РУПТУРИРАЛИ И УЛЦЕРИРАНИ ПОДАГРОЗНИ ТОФИ С ДЪЛБОКА ИНФЕКЦИЯ НА МЕКИТЕ ТЪКАНИ НА ЛЯВО ХОДИЛО – СРЕЩА НА РЕВМАТОЛОГИЯТА С ХИРУРГИЯТА. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ, ЛЕКУВАН С ЛОКАЛНА ОЗОНОТЕРАПИЯ

П. Г. Маринова

Катедра „Хирургични болести“, Факултет по медицина, Медицински университет – Плевен, България

Резюме. *Тофусната подагра е рядко срещано състояние и хронично усложнение на подаграта в резултат на отлагането на пикочна киселина – кристали от мононатриев урат в съчетание с липиди, мукополизахаридна матрица и протеини. Ревматологията среща хирургията в случаи на руптура, улцерация и възпаление на тофите с усложнения като тежка инфекция на меките тъкани, сепсис, обширно подуване, деструкция на засегнатите стави и хронична периферна невропатична болка. Спонтанната или травматичната перфорация и улцерацията на тофи са редки усложнения, поради което липсват ревматологични или хирургични насоки за мениджмънта на състоянието. Представяме клиничния случай на пациент с посттравматична перфорирана подагрозна тофа и вторична инфекция на меката тъкан на лявото стъпало. Пациентът е лекуван със стандартен хирургичен дебридман и локална озонотерапия със стабилизирани озониди на раневата повърхност. В статията се представя пионерският опит в лечението на усложнена тофусна подагра с топикално прилагане на озонирано маслиново масло с витамин Е и се описва динамиката на ефекта от лечението.*

Ключови думи: *тофа, подагра, локална озонотерапия, инфекция на мека тъкан*

Въведение

Подагрозните тофи са рядко клинично състояние и хронично усложнение на подаграта. Дължат се на натрупване в ставите и меките тъкани на метаболити на пикочната киселина – кристали на мононатриев урат в комбинация с мукополизахариден матрикс и протеини. Възпалителната реакция към тези депозити в меките тъкани е по типа на грануломатозното възпаление, с инфилтрация от мононуклеарни клетки, заобикалящи натрупаните кристали [1]. Тофите се наблюдават при пациенти с дългогодишна анамнеза за подагра или при такива с лош метаболитен контрол на плазмената концентрация на пикочната киселина. Често място за поява на подагрозните тофи са ушните миди, ставите и меките тъкани на горните и долните крайници. Рядко хирургично усложнение на тофите са тяхното разязвяване, руптуриране и вторично инфектиране, обхващане на ставните връзки или дълбоките меки тъкани на крайниците. Консервативното лечение се осъществява чрез медикаменти, инхибиращи ензима ксантин оксидаза, отговорен за образуването на пикочна киселина, с цел контрол върху плазмените ѝ нива, които не бива да надвишават 6 mg/dl. Към това терапевтично повлияване в профилактиката на усложненията се добавят диетичен режим и промяна към по-здравословен – подбор на храни с ниско съдържание на пурини, спиране на алкохолната консумация, оптимизиран двигателен режим [2]. Продължителният контрол на плазмената концентрация на пикочната киселина води до намаляване на атаките на подагрозните пристъпи, както и на образуването на тофи в меките тъкани. Честотата на формиране на тофи при пациенти с подагра варира по литературни данни от 10 до 35% [3, 4]. Срещата на двете дисциплини – ревматология и хирургия, е при всички случаи на усложнени подагрозни тофи – при тяхната руптура, разязвяване, възпаление с изява на сериозни мекотъканни инфекции, прогресиращи до сепсис. Други възможни комликации засягат костно-ставния апарат с деформация или деструкция на ставните повърхности, изразен локален оток и силно изявен болков синдром поради периферната невропатия. Перфорацията на подгрозните тофи може да е спонтанна или след травматичен момент и сравнително рядко срещащо се усложнение. Поради тази причина не са известни в ревматологията или хирургията консенсуси, които да регламентират какво да бъде поведението при такива случаи [1, 5]. Хирургичното лечение може да се състои в раневи дебридман и евакуация на де-

тритното съдържание на тофите с последващо аплициране върху раневата повърхност на мупироцин, гъби, импрегнирани с колоидно сребро и колагенова основа. Показанията за хирургично лечение при пациенти с подагра са инфектирани тофи, блокаж на движенията в ставите, тежка деформация на ставите и тежък болков синдром, водещи до инвалидизация на пациента [6]. При по-тежките случаи с мекотъканна инфекция се налагат ексцизионно почистване на раната, кюретаж и локална некректомия с риск процедурата да завърши с ампутация на пръст или част от крайника при остеомиелит на костта. Някои хирурзи прилагат техники на раневи лаваж с физиологичен разтвор и хидродебридман на тофите [7]. Крайният резултат от хирургичното лечение на тази ревматичната патология може да доведе до инвалидизация на пациента поради ампутация на крайник или на част от него. Това се налага в случаите, когато липсва ефект от хирургичната грижа за раната и на фона на системна антибиотична терапия инфекцията прогресира. До този момент в достъпната литература не намерихме публикации за прилагане на локална озонотерапия при усложнени тофи – при тяхната руптура, улцераци, възпаление, нито за резултат от приложено подобно лечение при пациенти с подагра. Нашето проследяване на клиничния случай е първото описание на методиката при дадената патология.

Описание на клиничния случай

Представяме пациент от мъжки пол, 76-годишен, от кавказка раса, с дългогодишна анамнеза за подагра – над 30-годишна давност. Пациентът не е спазвал препоръките на наблюдаващия го ревматолог по отношение корекция на стила и начина на живот и спазване на съответната диета. През този период пациентът е имал незадоволителен метаболитен контрол на нивата на пикочната киселина. Пушач е, с дългогодишна анамнеза за това – всеки ден употребява по един пакет цигари. Ежедневно приема твърд алкохол – концентрат в обем 100-150 ml. Не съобщава за фамилна обремененост по отношение на подаграта. Този терен определихме като рисков профил за изява на тофи по дланите, китките, колената и ходилата. Последната подагрозна криза е била две седмици преди настоящата хоспитализация в Катедра „Хирургични болести“ на Медицински университет – Плевен. По време на подагрозна криза пациентът е приемал нестероидни противовъзпалителни средства – 75 mg Диклофенак, 500 mcg Колхицин и Милурит (алопуринол) 100 mg дневно. Съобщава за битов инцидент с падане в банята, в резултат на което удря лявото си ходило и причинява руптура на подагрозна тофа, намираща се по медиалната повърхност на петата. От тофата се отделя гнойно-желеобразна субстанция, като в следващите дни ложето ѝ се възпалява. Пациентът веднага след инцидента не е пожелал да посети личния си лекар и не е правил стерилни превръзки в амбулаторни условия. Четири дни след инцидента той посещава спешно отделение поради развилата се тежка мекотъканна инфекция от оформения обширен раневи дефект по медиалната повърхност на ляво ходило. Физикалният преглед обективно документира, че пациентът е в увредено общо състояние. Глазгоу кома скала 14 точки, температура 36,7ºC, артериално налягане 125/80 mm Hg, пулс 86 удара/минута. Пациентът беше с нормостеничен хабитус, тегло 83 kg, височина 185 cm и Body mass index 24,3 kg/m^2. Нормофреквентна дихателна дейност. Корем – мек, неболезнен с физиологична перисталтика. Крайници – наличие на множество подагрозни тофи по дорзалната повърхност на дланите и китките на двете ръце, по повърхността на двете колена и ходилата с размер, вариращ от 1 cm до 5 cm в диаметър (фиг. 1 a, b, c, d).

Локалният статус върху руптурираната подагрозна тофа беше представен от изразен еритем, оток, който пропагираше към гърба на лявото ходило и подбедрицата. Поради локалния оток и изразената болезненост движенията в лявата глезенна става бяха ограничени и пациентът не можеше да стъпва върху ходилото си. Оформеният раневи дефект беше с размери 5/8 cm, с липсваща епидермална покривка, с мръсно дъно и ливидни ръбове. Лабораторните резултати не кореспондираха с тежестта на локалното възпаление – левкоцити 6,3.109 клетки, неутрофили – 75,4%, докато сигнификантно C-reactive protein (CRP) беше завишен над 8 пъти – 44 ng/l, пикочна киселина – 468 mmol/l, нормални нива на кръвната захар. От раневия секрет се изолира *Staphylococcus aureus*, чувствителен към антибиотици от цефалоспоринивата група и лонкозамиди. Рентгенографията на дланите и ходилата – фас и профил, не доказва остеолитични лезии, само дегенеративно-дистрофични промени на база на подагрозния процес (фиг. 2 и 3).



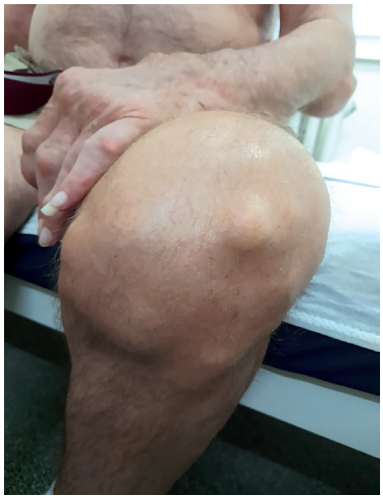
Фиг. 1 a. Лява ръка с тофи



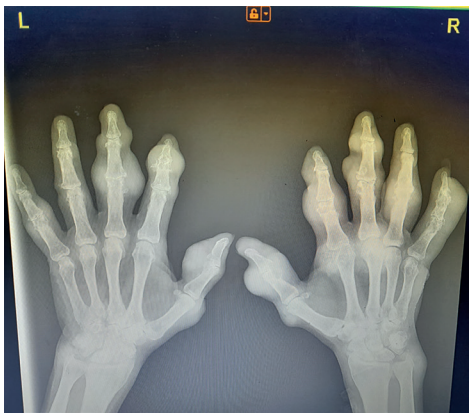
Фиг. 1 b. Дясна ръка с тофи



Фиг. 1 c. Ляво коляно с тофи



Фиг. 1 d. Дясно коляно с тофи



Фиг. 2 a. Рентгенография на лява длан X



Фиг. 2 b. Рентгенография на дясна длан



Фиг. 3. Рентгенография на ляво ходило

Започнахме комплексно лечение на пациента, хирургично – последвано от терапевтичното поведение, включващо: прилагане на системен антибиотик срещу Грам+ причинител, Клиндамицин 3 х 600 mg в комбинация с Метронидазол 3 х 500 mg.

Материал и методи

След получаване на информирано съгласие и решение от пациента относно заболяването му и начина на лечение, беше извършена хирургична процедура с последваща локална озонотерапия. Клиничният случай и прилагането на иновативното лечение бяха със съгласие както на пациента, така и с одобрение на болничната етична комисия. Резултатите са оповестени при запазена конфиденциалност на пациента и с негово подписано съгласие. Локалното лечение се базира на използването на препарат, съдържащ в състава си озонирана олеинова киселина от зехтиново масло – стабилни озоноиди, в смес с витамин Е ацетат, познати у нас с уникалната патентована формула OzoilE®. Търговските имена на препарата са Idrozoil Erbagil® – миещ препарат с локален антисептичен и противовъзпалителен ефект, и Rigenoma spray® – под форма на спрей за прилагане на „шокова“ озонотерпия при силно контаминирани раневи повърхности. И двата продукта принадлежат към търговската марка Erbagyl®, чийто патент е италиански – продукт No 0000278374, одобрен за приложение от Италианското министерство на икономиката и Италианското бюро за патенти. В България оторизиран вносител на тези фармацевтични продукти е Салвис Фарма ООД. Ние следвахме алгоритъма, посочен от производителя, при локалното прилагане на озонотерапията; след щателна хирургична некректомия и раневи дебридман извършихме лаваж на раната с Idrozoil Erbagil®, чрез който се премахват контаминираните секрети от раневата повърхност. Богатият на стабилни озониди препарат въздейства върху микрофлората и я редуцира чрез отделяне на кислородни молекули и радикали. Използвахме го при първата обработка на раната неразреден, концентриран, като при последващите лаважни процедури го разтваряхме с физиологичен серум 0,9% в съотношение 1:1. Следващата стъпка е прилагане на „шокова“ озонова терапия чрез Rigenoma spray® и за финал – нанасяне на Rigenoma cream® по периферията на раневия дефект, за стимулиране на регенерацията. Останалата кожа от крайника е почиствана с йодоповидон, като сме предпазвали попадането му върху раната, където действат озонидите, поради потенциална опастност те да бъдат инактивирани от йодните молекули. Хирургичната обработка завършва с поставянето на стерилна марлена превръзка. Повтаряхме тези стъпки в ежедневни превръзки, като сме регистрирали раневите процеси в динамика (фиг. 4 a, b, c, d).



Фиг. 4 a. Ден 1 от лечението



Фиг. 4 b. Ден 6 и от лечението



Фиг. 4 c. Ден 10-и от лечението



Фиг. 4 d. Ден 15-и

Резултати

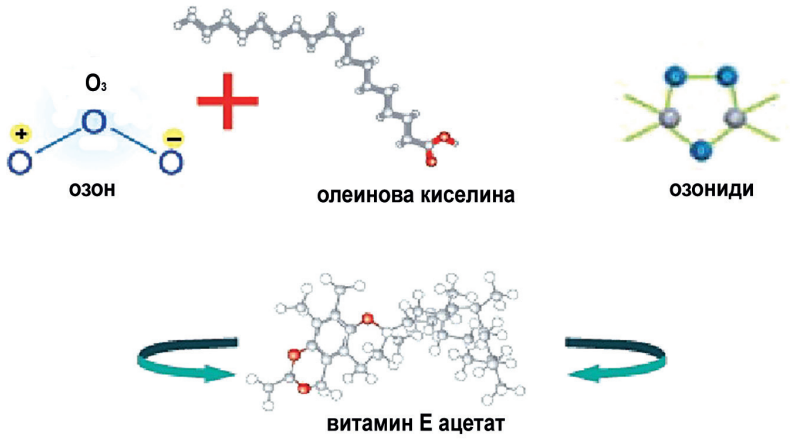
Наблюдавахме добър процес на заздравяване на рани с намаляване на локалния оток, еритема и нектротичните зони, които бяха успешно заменени от острови от гранулационна тъкан и начална епителизация. Пациентът е изписан на 5-ия ден от постъпването с отрицателни микробиологични резултати за аероби и анаероби, нормализирани нива на С-реактивен протеин и липса на фебрилитет, с подобрени активни движения на левия крак, след активна рехабилитация в Отделението. Пациентът е консултиран с ревматолог и получава постоянно лечение на подагра с febuxostat 120 mg на ден.

Нивата на пикочната киселина при изписване са нормализирани – 390 mmol/l, раната е стерилна в края на лечението, като маркерът за възпаление (CRP) възвръща нормалните си нива.

Обсъждане

Ходилото, глезенът и ахилесовото сухожилие са най-честите места за отлагане на мононатриев урат и образуване на тофи на подбедрицата. Първата метатарзофалангеална става е най-често изложена на увреждане поради отлагане на кристали на пикочна киселина и промени в архитектурата на тази става. Точката на максимално напрежение и натоварване на телесното тегло е точно на това място на стъпалото, заедно с петата метатарзофалангеална става и калканеуса. Артритът, хроничната болка, нейното обостряне и образуването на тофи водят до затруднено движение и обездвижване поради силна хронична болка. Хирургичните процедури при усложнените подагрозни тофи са част от нефармакологичното лечение на усложненията им. То има за цел да овладее възпалените и руптурирали тофи, да предотврати техните усложнения като разязвяване и обостряне на болката, както и да подобри движенията и да повиши качеството на живот. През 2016 г. Poratt et al. представят мета-анализ върху хирургично лечение на долния крайник при пациенти с подагра [8]. Съществуват различни хирургични интервенции върху меките тъкани като дебридман на рани, кюретаж и затваряне на огромни кожни дефекти чрез ламбовидни присадки. Влизат в съображение и процедури върху костите, артроскопия на ставите за отстраняване на кристали на пикочната киселина или последваща артродеза. Ефектът от хирургичното лечение може да варира от намаляване на пристъпите до изява на различни усложнения като персистиране на регионалнатат болка, нарушен процес на заздравяване на раните с фокална некроза, реинфекция и последваща ампутация поради развит и неовладяем сепсис [8]. Систематичният преглед на литературата не подчертава само един хирургичен начин, който да бъде метод на избор при усложнени подагрозни тофи. Не срещаме и статии, които да описват приложения от нас метод на локална озонотерапия като комбиниран подход на фармакологично и хирургично локално лечение при улцерирани, перфорирани или възпалени тофи при пациенти с подагра. Тайната на ползотворния ефект от озонотерапията при възстановяване на тъканите от тежки инфекции е молекулната формула на озонидите – химичен продукт от реакцията между молекулите на озона и олеиновата киселина, влизаща в състава на зехтина, ползван за медицински цели. Формулата OzoilE® е уникална за озонираните масла. Създадена е чрез специален процес на озониране на натурален зехтин, патентован като оригинална химична реакция между озоновите молекули, молекулите на олеиновата киселина и витамин Е при специфични условия на средата като налягане и температура. Патентованата формула OzoliE® се състои от стабилни озониди в смес с витамин Е ацетат (фиг. 5) [9, 10].

Озонотерапията се основава на благоприятното локалното тъканно въздействие на озоновите молекули – антиоксидантни ефекти, имуномодулация. Стабилните озониди инхибират активността на циклооксигеназата и липооксигеназата и резултатът е намаляване на производството на простагландини. Озонидите стимулират активността на моноаминооксидазата



Фиг. 5. Структура на озонидите [9, 10]

(MAO) и диаминоксидазата (DAO), намалявайки производството на хистамин и серотонин. Това води до намаляване на локалното зачервяване, пропускливостта на капилярите и отока на тъканите [11, 12]. Локалната озонотерапия може да повлияе на локалната микроциркулация, като подобри кислородния метаболизъм в клетките, подобри митохондриалната функция и увеличи производството на аденозин трифосфат (АТФ). Регенерацията на меките тъкани се стимулира от озониди със стимулиране на производството на няколко растежни фактора – епидермален (EGF), трансформиращ растежен фактор бета (TGF-бета), фибробласт (FGF) и съдово-ендотелен (VEGF). Всички тези растежни фактори стимулират пролиферативния етап на регенерация на тъканите със синтез на колагенови влакна, неоангиогенеза и епителизация [13, 14]. Антибактериалните и противогъбичните ефекти на озонидите се осъществяват от хидропероксиди – активни кислородни радикали, които разрушават микробната стена поради оксидативен стрес. Антибактериалният ефект на озонидите се проявява без типичните за антибиотиците странични ефекти като тъканна токсичност или признаци на алергични реакции. Това ги прави предпочитани за локално интензивно лечение с възможност за съкращаване на продължителността на антибиотичния курс поради добрите им локални антибактериални свойства. Озонотерапията помага за предотвратяване на промените в тялото и кожния микробиом, предизвикани от антибиотично лечение, под формата на дисбактериоза. Компонентът зехтин в озонидите предотвратява дехидратацията на раната и има терапевтичен ефект върху раздразнената кожа – намалява локалния дискомфорт, защитава епидермиса и запазва еластичността на кожата [15]. Изследвания върху ефекта от локалната озонотерапия при хронични рани и язви при пациенти с диабет и пациенти с хронична артериална недостатъчност не съобщават за никакви нежелани реакции или усложнения [16, 17]. При група от 10 пациенти с подагра и хиперурикемия приложението на системна озонирана автохемотерапия води до повишаване на креатининовия клирънс и намаляване на болката според резултата от визуалната аналогова скала (VAS). За най-ефективна и безопасна доза за озон се приемат 20 μg/ml за озонирана автохемотерапия [18]. Ефектът на озонотерапията при подагра, проучено чрез експеримент върху модели от плъхове, заключава, че интраперитонеално приложената озонотерапия намалява със статистическа значимост възпалителния процес в острия стадий на заболяването [19]. За съжаление, в литературата не открихме никаква информация или оповестени резултати за ефекта от локалното приложение на озонотерапия при усложнени подагрозни тофи. Само по себе си хирургичното лечение на подагрозни тофи е свързано със сериозни постоперативни усложнения, особено при септични пациенти или пациенти със съпътстващи заболявания, свързани към анамнеза за хронична и нелекувана подагра – хипертония, захарен диабет и хронични артериални заболявания, обезитет и хипоактивитет. При 53% от оперираните в кохорта от 45 пациенти се установява забавено зарастване на рани поради изява на постоперативно усложнение. Предотвратяването на всички тези възможни усложнения си остава добрият контрол върху серумните нива на пикочна киселина чрез подходящо лечение, предписано от ревматолозите [20, 21].

Заключение

Озонотерапията е нова стратегия за лечение, която действа чрез сложни механизми, включително антиоксидантни ефекти, имуномодулиращ капацитет и модулиране на локалната микроциркулация. В литературата не откриваме нито една статия с приложение на локална озонотерапия при пациенти с усложнени тофи и мекотъканна инфекция поради подагра. Локалната озонотерапия е иновативен метод и ние сме пионери в прилагането на озониди при лечение на усложнени подагрозни тофи с положителен краен регенераторен и козметичен ефект.

RUPTURED ULCERATED AND INFLAMED GOUT TOPHI WITH DEEP SOFT TISSUE INFECTION OF LEFT FOOT – WHEN RHEUMATOLOGY MEETS SURGERY: A CASE TREATED WITH LOCAL OZONE THERAPY

P. G. Marinova

Department of Surgical Diseases, Faculty of Medicine, Medical University – Pleven, Bulgaria

Abstract. *Tophaceous gout is a rare condition and chronic complication of gout due to storage of derivatives of uric acid – crystals of monosodium urate, accompanied by lipids, mucopolysaccharides matrix and proteins. Rheumatology meets the surgery in cases of rupture, ulceration and inflammation of tophi with complication with severe soft tissue infection, sepsis, large swelling, destruction of affected joints and chronic periphery neuropathy pain. Spontaneous or traumatic perforation and ulceration of tophi are rare conditions, which is why there are no rheumatology or surgical guideline for management of that condition. We present a case report of a male patient with posttraumatic perforated gout tophus and secondary soft tissue infection of left foot. He was treated with standard surgical debridement and local ozone therapy with stabilized ozonides over wound surface. The article presents a pioneer experience in the treatment of complicated tophaceous gout with topical administration of ozonated olive oil with vitamin E and shows the effect of treatment in progress.*

Key words: *tophus, gout, local ozone therapy, soft tissue infection*

Introduction

Tophaceous gout is a rare condition and chronic complication of gout due to storage of derivatives of uric acid – crystals of monosodium urate, accompanied by lipids, mucopolysaccharides matrix and proteins. The granulomatous inflammatory process is characterized by giant cell and mononuclear cells infiltration that surrounds the deposited crystals [1]. It affects patients with a long history of gout and poor control of plasma uric acid concentration. Common location of gouty tophi includes periauricular subcutaneous areas, joints, bones and soft tissues of upper and lower extremities. Rare surgical complications of tophi described are ulceration and secondary infection that may involve joints or deep soft tissues of extremities. The conservative treatment requires medication and control over the serum levels of uric acid to not to exceed 6 mg/dl with inhibitors of enzyme xanthine oxidase, together with dietary regime and changes in lifestyle: low purine food intake, stop drinking alcohol and optimizing of activities' schedule [2]. Continuously controlled and monitored levels of uric acid result in decrease of acute attacks and chronic progression to tophi formation. The prevalence of tophi formation in gouty patients may arrange between 10 to 35% [3, 4] Rheumatology meets the surgery in cases of rupture, ulceration and inflammation of tophi with complication with severe soft tissue infection, sepsis, large swelling, destruction of affected joints and periphery neuropathy. Spontaneous or traumatic perforation and ulceration of tophi is a rare condition, which is why there are no guidelines for management of the condition [1, 5]. The surgical treatment may be local debridement and evacuation of tophaceouse content with subsequent local dressings with mupirocin, colloid silver – sponge absorbable dressings and lyophilized collagen base. Indications for surgical treatment in gout patients are infection of tophi, joint movement blockage, severe pain and deformation of the joints and invalidization of the patients [6]. More severe cases with adjacent soft tissue infection required excision, curettage and local necrectomy with risk for the amputation in case of damaging of the bone due to osteomyelitis. Some surgeons use the techniques of lavage with saline solution with a good final result of shaving procedures and hydrodebridement [7]. The outcome of surgical treatment may lead to invalidization because of amputation of limb in cases with ulceration, which does not respond to generalized antibiotic treatment and lack of effect of local wound infection control by necrectomy and wound debridement. Until now in literature we do not find articles describing the usage and the final effect of local ozone therapy in cases with inflamed, ruptured or ulcerated gout tophi as a part of the complex wound healing process. Therefore, the article presents a pioneer experience in the treatment of complicated tophaceouse gout.

Case report

We present the case of a 76-year-old male patient, Caucasian race, with a long history of gout – more than 30 years. He did not follow his rheumatologist's recommendations about diet and lifestyle. During that period, he had unfavorable metabolic control over uric acid levels. He was smoker – one pack of cigarettes daily; he drinks hard alcohol – 100/150 ml every evening. This caused predisposition to formation of multiple tophi on his hands, arms, legs and foots. He did not have relatives with gout. The last gout crisis was 14 days before the admission in Department of Surgical diseases, Medical University of Pleven. During a crisis of gout, he took no steroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) 75 mg/day Diclofenac sodium, Colchicine – 500 mcg, and in non-symptomatic stages Milurit (Allopurinol) 100 mg per day. He had an accident of falling in the bathroom and one of the tophi, located over the left foot, medial surface, was ruptured. After the trauma, a purulent gelatinous-hemorrhagic substance was discharged and the site of the ruptured tophus was inflamed. The patient refused to visit his physician immediately after the accident. He did not applied sterile bandages in outpatient settings. After 4 days, he presented to emergency department with severe soft tissue infection and a huge skin defect over his left foot, in the place of the ruptured tophus. The general physical examination objectively documented that the patient was in a moderate general condition, with Glasgow comma scale 14 points, body temperature 36.7ºC, blood pressure 125/80 mm Hg, pulse 86 beats per min. The patient is with normostenic body composition, weight 83 kg, height 185 cm, body mass index was normal – 24.3 kg/m^2. Abdomen was soft, non-tender and non-distended, with normal peristalsis. There were multiple tophi over his ears, arms, the both hands, knees and the feet of sizes ranging from 1 cm till 5 cm in diameter, extreme deformities of the fingers of the hands (Fig. 1a, b, c, d).

Local status over the ruptured tophus was with extreme redness, edema, swelling that propagates to the dorsal plane of the left foot and up to lower leg. The area was very painful and the motion was disturbed. The skin defect was in size 5 cm/8 cm, with lack of epidermis, the base of wound was contaminated, and wound edges were with a poor blood circulation.

The laboratory test described white blood cell count 6.3 x10^9, neutrophils – 75.4%, CRP – increased more than 8 times the upper limit – 44 ng/l, Uric acid 468 mcmol/l. Blood glucose level was in the normal range. Wound microbiology detected Staphylococcus aureus in wound secretion, susceptible for cephalosporins and lincosamides. The X- ray of the hand and feet did not show osteolytic isles or severe inflammatory damage of the bones structure, only detected deformities due to chronic storage of uric acid derivatives in tophi (Fig. 2). With X-ray of the left foot with frontal projection there were no visible destructive bone changes, only degenerative changes were described (Fig. 3).

We started the complex treatment of the patient first by surgical treatment followed by administration of systemic antibiotic Clindamycin 600 mg, three times per day in a combination with metronidazole 500 mg, three times per day as a part of therapeutic treatment.

We obtained an informed consent of the patient for surgical treatment and treatment with innovative method and informed agreement to describe the treatment and to publish the results of that innovative soft tissue infection treatment. Our research was approved by the local Ethics Committee of the UMHAT "Dr G. Stranski" – Pleven, with resolution that there were no ethical contraindications and environment for further conflicts.

The local treatment took place with innovative antibacterial formula, based on local administration of OzoilE – ozone molecules joined to olive oil vehiculum, rich of oleic acid, with combination with vitamin E. The generic formula of that content includes stabilized ozonides mixed with antioxidant vitamin E. The trade name of the products are Idrosoil Erbagil and Rigenoma spray – for "shock therapy" in severe contaminated wounds. Both products are trade marks of Erbagil, an Italian patent 0000278374, approved by the Ministry of Economic Development – the Italian office for patents and trademarks. Salvis Pharma Ltd. distributes these pharmaceutical products in Bulgaria. We used the following algorithm for local administration of ozonides: after surgical necrectomy and wound debridement we performed wound lavage with Idrozoil – a liquid detergent, rich of ozone molecules with soft cleansing effect over the tissues – for removal of wound secretions and local microflora. We used it concentrated in the first wound debridement and in solution with saline 0.9% sodium chloride in proportion 1:1 in the next surgical debridement procedures. The second step was application of Rigenoma spray and application or Rigenoma crème on the periphery of the wound. The surrounding skin was cleaned with Iodopovidone and it was not administered over the wound surface, where ozonides act, because of possibility of inaction. The final step was covering the wound surface by sterile wet gauze dressing.



Fig. 1a. Left hand with tophi



Fig. 1b. Right hand with tophi



Fig. 1c. Left knee with tophi

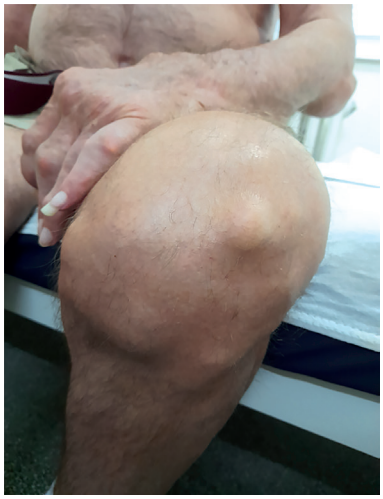
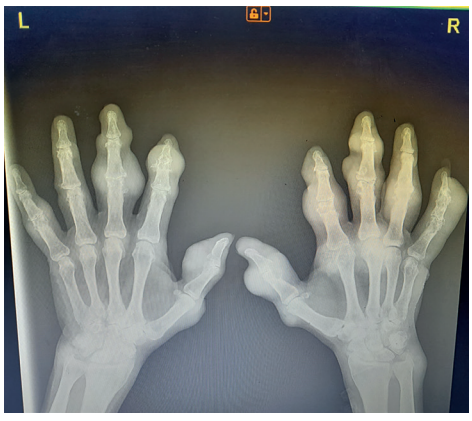


Fig. 1d. Right knee with tophi



a



b

Fig. 2. X ray of the hands



Fig. 3. X ray of left foot

We repeated these steps in every day scheduled procedures and documented the wound healing process in dynamics. The results are shown on Fig. 4a, b, c , d.

We observed better wound healing process with reduction of local edema; erythema and necrotic places were successfully replaced by isles of granulation tissue and nascent epithelization.

The patient was discharged on the 5th day after admission with negative microbiological results for any microbes, normalized levels of C-reactive protein and lack of febrility, with improved active movement in left foot, after active rehabilitation in the department. The patient was consulted with rheumatologist and permanent treatment for gout with febuxostat 120 mg per day was prescribed.

The uric acid level on discharge was normal – 390 mcmol/ l, wound was sterilized and there were no microbial agents from microbiological verification in the end of treatment, with normal leukocyte and CRP levels.

Discussion

Foot, ankle and Achilles tendon are the most usual places of deposition of monosodium urate and tophus formation of lower leg. The first metatarsophalangeal articulation was exposed to damaging due to uric acid crystals deposition and changes in architecture of that joint. The point of maximum tension and body weight stress is just this place of the foot, together with the fifth metatarsophalangeal joint and calcaneus. Arthritis, chronic pain, its exacerbation and tophus formation lead to impaired movements and disability due to severe chronic pain.

Surgical procedures in complicated gout tophus are a part of non-pharmacological treatment of complicated gout and tophus. It aims to manage the inflamed and ruptured tophi, to prevent their complications as ulceration and pain exacerbation ant to improve movements and quality of life. In 2016, Poratt et all. performed a study and metaanalysys over surgical treatment of lower leg in gout patients [8]. There are variety of surgical interventions over the soft tissues as wound debridement, curettage and closure of huge skin defects by flap grafts and procedures over the bones and articulation-arthroscopy for removal of uric acid crystals; arthrodesis. The effect of surgical treatment may vary from reduction of attacks to different complications as persistence of regional pain, impaired wound healing process with focal necrosis, rebound of infection and amputation due to sepsis [8]. The systematic reviews do not highlight just one surgical method to be of choice in complicated tophi, and we do not find arti-



Fig. 4a. Day 1 of treatment



Fig. 4b. Day 6 treatment



Fig. 4c. Day 10 of treatment



Fig 4d. Day 15 of treatment

cles describing the method of local ozone therapy as a non-pharmacological and surgical local treatment in ulcerated or perforated or inflamed tophi in gout patients.

The secret of ozone therapy in tissue recovery from severe infections is the molecular formula of ozonides: a chemical product of the reaction between ozone molecules and the oleic acid originated in the olive oil base. An OzoilE formula is unique for ozonated oils. It is established by special ozonation process, patented as an original chemical reaction between the ozone molecules oleic acid molecules and vitamin E in specific pressure and temperature condition. The patented OzoilE formula consist of stable ozonides with vitamin E acetate (Fig. 5) [9, 10].

The ozone therapy is based on the local tissue effect of ozone molecules – antioxidant effects, immunomodulation. The stable ozonides inhibit cyclooxygenase and lipoxygenase activity, and the result is decreasing of production of prostaglandins. Ozonides stimulate activity of monoamine oxidase (MAO) and diamine oxidase (DAO) to decrease production of histamine and serotonin. This leads to decreasing of local redness, capillary permeability and tissue edema [11, 12] Local ozone therapy may affect the local microcirculation, improving of the oxygen metabolism in the cells, improving of mitochondrial function and increasing of production of adenosine triphosphate (ATP). The soft tissue regeneration is stimulated by ozonides with stimulation of production of several growth factors – the epidermal (EGF), transforming growth factor-beta (TGF-beta), fibroblast (FGF) and vascular-endothelial (VEGF) growth factors. All these growth factors stimulate proliferative stage of tissue regeneration with collagen fibers synthesis, neoangiogenesys and epithelization [13, 14]. Antibacterial and antifungal effects of ozonides are realized by hydroperoxides – active oxygen radicals, which destruct the microbial wall due to oxidative stress. Antibacterial effect of ozonides without any tissue toxicity or evidence for allergy reactions make them preferred for a local advanced and enhanced treatment strategy with possibility for shortening the antibiotic course duration. With that antibacterial activity, ozone therapy helps preventing of changes in body and local microbiome, induced by antibiotic treatment. The olive oil component in ozonides prevents wound dehydration and has therapeutic effect over irritated skin: it reduces local discomfort, protects the epidermis and preserves elasticity of the skin [15]. A systemic review over effect of topic ozone therapy in chronic wounds and ulcers in diabetic patients and patients with chronic arterial insufficiency do not report any adverse events or complications.[16, 17] On investigation over 10 patients with gout and hyperuricemia, the application of systemic ozonated autohemotherapy leads to increasing of creatinine clearance rate and decreasing of pain according visual analogue scale (VAS) score. The most effective and safe dose for ozone was accepted 20 μg/ml for ozonated autohemotherapy [18]. The study on the effect of ozonetherapy in gout in experimental study over rats models concluded that intraperitonealy administered ozone therapy reduces statistically inflammatory process in acute stage of the disease [19]. Unfortunately, we did not find any information or any results of effect of local administration of ozone therapy in complicated gout tophi in the literature. Surgical treatment, alone, for gout tophi is associated with postoperative complications, especially in septic patients or patients with comorbidities, associated with history of chronic and untreated gout – hypertension, diabetes mellitus and chronic arterial diseases. In a cohort study on 45 patients, 53% of operated patients had delay of wound healing because of a post-surgical complication. Prevention of all possible complications includes improved control over the serum levels of uric acid by proper medication by rheumatologists [20, 21].

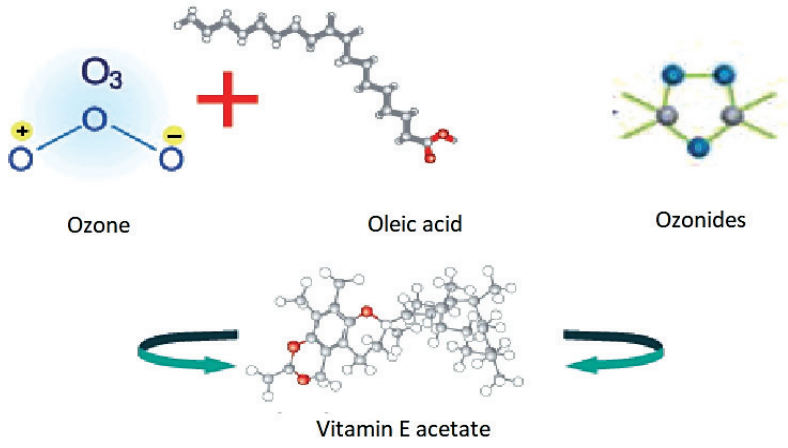


Fig. 5. Ozonides molecule structure [12]

Conclusion

Ozone therapy is an emerging treatment strategy that acts via complex mechanisms, including antioxidant effects, immunomodulatory capacity, and modulation of local microcirculation. In literature, we did not find any article about the application of local ozone therapy in patients with complicated tophi and soft tissue infection

due to gout. We are pioneers in surgical treatment of complicated rheumatological diseases and we report the effect of standard surgical methods and innovative pharmaceutical products in complicated wound healing. Our experience with treatment of complicated tophus with local ozone therapy is a novel method and we are the pioneers in application of ozonides in tophaceous gout. Topical ozone therapy is a new and useful method for treatment of complicated gout tophi.

Библиография / References

1. Rosenthal J, Smith RJ, Noe MH. Ulcerated tophaceous gout. Eur J Rheumatol. 2020;7(3):146-147.
2. Sinha S, Rijal R, Shah J, Chaudhary P. A Case of Surgically Intervened Chronic Tophaceous Gout and Review of Literature. J Orthop Case Rep. 2019;10(1):66-69.
3. Kirschenbaum JD, Patel RG, Boylan MR, Virk MS. Operative management of gouty tophi in the region of the olecranon: a case series. JSES Int. 2022;6(3):550-554.
4. Khanna PP, Nuki G, Bardin T et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: results from a cross-sectional survey. Health Qual Life Outcomes 2012 (10):117.
5. Lam G, Ross FL, Chiu ES. Nonhealing Ulcers in Patients with Tophaceous Gout: A Systematic Review. Adv Skin Wound Care. 2017;(30):230–7
6. Xu J, Lin C, Zhang P, Ying J. Risk factors for ulceration over tophi in patients with gout. Int Wound J. 2017;14)(:704-7
7. Lee SS, Sun IF, Lu YM rt al. Surgical treatment of the chronic tophaceous deformity in upper extremities – the shaving technique. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2009;(62):669-74.
8. Poratt D, Rome K. Surgical Management of Gout in the Foot and Ankle. Journal of the American Podiatric Medical Association, 2016,106(3),182-188. doi:10.7547/14-128
9. Almeida NR, Beatriz A, Micheletti AC et al. Ozonized vegetable oils and therapeutic properties: A review. Orbital The Electronic Journal of Chemistry, (2013) 4(4), p. 313-326.
10. Travagli V, Zanardi I, Valacchi G, Bocci V. Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. Mediators Inflamm. 2010;2010:610418
11. Tomato K, Yamazaki A, Nochi H, Miura T. Ozonides of olive oil and methyl oleate inhibit the expression of cyclooxygenase-2 through the suppression of IκB/NFκB-dependent pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage-like THP-1 cells, presented on 17 th World ozone congress- Strasbourg 2005
12. Travagli V, Zanardi I, Bocci V. Topical applications of ozone and ozonated oils as anti-infective agents: an insight into the patent claims. Recent Pat Antiinfect Drug Discov. 2009;4(2):130-142.
13. Kim HS, Noh SU, Han YW, et al. Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. J Korean Med Sci. 2009;24(3):368-374.
14. Liu L, Zeng L, Gao L et al. Ozone therapy for skin diseases: Cellular and molecular mechanisms. Int Wound J. 2022; 1-10.
15. Ugazio E, Tullio V, Binello A et al. Ozonated Oils as Antimicrobial Systems in Topical Applications. Their Characterization, Current Applications, and Advances in Improved Delivery Techniques. Molecules. 2020;25(2):334.
16. Wen Q, Liu D, Wang X, et al. A systematic review of ozone therapy for treating chronically refractory wounds and ulcers. Int Wound J. 2022;19(4):853-870.
17. Fathi AM, Mawsouf MN, Viebahn-Hänsler R. Ozone therapy in diabetic foot and chronic, Nonhealing Wounds. Ozone Sci Eng. 2012;34(6):438-450.
18. Li LY, Ni JX. Efficacy and safety of ozonated autohemotherapy in patients with hyperuricemia and gout: A phase I pilot study. Exp Ther Med. 2014;8(5):1423-1427.
19. Bilge A, Tüysüz M, Öztürk Ö et al. The investigation of the effect of ozone therapy on gout in experimental rat models. Kafkas Univ Vet Fak Derg, 25 (2): 245-249, 2019
20. Kumar S, Gow P. A survey of indications, results and complications of surgery for tophaceous gout. N Z Med J 115: U109, 2002.
21. Patel GK, Davies WL, Price PP, Harding KG. Ulcerated tophaceous gout. Int Wound J. 2010;7(5):423-427.

Постъпил за печат: 4.04.2023 г.

Submitted: 4.04.2023

✉ *Адрес за кореспонденция:*
Полина Георгиева Маринова
Катедра „Хирургични болести“
Първа хирургична клиника
Факултет по медицина
Медицински университет
бул. Георги Кочев 8А
5800 Плевен, България
тел.: +359 88 5956397
e-mail: polina_g.marinova@abv.bg

✉ *Correspondence address:*
Polina Georgieva Marinova
Department of Surgical Diseases
First Surgical clinic
Faculty of Medicine
Medical University
8A Georgi Kochev Blvd
5800 Pleven, Bulgaria
тел.: +359 88 5956397
e-mail: polina_g.marinova@abv.bg