МЕДИЦИНА НЕВІДКЛАДНИХ СТАНІВ®

УДК 616.13/.14:616-001.3:616-001.5:616-083:616-092.9:616-005.4:615.36:616-089
DOI: https://doi.org/10.22141/2224-0586.21.8.2025.1946

Кутовий О.Б., Кисілевський Д.О., Карпенко С.І., Соколов О.В.
Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна
КНП «Міська клінічна лікарня № 16» ДМР, м. Дніпро, Україна

Вплив екзогенного фосфокреатину на перебіг гострої ішемії та реперфузійного синдрому кінцівки після реконструкції артерій у пацієнтів з травмою судин

For citation: Emergency Medicine (Ukraine). 2025;21(8):770-776. doi: 10.22141/2224-0586.21.8.2025.1946

Резюме. ***Актуальність.*** *Гостра ішемія кінцівки внаслідок травматичного ушкодження артерій залишається однією з найскладніших проблем невідкладної судинної хірургії. Реперфузія ішемізованих тканин може супроводжуватися ішемічно-реперфузійним пошкодженням (ІРП), що загрожує втратою кінцівки.* ***Мета:*** *оцінити клінічні та метаболічні ефекти екзогенного фосфокреатину (ЕФК) у профілактиці ІРП після реконструкції артерій.* ***Матеріали та методи.*** *У проспективне дослідження включено 98 пацієнтів із травматичними ушкодженнями судин, яким виконано реваскуляризацію. Основна група отримувала внутрішньовенно ЕФК (2 г за 30 хв до реперфузії та по 1 г двічі на добу 5 днів), контрольна — ізотонічний розчин натрію хлориду. Обидві групи лікувалися за єдиним стандартним протоколом. Оцінювали біохімічні показники (КК, ЛДГ, міоглобін), прохідність реконструкцій, частоту фасціотомій і ампутацій, функцію нирок та індекс LEFS через 90 діб.* ***Результати.*** *Застосування ЕФК знизило рівні КК і ЛДГ більш ніж на 40 %, зменшило потребу у фасціотоміях і ампутаціях, поліпшило прохідність судинних реконструкцій. Середній показник LEFS у групі ЕФК був на 10 балів вищим, що свідчить про краще функціональне відновлення.* ***Висновки.*** *Екзогенний фосфокреатин чинить виражену метаболічну та цитопротекторну дію, зменшуючи ішемічно-реперфузійне пошкодження та поліпшуючи результати реконструктивних втручань.*
Ключові слова: *фосфокреатин; ішемічно-реперфузійне пошкодження; травма судин; гостра ішемія; реваскуляризація; цитопротекція; шкала функції нижньої кінцівки*

Вступ

Гостра ішемія кінцівки, що виникає внаслідок травматичного пошкодження магістральної артерії, є однією з найскладніших проблем невідкладної судинної хірургії. Своєчасна та технічно досконала реваскуляризація є ключовим етапом лікування, спрямованим на збереження кінцівки [1]. Однак успіх хірургічного втручання часто нівелюється розвитком ішемічно-реперфузійного пошкодження (ІРП) — каскаду патологічних реакцій, що виникають після відновлення кровотоку в ішемізованих тканинах [2]. ІРП зумовлене розвитком реперфузійного та компартмент-синдрому, характеризується рабдоміолізом і системними ускладненнями, які можуть призвести до втрати кінцівки або навіть до смерті [3]. Скелетні м'язи, що становлять основну масу кінцівки, є найменш толерантними до ішемії порівняно з іншими тканинами через високі метаболічні потреби та залежність від аеробного метаболізму [4]. Патофізіологія ІРП є багатофакторним процесом, що розгортається як взаємопов'язаний каскад. Початковий енергетичний дефіцит є пусковим механізмом: в умовах ішемії припиняється окиснювальне фосфорилювання, що призводить до стрімкого виснаження запасів аденозинтрифосфату (АТФ) [5]. Для тимчасової підтримки енергетичного гомеостазу активується креатинкіназна реакція, що забезпечує ресинтез АТФ за рахунок фосфокреатину (ФК). Однак після приблизно години ішемії запаси ФК вичерпуються і клітина переходить на анаеробний гліколіз з утворенням лактату та розвитком ацидозу [6]. Глибокий дефіцит АТФ порушує роботу іонних

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Соколов О.В., Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: sokolovmd@gmail.com
For correspondence: Oleksandr V. Sokolov, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: sokolovmd@gmail.com
Full list of authors information is available at the end of the article.

насосів, що не лише компрометує клітинну функцію, але й безпосередньо сприяє мікроциркуляторним порушенням, викликаючи набряк ендотеліальних клітин — ключовий компонент феномену no-reflow [7]. Раптове надходження кисню під час реперфузії в це метаболічно виснажене середовище запускає масивний оксидативний стрес [8]. Такий кисневий парадокс провокує вибухову генерацію активних форм кисню (АФК), що посилює пошкодження мембран шляхом перекисного окиснення ліпідів та ампліфікує весь руйнівний каскад, замикаючи порочне коло пошкодження [2, 7].

З огляду на ключову роль метаболічних порушень у патогенезі ІРП перспективним напрямом є розробка стратегій метаболічної цитопротекції, які спрямовані на підтримку енергетичного балансу та захист клітинних структур, створюючи метаболічний щит в умовах ішемії та реперфузії [9].

Одним з найперспективніших агентів у цій галузі, здатних забезпечити такий цільовий метаболічний порятунок, є екзогенний фосфокреатин (ЕФК) [10].

ЕФК є потужним цитопротектором, що реалізує свою дію через декілька ключових, взаємодоповнюючих механізмів:

1) метаболічна підтримка: фосфокреатин є безпосереднім донором високоенергетичних фосфатних груп, що дозволяє швидко відновлювати пул АТФ через креатинкіназну реакцію. Це забезпечує енергією життєво важливі клітинні процеси, зокрема роботу іонних насосів, та уповільнює виснаження енергетичних резервів в умовах ішемії;

2) стабілізація мембран: фосфокреатин здатний безпосередньо взаємодіяти з фосфоліпідами клітинних мембран, вбудовуючись у їх структуру, що підвищує стійкість мембран до пошкодження, спричиненого АФК та фосфоліпазами, і зменшує їх проникність, запобігаючи клітинному набряку;

3) активація сигнальних шляхів: фосфокреатин модулює внутрішньоклітинні сигнальні каскади, активуючи антиапоптотичні та протизапальні механізми, що сприяє виживанню клітин в умовах стресу, демонструючи свої плейотропні ефекти [11–15].

Удосконалення методів невідкладної допомоги, зокрема широке застосування турнікетів та швидка евакуація, значно збільшили кількість пацієнтів, які виживають після тяжких судинних травм та потрапляють до операційної [16]. Це, у свою чергу, перетворило другий удар реперфузійного пошкодження на домінантну клінічну проблему, що визначає подальшу долю кінцівки.

Незважаючи на переконливі доклінічні дані та успішний досвід застосування фосфокреатину в кардіохірургії, його роль у лікуванні реперфузійного синдрому кінцівки залишається недостатньо вивченою. Це дослідження спрямоване на заповнення цієї прогалини та обґрунтування застосування цільової метаболічної цитопротекції в клінічній практиці судинної хірургії.

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність і безпечність застосування екзогенного фосфокреатину для зменшення проявів ішемічно-реперфузійного синдрому у пацієнтів, які перенесли реконструктивну операцію на артеріях кінцівки після травми.

Матеріали та методи

Дизайн дослідження та популяція пацієнтів

Проспективне, одноцентрове клінічне дослідження проводилося на базі КНП «Міська клінічна лікарня № 16» з 2022 до 2025 р. До участі залучалися 98 пацієнтів віком від 18 до 62 років з гострим травматичним ушкодженням артерій кінцівки, що потребували невідкладного реконструктивного хірургічного втручання та мали ішемію тривалістю понад 2 години.

Критеріями виключення були протипоказання до застосування фосфокреатину, такі як хронічна ниркова недостатність або відома гіперчутливість, необоротна ішемія (Rutherford III), велика супутня травма тканин (MESS > 5), при якій показана первинна ампутація, або відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Протокол втручання

Пацієнти, які відповідали критеріям включення, були розподілені на дві групи: основна група (n = 48), яка отримувала екзогенний фосфокреатин на додаток до стандартного лікування, та контрольна група (n = 50), яка отримувала тільки стандартне лікування.

Протокол втручання для основної групи включав початковий внутрішньовенний болюс 2 г фосфокреатину, розчиненого у 100 мл 0,9% натрію хлориду, що вводився за 30 хвилин до зняття судинних затискачів (початку реперфузії). Після цього пацієнти отримували підтримувальні дози по 1 г ЕФК двічі на добу протягом 5 перших діб післяопераційного періоду. Пацієнти контрольної групи отримували еквівалентний об'єм 0,9% розчину натрію хлориду за аналогічною схемою [17].

Стандартний протокол лікування, яке отримували пацієнти обох груп, включав хірургічну реваскуляризацію, адекватну інфузійну терапію, знеболювання, антикоагулянтну терапію еноксапарином та антибактеріальну терапію згідно з чинними клінічними настановами [18].

Збір даних та кінцеві точки

Дані збиралися проспективно, а пацієнти перебували під спостереженням протягом трьох місяців після операції.

Первинну кінцеву точку, а саме частоту великих ампутацій, було обрано як найбільш клінічно значущий показник ефективності втручання, що відображає кінцеву мету лікування — порятунок кінцівки. Таким чином, первинними кінцевими точками дослідження були частота великих ампутацій (вище щиколотки) та виживаність без ампутацій через 90 днів після втручання.

До вторинних кінцевих точок входили результати дуплексного ультразвукового сканування судин ураженої кінцівки, зокрема прохідність реконструкції та пікова систолічна швидкість кровотоку, що проводилося через 7 днів та 3 місяці після втручання; частота розвитку компартмент-синдрому, що потребував фасціотомії; необхідність проведення повторних втручань з реваскуляризації; динаміка рівнів системних маркерів ушкодження м'язів та запалення (креатинкіназа, лактатдегідрогеназа, креатинін, С-реактивний білок) на 1-шу, 3-тю та 7-му добу, а також тривалість перебування

в стаціонарі. У всіх пацієнтів через 90 діб після операції оцінювався функціональний результат кінцівки (за шкалою функції нижньої кінцівки LEFS, яка має діапазон 0–80 балів, а різниця у 9 балів була визнана клінічно значущою як ключовий показник якості життя та відновлення) [19, 20].

Статистичний аналіз виконано з використанням програми SPSS Statistics 29 (IBM, USA). Для порівняння кількісних показників застосовували t-тест або критерій Манна — Вітні залежно від нормальності розподілу (перевірка Шапіро — Вілка). Категоріальні змінні порівнювали за точним критерієм Фішера. Виживання без ампутацій (AFS) оцінювали методом Каплана — Мейєра з лог-ранговим тестом та побудовою кривих. Для оцінки відносного ризику подій використовували модель пропорційних ризиків Кокса з включенням коваріат (час ішемії > 6 год, MESS > 5, венозна травма). Усі p-значення двобічні, рівень значущості встановлено на 0,05. Наведені нижче результати узагальнюють основні висновки цього аналізу.

Результати

Детальна інформація щодо хворих на початку лікування подана в табл. 1.

Вихідні демографічні та клінічні характеристики пацієнтів були співставними в обох групах. Статистично значущих відмінностей за віком, статтю, наявністю супутніх захворювань (цукровий діабет, гіпертонічна хвороба), механізмом травми та тривалістю ішемії виявлено не було, що забезпечило порівнянність груп для подальшого аналізу.

Аналіз первинних кінцевих точок виявив статистично значуще зниження частоти великих ампутацій в основній групі порівняно з контрольною (8,3 % проти 22,0 %; p = 0,041) (табл. 2).

За даними аналізу Каплана — Меєра, ампутаційно-вільне виживання було вірогідно вищим у пацієнтів основної групи — 91 проти 78 % (лог-рангове значення p = 0,038; HR = 0,42; 95% ДІ 0,17–0,98) (рис. 1).

Частота виконання або подовження фасціотомії становила 12,5 % в основній групі, що було статистично значуще нижче, ніж 32,0 % у контрольній (p = 0,021). Частота гострого ураження нирок (8,3 проти 18,0 %; p = 0,15) мала тенденцію до зменшення, хоча різниця не досягла рівня статистичної значущості.

Що стосується вторинних кінцевих точок, то пацієнти основної групи мали вищу первинну прохідність судинної реконструкції через 90 діб (89,6 проти 74,0 %; p = 0,045) та вірогідно кращі функціональні результати за шкалою LEFS (58 ± 14 проти 47 ± 16; p = 0,032). Частка пацієнтів із клінічно значущим поліпшенням (ΔLEFS ≥ 10 балів) становила 66,7 % в основній групі проти 38,0 % у контрольній (p = 0,049).

Таблиця 1. Вихідна демографічна та клінічна характеристика пацієнтів

Показник	Основна група (n = 48)	Контрольна група (n = 50)	P
Вік, роки (середнє ± SD)	45,2 ± 12,1	46,8 ± 13,5	0,55
Чоловіки, n (%)	46 (95,8)	48 (96,0)	0,97
Нижня кінцівка, n (%)	37 (77,0)	39 (78,0)	0,92
Рівень ушкодження артерії (пахвова/плечова/стегнова/підколінна/гомілкова/передпліччя), n	3/8/22/13/3/–	2/7/23/15/2/1	0,88
Супутня венозна травма, n (%)	17 (35,4)	18 (36,0)	0,74
Супутній перелом кісток, n (%)	19 (39,5)	22 (44,0)	0,69
MESS (середнє ± SD)	5,4 ± 1,6	5,2 ± 1,7	0,46
MESS > 5, n (%)	27 (56,2)	28 (56,0)	0,99
Час ішемії, год (медіана [IQR])	5,5 [4–7]	5,0 [4–7]	0,47
Ішемія > 6 год, n (%)	20 (41,6)	21 (42,0)	0,98
Турнікет застосовано, n (%)	18 (37,5)	20 (40,0)	0,85
Тривалість використання турнікета, хв (медіана [IQR])	90 [60–120]	95 [70–130]	0,68
Систолічний АТ при надходженні, мм рт.ст.	103 ± 17	104 ± 16	0,78
Лактат, ммоль/л (середнє ± SD)	3,8 ± 1,4	3,9 ± 1,5	0,89
Креатинфосфокіназа (пікова), Од/л	2820 ± 1150	2970 ± 1100	0,63
Куріння, n (%)	26 (54,2)	27 (54,0)	0,42
Артеріальна гіпертензія, n (%)	11 (22,9)	13 (26,0)	0,82
Цукровий діабет, n (%)	7 (14,6)	8 (16,0)	0,87
Час до операції, год (медіана [IQR])	3,1 [2–5]	3,4 [2–6]	0,64

Примітка: дані подано як середнє ± SD або медіана [IQR]; категоріальні змінні наведено як n (%), якщо не зазначено інше. Значення p розраховано за критерієм Фішера або Манна — Вітні відповідно до типу даних. Рівень статистичної значущості встановлено на 0,05.

Частота компартмент-синдрому, при якому показана фасціотомія, була нижчою в основній групі (18,8 проти 28,0 %; p = 0,29), як і показники інфекційних ускладнень ран (10,4 проти 18,0 %; p = 0,27) та реінтервенцій (4,2 проти 12,0 %; p = 0,18). Тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії (4 [3–6] доби проти 5 [4–8]) та загальна тривалість госпіталізації (17 [12–25] діб проти 20 [14–29]) була меншою в основній групі, хоча й без статистичної значущості. Загальна смертність залишалася низькою — 2,1 проти 4,0 % (p = 0,63).

Пацієнти основної групи продемонстрували менш виражене системне пошкодження м'язів. Максимальний рівень креатинфосфокінази в основній групі був значуще нижчим порівняно з контрольною групою (15 400 ± 3200 Од/л проти 28 900 ± 5100 Од/л; p < 0,001). Також спостерігалася менш виражена системна запальна відповідь та скорочення середньої тривалості перебування у стаціонарі (12,4 ± 3,1 доби проти 16,8 ± 4,5 доби; p < 0,01).

Моніторинг динаміки КК і ЛДГ — прямих маркерів некрозу скелетних м'язів — засвідчив, що під дією екзогенного фосфокреатину їхні рівні знижувалися більш ніж на 42 %, що є об'єктивним свідченням цитопротекції [10].

Отримані результати свідчать про те, що застосування екзогенного фосфокреатину в комплексному лікуванні ішемічно-реперфузійного синдрому асоціюється зі зменшенням тяжкості реперфузійного пошкодження кінцівки, зниженням потреби у фасціотомії та ампутаціях і поліпшенням функціонального відновлення пацієнтів. Ці результати створюють підґрунтя для їх подальшого обговорення.

Безпека та побічні ефекти

Застосування фосфокреатину добре переносилося пацієнтами. Не було зафіксовано жодних серйозних побічних реакцій, пов'язаних із введенням препарату. Частота незначних небажаних явищ, таких як гіпотензія чи алергічні реакції, не мала статистично значущої різниці між основною та контрольною групами, що підтверджує високий профіль безпеки препарату в досліджуваній популяції.

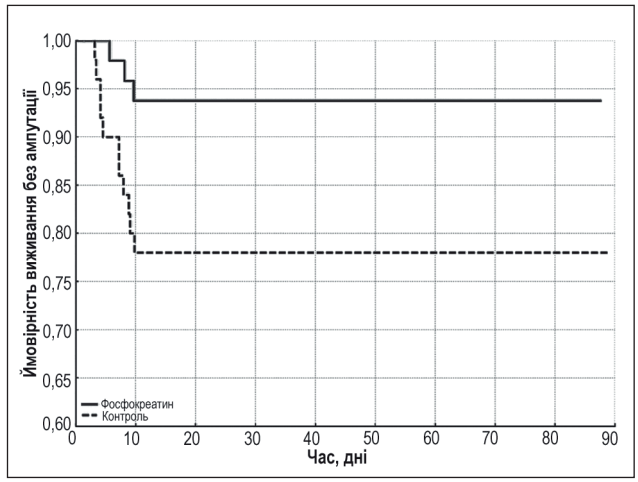

Рисунок 1. Аналіз за Капланом — Мейєром виживання без ампутацій протягом 90 діб

Примітка: фосфокреатин асоціювався з вищою ймовірністю збереження кінцівки порівняно з контрольною групою (91 проти 78 %; лог-рангове значення p = 0,038; HR = 0,42; 95% ДІ 0,17–0,98). Більшість ампутацій і летальних випадків відбулася впродовж перших 7–10 діб після реперфузії.

Таблиця 2. Основні клінічні результати через 90 днів

Кінцева точка	Основна група (n = 48)	Контрольна група (n = 50)	p
Великі ампутації, n (%)	4 (8,3)	11 (22,0)	0,041
Ампутаційно-вільне виживання (90 діб), % (95% ДІ)	91 (81–100)	78 (63–90)	0,038†
Первинна прохідність реконструкції (90 діб), n (%)	43 (89,6)	37 (74,0)	0,045
Фасціотомія або її розширення, n (%)	6 (12,5)	16 (32,0)	0,021
Гостре ураження нирок (KDIGO ≥ 1), n (%)	4 (8,3)	9 (18,0)	0,15
Компартмент-синдром, n (%)	9 (18,8)	14 (28,0)	0,29
Інфекції рани, n (%)	5 (10,4)	9 (18,0)	0,27
Реінтервенція/тромбоз, n (%)	2 (4,2)	6 (12,0)	0,18
Перебування в ICU, діб (медіана [IQR])	4 [3–6]	5 [4–8]	0,33
Тривалість перебування у стаціонарі, діб (медіана [IQR])	17 [12–25]	20 [14–29]	0,41
LEFS на 90-ту добу, середнє ± SD	58 ± 14	47 ± 16	0,032
ΔLEFS (≥ 10 пунктів поліпшення), n (%)	32 (66,7)	19 (38,0)	0,049
Смертність на 90-ту добу, n (%)	1 (2,1)	2 (4,0)	0,63

Примітки: † — за лог-ранговим тестом (аналіз Каплана — Мейєра), інші p-значення розраховано за критерієм Фішера або Манна — Вітні залежно від типу даних, рівень статистичної значущості встановлено на 0,05; дані подано як середнє ± SD або медіана [IQR]; категоріальні змінні наведено як n (%), якщо не зазначено інше.

Обговорення

Дані цього дослідження переконливо свідчать про те, що періопераційне введення фосфокреатину значно поліпшує клінічні результати у пацієнтів із травматичними ушкодженнями артерій кінцівок. Основний висновок — зниження частоти великих ампутацій та підвищення виживаності без ампутацій — має велике значення та підкреслює потенціал метаболічної терапії як доповнення до хірургічної реваскуляризації.

Спостережувані клінічні переваги можна пояснити багатогранними молекулярними механізмами дії ФК, які ефективно протидіють ключовим патологічним ланкам ІРП. Зниження потреби в ампутаціях є, імовірно, прямим наслідком здатності швидко відновлювати внутрішньоклітинні пули АТФ, що є критичним для виживання клітин, запобігаючи клітинному набряку та перевантаженню кальцієм [21]. Поліпшена прохідність судинних реконструкцій, що спостерігалася в основній групі, може бути пов'язана з відомою здатністю ФК інгібувати АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів та пом'якшувати феномен no-reflow, зменшуючи набряк ендотелію та мікротромбоз [22]. Неенергетичні властивості ФК, такі як пряма антиоксидантна дія, зменшують оксидативний стрес, стабілізують клітинні мембрани та пригнічують апоптоз через активацію провиживальних шляхів, як-от PI3K/Akt/eNOS [23]. Ці механізми сукупно обмежують зону некрозу та поліпшують функціональне відновлення м'язової тканини, що, у свою чергу, призводить до вищих показників якості життя.

Подані в роботі результати узгоджуються з великою кількістю даних про ефективність ФК при ішемії міокарда. Наше дослідження є одним із перших, що демонструє його користь у специфічному клінічному сценарії травми периферичних судин. Це відкриває перспективи для метаболічної підтримки пацієнтів із гострою ішемією кінцівки, для яких збереження життєздатності кінцівки є першочерговим завданням. Незважаючи на значущі результати, наше дослідження має певні обмеження, зокрема одноцентровий дизайн та відносно невеликий розмір вибірки, що потребує підтвердження отриманих даних у більших дослідженнях.

Результати цього дослідження свідчать про те, що доповнення стандартної терапії екзогенним фосфокреатином у пацієнтів з гострою післятравматичною ішемією кінцівки асоціюється зі значним зниженням частоти виконання декомпресійної фасціотомії. Цей розділ присвячений інтерпретації отриманих даних у контексті сучасної наукової літератури та оцінці їхнього клінічного значення.

Зниження потреби у фасціотомії є клінічним маркером зменшення тяжкості компартмент-синдрому, що, у свою чергу, відображає менш виражене ІРП [24]. Цей ефект можна пояснити багатогранною дією фосфокреатину. Підтримка рівня АТФ в ішемізованих клітинах дозволяє зберегти функцію іонних насосів, що протидіє клітинному набряку — первинній причині підвищення внутрішньотканинного тиску [25]. Окрім того, пряма стабілізація клітинних мембран зменшує їх пошкодження, спричинене оксидативним стресом, та обмежує вихід рідини в інтерстиціальний простір [26]. Ці механізми, підтверджені в доклінічних дослідженнях, знаходять своє клінічне відображення в отриманих нами результатах. Зниження пікових рівнів креатинфосфокінази та міоглобіну в основній групі не лише підтверджує зменшення об'єму некрозу скелетних м'язів, а й пояснює тенденцію до зниження частоти гострого пошкодження нирок, оскільки саме ці біомаркери є ключовими медіаторами нефротоксичності при рабдоміолізі [27].

Захисний ефект щодо скелетних м'язів, виявлений у нашому дослідженні, відображає добре доведені кардіопротекторні властивості фосфокреатину. Обидві тканини є поперечно-смугастими м'язами з високими та коливальними енергетичними потребами, що залежать від креатинкіназного/фосфокреатинового човникового механізму для підтримки енергетичного гомеостазу. Це забезпечує міцне патофізіологічне обґрунтування для трансляції успіху з кардіоплегії у сферу збереження кінцівок.

Потенційний вплив отриманих результатів на клінічну практику є значним. Зменшення частоти фасціотомій не тільки знижує ризик специфічних ускладнень, пов'язаних із самою процедурою (інфекції, хронічний біль, косметичні дефекти), а й може сприяти швидшому функціональному відновленню кінцівки та скороченню термінів госпіталізації. Впровадження метаболічної цитопротекції за допомогою фосфокреатину може стати важливим доповненням до стандартних хірургічних протоколів, що дозволить поліпшити результати лікування однієї з найскладніших категорій пацієнтів у судинній хірургії.

Слід визнати певні обмеження цього дослідження, які необхідно враховувати при інтерпретації результатів:

1) одноцентровий характер дослідження: результати, отримані на базі однієї клініки, можуть мати обмежену можливість для узагальнення на ширшу популяцію пацієнтів;

2) відносно невелика вибірка: обмежена кількість пацієнтів могла вплинути на статистичну значущість відмінностей за деякими кінцевими точками, зокрема рівнем ампутацій та частотою гострого пошкодження нирок;

3) відсутність довготривалого спостереження: оцінка функціональних результатів через 3 місяці не дозволяє дійти висновків про віддалені наслідки та повне відновлення функції кінцівки.

Висновки

1. Застосування фосфокреатину у пацієнтів, які перенесли реконструктивні операції з приводу травматичних ушкоджень артерій, асоціюється зі статистично значущим зниженням частоти великих ампутацій кінцівок — 8,3 % в основній групі проти 22,0 % у контрольній ($p = 0,041$), а також частоти розвитку тяжкого реперфузійного синдрому, про що свідчить зменшення потреби у виконанні чи розширенні фасціотомії в 12,5 % випадків в основній групі проти 32,0 % у контрольній ($p = 0,021$), та поліпшенням безпосередніх клінічних і функціональних результатів.

2. Екзогенний фосфокреатин є безпечним та ефективним цитопротекторним та метаболічним ад'ювантом до стандартної хірургічної терапії, що здатен пом'якшувати наслідки ішемічно-реперфузійного ушкодження.

Отримані результати підтверджують доцільність подальшого вивчення ролі фосфокреатину в судинній хірургії та обґрунтовують необхідність проведення більших багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень. Також перспективним є вивчення ефективності комбінованих терапевтичних стратегій, що поєднують застосування фосфокреатину з іншими методами цитопротекції, наприклад ішемічним постумовленням.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Внесок авторів. Кутовий О.Б. — концепція дослідження, дизайн роботи; Кисілевський Д.О. — розробка методології, статистичний аналіз; Карпенко С.І. — збір та первинна обробка даних; Соколов О.В. — інтерпретація результатів, написання рукопису, фінальна редакція.

References

1. *Liang NL, Alarcon LH, Jeyabalan G, Avgerinos ED, Makaroun MS, Chaer RA. Contemporary outcomes of civilian lower extremity arterial trauma. J Vasc Surg. 2016 Sep;64(3):731-736. doi: 10.1016/j.jvs.2016.04.052.*

2. *Vázquez-Galán YI, Guzmán-Silahua S, Trujillo-Rangel WÁ, Rodríguez-Lara SQ. Role of Ischemia/Reperfusion and Oxidative Stress in Shock State. Cells. 2025 May 30;14(11):808. doi: 10.3390/cells14110808.*

3. *Chen MM, Li Y, Deng SL, Zhao Y, Lian ZX, Yu K. Mitochondrial Function and Reactive Oxygen/Nitrogen Species in Skeletal Muscle. Front Cell Dev Biol. 2022 Feb 21;10:826981. doi: 10.3389/fcell.2022.826981.*

4. *Lygate CA. Maintaining energy provision in the heart: the creatine kinase system in ischaemia-reperfusion injury and chronic heart failure. Clin Sci 2024;138:491-514. doi: 10.1042/cs20230616.*

5. *Annibali G, Scrocca I, Aranzulla TC, Meliga E, Maiellaro F, Musumeci G. "No-Reflow" Phenomenon: A Contemporary Review. J Clin Med. 2022 Apr 16;11(8):2233. doi: 10.3390/jcm11082233.*

6. *Zhang M, Liu Q, Meng H, et al. Ischemia-reperfusion injury: molecular mechanisms and therapeutic targets. Signal Transduct Target Ther. 2024 Jan 8;9(1):12. doi: 10.1038/s41392-023-01688-x.*

7. *Heusch G. Myocardial ischemia/reperfusion: Translational pathophysiology of ischemic heart disease. Med. 2024 Jan 12;5(1):10-31. doi: 10.1016/j.medj.2023.12.007.*

8. *Mao X, Cai Y, Chen Y, et al. Novel Targets and Therapeutic Strategies to Protect Against Hepatic Ischemia Reperfusion Injury. Front Med (Lausanne). 2022 Jan 4;8:757336. doi: 10.3389/fmed.2021.757336.*

9. *Wei L, Wang R, Lin K, et al. Creatine modulates cellular energy metabolism and protects against cancer cachexia-associated muscle wasting. Front Pharmacol. 2022 Dec 7;13:1086662. doi: 10.3389/fphar.2022.1086662.*

10. *Liu W, Qaed E, Zhu HG, Dong MX, Tang Z. Non-energy mechanism of phosphocreatine on the protection of cell survival. Biomed Pharmacother. 2021 Sep;141:111839. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111839.*

11. *Wang J, Ma H, Guo H, Chen Y, Liu Y. Clinical applications of phosphocreatine and related mechanisms. Life Sci. 2024 Oct 15;355:123012. doi: 10.1016/j.lfs.2024.123012.*

12. *Xacur-Trabulce A, Casas-Fuentes G, Ruiz-Vasconcelos V, et al. Tourniquet-related complications in extremity injuries: a scoping review of the literature. World J Emerg Surg. 2025 Jun 25;20(1):57. doi: 10.1186/s13017-025-00625-3.*

13. *Costa D, Ielapi N, Perri P, et al. Molecular Insight into Acute Limb Ischemia. Biomolecules. 2024 Jul 11;14(7):838. doi: 10.3390/biom14070838.*

14. *Sharrock AE, Remick KN, Midwinter MJ, Rickard RF. Combat vascular injury: Influence of mechanism of injury on outcome. Injury. 2019 Jan;50(1):125-130. doi: 10.1016/j.injury.2018.06.037.*

15. *Gadzieva L, Bradic J, Milosavljevic I, et al. Creatine phosphate administration in cardiac ischemia-reperfusion injury in rats: focus on differences between preconditioning, perconditioning, and postconditioning protocols. Can J Physiol Pharmacol. 2022 Aug 1;100(8):787-795. doi: 10.1139/cjpp-2022-0030.*

16. *Wahlgren CM, Aylwin C, Davenport RA, et al. Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2025 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Trauma. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2025 Feb;69(2):179-237. doi: 10.1016/j.ejvs.2024.12.018.*

17. *Ratter J, Pellekooren S, Wiertsema S, et al. Content validity and measurement properties of the Lower Extremity Functional Scale in patients with fractures of the lower extremities: a systematic review. J Patient Rep Outcomes. 2022 Jan 29;6(1):11. doi: 10.1186/s41687-022-00417-2.*

18. *Turcotte JJ, Kelly ME, Fenn AB, Grover JJ, Wu CA, MacDonald JH. The role of the lower extremity functional scale in predicting surgical outcomes for total joint arthroplasty patients. Arthroplasty. 2022 Feb 1;4(1):3. doi: 10.1186/s42836-021-00106-3.*

19. *Wang C, Guo J, Di A, et al. The Protective Effect of Cx43 Protein-Mediated Phosphocreatine on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury. Cardiol Res Pr 2021;2021(1):8838151. doi: 10.1155/2021/8838151.*

20. *Tang Z, Zhang Z, Wang J, et al. Protective effects of phosphocreatine on human vascular endothelial cells against hydrogen peroxide-induced apoptosis and in the hyperlipidemic rat model. Chem Biol Interact. 2023 Sep 25;383:110683. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110683.*

21. *Arazi H, Eghbali E, Suzuki K. Creatine Supplementation, Physical Exercise and Oxidative Stress Markers: A Review of the Mechanisms and Effectiveness. Nutrients. 2021 Mar 6;13(3):869. doi: 10.3390/nu13030869.*

22. *Kluckner M, Gratl A, Gruber L, et al. Predictors for the need for fasciotomy after arterial vascular trauma of the lower extremity. Injury. 2021 Aug;52(8):2160-2165. doi: 10.1016/j.injury.2021.05.044.*

23. *Cardona-Collazos S, Gonzalez WD, Pabon-Tsukamoto P, et al. Cerebral Edema in Traumatic Brain Injury. Biomedicines. 2025 Jul 15;13(7):1728. doi: 10.3390/biomedicines13071728.*

24. *Ostojic SM, Rátgéber L. Creatine as a mitochondrial theranostic in predictive, preventive, and personalized medicine. EPMA J. 2025 Sep 1;16(3):541-553. doi: 10.1007/s13167-025-00420-9.*

25. *Lim AKH. Predicting Acute Kidney Injury in Acute Rhabdomyolysis. J Clin Med. 2025 Sep 29;14(19):6892. doi: 10.3390/jcm14196892.*

26. *Su Y. Three-dimensional network of creatine metabolism: From intracellular energy shuttle to systemic metabolic regulatory switch. Mol Metab. 2025 Oct;100:102228. doi: 10.1016/j.molmet.2025.102228.*

27. *Kauvar DS, Staudt AM, Arthurs ZM, et al. Early Fasciotomy and Limb Salvage and Complications in Military Lower Extremity Vascular Injury. J Surg Res. 2021 Apr;260:409-418. doi: 10.1016/j.jss.2020.10.017.*

Отримано/Received 29.09.2025
Рецензовано/Revised 11.11.2025
Прийнято до друку/Accepted 21.11.2025

Information about authors
O. Kutovyi, Dnipro State Medical University, Municipal Clinical Hospital 16, Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine
D. Kysilevskyi, Dnipro State Medical University, Municipal Clinical Hospital 16, Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine
S. Karpenko, Dnipro State Medical University, Municipal Clinical Hospital 16, Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine
O. Sokolov, Dnipro State Medical University, Municipal Clinical Hospital 16, Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.
Authors' contribution. O. Kutovyi — study concept and design; D. Kysilevskyi — methodology and statistical analysis; S. Karpenko — data collection and primary processing; O. Sokolov — data interpretation, manuscript drafting and final editing.

O.B. Kutovyi, D.O. Kysilevskyi, S.I. Karpenko, O.V. Sokolov
Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
Municipal Clinical Hospital 16 of the Dnipro City Council, Dnipro, Ukraine

Effect of exogenous phosphocreatine on the course of acute limb ischemia and reperfusion syndrome after arterial reconstruction in patients with vascular trauma

Abstract. ***Background.*** Acute limb ischemia caused by traumatic arterial injury remains one of the most challenging problems of emergency vascular surgery. Restoration of blood flow may paradoxically provoke ischemia-reperfusion injury leading to limb loss. The purpose was to evaluate the clinical and metabolic effects of exogenous phosphocreatine (PCr) in the prevention of ischemia-reperfusion injury after arterial reconstruction. ***Materials and methods.*** A prospective clinical study included 98 patients with traumatic vascular lesions who underwent surgical revascularization. The main group received exogenous PCr intravenously: 2 g 30 min before reperfusion, then 1 g twice daily for 5 days; controls received isotonic saline infusions. Both groups had identical perioperative protocols. Outcomes included biochemical markers (creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), myoglobin), graft patency, incidence of fasciotomy or amputation, renal function, and the Lower Extremity Functional Scale (LEFS) score on day 90. ***Results.*** Exogenous PCr administration decreased CK and LDH levels by > 40 %, reduced the rate of fasciotomy and amputation, and improved graft patency. The LEFS score was on average 10 points higher in the exogenous PCr group, indicating better limb function and quality of life. ***Conclusions.*** Exogenous phosphocreatine demonstrated significant metabolic and cytoprotective effects, limiting ischemia-reperfusion injury and improving postoperative recovery.

Keywords: phosphocreatine; ischemia-reperfusion injury; vascular trauma; acute ischemia; revascularization; cytoprotection; Lower Extremity Functional Scale