

Școala Doctorală în domeniul Științe Medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U:615.24002.6:[578.834.1:612.1]:616.25-002-06

CERNEI Natalia

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

321.19 – Anesteziologie și Terapie Intensivă

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

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

Conducător științific:

BALTAGA Ruslan

Dr. în șt. med., conf. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

ȘANDRU Serghei

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

CHESOV Ion

Dr. în șt. med., conf. univ.

ARNAUT Oleg

Dr. hab. în șt. med., conf. univ.

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

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

BELÎI Adrian

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

Membrii:

BALTAGA Ruslan

Dr. în șt. med., conf. univ.

Referenți oficiali:

PLĂCINTĂ Gheorghe

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

CORLĂTEANU Alexandru

Dr. hab. în șt. med., prof. univ.

CHESOV Ion

Dr. în șt. med., conf. universitar

GUȚU-BAHOV Cornelia

Dr. în șt. med., conf. univ.

BADAN Andrei

Dr. în șt. med.

Autor

CERNEI Natalia

CUPRINS

INTRODUCERE	4
1. OZONOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU COVID-19	5
2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU	6
2.1. Design-ul general al cercetării	6
2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic	8
2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor	11
3. EFICIENȚA TERAPIEI CU OZON ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU COVID-19	12
3.1. Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților cu COVID-19 decedați versus cei supraviețuiți	12
3.2. Eficiența terapiei combinate cu ozon ca adjuvant la schema convențională de tratament a pacienților cu COVID-19	13
3.2.1. Acțiunea ozonoterapiei asupra mortalității, duratei de spitalizare și perioadei de oxigenoterapie la pacienții cu COVID-19	13
3.2.2. Influența ozonului asupra parametrilor clinici și paraclinici la pacienții cu COVID-19	14
3.2.3. Modificarea echilibrului acido-bazic la pacienții cu COVID-19 în funcție de tratamentul administrat	16
3.2.4. Caracteristicile clinice și paraclinice ale pacienților decedați comparativ cu cei supraviețuitori din ambele loturi	16
SINTEZA REZULTATELOR OBTINUTE	19
CONCLUZII GENERALE	20
RECOMANDĂRI PRACTICE	21
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ	21
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE	22
LISTA ABREVIERILOR	25

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei cercetate: Terapia cu ozon este un tratament complementar cu o zonă extinsă de indicații terapeutice. Ozonoterapia poate fi utilizată ca monoterapie sau ca tratament adjuvant, care poate completa protocoalele de tratament al pacienților cu boala cu coronavirus de tip nou 2019 (COVID-19), deoarece datele sugestive despre utilizarea acestei terapii au înregistrat o ameliorare a tabloului clinic, a markerilor biochimici și parametrilor radiologici ai inflamației fără efecte secundare [1].

Terapia cu ozon, grație proprietăților sale antioxidantă, antiinflamatorie și antitrombotică, poate fi crucială împotriva hiperinflamației, imunodeficienței, hipercoagulabilității și răspunsului slab la terapiile convenționale, induse de COVID-19. În baza primelor studii publicate, cercetătorii propun tratamentul cu ozon ca terapie adjuvantă promițătoare în cazurile ușoare până la severe de infecție cu coronavirusul sindromului respirator acut sever 2 (SARS-CoV-2). Astfel, terapia cu ozon poate fi o opțiune eficientă ca metodă alternativă de tratament (de sine stătătoare) sau, în mod real, efectiv, ca tratament adjuvant la metodele de terapie convenționale a pacienților cu COVID-19, inclusiv la pacienții cu insuficiență respiratorie severă [2, 3, 4].

În baza dovezilor disponibile în literatura de specialitate, integrarea terapiei cu ozon în protocoalele de tratament poate contribui la reducerea morbidității și accelerarea recuperării pacienților cu COVID-19. Cu toate acestea, pentru a confirma ozonoterapia ca o opțiune viabilă de tratament complementar împotriva COVID-19, pentru a ghida următorii pași în aplicarea clinică a ozonoterapiei și examinarea impactului acesteia asupra evoluției infecției cu SARS-CoV-2 sunt necesare studii clinice randomizate controlate [5].

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

În vederea realizării scopului propus, au fost trasate următoarele **obiective de cercetare**:

1. Evaluarea ratei de mortalitate a pacienților cu COVID-19 supuși sau nu ozonoterapiei intravenoase.
2. Estimarea eficienței ozonoterapiei intravenoase asupra indicelui de oxigenare a pacienților cu infecția SARS-CoV-2.
3. Determinarea eficienței ozonoterapiei intravenoase asupra spectrului de markeri inflamatori la pacienții cu COVID-19.
4. Analiza comparativă a ratei și duratei de utilizare a suportului ventilator neinvaziv și a ventilației invazive în loturile de studiu.
5. Evaluarea influenței ozonoterapiei intravenoase asupra duratei de spitalizare în Unitatea de Terapie Intensivă și a duratei totale de spitalizare.

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

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

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele studiului au completat și fundamentat metodele de tratament a pacienților cu COVID-19. Au fost analizate comparativ

aspectele clinico-evolutive ale pacienților cu infecția SARS-CoV-2 cu sau fără utilizarea ozonoterapiei intravenoase ca terapie complementară.

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

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

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

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

Lucrarea este expusă pe 125 de pagini de text și constă din introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale, recomandări practice și bibliografie cu 264 de referințe. Materialul ilustrativ include 22 de figuri, 8 tabele, 6 formule statistice și 3 anexe. La subiectul tezei au fost publicate 15 lucrări științifice, inclusiv 2 în reviste cu factor de impact, 3 articole fără coautori și 10 articole în ediții recenzate.

1. OZONOTERAPIA ÎN TRATAMENTUL PACIENȚILOR CU COVID-19

Rezultatele multor studii au relevat că utilizarea complementară a ozonoterapiei, comparativ cu tratamentul convențional în monoterapie, a înregistrat o ameliorare mai rapidă a tabloului clinic (reducerea febrei, scăderea necesității de suport de oxigen și restabilirea saturației cu oxigen), a markerilor proinflamatorii, de coagulare și imagistici, reduce semnificativ timpul de spitalizare și ameliorează parametrii de oxigenare a sângelui. Cu toate că sunt raportate efecte secundare neglijabile, terapia cu ozon nu are reacții adverse și toxice la pacienții cu COVID-19, devenind un tratament eficient și benefic pentru acest grup de pacienți. Ozonoterapia la pacienții cu COVID-19 oferă efecte sinergice anticoagulante, imunosupresoare și antivirale [2, 6].

Pe lângă capacitatea terapeutică bine descrisă a ozonului medical de a contracara stresul oxidativ prin suprareglarea principalelor enzime antioxidante, terapia cu oxigen-ozon s-a dovedit a fi, de asemenea, eficientă în reducerea inflamației cronice și a trombozei imune, două elemente-cheie implicate în exacerbară și severitatea COVID-19. Inflamația cronică și stresul oxidativ sunt, de asemenea, printre principalii factori ai sechelelor post-acute ale infecției cu SARS-CoV-2. Un număr tot mai mare de studii investighează potențialul ozonoterapiei pentru a reduce și/sau a preveni gama largă de tulburări post-COVID [4, 7].

În pofida datelor preliminare din studiile clinice realizate, precum și a opiniilor experților, se consideră că încă nu există suficiente dovezi pentru a confirma ozonoterapia ca opțiune de tratament viabilă pentru COVID-19. Până în prezent au fost efectuate foarte puține studii clinice observaționale de cohortă pentru această nouă strategie terapeutică. În plus, pentru a elucida efectul ozonoterapiei în COVID-19 este necesar de studiat mai aprofundat mecanismele de acțiune ale ozonului. Prin urmare, sunt necesare studii clinice multicentrice, randomizate, dublu-oarbe pentru

a evalua dacă ozonul poate fi util în restabilirea funcționalității pulmonare și a oxigenării la pacienții cu COVID-19 [4, 6, 7].

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

2.1. Design-ul general al cercetării

Cercetările au fost realizate la catedra de anesteziologie și reanimatologie nr. 1 „Valeriu Ghereg” a Instituției Publice Universității de Stat de Medicină și Farmacie (IP USMF) „Nicolae Testemițanu”. Determinarea parametrilor biochimici în serul sanguin a fost efectuată în Laboratorul Biochimie al Institutului de Medicină Urgentă (IMU).

Lucrarea reprezintă un studiu clinic prospectiv și randomizat, bazat pe estimarea eficienței clinice și paraclinice a tratamentului convențional, combinat cu ozonoterapia (autohemoterapie ozonată majoră) la pacienții infectați cu SARS-CoV-2. Eșantionul cercetat a inclus 2 loturi comparabile de pacienți cu COVID-19 (cu tratament convențional și cu tratament convențional combinat cu ozonoterapie), selectate randomizat și evaluate în baza unui chestionar clinic structurat, special elaborat. Toți pacienții au fost monitorizați de medicii curanți și tratați în mod similar. Criteriile de evaluare pe parcursul derulării cercetării nu au fost modificate.

Obiectul de studiu îl reprezintă pacienții în vârstă de 18 ani și peste cu COVID-19 internați în Unitatea de Terapie Intensivă (UTI) COVID-19 a IMU în perioada iulie 2020 - februarie 2021. Identificarea pacienților pentru studiu a fost realizată de către autoare la internarea acestora în IMU.

Pentru intervalul de încredere de 95,0%, valoarea calculată cu programul de analiză statistică *Chi squared power calculation* a eșantionului a constituit cel puțin 87 de pacienți. Astfel, eșantionul a fost reprezentativ pentru o eroare admisă de 5% și a inclus 100 de pacienți, mai mult decât valoarea limită minimală reprezentativă de 88 de pacienți, cu repartizare aleatorie 1:1 în 2 loturi de pacienți: 50 de pacienți cu COVID-19 tratați conform Protocolului Clinic Național și cu ozonoterapie (autohemoterapie ozonată majoră) (lotul de bază – LB) și 50 de pacienți cu COVID-19 tratați conform Protocolului Clinic Național (lotul martor – LM).

Fiecare pacient a fost inclus în studiu după semnarea consimțământului informat în scris pentru realizarea investigațiilor, administrarea tratamentului, colectarea datelor clinice relevante și stabilirea rezultatelor.

Cercetarea a fost realizată în câteva etape, respectând criteriile de includere și de excludere (figura 1):

Criteriile de includere în studiu:

1. Pacienți cu COVID-19, diagnosticați conform criteriilor Organizației Mondiale a Sănătății și confirmat prin reacția de polimerizare în lanț a transcriptazei inverse în timp real pentru ARN-ul viral SARS-CoV-2, efectuată pe exsudatul nazofaringian (tehnică de biologie moleculară).
2. Pacienți cu COVID-19 cu vârsta ≥ 18 ani.
3. Pacienți cu COVID-19 cu pneumonie confirmată radiologic și scorul Brixia în limitele 6-10 puncte.
4. Pacienți cu COVID-19 cu indicii de oxigenare (PaO_2/FiO_2) ușor ($>200 \leq 300$ mmHg) și saturația periferică cu oxigen 88-96%.

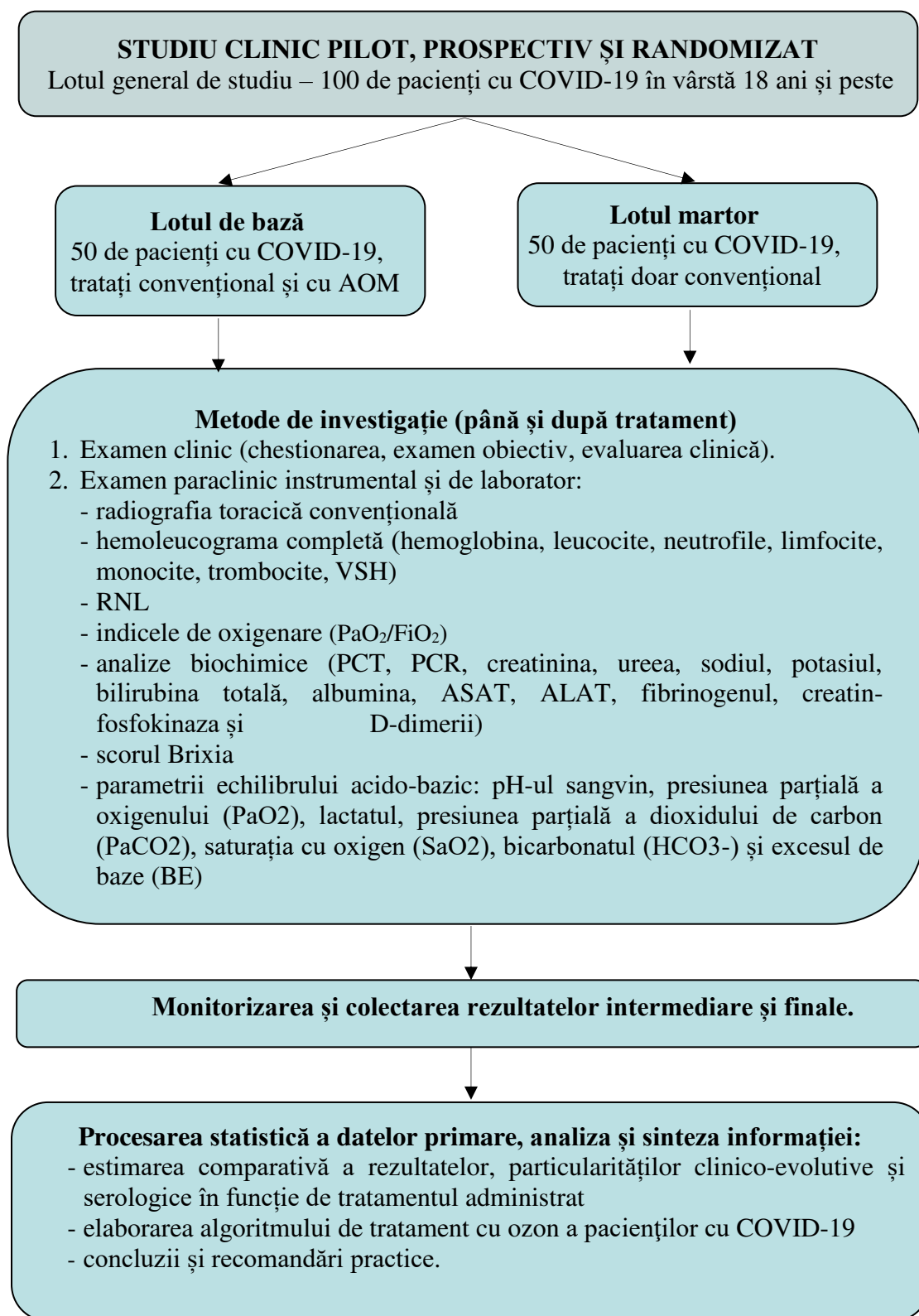


Figura 1. Designul studiului

5. Pacienți fără contraindicații pentru ozonoterapia sistemică.
6. Pacienții care au citit și semnat acordul informat al studiului.

Criteriile de excludere din studiu au fost reprezentate de:

1. Pacienți cu vârsta sub 18 ani.
2. Pacienți cu sindrom de insuficiență organică multiplă.
3. Gravide, lăuze și femei care alăptează.
4. Pacienți cu patologii chirurgicale acute.
5. Pacienți tratați cu remedii imunosupresoare.
6. Pacienți cu antecedente de transplant de organe.
7. Pacienți aflați pe ventilație mecanică la momentul înrolării în studiu.
8. Pacienții cu contraindicații pentru ozonoterapia sistemică.
9. Refuzul pacientului de participare în studiu.

După confirmarea eligibilității, pacienții cu COVID-19 au fost pe deplin informați despre scopul și obiectivele studiului, beneficiile și riscurile investigațiilor și tratamentului administrat, rezultatele așteptate și aplicarea practică a acestora.

Toți pacienții cu COVID-19 au primit asistența medicală standard și de monitorizare conform protocoalelor naționale și instituționale de management spitalicesc și extraspitalicesc a acestui grup de pacienți.

2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic

Toți pacienții incluși în studiu au fost examinați prin următoarele metode de cercetare: clinic, anamnestic și paraclinic.

Metode clinice. În scopul determinării particularităților și eficienței tratamentului cu ozon a pacienților cu COVID-19, am utilizat metode clinice generale de cercetare. Toți pacienții din studiu au fost evaluați prin metoda de anchetare cu ajutorul unui chestionar clinic structurat, special elaborat pentru teză, care includea 58 de întrebări cu elemente despre datele socio-demografice, parametrii antropometrici, factorii de risc, metodele de suport respirator și de respirație asistată, rezultatele explorărilor paraclinice de laborator și instrumentale la internare și după tratament.

Acumularea datelor primare a fost efectuată prin extragerea datelor din documentația medicală, fixarea rezultatelor vizitei primare și vizitelor repetate, fixarea rezultatelor investigațiilor clinice, instrumentale și de laborator până și după tratament. Datele obținute au fost analizate comparativ în dinamică și între ambele loturi de studiu.

Metode de tratament. Tratamentul standard aplicat pacienților infectați cu virusul SARS-CoV-2 din UTI s-a efectuat conform prevederilor Protocolului Clinic Național Provizoriu ediția III și ediția IV [8, 9] și Ghidului practic a managementului complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19) [10], care a inclus următoarele strategii suportive:

Tratamentul cu ozon a inclus:

1. Tratament convențional sau standard.
2. Autohemoterapie ozonată majoră – perfuzia intravenoasă de sânge integral autolog ozonat în condiții stricte de asepsie și antisepsie (80-120 ml de sânge venos cu 10 ml de soluție de citrat de sodiu 3,13% ca anticoagulant), îmbogățit cu amestec gazos oxigen-ozon în raport de 1:1 cu o concentrație de ozon de 40 $\mu\text{gN/mL}$ și amestecat eficient timp de 5 minute. După ozonizare, sângele a fost imediat reinfuzat în aceeași venă timp de aproximativ 10-15 minute. Au fost administrate 7 proceduri consecutive, câte 1 procedură

în 24 de ore, 7 zile consecutiv. Ozonul a fost produs de dispozitivul medical Medozon Herrman.

Conform rezultatelor mai multor studii clinice, 200 ml de sânge autolog, îmbogățit cu 200 ml amestec de gaz oxigen-ozon cu o concentrație de ozon de 40 $\mu\text{gN/mL}$, a fost considerată cea mai eficientă la pacienții cu COVID-19 și este frecvent utilizată. Concentrația maximă recomandată de ozon, relevantă din punct de vedere biologic, este de 40 $\mu\text{g/mL}$ de sânge, iar tratamentul zilnic cu autohemoterapie ozonată majoră timp de 7 zile consecutiv este o perioadă utilă pentru verificarea efectelor [11].

Toate metodele de ozonoterapie, aplicate pacienților cu COVID-19, sunt conforme cu recomandările Federației Mondiale de Oxigen Ozono Terapie (WFOT's Review on Evidence Based Ozone Therapy) și ghidul internațional (The International Scientific Committee of Ozone Therapy "Madrid declaration on ozone therapy") și sunt incluse în soft-ul generatorului de ozon [3].

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

Ameliorarea clinică a fost definită ca o reducere cu două puncte (la transferarea din UTI în secția COVID-19, la externarea sau la decesul pacientului, comparativ cu starea pacientului internat în prima zi în UTI) pe o scală ordinală de severitate de 6 puncte:

6 puncte = deces

5 puncte = internarea în spital pentru ventilație mecanică cu intubație

4 puncte = internarea în spital pentru ventilație non-invazive sau terapie cu O_2 cu flux ridicat

3 puncte = internarea în spital pentru terapie cu O_2 (nu necesită terapie cu O_2 cu flux ridicat sau ventilație non-invazivă)

2 puncte = internarea în spital fără necesitatea terapiei cu O_2

1 punct = a fost transferat în secția COVID-19, a ajuns la criteriile de externare sau a fost externat din spital în viață.

Criteriile de externare au fost o dovadă a recuperării clinice: normalizarea pirexie, frecvența respiratorie < 24 pe minut, saturația cu oxigen $> 94\%$ la FiO_2 de 0,21% și absența tusei timp de cel puțin 72 de ore.

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

Metode biochimice. Sângele a fost colectat din vena cubitală a pacienților, în primele 6-8 ore de la internare și la a 7-a zi de spitalizare pentru efectuarea testărilor hematologice (hemoleucograma completă, numărul de limfocite, numărul de neutrofile, RNL, numărul de trombocite) și biochimice (PCT, PCR, creatinina, ureea, sodiul, potasiul, bilirubina totală, aspartataminotransferaza, creatin-fosfokinaza, fibrinogenul și D-dimerii).

Analizele clinico-biochimice generale au fost determinate la analizatorul biochimic automat HumaStar 300SR mindray BS-240Pro în Laboratorul Biochimie al IMU. D-dimerii au fost determinați utilizând testul de imunofluorescență în unități echivalente cu fibrinogenul ($\mu\text{g/mL}$).

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

Parametrii echilibrului acido-bazic au fost obținuți la analizatorul Siemens PAPIDPOINT 500. Au fost considerate normale următoarele intervale de referință ale parametrilor echilibrului acido-bazic: pH – 7,35-7,45, presiunea parțială a oxigenului (PaO₂) – 90-110 mm Hg, presiunea parțială a dioxidului de carbon (PaCO₂) – 35-45 mm Hg, saturația cu oxigen (SaO₂) – 96-100%, bicarbonatul (HCO₃⁻) – 22-26 mmol/L, excesul de baze (BE) – -2-+2 mmol/L și lactatul – 0,5-1,0 mmol/L. Acidoza a fost definită prin scăderea anormală a pH-ului sub 7,35, iar alcaloza – prin creșterea anormală a pH-ului peste 7,45.

Examenul radiologic. Radiografia toracică convențională a fost efectuată pentru a diagnostica și a determina extinderea, severitatea și progresarea anomaliilor pulmonare la pacienții cu COVID-19. Examenul a fost efectuat în conformitate cu protocolul standard de specialitate în incidența postero-anterioară și, la necesitate, în incidența laterală. Am utilizat instalația mobilă de radiografie toracică SHIMADZU Mobile Art Evolution.

Pentru cuantificarea severității pneumoniei COVID-19 și pentru a ghida managementul pacienților în selectarea suportului optim de ventilație a fost folosit scorul Brixia. Scorul Brixia reprezintă o evaluare semi-cantitativă, eficientă și fiabilă a severității maladii COVID-19, bazată pe o scală de severitate cu 18 puncte, care ierarhizează afectarea pulmonară în funcție de tipurile și extinderea anomaliilor pulmonare (figura 2) [12].

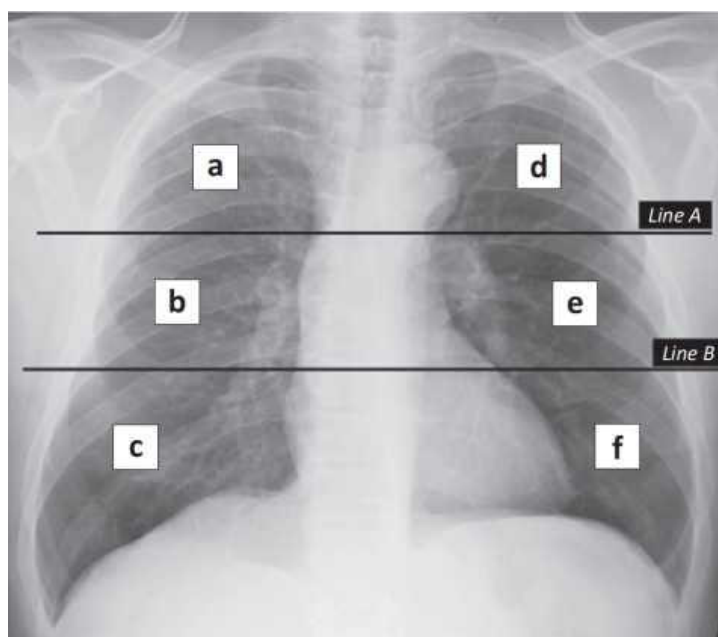


Figura 2. Divizarea câmpurilor pulmonare în 6 zone pentru evaluarea scorului Brixia.

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

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

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

- scor 0 – fără leziuni vizibile;

- scor 1 – infiltrate interstițiale;
- scor 2 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor interstițiale);
- scor 3 – infiltrate interstițiale și alveolare (cu predominanța celor alveolare).

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

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

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

2.3. Metode de procesare statistică a rezultatelor

Materialele primare ale studiului au fost introduse într-o bază de date electronică și procesate cu ajutorul funcțiilor și modulelor programului *SPSS* versiunea 16.0 pentru Windows (SPSS Inc., Belmont, CA, USA, 2008) și *Microsoft Office Excel 2019* la calculatorul personal prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Pentru prelucrarea statistică a fost aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice:

- sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării – indicatorii relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu, coeficientul t-Student;
- calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (puncte procentuale) pentru variabilele nominale sau categoricale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele cantitative sau continue (de interval sau de raport);
- compararea variabilelor discrete aplicând testul χ^2 după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul χ^2 după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații de 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt mai mari de 5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valorile minime și maxime, media, eroarea valorii medii etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- testarea pentru normalitate a variabilelor cu scală de interval prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov;

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

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

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

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

În 1-a zi de spitalizare, pacienții cu COVID-19 decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit, prezentau valori medii a scorului evaluării clinice și a ureei semnificativ statistic mai mari, iar valoarea medie a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a fost semnificativ statistic mai mică. În dinamică (1-a și a 7-a zi de spitalizare), la pacienții cu COVID-19 decedați a fost constată o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a scorului evaluării clinice, a numărului de leucocite, a RNL, a D-Dimerilor, a scorului Brixia și o reducere semnificativ statistică a valorilor medii a raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, a hemoglobinei și a numărului de limfocite. La pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit a fost constată o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a raportului $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, a numărului de trombocite, a D-Dimerilor și o reducere semnificativ statistică a valorilor medii a scorului evaluării clinice, a hemoglobinei, a PCR și a PCT.

La a 7-a zi de spitalizare, pacienții cu COVID-19 decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit, prezentau valori medii a scorului evaluării clinice, a numărului de leucocite, a RNL, a PCR, a ureei, a D-Dimerilor și a scorului Brixia semnificativ statistic mai mari, iar valorile medii a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ și a numărului de limfocite erau semnificativ statistic mai mici. Analiza în funcție de severitatea indicelui de oxigenare la a 7-a zi de tratament a constatat că frecvența formei moderate era semnificativ statistic mai mare la pacienții cu COVID-19 decedați, iar frecvența formei ușoare și frecvența valorilor normale erau semnificativ statistic mai mari la pacienții cu COVID-19 care au supraviețuit.

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

Pacienții din ambele loturi de studiu erau similari în funcție de sex (44,0% bărbați și 56,0% femei în LB, 46,0% bărbați și 54,0% femei în LM; $p>0,05$), vârstă ($58,08\pm9,9$ ani la pacienții din LB și $62,36\pm11,6$ ani la pacienții din LM; $p>0,05$), comorbidități, valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la internarea în UTI ($6,86\pm4,3$ zile la pacienții din LB și $7,94\pm3,8$ zile la pacienții din LM; $p>0,05$), valorile medii ale evaluării clinice, PaO_2/FiO_2 , parametrilor hematologici, RNL, PCR, PCT, ureei și scorului Brixia.

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

Valoarea medie a duratei totale de spitalizare ($17,80\pm8,9$ zile la pacienții din LB și $17,06\pm10,6$ zile la pacienții din LM, $p>0,05$) era similară în ambele loturi de studiu, iar valoarea medie a duratei de internare în UTI ($8,56\pm5,3$ zile la pacienții din LB și $10,22\pm9,0$ zile la pacienții din LM, $p>0,05$) avea doar o tendință de reducere în LB.

Deși, rata de deces a pacienților din LB era mult mai mică (12 - 24,0%), comparativ cu rata de deces a pacienților din LM (17 - 34,0%), aceasta nu a atins certitudine statistică ($p>0,05$).

Frecvențele aplicării oxigenoterapiei (35 - 70,0% de pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 39 - 78,0% de pacienți cu COVID-19 tratați convențional, $p>0,05$), ventilației non-invazive (35 - 70,0% de pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 38 - 76,0% de pacienți cu COVID-19 tratați convențional, $p>0,05$) și ventilației mecanice invazive (11 - 22,0% pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și 19 - 38,0% pacienți cu COVID-19 tratați convențional, $p>0,05$) aveau o tendință de reducere la pacienții din LB, care însă nu a atins certitudine statistică (figura 3).

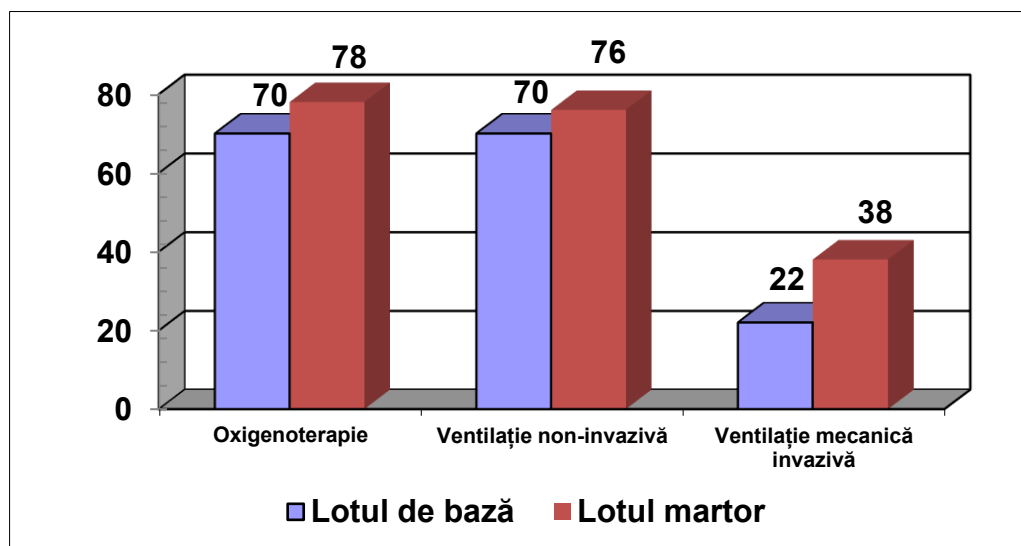


Figura 3. Administrarea suportului respirator (%) pacienților cu COVID-19 din ambele loturi de studiu.

Valorile medii a duratei administrării oxigenoterapiei ($8,20\pm5,4$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $9,77\pm8,7$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p>0,05$),

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

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

Tratamentul realizat a contribuit la o ameliorare clinică semnificativă la pacienții cu COVID-19 și tratați cu ozon. Ameliorarea clinică, definită ca reducerea scorului cu două puncte, a fost constatată la 27 (54,0%) de pacienți cu COVID-19 tratați cu ozon și la 25 (50,0%) de pacienți cu COVID-19 tratați convențional ($p > 0,05$) (tabelul 1).

Valoarea medie a indicelui de oxigenare (PaO_2/FiO_2) a crescut semnificativ statistic la pacienții din LB și nu s-a modificat la pacienții din LM. Mai mult, la a 7-a zi de tratament, la pacienții cu COVID-19 din LB a fost constatată o tendință de creștere a valorilor normale a raportului PaO_2/FiO_2 și a formei ușoare a sindromului de detresă respiratorie acută. La pacienții cu COVID-19 din LM a fost determinată semnificativ statistic mai frecvent o agravare a sindromului de detresă respiratorie acută, în general, deși indicele de oxigenare moderat și sever aveau doar o tendință de creștere la pacienții din LM.

Deși valorile inițiale (la momentul internării în UTI) ale indicelui de oxigenare era similar în ambele loturi de studiu, analiza modificărilor în dinamică a demonstrat eficacitatea evidentă a tratamentului cu ozon. Valorile medii ale indicelui de oxigenare, determinate în lotul de studiu la finele primei săptămâni de tratament, au fost semnificativ mai mari în comparație cu lotul cu tratament standard. Mai mult ca atât, mediana diferenței absolute între valoarea acestui indicator la a 7-a zi de tratament cu ozon și cea determinată inițial a avut o valoare pozitivă – 53,5 (IQR -19,7-106) mm Hg, în timp ce în lotul martor parametrul respectiv a avut valoarea negativă și a constituit -19 (IQR - 85,2-56,5) mm Hg ($p < 0,05$). Așadar, pe fondalul tratamentului combinat cu ozonoterapie s-a observat dinamica mai pozitivă a indicelui de oxigenare în comparație cu tratamentul standard.

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

Micșorarea scorului Brixia în lotul de bază a fost înregistrată în 50% din cazuri în comparație cu 42% în lotul martor ($p > 0,05$). În același timp, trebuie de menționat că în grupul de pacienți tratați cu ozon tabloul radiologic pulmonar spre ziua a 7-a a avut o dinamică semnificativ statistic mai bună în comparație cu lotul martor. Valoarea medie a scorului Brixia în ziua a 7-a de tratament era semnificativ statistic mai mare la pacienții din LM ($p < 0,05$). Valoarea mediană a diferenței absolute în scorul Brixia a fost 0,5 (IQR – 2,0-3,0) puncte, comparativ cu 0 (IQR – 4,0-2,0) puncte, respectiv ($p < 0,05$).

În ambele loturi de studiu s-au redus semnificativ statistic valorile medii a hemoglobinei și a PCR și au crescut semnificativ statistic valorile medii a ALAT, trombocitelor și a D-dimerilor.

Valorile medii a albuminei, leucocitelor și a ureei au avut o tendință de reducere la pacienții din LB și o creștere semnificativ statistică la pacienții din LM.

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

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

Notă: NS – nesemnificativ.

Fibrinogenul, pe lângă rolul său crucial în procesul de coagulare sangvină, se consideră ca un indicator al severității procesului inflamator. Analiza datelor obținute a demonstrat că în lotul pacienților tratați cu ozon concentrația fibrinogenului s-a redus veridică spre ziua a 7-a: 3,6 (IQR 2,7-4,2) g/L în comparație cu 4,3 (IQR 3,9-4,8) g/L la momentul înrolării în studiu ($p < 0,001$). Dimpotrivă, în lotul martor concentrația fibrinogenului în plasmă nu s-a modificat esențial în dinamică – 4,6 (IQR 3,6-4,7) g/L la a 7-a zi și 4,4 (IQR 3,9-4,6) g/L în prima zi ($p > 0,05$). Valoarea mediană a fibrinogenului, determinată în ziua a 7-a de tratament, a fost semnificativ mai mică în lotul de bază: 3,8 (IQR 2,7-4,2) g/L și 4,0 (IQR 3,6-4,7) g/L, respectiv ($p < 0,05$). Valoarea mediană a diferenței absolute între concentrația inițială și cea finală a fibrinogenului, de asemenea, a fost statistic semnificativ mai mare în lotul de pacienți tratați cu ozon: 0,55 (IQR 0,07-1,52) g/L și 0,25 (IQR -0,7-0,7) g/L ($p < 0,05$).

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

La debutul studiului, valorile medii ale parametrilor echilibrului acido-bazic erau similare în ambele loturi de studiu. La a 7-a zi, comparativ cu 1-a zi, în LB s-au redus semnificativ statistic valorile medii ale pH (de la $7,43 \pm 0,08$ în 1-a zi până la $7,41 \pm 0,06$ în a 7-a zi; $p < 0,05$) și lactatului (de la $1,87 \pm 0,61$ mmol/L în 1-a zi până la $1,49 \pm 0,59$ mmol/L în a 7-a zi; $p < 0,01$). Dimpotrivă, valorile medii ale PaO₂ (de la $67,14 \pm 9,12$ mm Hg în 1-a zi până la $94,03 \pm 13,63$ mm Hg în a 7-a zi; $p < 0,001$), PaCO₂ (de la $30,52 \pm 4,43$ mm Hg în 1-a zi până la $34,28 \pm 3,01$ mm Hg în a 7-a zi; $p < 0,001$) și SaO₂ (de la $87,88 \pm 2,65\%$ în 1-a zi până la $95,46 \pm 2,36\%$ în a 7-a zi; $p < 0,001$) au crescut semnificativ statistic.

În LM s-au majorat semnificativ statistic doar valorile medii ale PaCO₂ (de la $30,95 \pm 4,47$ mm Hg în 1-a zi până la $33,73 \pm 5,38$ mm Hg în a 7-a zi; $p < 0,01$) și SaO₂ (de la $87,76 \pm 3,38\%$ în 1-a zi până la $90,84 \pm 2,79\%$ în a 7-a zi; $p < 0,001$). În plus, la a 7-a zi, valorile medii ale PaO₂ ($94,03 \pm 13,63$ mm Hg și $72,77 \pm 12,53$ mm Hg, respectiv; $p < 0,001$) și SaO₂ ($95,46 \pm 2,36\%$ și $90,84 \pm 2,79\%$, respectiv; $p < 0,001$) erau semnificativ statistic mai mari în LB, iar a lactatului ($1,49 \pm 0,59$ mmol/L și $1,82 \pm 0,77$ mmol/L, respectiv; $p < 0,01$) – semnificativ statistic mai mică în LB.

3.2.4. Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților decedați din ambele loturi versus care au supraviețuit din ambele loturi

Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților decedați. În LB, comparativ cu LM, a fost constatată o tendință de reducere a ratei de mortalitate (24,0% și 34,0%, respectiv; $p > 0,05$) și o tendință de creștere a ratei pacienților care au supraviețuit (76,0% și 66,0%, respectiv; $p > 0,05$), însă aceste diferențe nu au atins certitudine statistică. Nu au fost constatate diferențe semnificative nici în funcție de sex (figura 4).

Riscul de deces la pacienții tratați combinat, cu ozon și convențional, a constituit 0,24 și riscul de deces la pacienții tratați doar convențional – 0,34. Medicația cu ozon a fost eficientă – la pacienții tratați combinat, riscul relativ de deces a fost de 0,706 (ÎI 95%: 0,377-1,321), reducerea relativă a riscului era importantă din punct de vedere clinic și reprezenta 0,294 sau 29,4% și reducerea absolută a riscului a fost egal cu 0,10. Numărul de pacienți necesar a fi tratat pentru a salva 1 pacient este egal cu 10.

Vârsta medie a pacienților decedați ($60,83 \pm 6,6$ ani și $64,59 \pm 10,7$ ani) și vârsta medie a pacienților care au supraviețuit ($57,21 \pm 10,7$ ani și $61,21 \pm 12,0$ ani) erau nesemnificativ statistic mai mici în lotul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon, comparativ cu lotul pacienților cu COVID-19 tratați convențional.

Ambele loturi de studiu (pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați și pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați) erau similare în funcție de antecedentele personale patologice și frecvența obezității în general, valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la spitalizarea în UTI, valoarea medie a duratei de spitalizare în UTI, valoarea medie a duratei totale de spitalizare, frecvențele aplicării și duratele de administrare a oxigenoterapiei, a ventilației non-invazive și a ventilației mecanice invazive.

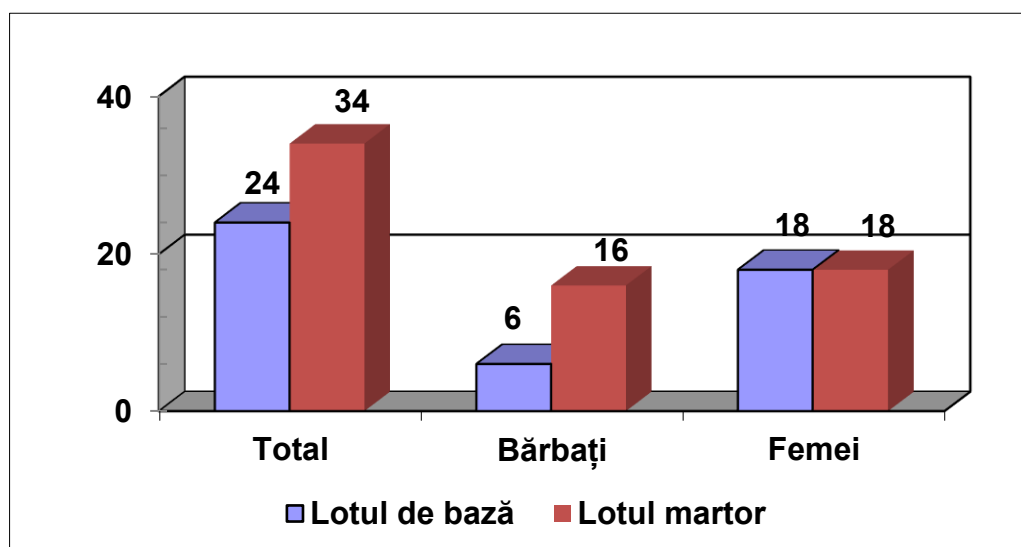


Figura 4. Ratele de deces la pacienții cu COVID-19 din loturile de studiu în funcție de sex (%).

Obezitatea de gradul III a fost determinată semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați (55,6% și nici un pacient, respectiv; $p < 0,01$), iar obezitatea de gradul II și de gradul I, calculate împreună, a fost determinată semnificativ statistic mai frecvent la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați.

La etapa inițială (1-a zi de spitalizare), pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați, prezentau o valoare medie a raportului PaO_2/FiO_2 ($247,33 \pm 27,3$ mm Hg și $216,18 \pm 21,5$ mm Hg, respectiv; $P < 0,05$) semnificativ statistic mai mare (tabelul 2).

La etapa inițială (1-a zi de spitalizare), pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați, prezentau o valoare medie a raportului PaO_2/FiO_2 ($247,33 \pm 27,3$ mm Hg și $216,18 \pm 21,5$ mm Hg, respectiv; $P < 0,05$) semnificativ statistic mai mare.

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

La a 7-a zi de spitalizare, pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și decedați, comparativ cu pacienții cu COVID-19 tratați convențional și decedați, prezentau o valoare medie a scorului Brixia ($8,60 \pm 3,7$ puncte și $11,76 \pm 3,61$ puncte, respectiv; $p < 0,05$) semnificativ statistic mai mică.

Tabelul 2. Parametrii clinici, de laborator și imagistici ($X \pm DS$) la pacienții decedați cu COVID-19 din loturile de studiu în 1-a și a 7-a zi de tratament

Parametrii	Lotul de bază		Lotul martor		P
	1-a zi (1)	7-a zi (2)	1-a zi (3)	7-a zi (4)	
PaO ₂ /FiO ₂ (mm Hg)	247,33±27,3	186,30±134,8	216,18±21,5	186,76±110,6	1-3*
PCR (mg/L)	81,74±47,4	100,38±73,6	68,12±62,8	57,23±59,3	NS
PCT (ng/mL)	0,21±0,2	0,34±0,6	0,11±0,04	0,17±0,2	NS
Scor Brixia (puncte)	8,58±1,8	8,60±3,7	8,24±1,3	11,76±3,6	2-4*, 3-4**
D-Dimerii (μg/mL)	1,50±1,1	3,84±3,5	2,60±3,4	4,32±3,1	3-4*
Leucocite (x10 ⁹ /L)	11,36±6,7	13,17±2,7	8,95±4,9	14,92±12,1	3-4**
Neutrofile (%)	75,25±11,4	78,00±7,2	72,53±7,4	75,82±13,1	NS
Limfocite (%)	8,67±4,3	6,80±1,9	13,18±6,9	9,47±6,6	NS
RNL	12,58±11,2	13,70±8,7	8,06±6,3	14,77±12,1	NS
Trombocite (x10 ⁹ /L)	236,25±95,7	255,20±99,2	217,41±93,0	256,24±117,4	NS
Hemoglobina (g/L)	121,75±17,0	107,50±13,9	130,53±21,7	121,12±19,1	1-2*, 3-4*
Ureea (mmol/L)	8,13±3,1	9,24±4,4	10,86±7,8	14,24±11,6	NS
Evaluarea clinică (puncte)	3,83±0,4	4,67±0,8	3,94±0,2	4,71±0,8	1-2*, 3-4**

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

Caracteristica clinică și paraclinică a pacienților care au supraviețuit. Vârsta medie a pacienților care au supraviețuit (57,21±10,7 ani și 61,21±12,0 ani) avea doar o tendință nesemnificativă de reducere în lotul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon, comparativ cu lotul pacienților cu COVID-19 tratați convențional.

Ambele loturi de studiu (pacienții cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit și pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit) erau similare în funcție de antecedentele personale patologice, frecvența obezității, valoarea medie a perioadei de la debutul simptomelor până la spitalizarea în UTI, valoarea medie a duratei de spitalizare în UTI, valoarea medie a duratei totale de spitalizare.

Frecvențele aplicării oxigenoterapiei, a ventilației non-invazive și a ventilației mecanice invazive, valorile medii a duratei de administrare a oxigenoterapiei și a ventilației non-invazive aveau o tendință de reducere în lotul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit, care însă nu a atins certitudine statistică. Doar durata de administrare a ventilației mecanice invazive (0 zile și 25,00±5,7 zile, respectiv; $p < 0,001$) a fost semnificativ statistic mai mică în lotul pacienților cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit, comparativ cu lotul pacienților cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit.

La etapa inițială (1-a zi de spitalizare), în dinamică (1-a și a 7-a zi de spitalizare) și la a 7-a zi de spitalizare parametrii clinici, de laborator și imagistici erau similari la pacienții cu COVID-19 din ambele loturi de studiu. Doar la a 7-a zi de spitalizare, pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit, comparativ cu pacienții cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit, prezentau o valoare medie a raportului PaO₂/FiO₂ semnificativ statistic mai mare (325,82±73,9 mm Hg și 256,55±104,4 mm Hg, respectiv; $p < 0,01$) (tabelul 3).

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

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

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

Analiza în funcție de gravitatea indicelui de oxigenare la a 7-a zi de tratament a constatat o creștere semnificativ statistică a frecvenței formei moderate (18,2% cazuri și 2,6% cazuri, respectiv; $p < 0,05$) și o tendință de creștere a frecvenței formei severe (9,1% cazuri și nici un caz, respectiv; $p > 0,05$) la pacienții cu COVID-19 tratați convențional care au supraviețuit, o tendință de creștere a frecvenței formei ușoare (44,7% cazuri și 39,4%, respectiv; $p > 0,05$) și a valorilor normale ale raportului PaO₂/FiO₂ (52,6% cazuri și 33,3% cazuri, respectiv; $p > 0,05$) la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon care au supraviețuit.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Analiza publicațiilor existente a constatat că rezultatele studiului nostru sunt similare cu cele obținute în alte studii. De exemplu, un studiu unicentric, continuu, intervențional, randomizat și prospectiv a inclus 14 pacienți cu COVID-19 în lotul cu autohemoterapie ozonată (dublu tratament zilnic cu administrarea timp de 7 zile consecutiv) cu vârsta medie de 63,3±12,1 ani și 14 pacienți cu COVID-19 în lotul martor (cel mai bun tratament disponibil) cu vârsta medie de 60,1±14,4 ani. Ozonoterapia nu a influențat semnificativ markerii inflamației, profilul hematologic și subpopulațiile de limfocite ale pacienților tratați. Terapia cu ozon a redus moderat necesitatea în suport ventilator, deși nu a atins semnificație statistică. Mortalitatea la 30 de zile în acest studiu a fost de 8,3% pentru lotul tratat cu ozon și de 10% pentru lotul martor, diferență care, de asemenea, nu a atins certitudine statistică [13].

Rezultatele altor studii prospective, controlate au sugerat că administrarea terapiei cu ozon concomitent cu tratament medical convențional la pacienții spitalizați pentru COVID-19 ar putea

reduce doar mortalitatea [14]. Dimpotrivă autorii altui studiu au concluzionat că în pneumonia ușoară până la moderată cauzată de infecția cu SARS-CoV-2, terapia adjuvantă cu oxigen-ozon nu a evidențiat efecte asupra mortalității sau intubării mecanice, dar prezintă o îmbunătățire clinică în ziua 7 de tratament [15]. O revizuire sistematică a literaturii și meta-analiză a constatat că, deși în majoritatea cazurilor (ameliorarea variabilelor clinice și a unor biomarkeri de laborator) rezultatele ozonoterapiei adjuvante la pacienții cu COVID-19 au fost ne semnificative, valorile efectelor estimate au fost relevabile. În baza siguranței terapiei cu ozon, administrarea acestui tratament la pacienții cu COVID-19 poate avea rezultate pozitive [16].

Așadar, datele literaturii de specialitate și rezultatele studiului nostru susțin utilitatea clinică a ozonoterapiei în tratamentul pacienților cu COVID-19. Terapia cu ozon este un tratament promițător pentru pacienții infectat cu SARS-CoV-2. Mecanismele de acțiune a ozonoterapiei justifică integrarea acesteia ca terapie adjuvantă pentru pacienții cu COVID-19. În plus, mai multe studii clinice au raportat rezultate favorabile. Terapia cu ozon are avantajul îmbunătățirii rezultatelor atunci când este aplicată în stadiile timpurii ale bolii, precum și atunci când sunt aplicate la pacienții în stare critică [5, 16]. Posibil, lipsa diferențelor semnificative statistic a parametrilor din studiul nostru sunt datorate numărului mic de pacienți din loturile de studiu. Având în vedere dimensiunea mică a eșantionului și studiul unicentric, pentru a obține rezultate mai concludente sunt necesare studii controlate randomizate de amploare [13, 14].

CONCLUZII GENERALE

1. Deși, rata de deces a pacienților cu COVID-19, spitalizați în Unitatea de Terapie Intensivă și tratați cu ozon, era mai mică (24,0%), comparativ cu rata de deces a pacienților cu COVID-19, spitalizați în Unitatea de Terapie Intensivă și tratați convențional (34,0%), aceasta nu a atins certitudine statistică.
2. Valoarea medie a indicelui de oxigenare (PaO_2/FiO_2) a crescut semnificativ statistic la pacienții din lotul de bază (de la $246,86 \pm 30,3$ mm Hg în 1-a zi până la $296,75 \pm 105,1$ mm Hg în ziua a 7-a de tratament; $p < 0,01$) și nu s-a modificat la pacienții din lotul martor ($235,86 \pm 33,4$ mm Hg în 1-a zi până la $232,82 \pm 110,6$ mm Hg în ziua a 7-a de tratament; $p > 0,05$). În plus, la pacienții din lotul de bază a fost constatată o creștere semnificativ statistică a valorilor medii a $PaCO_2$ și SaO_2 și o reducere semnificativ statistică a lactatului.
3. Valoarea medie a fibrinogenului s-a redus veridic la pacienții tratați cu ozon și nu s-a modificat esențial în lotul martor, iar la a 7-a zi acest parametru era semnificativ statistic mai mic în lotul de bază. În ambele loturi de studiu s-a redus semnificativ statistic valoarea medie a proteinei C reactive și au crescut semnificativ statistic valorile medii a trombocitelor și D-dimerilor.
4. Frecvențele aplicării oxigenoterapiei (70,0% în lotul de bază și 78,0% în lotul martor, $p > 0,05$), ventilației non-invazive (70,0% în lotul de bază și 76,0% în lotul martor, $p > 0,05$) și ventilației mecanice invazive (22,0% în lotul de bază și 38,0% în lotul martor, $p > 0,05$) aveau o tendință de reducere la pacienții din lotul de bază, însă această diferență nu a atins certitudine statistică.
5. Valorile medii a duratei administrării oxigenoterapiei ($8,20 \pm 5,4$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $9,77 \pm 8,7$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$), a duratei ventilației non-invazive ($6,06 \pm 3,9$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $6,29 \pm 6,8$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) și a duratei

ventilației mecanice invazive ($6,82 \pm 5,5$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $7,47 \pm 6,8$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) aveau o tendință nesemnificativă de reducere la pacienții din lotul de bază.

6. Valoarea medie a duratei totale de spitalizare ($17,80 \pm 8,9$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $17,06 \pm 10,6$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) și valoarea medie a duratei de internare în Unitatea de Terapie Intensivă ($8,56 \pm 5,3$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați cu ozon și $10,22 \pm 9,0$ zile la pacienții cu COVID-19 tratați convențional, $p > 0,05$) erau similare în ambele loturi de studiu, deci ozonoterapia nu a influențat acest parametru.

RECOMANDĂRI PRACTICE

1. Ozonul are proprietăți biologice (antioxidant, antihipoxic, antiinflamator, imunomodulator etc.) care sugerează rolul său pozitiv în tratamentul pacienților cu COVID-19.
2. Autohemoterapia ozonată majoră – perfuzia intravenoasă a unui volum de 80-120 ml de sânge venos, îmbogățit cu amestec gazos oxigen-ozon în raport de 1:1 cu o concentrație de ozon de $40 \mu\text{gN/mL}$, poate fi aplicată pacienților cu COVID-19 ca adjuvant la regimurile de tratament standard.
3. Pentru a ghida următorii pași în aplicarea clinică a ozonoterapiei și examinarea impactului acesteia asupra evoluției infecției cu SARS-CoV-2 sunt necesare studii clinice, prospective, randomizate și controlate pe eșantioane mari de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Barbosa R, Santo R, Navegante Z, Santos S, Rivera J, Gomes A. Ozone therapy as a treatment option against COVID-19: a literature review. *Res Soc Devel*. 2021; 10(13): e469101321228.
2. Cattell F, Giordano S, Bertiond C, Lupia T, Corcione S, Scaldaferrì M et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res*. 2021; 291: 198207.
3. *Revisión WFOT sobre Ozonoterapia Basada en Evidencias*. Comité Científico Asesor de la WFOT – 2015. World Federation of Ozone Therapy - WFOT, 2015. 117 p.
4. Zheng Z, Dong M, Hu K. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92(11): 2348-2350.
5. Harapan B, Harapan T. The role of ozone therapy in severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection and coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *Med Gas Res*. 2023; 13(4): 165-171.
6. Ogut E, Armagan K. *Evaluation of the Potential Impact of Medical Ozone Therapy on Covid-19: A Review Study*. Ozone: Science Engineering. 2022; 1-19.
7. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, Chirumbolo S, Depfenhart M, Bertossi D et al. Oxygen-ozone (O₂-O₃) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106879.
8. *Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*. Protocol clinic național provizoriu (ediția III). PCN-371. Chișinău, 2020. 65 p.

9. *Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*. Protocol clinic național provizoriu (ediția IV). PCN-371. Chișinău, 2020. 78 p.
10. *Managementul complicațiilor severe cauzate de infecția provocată de coronavirus (COVID-19)*. Ghid practic. Chișinău, 2020. 67 p.
11. Serra M, Baeza-Noci J, Abdala C, Luvisotto M, Bertol C, Anzolin A. Clinical effectiveness of medical ozone therapy in COVID-19: the evidence and gaps map. *Med Gas Res*. 2023; 13(4): 172-180.
12. Hoang-Thi TN, Tran DT, Tran HD, Tran MC, Ton-Nu TM, Trinh-Le HM et al. Usefulness of Hospital Admission Chest X-ray Score for Predicting Mortality and ICU Admission in COVID-19 Patients. *J Clin Med*. 2022; 11(12): 3548.
13. Araimo F, Imperiale C, Tordiglione P, Ceccarelli G, Borrazzo C, Alessandri F et al. Ozone as adjuvant support in the treatment of COVID-19: A preliminary report of probiozovid trial. *J Med Virol*. 2021; 93(4): 2210-2220.
14. Colak Ş, Genç Yavuz B, Yavuz M, Özçelik B, Öner M, Özgültekin A et al. Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2021; 75(8): e14321.
15. Sozio E, De Monte A, Sermann G, Bassi F, Sacchet D, Sbrana F et al. CORonavirus-19 mild to moderate pneumonia Management with blood Ozonization in patients with Respiratory failure (CORMOR) multicentric prospective randomized clinical trial. *Int Immunopharmacol*. 2021; 98: 107874.
16. Jafari-Oori M, Vahedian-Azimi A, Ghorbanzadeh K, Sepahvand E, Dehi M, Ebadi A et al. Efficacy of ozone adjuvant therapy in COVID-19 patients: A meta-analysis study. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 1037749.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE

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

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

• Articole în reviste științifice internaționale:

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

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

✓ articole în reviste din străinătate recenzate

2. Cernei N., Baltaga R., Civirjic I., Arnaut O., Moghildea V., Sandru S. Ozone therapy use as a complementary support in treatment of ICU COVID-19 patients. *Клінічна анестезіологія*,

інтенсивна терапія та медицина невідкладних станів. 2023; 19(1): 86-95. ISSN 2411-9164. <https://doi.org/10.32782/2411-9164.19.1>.

3. **Cernei Natalia**. Valoarea diagnostică și prognostică a markerilor de hemocitometrie la pacienții cu Covid-19. In: *Jurnalul de Chirurgie*. 2023; 19(1): 6-19. ISSN: 1584-9341. [doi: 10.7438/JSURG.2023.01.02](https://doi.org/10.7438/JSURG.2023.01.02).

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ **articole în reviste de categoria B**

4. Cîrjic Ivan, Sandru Serghei, Arnaut Oleg, **Cernei Natalia**, Moghildea Victoria. Factors to consider when assessing the severity of COVID-19. In: *Moldovan Medical Journal*. 2022; 65(2): 51-58. ISSN 2537-6381. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.65-2.22.08>.
5. **Cernei Natalia**, Grabovschi Ion, Baltaga Ruslan. C-reactive protein – a biomarker predicting the unfavorable prognosis of the Covid-19 infection. In: *Arta medica*. 2023; 87(2): 42-48. ISSN 1810-1852. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8212962>.
6. **Cernei Natalia**, Baltaga Ruslan, Șandru Serghei, Arnaut Oleg, Cîrjic Ivan, Moghildea Victoria et al. Predictable severity biomarkers in Covid-19. In: *Moldovan Medical Journal*. 2023; 66(1): 66-76. ISSN 2537-6373. <https://doi.org/10.52418/moldovan-med-j.66-1.23.11>.
7. **Cernei N**, Șandru S, Cobîlățchi S, Grabovschi I, Cîrjic I, Baltaga R. Current affairs in the use of medical ozone. Biological effects. Mechanisms of action. In: *Mold J Health Sci*. 2023; 10(3): 65-72. ISSN: 2345-1447. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.3.00>.
8. **CERNEI Natalia**. Scorul BRIXIA – predictor de afectare pulmonară la pacienții cu infecția SARSCoV- 2.. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024, nr. 3(80), pp. 155-159. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.3-80.28>.
9. **Natalia Cernei**, Serghei Șandru, Serghei Cobîlățchi, Ivan Cîrjic, Ion Chesov, Ruslan Baltaga. The impact of ozone therapy on the progression of COVID-19 patients. *Mold J Health Sci*. 2024;3(11):34-41. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.3.05>.
10. **CERNEI, Natalia**. Aspecte clinico- evolutive și de tratament a pacienților cu COVID-19 internați în unitatea de terapie intensivă. In: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2024, nr. 2(79), pp. 77-81. ISSN 1857-0011. DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.2-79.13>.
11. Ivan Cîrjic, Alina Nerpîi, Natalia Stefanov, Ina Voleac, **Natalia Cernei**, Olga Gherasim, Serghei Șandru . Parameters predicting non-invasive ventilation failure in COVID-19 patients. *Mold J Health Sci*. 2024; 1(11): 3-10. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.1.01>.
12. Olga Gherasim, Dumitru Casian, Ivan Cîrjic, **Natalia Cernei**, Serghei Șandru. Hypotension in spinal anesthesia: predictive factors, prevention and volemia's non-invasive estimation methods. *Mold J Health Sci*. 2023; 4(10): 68-75. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2023.4.09>.

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

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

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

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

14. **Cernei Natalia**, Grabovschi Ion, Arnaut Oleg, Șandru Serghei, Chesov Ion, Mogildea Victoria et al. Ozone Therapy Efficiency as Complementary Treatment for COVID-19 Intensive Care Unit Patients. Controlled Unicentric Clinical Study. In: *Nanotechnologies and Biomedical Engineering*, Ediția 5, 3-5 noiembrie 2021, Chișinău. Chișinău: Pontos, 2021, p. 127. ISBN 978-9975-72-592-7.
15. **Cernei Natalia**, Baltaga Ruslan, Șandru Serghei, Chesov Ion, Arnaut Oleg, Cobîlețchi Serghei. Metoda de perfecționare a terapiei combinate de tratament a pacienților cu covid-19 în departamentul Reanimare și terapie intensivă a IMU. În: Catalogue of Proceedings of The 16-th Edition of the EUROINVENT – European Exhibition of Creativity and Innovation, Iași, România., Ed.: A.V. Sandu, 06-08 iunie 2024, Iași, România // Iași, ed. Ministerul Cercetării, Inovării și Digitalizării, ISSN Print: 2601-4564; Online: 2601-4572: 152.

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

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

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

✓ **internaționale desfășurate peste hotare**

1. **CERNEI N.** Grabovschi I., Arnaut O., Sandru S., Chesov I., Mogildea V., Baltaga R. „Is Ozonotherapy an efficient complementary treatment for COVID-19 intensive care unit patients?” Al 48-lea Congres al Societății Române de Anestezie și Terapie Intensivă (**SRATI**), 11-15 mai 2022, cu comunicarea orală, secțiunea medici, în calitate de autor.
2. **CERNEI N.** Grabovschi I., Arnaut O., Sandru S., Chesov I., Rusu V., Baltaga R. „Controlled unicenter clinical study of ozonotherapy efficiency as complementary therapy for COVID-19 patients”. A VII-a Conferință Internațională dedicată studiilor Covid-19, 5-6 septembrie, Ankara Turcia (VIIth International conference on COVID-19 studies), cu comunicare orală, ca și autor.

✓ **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

3. **CERNEI N.**, Grabovschi I., Arnaut O., Sandru S., Chesov I., Mogildea V., Baltaga R. Ozone Therapy efficiency as complementary treatment for COVID-19 Intensive Care Unit Patients. Controlled Unicenter Clinical Study. The 5th International Conference on Nanotechnologies and Biomedical Engineering, ICNBME-2021, comunicare orală în calitate de autor.

LISTA ABREVIERILOR

ALAT	-	alaninaminotransferaza
ASAT	-	aspartataminotransferaza
BE	-	exces de baze
COVID-19	-	boala cu coronavirus de tip nou 2019
FiO₂	-	fracțiunea de oxigen inspirat
HCO₃⁻	-	bicarbonat
IMU	-	Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul de Medicină Urgentă
IP USMF	-	Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
PaO₂	-	presiunea parțială a oxigenului
PaCO₂	-	presiunea parțială a dioxidului de carbon
PCR	-	proteina C reactivă
PCT	-	procalcitonina
pH	-	puterea de hidrogen
RNL	-	raport neutrofile-limfocite
SaO₂	-	saturația arterială a oxigenului
SARS-CoV-2	-	coronavirusul sindromului respirator acut sever 2
UTI	-	unitatea de terapie intensivă

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

321.19 – Anesteziologie și Terapie Intensivă

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar:

Hârtie offset. Tipar offset.

Coli de tipar:

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Tiraj ex.

Comanda nr.
