

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 стабилизиращи 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 пурины, 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 компликации 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 обременост по отношение на подагратата. 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 mg 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 развитата 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 36,7°C, 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/m². 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 руптуриралата 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 цефалоспориновата 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 а. Лява ръка с тофи



Фиг. 1 б. Дясна ръка с тофи



Фиг. 1 с. Ляво коляно с тофи



Фиг. 1 д. Дясно коляно с тофи



Фиг. 2 а. Рентгенография на лява длан X



Фиг. 2 б. 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 x 600 mg в комбинация с Метронидазол 3 x 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 озониоди, в смес с витамин Е ацетат, познати у нас с уникалната патентована формула OzoilE®. Търговските имена на препаратите 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 Erbagil®, 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 контаминирани секрети от раневата повърхност. Богатият на стабилни озониоди 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“ озонотерапия 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 опасност 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 а, b, c, d).



Фиг. 4 а. Ден 1 от лечението



Фиг. 4 б. Ден 6 и от лечението



Фиг. 4 с. 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 некротичните зони, които бяха успешно заменени от острови от грануляционна 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.

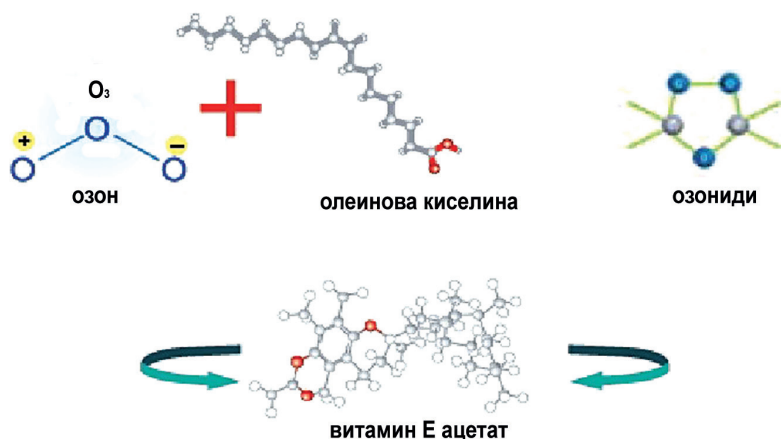
Нивата на пикочната киселина при изписване са нормализирани – 390 mmol/l, раната е стерилна в края на лечението, като маркерът за възпаление (CRP) възвръща нормалните си нива.

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 подагрозени тофи са част от нефармакологичното лечение на усложненията им. То има за цел да овладее възпалените и руптурирани 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 метаанализ 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 регионалната 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 OzolilE® е уникална за озонираните масла. Създадена е чрез специален процес на озониране на натурален зехтин, патентован като оригинална химична реакция между озоните молекули, молекулите на олеиновата киселина и витамин Е при специфични условия на средата като налягане и температура. Патентованата формула OzolilE® се състои от стабилни озониди в смес с витамин Е ацетат (фиг. 5) [9, 10].

Озонотерапията се основава на благоприятното локалното тъканно въздействие на озоните 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 диаминооксидазата (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 $\mu\text{g/ml}$ 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.