочегонных и антиоксидантных средств, пероральных контрацептивов в предшествующие три месяца до начала исследования; применение ранее фармакотерапии, психотерапии или реабилитационных мероприятий по поводу ПКАС; курение; отказ от участия в исследовании.

Пациенты в зависимости от метода лечения были рандомизированы на две группы. Основную группу составили 70 пациентов (43 женщины и 27 мужчин, средний возраст — 34,3 [32,5; 36,3] года), которые дополнительно к фармакотерапии получали системную озонотерапию. В группу сравнения было включено 70 пациентов (44 женщины и 26 мужчин, средний возраст — 33,7 [31,9; 35,9] года), которые получали только фармакотерапию.

В качестве модели монофармакотерапии пациентам обеих групп был рекомендован препарат на основе янтарнокислого комплекса с триметилгидразинием (АО «Биохимик», Россия) по предложенной производителем схеме: внутрь по 2 капсулы 2 раза в сутки (суточная доза 2000 мг) в течение 30 дней. Выбор препарата был обусловлен имеющимися официально утвержденными показаниями к применению при ПКАС, сопровождающемся повышенной утомляемостью, нарушениями сна, эмоциональной лабильностью и когнитивной дисфункцией [30], а также установленной эффективностью препарата при ПКАС [31]. Все пациенты согласились самостоятельно приобрести назначенный препарат. Пациентам основной группы с первого дня назначения фармакотерапии дополнительно проводили системную озонотерапию в виде внутривенного введения 200 мл озонированного 0,9% раствора натрия хлорида, каждый день, курсом 10 процедур, первые три процедуры — с концентрацией озона 2,0 мг/л, с последующим повышением концентрации озона до 3,0–4,0 мг/л. Все пациенты основной группы и группы сравнения успешно завершили исследование.

В порядке контроля обследовано 50 практически здоровых добровольцев, не привитых и не переносивших COVID-19. В эту группу вошли лица обоих полов 18–45 лет, с индексом массы тела 18,5–24,9 кг/м², итоговой оценкой по шкале MFI-20 <30 баллов, шкале MoCa >26 баллов, индексом ISI <8 баллов и оценкой по шкале HARS <8 баллов. Критерии невключения в группу контроля были идентичны таковым для группы пациентов с ПКАС. Группа контроля была паритетна по полу — 32 женщины и 18 мужчин, возрасту — 33,9 [32,3; 36,6] лет и индексу массы тела — 19,3 [18,8; 23,4] кг/м² с группой пациентов с ПКАС.

Всем пациентам проводили клинико-психопатологическое обследование, которое включало сбор жалоб, изучение анамнеза жизни и заболевания, а также изучение психического статуса, в том числе с помощью следующих методик: субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [32], Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) [33], индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [34], шкалы тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) [35], шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI), а именно подшкалы CGI-S «Общее улучшение» [36] (до лечения и через 30 дней лечения). Кроме того, проводили регистрацию любых возмозжных нежелательных явлений (НЯ).

Всем здоровым добровольцам группы контроля однократно и пациентам с ПКАС в динамике (до лечения

и через 30 дней лечения) проводили исследование плазмы крови для оценки уровня TNF α , IL1 β и IL6 с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием тестовых систем «ЗАО Вектор-Бест» (Россия). Взятие крови осуществляли из кубитальной вены утром (7.00–9.00) натощак (после 8–12 ч голодания).

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft.Inc.; США). Количественные параметры представлены в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили (%)], качественные — в виде доли и абсолютного количества значений. Для сравнительного анализа количественных параметров применяли U-критерий Манна-Уитни, для качественных — критерий χ^2 (хи-квадрат). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные характеристики пациентов с ПКАС представлены в табл. 1. Группы пациентов были паритетны по всем показателям.

Исходно у пациентов основной группы и группы сравнения было зарегистрировано сопоставимое статистически значимое повышение в плазме крови показателей TNF α , IL1 β и IL6 по сравнению с группой контроля. По завершении терапии (на 30-й день) значения TNF α , IL1 β и IL6 статистически значимо уменьшились ($p < 0,05$) в обеих группах, однако разница в снижении была весьма значимой. В основной группе показатели TNF α , IL1 β и IL6 не имели статистически значимых различий с показателями контрольной группы ($p > 0,05$) и были ниже значений группы сравнения на 39% ($p = 0,003$), 33,3% ($p = 0,022$) и 36,1% ($p = 0,012$) соответственно (табл. 2).

Динамика параметров психического статуса при лечении пациентов с ПКАС представлена в табл. 3. На основании полученных данных можно сделать вывод, что по завершении терапии (на 30-й день) изменения были статистически значимыми ($p < 0,05$) и более выраженными в основной группе. Средняя разность изменений между основной группой и группой сравнения по средним итоговым баллам MFI-20 составила 36,7% ($p = 0,001$), MoCa — 10,9% ($p = 0,046$), ISI — 50,5% ($p < 0,001$), HARS — 45,8% ($p = 0,001$). В основной группе число пациентов с «отсутствием заболевания» по данным подшкалы CGI-S составило 66 (94,2%), в группе сравнения — 44 (62,9%) ($p = 0,001$).

В процессе исследования у пациентов основной группы и группы сравнения не зарегистрировано нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как уже отмечалось, при ПКАС в плазме крови значительно повышается уровень провоспалительных цитокинов TNF α , IL1 β и IL6 [37], которые, проникая через гематоэнцефалический барьер в областях его повреждения или повышенной проницаемости, приводят к активации макрофагов и микроглиальных клеток [38]. Это вызывает трансформацию морфологии клеток и инициации экспрессии IBA1-антигена. В результате происходит секреция *de novo* цитокинов в мозге (особенно IL1 β и TNF α) и развитие нейровоспаления [39]. В то же время нейровоспаление признается важнейшим механизмом,

Таблица 1. Характеристика пациентов с ПКАС

Показатель	Основная группа (n = 70)	Группа сравнения (n = 70)	p_{1-2}
	1	2	
Средний возраст, лет (медиана [25%; 75%])	34,3 [32,5; 36,3]	33,7 [31,9; 35,9]	0,781
Женщины/мужчины	43 (61,4) / 27 (38,6)	44 (62,9) / 26 (37,1)	0,771
Индекс массы тела, кг/м ² (медиана [25%; 75%])	20,3 [18,3; 22,6]	21,0 [18,6; 22,7]	0,874
Легкое течение COVID-19 (n, %)	43 (61,4)	44 (62,9)	0,884
Среднетяжелое течение COVID-19 (n, %)	20 (28,5)	20 (28,5)	1
Тяжелое течение COVID-19 (n, %)	7 (10,0)	6 (8,6)	0,075
Срок появления симптомов ПКАС после острой COVID-19, месяцы (медиана [25%; 75%])	4,9 [3,0; 5,7]	4,4 [3,3; 5,1]	0,893
MFI-20 СИБ (медиана [25%; 75%])	81,9 [77,7; 84,9]	81,3 [78,1; 83,9]	0,801
MoCa СИБ (медиана [25%; 75%])	24,2 [24,0; 25,7]	24,1 [24,0; 25,4]	0,881
ISI СИБ (медиана [25%; 75%])	18,2 [16,3; 19,2]	17,7 [16,0; 18,8]	0,867
HARS СИБ (медиана [25%; 75%])	21,3 [19,2; 22,9]	20,9 [18,7; 22,7]	0,891
CGI-S выраженное расстройство (n, %)	41 (58,6)	39 (55,7)	0,072
CGI-S умеренно выраженное расстройство (n, %)	29 (41,4)	31 (44,3)	0,07

Примечание: СИБ — средние итоговые баллы.

посредством которого цитокины, изменяя молекулярные и эпигенетические процессы, в конечном счете приводят к нарушению клеточной пластичности, дисфункции нервной ткани [40] и развитию клинических проявлений ПКАС [41, 42]. Широкий спектр противовоспалительного действия системной озонотерапии хорошо изучен и довольно сложен. Системная озонотерапия ингибирует транскрипционную активность внутриклеточного сигнального пути ядерного фактора «каппа-би» (NF- κ B), в результате чего угнетается выделение ряда воспалительных медиаторов, которые участвуют в воспалительном ответе, таких как IL1 β , IL6 и TNF α [18]. Наряду с этим интенсивно подавляется активность ядерного фактора, родственного эритроидному фактору 2 (Nrf2) [43], что проявляется повышением активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, каталазы) [44, 45], участвующих в подавлении воспаления путем влияния на экспрессию цитокинов [46]. Кроме того, системная озонотерапия ингибирует сигнальный путь р38MAPK и ERK1/ERK2, тем самым уменьшая продукцию TNF α и IL1 β моноцитами [47]. Многочисленные исследования доказали, что эффекты системной озонотерапии последовательны, безопасны и обладают высоким терапевтическим потенциалом при многих

патологических состояниях, общим патогенетическим звеном которых является системное воспаление, в том числе и COVID-19 [25–27]. При этом к настоящему времени опубликовано лишь три исследования (1 наблюдательное и 2 рандомизированных контролируемых испытания (РКИ)), авторы которых изучали эффективность и безопасность системной озонотерапии в качестве монотерапии и составе комплексного лечения пациентов с постковидным синдромом.

Так, в одном из наблюдательных исследований 100 пациентам (средний возраст 55,2 \pm 12,72 лет) с симптомами ПКАС была проведена системная озонотерапия в режиме 2–3 процедуры в неделю (курс 6–9 процедур) [48]. К концу наблюдения у 40% пациентов отмечалась полная редукция астенической симптоматики и 60%-е значительное снижение ее выраженности (по данным шкалы «Fatigue Severity Scale»).

В другой работе в рамках РКИ изучали эффективность и безопасность включения системной озонотерапии в комплексное лечение (лечебная физкультура, физиотерапия: низкочастотная магнитотерапия и лекарственный электрофорез с KI, CaCl₂) госпитализированных пациентов в возрасте 29–78 лет с постковидной двусторонней полисегментарной пневмонией на втором этапе

Таблица 2. Динамика показателей в плазме крови TNF α , IL1 β , IL6 при лечении пациентов с ПКАС (медиана [25%; 75%])

Показатель	Контроль	Основная группа (n = 70)		Группа сравнения (n = 70)		Δ_{3-5} / p_{3-5}
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
		2	3	4	5	
TNF α , пг/мл	5,2 [2,8; 7,6]	14,9 [9,1; 15,2]	6,1 [3,6; 8,2]	15,2 [8,8; 15,7]	10,0 [7,4; 12,3]	39,0% / 0,003
		$\Delta_{3-2} -59,1\%$, $p_{3-2} < 0,001$		$\Delta_{5-4} -34,2\%$, $p_{5-4} = 0,002$		
		$p_{2-1} < 0,001$, $p_{3-1} = 0,074$		$p_{4-1} < 0,001$, $p_{5-1} = 0,001$		
IL1 β , пг/мл	2,9 [1,5; 4,1]	8,1 [6,6; 10,3]	3,6 [2,5; 4,8]	8,0 [6,4; 10,1]	5,4 [4,7; 7,3]	33,3% / 0,022
		$\Delta_{3-2} -55,6\%$, $p_{3-2} = 0,001$		$\Delta_{5-4} -32,5\%$, $p_{5-4} = 0,021$		
		$p_{2-1} < 0,001$, $p_{3-1} = 0,079$		$p_{4-1} < 0,001$, $p_{5-1} = 0,033$		
IL6, пг/мл	3,8 [2,0; 5,6]	9,9 [6,7; 12,4]	3,9 [2,7; 6,2]	9,6 [6,4; 13,0]	6,1 [5,5; 9,3]	36,1% / 0,012
		$\Delta_{3-2} -60,6\%$, $p_{3-2} < 0,001$		$\Delta_{5-4} -36,5\%$, $p_{5-4} = 0,016$		
		$p_{2-1} < 0,001$, $p_{3-1} = 0,082$		$p_{4-1} < 0,001$, $p_{5-1} = 0,026$		

Примечание: p — значимость различий между сравниваемыми группами, Δ — разность изменений.

Таблица 3. Динамика параметров психического статуса при лечении пациентов с ПКАС

Показатель	Основная группа (n = 70)		Группа сравнения (n = 70)		Δ_{4-2} / p_{4-2}
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
	1	2	3	4	
MFI-20 СИБ (медиана [25%; 75%])	81,9 [77,7; 84; 9]	20,5 [18,1; 22,3]	81,6 [78,3; 84; 6]	32,4 [29,0; 34,2]	36,7% / 0,001
	$\Delta_{2-1} -74,7\%$, $p_{2-1} < 0,001$		$\Delta_{4-3} -60,3\%$, $p_{4-3} < 0,001$		
MoCa СИБ (медиана [25%; 75%])	24,2 [24,0; 25,7]	28,5 [27,3; 29,5]	24,5 [24,2; 25,6]	25,7 [25,1; 26,2]	10,9% / 0,046
	$\Delta_{2-1} +17,1\%$, $p_{2-1} = 0,041$		$\Delta_{4-3} +4,9\%$, $p_{4-3} = 0,072$		
ISI СИБ (медиана [25%; 75%])	18,2 [16,3; 19,2]	5,0 [3,7; 7,5]	17,7 [16,0; 18,5]	10,1 [9,3; 11,7]	50,5% / <0,001
	$\Delta_{2-1} -81,3\%$, $p_{2-1} < 0,001$		$\Delta_{4-3} -42,9\%$, $p_{4-3} = 0,001$		
HARS СИБ (медиана [25%; 75%])	21,3 [19,2; 22,9]	5,8 [4,3; 6,8]	20,7 [18,8; 23,1]	10,7 [9,5; 12,1]	45,8 / 0,001
	$\Delta_{2-1} -72,8\%$, $p_{2-1} < 0,001$		$\Delta_{4-3} -48,3\%$, $p_{4-3} < 0,001$		
CGI-S отсутствие заболевания (n, %)	0	66 (94,2)	0	44 (62,9)	49,8% / 0,001
	$p_{2-1} < 0,001$		$p_{4-3} < 0,001$		
CGI-S легкое расстройство (n, %)	0	4 (5,8)	0	19 (27,1)	78,6% / 0,001
	$p_{2-1} = 0,072$		$p_{4-3} < 0,001$		
CGI-S выраженное расстройство (n, %)	41 (58,6)	0	39 (55,7)	0	5,0% / 0,893
	$p_{2-1} = 0,001$		$p_{4-3} = 0,001$		
CGI-S умеренно выраженное расстройство (n, %)	29 (41,4)	0	31 (44,3)	0	7,0% / 0,887
	$p_{2-1} = 0,001$		$p_{4-3} = 0,001$		

Примечание: СИБ — средние итоговые баллы, Δ — разность изменений.

реабилитации [28]. Были показаны статистически значимо лучшие результаты в группе пациентов системной озонотерапии по показателям СРБ, Д-димера, суммарной оценки клинического состояния и достигнутому улучшению качества жизни.

Также эффективность системной озонотерапии при добавлении к стандартному комплексу санаторно-курортного лечения (СКЛ) была оценена в РКИ при обследовании 140 пациентов (мужчины — 44,3%, женщины — 55,7%, средний возраст — 49,2 [46,5; 52,3] года) с постковидным синдромом, которые через 7 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции продолжали испытывать хроническую усталость, снижение настроения, одышку, непереносимость физических нагрузок [29]. Пациенты были рандомизированы на две группы: в 1-й группе (n = 70) проводили системную озонотерапию в виде внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2,0 мг/л, курсом 10 процедур в режиме одна процедура в день + комплекс СКЛ (климатотерапия, лечебная физкультура, общий массаж с приоритетом на грудную клетку, пелоидотерапия грязями Сакского озера, ингаляции гиалуроновой кислотой); пациентам 2-й группы (n = 70) проводили тот же комплекс СКЛ без включения системной озонотерапии. Продолжительность СКЛ составила 14 дней. В ходе исследования установлено, что включение системной озонотерапии обеспечивало статистически значимое снижение уровня малонового диальдегида (в 3,3 раза, $p < 0,001$), возрастание активности глутатионпероксидазы (в 1,7 раза, $p = 0,003$), нормализацию уровня IL6, что сопровождалось значительным улучшением клинического состояния и качества жизни у 94,6% пациентов (против 62,3% во 2-й группе). Важно, что результаты вышеприведенных исследований продемонстрировали не только эффективность, но и высокий профиль безопасности системной озонотерапии у пациентов с постковидным синдромом [29, 49].

В настоящем исследовании представлены результаты применения системной озонотерапии в дополнение к фармакотерапии у амбулаторных пациентов с ПКАС, сопровождающегося хронической усталостью, когнитивной дисфункцией, нарушениями сна и тревогой.

Расчет на эффективность добавления системной озонотерапии связывали с ее широким спектром противовоспалительного действия, что полностью подтвердилось в нашей работе. По завершении терапии (на 30-й день) уровень TNF α снизился на 59,1% — с 14,9 [9,1; 15,2] пг/мл до 6,1 [3,6; 8,2] пг/мл, IL1 β на 55,6% — с 8,1 [6,6; 10,3] пг/мл до 3,6 [2,5; 4,8] пг/мл, т. е. полностью нормализовались и были более чем на 30% ниже относительно группы сравнения ($p = 0,003$ и $p = 0,022$ соответственно). Уровень IL6 также был значимо ниже (на 36,5%), чем в группе сравнения ($p = 0,012$). Очевидно, что это можно рассматривать как одно из проявлений противовоспалительного эффекта системной озонотерапии у пациентов с ПКАС. Полученные нами результаты иллюстрируют противовоспалительный эффект и преимущества добавления системной озонотерапии к фармакотерапии в коррекции изменений уровня TNF α , IL1 β и IL6 у пациентов с ПКАС. Так как повышенные уровни этих цитокинов тесно ассоциированы с тяжестью клинических проявлений ПКАС и прогнозом [8, 9], вышеприведенные данные позволяют рассматривать добавление системной озонотерапии не только эффективным, но и максимально патогенетически обоснованным.

В результате по завершении терапии (на 30-й день) у пациентов с ПКАС группы системной озонотерапии удалось добиться значительного улучшения клинического состояния в виде статистически значимого равномерного уменьшения выраженности всего комплекса симптоматики ПКАС, что нашло подтверждение в динамике оценок по MFI-20, MoCa, ISI и HARS. В частности, по завершении терапии (на 30-й день) суммарная оценка тяжести хронической усталости по шкале MFI-20 статистически значимо снизилась (на 74,7%) с медианы 81,9 баллов

«выраженная» до 20,5 баллов «симптомы хронической усталости отсутствуют»; шкале ISI — с медианы 18,2 баллов «умеренные нарушения сна» до 5,0 баллов «норма» (среднее снижение показателя составило 81,3%); по шкале HARS — с медианы 21,3 баллов «симптомы тревоги умеренно выраженные» до 5,8 баллов «отсутствие симптомов тревоги» (среднее снижение показателя составило 72,8%). Суммарная оценка когнитивного статуса по шкале MoCa возросла на 17,1% с медианы 24,2 баллов «когнитивные нарушения» до 28,5 баллов «когнитивные нарушения отсутствуют». Все достигнутые показатели статистически значимо отличались в лучшую сторону от показателей группы сравнения ($p = 0,001$).

В итоге по завершении терапии (на 30-й день) в группе системной озонотерапии число пациентов с «отсутствием заболевания», т. е. полной редукцией клинических проявлений ПКАС по данным шкалы CGI, составило 94,2% и их было намного больше, чем в группе сравнения ($p = 0,001$). Эти данные совпадают с результатами оценки других параметров эффективности и также подтверждают клинические преимущества добавления системной озонотерапии к фармакотерапии пациентов с ПКАС.

Переносимость системной озонотерапии при добавлении ее к фармакологическому лечению пациентами с ПКАС в нашем исследовании была хорошей (не зарегистрировано ни одного нежелательного явления), что соотносится с данными ранее выполненных исследований [28, 29].

Таким образом, по результатам исследования применение системной озонотерапии в дополнение к фармакотерапии является высокоэффективным и безопасным при лечении пациентов с ПКАС.

ВЫВОДЫ

В выполненном нами исследовании добавление системной озонотерапии к фармакологическому лечению у пациентов с ПКАС позволило добиться нормализации уровней TNF α , IL1 β и IL6 и полной редукции клинических проявлений ПКАС в 94,2% случаев. Применение системной озонотерапии может быть рассмотрено в качестве одной из эффективных и патогенетически обоснованных стратегий комплексного лечения пациентов с ПКАС в амбулаторных условиях.

Литература

- Buttery S, Philip KEJ, Williams P, Fallas A, West B, Cumella A, et al. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey. *BMJ Open Respir Res.* 2021; 8 (1): e001075. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-001075.
- Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022; 226: 1593–607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136
- Seang S, Itani O, Monsel G, Abdi B, Marcelin AG, Valantin MA, et al. Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up. *Infect Dis Now.* 2022; 52: 165–9. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.02.005.
- Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Zouvelekis A. Long COVID-19 pulmonary sequelae and management considerations. *J Personal Med.* 2021; 11 (9): 838. DOI: 10.3390/jpm11090838.
- Vélez-Santamaría R, Fernández-Solana J, Méndez-López F, Domínguez-García M, González-Bernal JJ, Magallón-Botaya R, et al. Functionality, physical activity, fatigue and quality of life in patients with acute COVID-19 and Long COVID infection. *Sci Rep.* 2023; 14: 13 (1): 19907. DOI: 10.1038/s41598-023-47218-1.
- Rooney S, Webster A, Paul L. Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness after Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation. *Phys Ther.* 2020; 100: 1717–29. DOI: 10.1093/ptj/pzaa129.
- Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Glasauer S, et al. From online data collection to identification of disease mechanisms: the IL1 β , IL6 and TNF α cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 in a digital research cohort. *SSRN Electron J [Internet].* 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3963839.
- Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease: a systematic review of the current data. *Frontiers in medicine.* 2021; 8: 392. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516.
- Liu Z, Lv Z, Zhou X, Shi J, Hong S, Huang H, Lv L. Efficacy of traditional Chinese exercises in patients with post-COVID-19 chronic fatigue syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2022; 18: 101 (46): e31450. DOI: 10.1097/MD.00000000000031450.
- Kappellmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology.* 2021; 131: 105295. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295.
- Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2023; 12 (1): 43. DOI: 10.1186/s40249-023-01086-z.
- Захаров Д. В., Буряк Ю. В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию. *Обзор психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева.* 2021; 55 (4): 97–105.
- Хасанова Д. Р., Житкова Ю. В., Васкаева Г. Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (3): 93–98.
- Ахмеджанова Л. Т., Остроумова Т. М., Солоха О. А. Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2021; 13 (5): 96–101.
- Хайбуллина Д. Х., Максимов Ю. Н. Астенический постковидный синдром. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2023; 123 (3): 61–69. DOI: 10.17116/inevro202312303161.
- Наумов К. М., Андреева Г. О., Баженов Д. А. Дифференцированный подход к коррекции вегетативных нарушений при постковидном синдроме. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2021; 40 (S4): 88–91.
- Бахарева О. Н., Бахарев С. А., Конов К. Ю., Вантеев Д. А., Лягушин Р. С. Неврологические проявления постковидного синдрома и возможности реабилитации. *Лазерная медицина.* 2021; 25 (1): 16–20.
- AlMogbel AA, Albarrak MI, AlNumair SF. Ozone Therapy in the Management and Prevention of Caries. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37510. DOI: 10.7759/cureus.37510.
- Bette M, Cors E, Kresse C, Schütz B. Therapeutic treatment of superoxide dismutase 1 (G93A) amyotrophic lateral sclerosis model mice with medical ozone decelerates trigeminal motor neuron degeneration, attenuates microglial proliferation, and preserves monocyte levels in mesenteric lymph nodes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 3403. DOI: 10.3390/ijms23063403.
- Wang Z, Zhang A, Meng W, Wang T, Li D, Liu Z, Liu H. Ozone protects the rat lung from ischemia-reperfusion injury by attenuating NLRP3-mediated inflammation, enhancing Nrf2 antioxidant activity and inhibiting apoptosis. *Eur J Pharmacol.*

- 2018; 835: 82–93. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.07.059.
21. Sallustio F, Cardinale G, Voccola S, Picerno A, Porcaro P, Gesualdo L. Ozone eliminates novel coronavirus Sars-CoV-2 in mucosal samples. *New Microbes New Infect.* 2021; 43: 100927. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100927.
 22. 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: 2348–50. DOI: 10.1002/jmv.26040.
 23. Díaz-Soto MT, Pérez AF, Vaillant JD, Mallok A, Viebahn-hänsler R, Menéndez C, et al. Ozone Therapy Ameliorates Nervous System Disorders and Oxidative Stress in Patients During Ethanol Withdrawal - A Pilot Study, *Ozone: Science & Engineering.* 2012; 34 (6): 432–37. DOI: 10.1080/01919512.2012.717858.
 24. Руднев И. Е., Прощенко И. В., Максимова Н. Е. Озонотерапия при тревожных и депрессивных расстройствах с паническими атаками. *Верхневолжский медицинский журнал.* 2018; 17 (4): 18–21.
 25. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, Tirelli U. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunoeceutical therapy for patients with COVID-19 Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol.* 2020; 88: 106879. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106879.
 26. Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair PMK, Ganu G. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). *Int Immunopharmacol.* 2021; 91: 107301. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107301.
 27. Fernandez-Cuadros ME, Albaladejo-Florin MJ, Alava-Rabasa S, Usandizaga-Elio I, Martinez-Quintanilla Jimenez D, Pena-Lora D, et al. Effect of Rectal ozone (O₃) in severe COVID-19 pneumonia: preliminary results. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2: 1328–36. DOI: 10.1007/s42399-020-00374-1.
 28. Цветкова А. В., Конева Е. С., Костенко А. А., Бишева Д. Р., Сидякина И. В., Конев С. М., и др. Роль системной озонотерапии в реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2022; 99 (4–2): 22–29. DOI: 10.17116/kurort20229904222.
 29. Гуменюк Л. Н., Терновая А. И., Паршикова В. О., Худякова А. С., Джепаров Э. Ф. Эффективность применения озонотерапии у пациентов с постковидным синдромом на этапе санаторно-курортного лечения. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования.* 2023; 3: 59–65.
 30. Танашян М. М., Кузнецова П. И., Раскуражев А. А., Заславская К. Я. Структура постковидного астенического синдрома. *Перспективы коррекции. Терапевтический архив.* 2023; 95 (5): 418–24. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202224.
 31. Танашян М. М., Раскуражев А. А., Кузнецова П. И., Бельи П. А., Заславская К. Я. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022; 94 (11): 1285–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981.
 32. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research.* 1995; 39 (5): 315–25.
 33. Kopeček M, Stepankova H, Lukavský J, Ripova D, Nikolai T, Bezdíček O. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for Old and Very Old Czech Adults// *Applied Neuropsychology: Adult.* 2016; 1–7. DOI: 10.1080/23279095.2015.1065261.
 34. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28 (2): 193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
 35. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959; 32: 50–55. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
 36. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007; 4 (7): 28–37.
 37. Alonson-Domínguez J, Gallego-Rodríguez M, Martínez-Barros I, Calderón-Cruz B, Leiro-Fernández V, Pérez-González A, Poveda E. High Levels of IL1 β , TNF α and MIP-1 α One Month after the Onset of the Acute SARS-CoV-2 Infection, Predictors of Post COVID-19 in Hospitalized Patients. *Microorganisms.* 2023; 26: 11 (10): 2396. DOI: 10.3390/microorganisms11102396.
 38. Majolo F, Silva GL, Vieira L, Anli C, Timmers LF, Laufer S, Goettert M. Neuropsychiatric disorders and COVID-19: what we know so far. *Pharmaceuticals.* 2021; 14 (9): 933. DOI: 10.3390/ph14090933.
 39. Ganong WF. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000; 27: 422–7. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03259.x.
 40. Evrensel A, Ünsalver BÖ, Ceylan ME. Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Depression. *Psychiatry Investig.* 2020; 17 (1): 2–8. DOI: 10.30773/pi.2019.08.09.
 41. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020; 11: 1708. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01708.
 42. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflam Regen.* 2020; 40: 37. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3.
 43. Scassellati C, Galoforo AC, 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. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101138.
 44. Kim AN, Jeon W-K, Lee JJ, Kim B-C. Up-regulation of heme oxygenase-1 expression through CaMKII-ERK1/2-Nrf2 signaling mediates the anti-inflammatory effect of bisdemethoxycurcumin in LPS-stimulated macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2010; 49 (3): 323–33. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.015.
 45. Ahmed SM, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. *BBA-Mol Basis Dis.* 2017; 1863 (2): 585–97. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
 46. Ahmed SM, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017; 1863 (2): 585–97. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
 47. 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; 21 (13): 871645. DOI: 10.3389/fmicb.2022.871645.
 48. Tirelli U, Franzini M, Valdenassi L, Pisconti S, Taibi R, Torrisi C, et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozoneautohemotherapy - preliminary results on 100 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25 (18): 5871–5. DOI: 10.26355/eurev_202109.

References

1. BATTERY S, PHILIP KEJ, WILLIAMS P, FALLAS A, WEST B, CUMELLA A, et al. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey. *BMJ Open Respir Res.* 2021; 8 (1): e001075. DOI: 10.1136/bmjresp-2021-001075.
2. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022; 226: 1593–607. DOI: 10.1093/infdis/jiac136
3. Seang S, Itani O, Monsel G, Abdi B, Marcelin AG, Valantin MA, et al. Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up. *Infect Dis Now.* 2022; 52: 165–9. DOI: 10.1016/j.idnow.2022.02.005.
4. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouvelekas A. Long COVID-19 pulmonary sequelae and management considerations. *J Personal Med.* 2021; 11 (9): 838. DOI: 10.3390/jpm11090838.
5. Vélez-Santamaría R, Fernández-Solana J, Méndez-López F, Domínguez-García M, González-Bernal JJ, Magallón-Botaya R, et al. Functionality, physical activity, fatigue and quality of life in patients with acute COVID-19 and Long COVID infection. *Sci Rep.* 2023; 14: 13 (1): 19907. DOI: 10.1038/s41598-023-47218-1.
6. Rooney S, Webster A, Paul L. Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness after Severe

- Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation. *Phys Ther.* 2020; 100: 1717–29. DOI: 10.1093/ptj/pzaa129.
7. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Glasauer S, et al. From online data collection to identification of disease mechanisms: the IL1 β , IL6 and TNF α cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 in a digital research cohort. *SSRN Electron J [Internet]*. 2021. DOI: 10.2139/ssrn.3963839.
 8. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease: a systematic review of the current data. *Frontiers in medicine.* 2021; 8: 392. DOI: 10.3389/fmed.2021.653516.
 9. Liu Z, Lv Z, Zhou X, Shi J, Hong S, Huang H, Lv L. Efficacy of traditional Chinese exercises in patients with post-COVID-19 chronic fatigue syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022; 18: 101 (46): e31450. DOI: 10.1097/MD.00000000000031450.
 10. Kappelmann N, Dantzer R, Khandaker GM. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology.* 2021; 131: 105295. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295.
 11. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2023; 12 (1): 43. DOI: 10.1186/s40249-023-01086-z.
 12. Zaharov DV, Buryak YU. Postkovidnye kognitivnye rasstroïstva. Sovremennyy vzglyad na problemu, patogenez i terapiyu. Obozrenie psixiatrii i medicinskoï psihologii im. V. M. Bekhtereva. 2021; 55 (4): 97–105. Russian.
 13. Hasanova DR, Zhitkova YU, Vaskaeva GR. Postkovidnyï sindrom: obzor znanii o patogenezе, neiropsihiatricheskikh proyavleniyah i perspektivah lecheniya. *Nevrologiya, neiropsihiatriya, psihosomatika.* 2021; 13 (3): 93–98. Russian.
 14. Ahmedzhanova LT, Ostroumova TM, Soloha OA. Vedenie pacientov s boleвыми sindromami na fone COVID-19. *Nevrologiya, neiropsihiatriya, psihosomatika.* 2021; 13 (5): 96–101. Russian.
 15. Haibullina DH, Maksimov YuN. Astenicheskiï postkovidnyï sindrom. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii im. S. S. Korsakova.* 2023; 123 (3): 61–69. DOI: 10.17116/jnevro202312303161. Russian.
 16. Naumov KM, Andreeva GO, Bazhenov DA. Differencirovannyï podhod k korektsii vegetativnykh narushenii pri postkovidnom sindrome. *Izvestiya Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii.* 2021; 40 (S4): 88–91. Russian.
 17. Bahareva ON, Baharev SA, Konov KYu, Vanteev DA, Lyagushin RS. Nevrologicheskie proyavleniya postkovidnogo sindroma i vozmozhnosti reabilitatsii. *Lazernaya medicina.* 2021; 25 (1): 16–20. Russian.
 18. AlMogbel AA, Albarak MI, AlNumair SF. Ozone Therapy in the Management and Prevention of Caries. *Cureus.* 2023; 15 (4): e37510. DOI: 10.7759/cureus.37510.
 19. Bette M, Cors E, Kresse C, Schütz B. Therapeutic treatment of superoxide dismutase 1 (G93A) amyotrophic lateral sclerosis model mice with medical ozone decelerates trigeminal motor neuron degeneration, attenuates microglial proliferation, and preserves monocyte levels in mesenteric lymph nodes. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 3403. DOI: 10.3390/ijms23063403.
 20. Wang Z, Zhang A, Meng W, Wang T, Li D, Liu X, Liu H. Ozone protects the rat lung from ischemia-reperfusion injury by attenuating NLRP3-mediated inflammation, enhancing Nrf2 antioxidant activity and inhibiting apoptosis. *Eur J Pharmacol.* 2018; 835: 82–93. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.07.059.
 21. Sallustio F, Cardinale G, Voccola S, Picerno A, Porcaro P, Gesualdo L. Ozone eliminates novel coronavirus Sars-CoV-2 in mucosal samples. *New Microbes New Infect.* 2021; 43: 100927. DOI: 10.1016/j.nmni.2021.100927.
 22. 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: 2348–50. DOI: 10.1002/jmv.26040.
 23. Díaz-Soto MT, Pérez AF, Vaillant JD, Mallok A, Viebahn-hänsler R, Menéndez C, et al. Ozone Therapy Ameliorates Nervous System Disorders and Oxidative Stress in Patients During Ethanol Withdrawal - A Pilot Study. *Ozone: Science & Engineering.* 2012; 34 (6): 432–37. DOI: 10.1080/01919512.2012.717858.
 24. Rudnev IE, Proshchenko IV, Maksimova NE. Ozonoterapiya pri trevoznykh i depressivnykh rasstrojstvakh s panicheskimi atakami. *Verhnevolzhskij medicinskij zhurnal.* 2018; 17 (4): 18–21. Russian.
 25. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D, Tirelli U. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocellular therapy for patients with COVID-19 Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol.* 2020; 88: 106879. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106879.
 26. Shah M, Captain J, Vaidya V, Kulkarni A, Valsangkar K, Nair PMK, Ganu G. Safety and efficacy of ozone therapy in mild to moderate COVID-19 patients: A phase 1/11 randomized control trial (SEOT study). *Int Immunopharmacol.* 2021; 91: 107301. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107301.
 27. Fernandez-Cuadros ME, Albaladejo-Florin MJ, Alava-Rabasa S, Usandizaga-Elio I, Martinez-Quintanilla Jimenez D, Pena-Lora D, et al. Effect of Rectal ozone (O₃) in severe COVID-19 pneumonia: preliminary results. *SN Compr Clin Med.* 2020; 2: 1328–36. DOI: 10.1007/s42399-020-00374-1.
 28. Cvetkova AV, Koneva ES, Kostenko AA, Bisheva DR, Sidiyakina IV, Konev SM, i dr. Rol' sistemnoi ozonoterapii v reabilitatsii pacientov, perenesshih COVID-19. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury.* 2022; 99 (4–2): 22–29. DOI: 10.17116/kurort20229904222. Russian.
 29. Gumenyuk LN, Ternovaya AI, Parshikova VO, Hudyakova AS, Dzheparov EF. Effektivnost' primeneniya ozonoterapii u pacientov s postkovidnym sindromom na etape sanatorno-kurortnogo lecheniya. *Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya.* 2023; 3: 59–65. Russian.
 30. Tanashyan MM, Kuznecova PI, Raskurazhev AA, Zaslavskaya KYa. Struktura postkovidnogo astenicheskogo sindroma. *Perspektivy korektsii. Terapevticheskii arhiv.* 2023; 95 (5): 418–24. DOI: 10.26442/00403660.2023.05.202224. Russian.
 31. Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kuznecova PI, Belyj PA, Zaslavskaya KYa. Perspektivy i vozmozhnosti terapii pacientov s astenicheskim sindromom posle perenesennoj novoj koronavirusnoj infektsii COVID-19. *Terapevticheskij arhiv.* 2022; 94 (11): 1285–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.11.201981. Russian.
 32. Smets EMA, Garssen B, Bonke B, De Haes JCJM. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research.* 1995; 39 (5): 315–25.
 33. Kopecek M, Stepankova H, Lukavsky J, Ripova D, Nikolai T, Bezdicek O. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for Old and Very Old Czech Adults// *Applied Neuropsychology: Adult.* 2016; 1–7. DOI: 10.1080/23279095.2015.1065261.
 34. Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989; 28 (2): 193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
 35. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol.* 1959; 32: 50–55. DOI: 10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x.
 36. Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont).* 2007; 4 (7): 28–37.
 37. Alonso-Domínguez J, Gallego-Rodríguez M, Martínez-Barros I, Calderón-Cruz B, Leiro-Fernández V, Pérez-González A, Poveda E. High Levels of IL1 β , TNF α and MIP-1 α One Month after the Onset of the Acute SARS-CoV-2 Infection, Predictors of Post COVID-19 in Hospitalized Patients. *Microorganisms.* 2023; 26: 11 (10): 2396. DOI: 10.3390/microorganisms11102396.
 38. Majolo F, Silva GL, Vieira L, Anli C, Timmers LF, Lauffer S, Goettert MI. Neuropsychiatric disorders and COVID-19: what we know so far. *Pharmaceuticals.* 2021; 14 (9): 933. DOI: 10.3390/ph14090933.
 39. Ganong WF. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000; 27: 422–7. DOI: 10.1046/j.1440-1681.2000.03259.x.
 40. Evrensel A, Ünsalver BÖ, Ceylan ME. Neuroinflammation, Gut-Brain Axis and Depression. *Psychiatry Investig.* 2020; 17 (1): 2–8. DOI: 10.30773/pi.2019.08.09.
 41. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol.* 2020; 11: 1708. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01708.

42. Hojyo S, Uchida M, Tanaka K, Hasebe R, Tanaka Y, Murakami M, Hirano T. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality. *Inflamm Regen*. 2020; 40: 37. DOI: 10.1186/s41232-020-00146-3.
43. Scassellati C, Galoforo AC, 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. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101138.
44. Kim AN, Jeon W-K, Lee JJ, Kim B-C. Up-regulation of heme oxygenase-1 expression through CaMKII-ERK1/2-Nrf2 signaling mediates the anti-inflammatory effect of bisdemethoxycurcumin in LPS-stimulated macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2010; 49 (3): 323–33. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.04.015.
45. Ahmed SM, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation. *BBA–Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (2): 585–97. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
46. Ahmed SM, Luo L, Namani A, Wang XJ, Tang X. Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (2): 585–97. DOI: 10.1016/j.bbadis.2016.11.005.
47. 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; 21 (13): 871645. DOI: 10.3389/fmicb.2022.871645.
48. Tirelli U, Franzini M, Valdenassi L, Piscoconti S, Taibi R, Torrisi C, et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozoneautohemotherapy - preliminary results on 100 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021; 25 (18): 5871–5. DOI: 10.26355/eurrev_202109.