

Ossigeno-Ozono terapia nella Malattia da Virus SARS-CoV2 e nel post COVID

S. R. David

Epidemiologia

I dati disponibili ad oggi della diffusione della Infezione da SARS-Cov2 dimostrano che la Pandemia ha praticamente varcato tutte le soglie di tutti i Continenti come dimostrano i dati ufficiali trasmessi dall'OMS¹ (Fig.1).



Fig.1. Diffusione del Sars-CoV2 al 01/01/2021.

Eziologia

L'agente eziologico è il Virus SARS-Cov2, appartenente alla Famiglia dei Coronavirus, Virus ad RNA a singolo filamento ed appartenenti alla stessa famiglia dei Virus del raffreddore comune e dei Virus Sars1 e Mers (Fig. 2 e 3).



Fig. 2. Caratteri del SARS-Cov2.

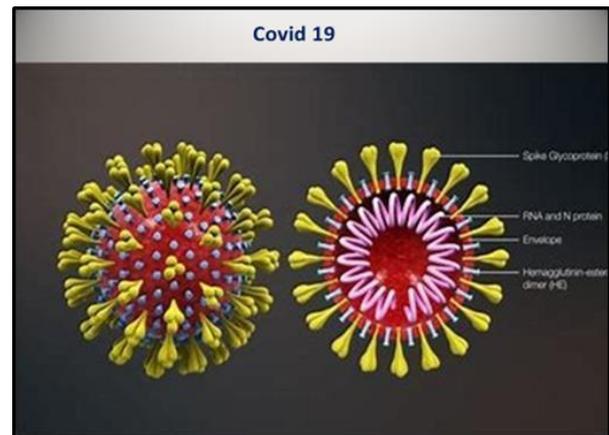


Fig. 3. Struttura del SARS-Cov2.

Patogenesi

Il Virus, penetrato nell'organismo per via aerogena (ma non si escludono altre vie, diretta, mediata da fomites) si moltiplica nel rinofaringe e, dopo un periodo variabile da 5-7 gg.²⁻⁵ per la variante Omicron invade moltiplicandosi, si lega con le proprie protuberanze superficiali ai recettori ACE, che sono rappresentati in tutti i vasi e tessuti, danneggiando le cellule con danno diretto, danno vasomediato, e tempesta citochinica.

Quindi:

- iperattivazione macrofagica ubiquitaria ed attivazione della tempesta citochinica con Ipercitochinemia, Iperattivazione ubiquitaria di Macrofagi e Linfociti T, Leucopenia con neutrofilia e Linfomonocitosi assoluta, Piastrinopenia, deficit di Hb, elevati valori di IL6, Ferritinemia, AST, ALT, PCR, D-Dimero³;
- Sindrome antifosfolipidi-Like³;
- ubiquitaria trombosi venosa e arteriosa con aumento del D-Dimero, danno

vascolare a carico di tutti gli organi e tessuti, colpiti da un duplice danno: vasculite sistemica, effetto citopatico virale.

- ipossia poliorgano stante la presenza di recettori ACE2 oltre che a livello polmonare anche a livello di miocardio, reni, fegato, encefalo, intestino, SNC.

In particolare a livello del parenchima polmonare (Fig. 4 e 5) si sviluppano danni spesso irreversibili anche se, come già accennato, praticamente nessun organo viene risparmiato, presentandosi quindi, la malattia, con molteplici e diverse patomorfosi⁴⁻⁸.

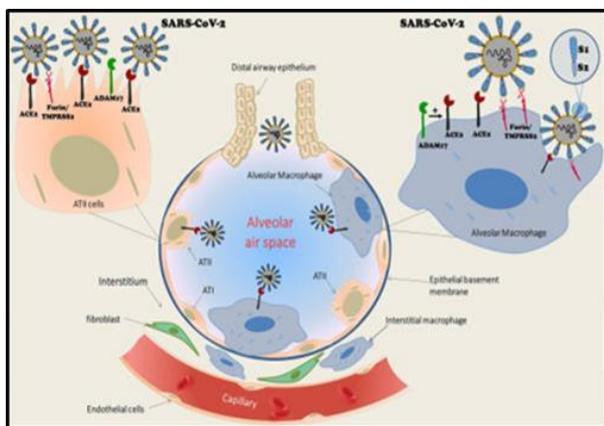


Fig. 4. Patogenesi del danno polmonare da Covid-19.

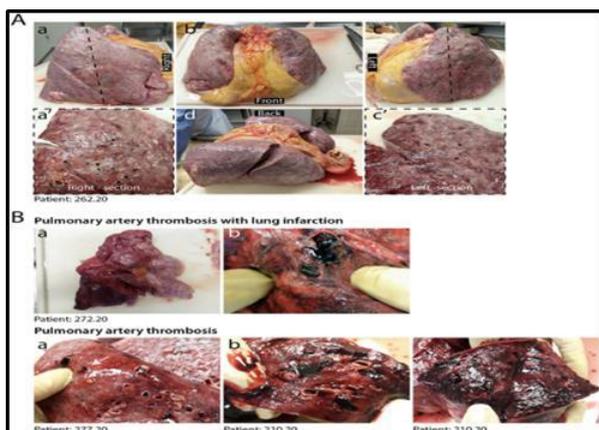


Fig. 5. Reperti autoptici: danni polmonari.

Clinica

Come esposto, (Fig. 6) i sintomi e segni relativi alla variante Delta sono ubiquitari e, soli e/o associati, possono dare luogo a quadri sindromici talvolta di difficile interpretazione diagnostica. È necessario,

tuttavia, alla luce della rapidissima diffusione della variante Omicron, dare conto di alcune sostanziali differenze (Fig. 7).

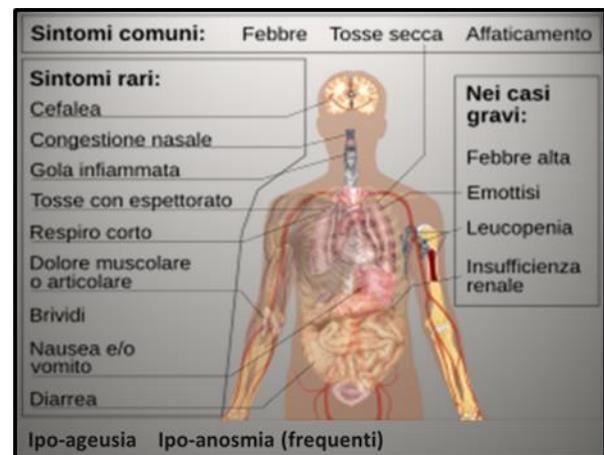


Fig. 6. Sintomi e segni (Var. Delta).

Variante omicron : Epidemiologia e Patomorfosi

Diffusione molto piu' rapida della variante ■ (raddoppio dei casi in meno 7 /10 gg);

Attack rate (tasso di attacco) superiore al 80-90% (il primo isolamento ad Oslo ha dimostrato che il paziente omicron + in arrivo dal Sudafrica nel Mese di novembre 2021 abbia infettato in un locale, durante la cena 95 su 110 persone indipendentemente dal loro stato immunitario Attack rate 86,3).

Sintomi e segni caratterizzati da:

- Febbre, anche elevata,
- Rinite secretiva,
- Faringite eritematosa e faringodinia,
- Tosse secca,
- Mioartralgie intense e migranti,
- Decorso breve 3-5 gg e benigno nei soggetti vaccinati e normoimmuno-compententi nel breve periodo.

Fig. 7. Sintomi e segni (Var. Omicron).

Diagnosi Virologica

La diagnosi Virologica si basa essenzialmente sul tampone molecolare: real-time Rt-Pcr (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction); svela tratti del genoma virale (non solo S, ma anche N ed E) ha una sensibilità di circa il 98% ed una specificità di circa il 97%. Ha un tempo di esecuzione di 2-6 h, risulta inoltre affidabile anche sulla variante Omicron.

Il tampone Antigenico, che ricerca le Proteine di Superficie del Virus, di I, II e III generazione COI. ha una sensibilita (50%). Rd una altrettanto bassa Sensibilita (<50%). Sulla variante Omicron dimostrano una Specificità e Sensibilità inferiori al 30/40%.

Una citazione a parte meritano i tests Sierologici che scomparendo rapidamente, indicano, allo stato dell'Arte, solamente infezione pregressa; purtroppo nulla ci dicono sulla durata effettiva della immunità nel tempo, né sulla efficacia protettiva rispetto alla infezione^{9, 10}.

Diagnostica per Immagini

La diagnosi di interessamento polmonare mediante diagnostica per immagini vede un utile impiego della semplice Ecografia, seguita da TAC, piuttosto che non la classica Radiografia del Torace Standard.

In moltissimi casi, infatti un quadro Radiologico Standard, può non mostrare altro che un rinforzo della trama interstiziale, pur in presenza di un quadro clinico di severa insufficienza respiratoria, che trova poi immediato riscontro nei reperti TAC ed Ecografico (Fig. 8 e 9).



Fig. 8. Quadro Rx versus Tac.



Fig. 9. Quadro Rx versus Tac.

Invece i risultati dell'ecografia polmonare nel COVID-19 sembrano correlarsi molto bene con i risultati della TC del torace. Con l'aumentare infatti della gravità della malattia, è stata osservata la seguente evoluzione:

- a. fase pre-sintomatica: poche aree di iperdensità a vetro smerigliato alla TC, prevalentemente nei campi inferiori e posteriori, correlata alle linee B dell'eco alternate ad aree con normali linee A ("patchy"). Diaframmi ipomobili già dai primi giorni;
- b. prima settimana dai sintomi: opacità a vetro smerigliato bilaterali più confluenti sulla TC, correlate alle linee B coalescenti che formano "chiazze di bianco" ("segno a cascata"), e linea pleurica rugosa;
- c. seconda settimana: piccoli consolidamenti periferici subpleurici bilaterali alla TC e agli ultrasuoni, con evoluzione in "dry lung" e linee B dense e fisse rispetto allo sliding pleurico;
- d. nella forma più severa aumenta progressivamente il volume del polmone consolidato, con assenza di colore al color-Doppler dei consolidamenti, e possibile evoluzione verso ARDS (Fig. 10).

Malattia da Covid Sars 2 19 e Razionale dell'Uso della Terapia con Ossigeno-Ozono

I meccanismi Fisiopatologici della malattia sono principalmente:

- **Ipossipemia diffusa:** l'ozono migliora il metabolismo dell'ossigeno aumentando l'ossigenazione cellulare, con attivazione del 2,3-DPG che, legandosi alla catena β dell'emoglobina (Hb), provoca uno spostamento a destra della curva di dissociazione dell'Hb.
- **Circolazione macro e micro:** Vi è un significativo miglioramento del flusso sanguigno e dell'ossigenazione dei tessuti ischemici grazie al trattamento con ozono. Ciò è anche dovuto all'ossido nitrico (NO), agli S-nitrosotoli che cooperano con il monossido di carbonio (CO) e alla prostaciclina rilasciata, alla

aumentata deformabilità dei globuli rossi con miglioramento della ischemia-ipossia e protezione degli endoteli.

Il COVID-19 induce la formazione di microtrombi a causa dell'aumentata viscosità e dell'aggregazione eritrocitaria, tra gli altri fattori. L'ozono ha un effetto antiplastrinico, aumenta alcune prostaciline (come la PGI2) portando alla vasodilatazione, oltre a modulare l'antitrombina III.

Immunostimolazione-modulazione

L'ozono è in grado di indurre il rilascio e la modulazione di interferoni e relative citochine. Inoltre, stimola i sistemi di difesa antiossidante, contrastando lo stato di iperinflamazione, tempesta di citochine e stress ossidativo, subito dai pazienti con COVID-19^{11, 12}.

Lo studio SIOOT per il trattamento della SARS-Cov2

Si è studiato l'effetto terapeutico di 4 cicli di ossigeno-ozono terapia per via sistemica (GAE) in 100 soggetti COVID-19 ricoverati in

Terapia Intensiva affetti da sindrome da insufficienza respiratoria acuta (ARDS), di età superiore a 60 anni, tutti di sesso maschile e sottoposti a ventilazione meccanica non invasiva in terapia intensiva nel periodo dal 1 Marzo al 15 Aprile 2020.

- Pazienti (tutti over 60) N. 100 (con trattamento tradizionale in corso secondo le Strutture di cura);
- Inizio dal I al VI giorno di ricovero;
- GAE con 200 cc di Ozono alla concentrazione di 50microgrammi/ml, in 200 cc di sangue, per totali 4 - 6 GAE da eseguirsi a giorni alterni;
- Misurazione all'inizio del trattamento e dopo 4-6 trattamenti dei valori medi dei parametri ematochimici e clinici:

Temperatura corporea	
F.C.	Glicemia
AST, ALT	PRC
Creatininemia	LDH
Na, K, Ca	D-DIMERO
Linfociti	SAT O2

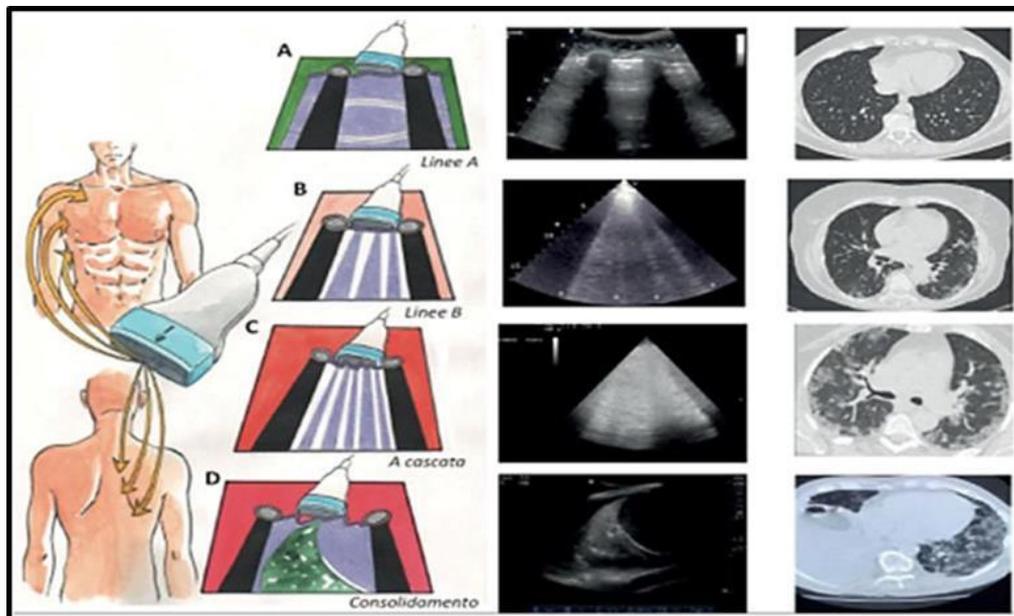


Fig. 10. a. Normale quadro con fisiologiche linee A (orizzontali) e quadro Tac coerente e fisiologico. **b.** Scarse aree di iperdensità subpleuriche a “vetro smerigliato” nella Tac, maggiormente nei campi postero-inferiori correlate alle linee B (verticali) iniziali e alternate a normali linee A. **c.** Opacità bilaterali maggiormente confluenti, bilaterali nel quadro Tac, correlate a linee B a chiazze a “cascata” e linea pleurica rugosa nella Eco. **d.** Diffusi consolidamenti periferici subpleurici bilaterali nella Tac e nella Eco con evoluzione consolidativa dei polmoni con broncogramma aereo, e probabile evoluzione verso la Sindrome da Distress Respiratorio Acuto (ARDS).

I pazienti sono stati trattati nelle seguenti Strutture:

- 1) Clinica San Carlo Paderno, Dugnano MI
- 2) Ospedale Augusto Murri, Fermo AN
- 3) Ospedale Civile SS Annunziata, SS
- 4) Ospedale Sacco, MI
- 5) Presidio Ospedaliero San Leopoldo Mandic, Merate LC
- 6) Ospedale C e G "Mazzoni", AP
- 7) Ospedale San Francesco, NU
- 8) Casa di Cura e Poliambulatorio Villa Pianezza, TO
- 9) Azienda Ospedaliera di Lecco, LC
- 10) Azienda Ospedaliera di Foggia, FG
- 11) Ospedale di Vaio Fidenza, PR
- 12) Ospedale Madonna del Soccorso, AP
- 13) Ospedale Nostra Signora di Bonaria, S. Gavino Monreale SU
- 14) Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Paolo Giaccone, PA
- 15) Ospedale Maurizio Umberto I, TO
- 16) CDC Citta' di Roma RM

I risultati dello Studio sono riportati in Fig. 11¹³.

La Sindrome Post-COVID (PACS)

I fattori etiopatogenetici coinvolti nella Sindrome Post-COVID sono rappresentati da:

- Ipossia sistemica protratta di organi e parenchimi secondaria al danno polmonare;
- Tromboembolie sistemiche con quadro micro e macrotrombotico diffuso innescato dal Virus;
- Sindrome da Attivazione Mastocitica;
- Tempesta Citochinica.

Si assiste ad un danno d'organo, ipossico e vasomediato, endotelite, effetto diretto citopatico del Virus su organi ed apparati a carico di polmone, rene, cuore, fegato, pancreas, encefalo e SNC e periferico, apparato digerente e vie biliari, muscolatura liscia e striata.



Fig. 11. Risultati del trattamento di 100 Pazienti con O2-O3 Terapia (Protocollo SIOOT).

Quadro Clinico della PACS

Un recente Studio pubblicato dalla International Evidence on Long COVID¹⁴ condotto su 110 pazienti, già ospedalizzati per COVID-19, ha dimostrato che il 74% di essi, dopo 3 mesi dalla dimissione, presentava almeno uno dei seguenti sintomi e/o segni:

- Stanchezza cronica 39%
- Difficoltà respiratorie 39%
- Insonnia 24 %
- Mialgie 23%
- Dolore Toracico13%
- Tosse: 12 %
- Anosmia 12%
- Cefalea, febbre, artralgie, diarrea: <10% per ciascuno.

Protocollo SIOOT per il trattamento della PACS

- 1) Identificazione dei casi da arruolare alla terapia (assenza di c.i.);
- 2) Gae 2 volte /settimana (200 cc o2-o3 30 gamma/ml + 200 cc sangue) per almeno 1 mese.

I risultati sono riassunti nella Fig. 12¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. Who dati Covid al 01/01/2022. <https://covid19.who.int/>.
2. Bracaglia C, Prencipe G, De Benedetti F. Macrophage Activation Syndrome: different mechanisms leading to a one clinical, syndrome. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 5. doi: 10.1186/s12969-016-0130-4.
3. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Syndrome antifosfolipidi-Like. *Lancet* 2010; 376: 1498-509.
4. Abassi Z, Knaney Y, Karram T, Heyman SN. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? *Front Immunol* 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01312>.
5. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *J Mol Histol* 2020; 51: 613-28.
6. Carnevale S, Beretta P, Morbini P. Direct endothelial damage and vasculitis due to SARS-CoV-2 in small bowel submucosa of COVID-19 patient with diarrhea. *J Med Virol* 2021; 93: 61-3.



Fig. 12. Risultati preliminari su 100 Pazienti con PASC trattati con O2-O3 terapia Prot. SIOOT.

7. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* 2020; 41: 2657-69.
8. Tajbakhsh A, Gheibi Hayat SM, Taghizadeh H, et al. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19: 345-57.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of Testing for SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19. <http://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/testing-overview.html>.
10. Gavazza A, Marchegiani A, Rossi G, et al. Ozone Therapy as a Possible Option in COVID-19 Management. *Front Public Health* 2020; 8: 417.
11. Valdenassi L, Franzini M, Ricevuti G, Rinaldi L, Galoforo AC, Tirelli U. Potential mechanisms by which the oxygen-ozone (O2-O3) therapy could contribute to the treatment against the coronavirus COVID-19. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24: 4059-61.
12. Franzini M, Valdenassi L, Ricevuti G, et al. Oxygen-ozone (O2-O3) immunocutaneous therapy for patients with COVID-19. Preliminary evidence reported. *Int Immunopharmacol*. 2020; 88: 106879.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Assessing Risk Factors for Severe COVID-19 Illness. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/covid-data/investigations-discovery/assessing-risk-factors.html>.
14. <https://institute.global/policy/long-covid-reviewingscience-and-assessing-risk> on October 5 2020. International Evidence on Long Covid
15. Tirelli U, Franzini M, Valdenassi L, et al. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy - preliminary results on 100 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; 25: 5871-5.

Prof. S. Roberto David, Specialista in Malattie Infettive e Parassitarie e Pediatria, Docente a Contratto Università Unicamillus, Master di II Livello in Ossigeno-Ozonoterapia. Ozono Clinic Roma. Membro Consiglio Direttivo Società Italiana Ossigeno-Ozonoterapia Internazionale (SIOOT).

Per la corrispondenza:
robertodavid@libero.it