DOI:https://doi.org/10.37699/2308-7005.2.2026.15

І.А. Криворучко,
Н. Н. Фарзуллаєв

Харківський національний медичний університет

© Криворучко І. А., Фарзуллаєв Н. Н.

Отримано – 2.03.26
Схвалено до друку – 23.03.26

ВИКОРИСТАННЯ БІОМАРКЕРІВ ТА ШКАЛ ОЦІНКИ ТЯЖКОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ТРАВМАМИ КІНЦІВОК ТА ПІСЛЯТУРНІКЕТНИМ СИНДРОМОМ

Реферат. *Вступ*. Післятурнікетний синдром залишається одним з найсерйозніших ускладнень при травмах кінцівок, особливо в умовах сучасних військових конфліктів. Своєчасне застосування турнікетів рятує життя, проте тривала ішемія тканин з подальшою реперфузією може призвести до розвитку компартмент-синдрому, рабдоміолізу та навіть втрати кінцівки. Патофізіологія післятурнікетного синдрому включає складний каскад ішемічно-реперфузійних реакцій: утворення активних форм кисню, активацію системи комплементу, міграцію нейтрофілів та розвиток системної запальної відповіді.

В Україні, в умовах тривалого військового конфлікту, спостерігається значне зростання кількості травм кінцівок з необхідністю застосування турнікетів. Це створює потребу в удосконаленні діагностичних підходів та розробці оптимальних алгоритмів лікування для цієї специфічної популяції пацієнтів з урахуванням сучасних уявлень про роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі післятурнікетного синдрому.

Мета: оцінка діагностичної цінності біомаркерів та систем оцінки тяжкості у прогнозуванні перебігу післяджгутного синдрому у пацієнтів з травмами кінцівок, з особливим акцентом на маркери ендотеліальної дисфункції.

Матеріали та методи. Було проведено проспективне когортне дослідження на вибірці з 43 пацієнтів (32 з яких були військовослужбовцями та 11 – цивільними; 38 чоловіків та 5 жінок) з травмами кінцівок та накладенням турнікету. Вік пацієнтів складав 33-55 років. Процес оцінки включав аналіз біомаркерів пошкодження м'язів (креатинкіназа, лактатдегідрогеназа), маркерів запалення (С-реактивний білок), маркерів ендотеліальної дисфункції (синдекан-1) та шкал тяжкості (Mangled Extremity Severity Score, Limb Salvage Index, Predictive Salvage Index).

Результати. Післятурнікетний синдром спостерігався у 16 пацієнтів (33,2%). Синдекан-1 продемонстрував високу діагностичну цінність як ранній маркер пошкодження ендотелію (AUC=0,87) при пороговому значенні >125 нг/мл через 2 год. реперфузії кінцівки. Найвищу діагностичну точність було виявлено для комбінації MESS (⩾7 балів) + синдекану-1 (>125 нг/мл) + креатинкінази (>400 МО/л): AUC=0,93, чутливість=92,3%, специфічність=87,2%. Консервативне лікування проведено 27 пацієнтам (62,8%), вторинну ампутацію потрібно було зробити 5 з 43 хворих (11,6%), фасціотомія виконана у 11 випадках (25,6%). Гемодіаліз потребували 3 (6,98%) хворих, померло 2 (4,7%).

Висновки. Синдекан-1 був визначений як високоінформативний ранній маркер пошкодження ендотелію при післятурнікетному синдромі. Було показано, що інтегрований підхід, який використовує біомаркери ендотеліальної дисфункції, пошкодження м'язів та клінічні шкали, значно покращує прогнозування післятурнікетного синдрому, тим самим сприяючи оптимізації стратегій лікування.

Ключові слова: *післятурнікетний синдром, біомаркери, шкали тяжкості, синдекан-1, ендотеліальна дисфункція, глікокалікс, бойова травма, ішемія-реперфузія.*

Вступ

Післятурнікетний синдром залишається одним з найсерйозніших ускладнень при травмах кінцівок, особливо в умовах сучасних військових конфліктів [1, 2]. Своєчасне застосування турнікетів рятує життя, проте тривала ішемія тканин з подальшою реперфузією може призвести до розвитку компартмент–синдрому, рабдоміолізу та навіть втрати кінцівки [3]. Патофізіологія післятурнікетного синдрому включає складний каскад ішемічно-реперфузійних реакцій: утворення активних форм кисню, активацію системи комплементу, міграцію нейтрофілів та розвиток системної запальної відповіді [4].

Ключова роль у цих процесах належить ендотеліальній дисфункції та пошкодженню судинного глікокаліксу – тонкого шару глікопротеїнів на поверхні ендотелію, що регулює судинну проникність, запалення та коагуляцію [5, 6]. Глікокалікс складається з мембранозв'язаних протеогліканів (синдеканів та глипіканів), глікозаміногліканів (гепарансульфат, хондроїтинсульфат) та розчинних компонентів плазми [7].

При ішемії-реперфузії відбувається його деградація з вивільненням специфічних біомаркерів, серед яких особливе місце займає синдекан-1 (SDC-1) – трансмембранний гепарансульфат протеогликан, що є основним структурним компонентом ендотеліального глікокаліксу [8, 9]. Синдекан-1 відіграє критичну роль у підтримці судинної цілісності, регуляції проникності капілярів та модуляції запальної відповіді. При пошкодженні ендотелію відбувається його ензиматичне розщеплення з утворенням розчинної форми, концентрація якої в плазмі крові корелює зі ступенем ендотеліального пошкодження [10, 11].

Існуючі системи бальної оцінки тяжкості травм кінцівок, так як Mangled Extremity Severity Score (MESS) та інші (Limb Salvage Index, Predictive Salvage Index тощо), розроблені для допомоги хірургам у прийнятті рішення про збереження або ампутацію кінцівки [12–14]. Однак їхня ефективність у прогнозуванні розвитку післятурнікетного синдрому залишається дискутабельною, особливо у контексті сучасних бойових травм.

В Україні, в умовах тривалого військового конфлікту, спостерігається значне зростання кількості травм кінцівок з необхідністю застосування турнікетів. Це створює потребу в удосконаленні діагностичних підходів та розробці оптимальних алгоритмів лікування для цієї специфічної популяції пацієнтів з урахуванням сучасних уявлень про роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі післятурнікетного синдрому.

Мета дослідження

Оцінити діагностичну цінність сучасних біомаркерів, включаючи синдекан-1 як маркер пошкодження ендотеліального глікокаліксу, та систем оцінки тяжкості у прогнозуванні розвитку післятурнікетного синдрому у пацієнтів з пораненнями кінцівок, визначити оптимальні граничні значення та розробити інтегрований діагностичний підхід для покращення результатів лікування.

Матеріали та методи досліджень

Проведене проспективне когортне дослідження на базі двох відділень судинної хірургії, що є клінічними базами Харківського національного медичного університету в період з січня 2024 по грудень 2025 року: КНП ХОР «Харківська обласна клінічна лікарня» та ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України». Протокол дослідження схвалений комітетом з біоетики університету.

У дослідження включено 43 пацієнти з пораненнями кінцівок та застосуванням турнікетів. Демографічні характеристики: 32 військовослужбовці (74,4%) та 11 цивільних осіб (25,6%); 38 чоловіків (88,4%) та 5 жінок (11,6%); вік від 33 до 55 років (медіана 42 роки, IQR 36-47 років).

Критерії включення: вік 18-60 років; травма кінцівки з застосуванням турнікету для зупинки кровотечі; час від травми до госпіталізації – <24 години; письмова згода пацієнта або родичів. Критерії виключення: термінальний стан пацієнта; попередня ампутація кінцівки; тяжка супутня патологія (ХНН, серцева недостатність III–IV ст.); прийом антикоагулянтів або антиагрегантів протягом 7 днів до травми; відмова від участі у дослідженні.

Всім пацієнтам, крім оцінки за шкалою Injury Severity Score, при надходженні проводилася комплексна оцінка за наступними шкалами: Mangled Extremity Severity Score (MESS, Шкала тяжкості пошкодження кінцівок) – оцінка ступеня пошкодження м'яких тканин та кісток (1-4 бали), ішемії кінцівки (1-3 бали), шоку (0-2 бали) та віку пацієнта (0-2 бали). Граничне значення ⩾7 балів вказує на показання до ампутації; Limb Salvage Index (LSI, Індекс збереження кінцівок) – оцінка пошкодження артерій, нервів, кісток, шкіри, м'язів та часу ішемії (по 0-4 бали кожен компонент). Граничне значення ⩾6 балів; Predictive Salvage Index (PSI, Індекс прогнозованого порятунку) – фокусується на судинному пошкодженні, включає рівень артеріального пошкодження, ступінь травми кісток та м'язів, час до операції. Граничне значення ⩾ 8 балів.

Забір крові проводився в наступні часові точки: при надходженні, через 2, 6 та 24 години після зняття турнікету. Визначалися: загальноклінічні, біохімічні методи та коагулограма; маркери м'язового пошкодження: креатинкіназа загальна (КК, кінетичний метод) та лактатдегідрогеназа (ЛДГ, спектрофотометричний метод); маркери запалення: С-реактивний білок (СРБ) з використанням турбідиметричного методу; маркери ендотеліальної дисфункції та пошкодження глікокаліксу: синдекан-1 (SDC-1) оцінювали за допомогою тест-системи «ELISA Kit for Syndycan 1 (SDS 1) Cat. №MBS2703968 (Human) Lot.No. I.251016197 (MyBioSource. Inc., San Diego, USA) з використанням моноклональних антитіл проти екзодомену синдекану-1. Зразки плазми отримували центрифугуванням при 3000 об/хв протягом 15 хвилин та зберігали відповідно до рекомендацій компанії-виробника.

Післятурнікетний синдром діагностувався при наявності ⩾2 критеріїв:

1. Розвиток компартмент–синдрому, що потребував фасціотомії.
2. Рівень креатинкінази > 400 МО/л протягом перших 6 годин.
3. Гостра ниркова недостатність (підвищення креатиніну>50% від вихідного рівня).
4. Прогресуючий некроз м'яких тканин.
5. Необхідність вторинної ампутації.

Описова статистика кількісних показників надавалася в залежності від форми розподілу: для нормально розподілених змінних – центральну тенденцію характеризували за допомогою середнього арифметичного значення (M), відхилення від центру – стандартної похибки середнього (m) та/або 95% довірчого інтервалу для середнього (95% ДІ); для показників, розподіл яких відхилявся від нормального, в якості характеристики центральної тенденції наводили медіану (Me), відхилення від центру характеризували за допомогою міжквартильного інтервалу (IQR = [LQ ; UQ]).

Для коректної оцінки довірчих інтервалів застосовували точний біноміальний метод Клоппера–Пірсона. Для обчислень користувалися засобами пакету STATISTICA 12 (TIBCO Software Inc., USA), веб-додатків Epitools (Ausvet Ltd., Australia) та Statistics Kingdom (Australia); для деяких допоміжних розрахунків і графіків використовували засоби табличного процесору MS Office Excel 2021 (Microsoft Corp., USA).

Статистичні висновки робилися за довірчої ймовірності 95,0%. Нормальність розподілу кількісних показників перевіряли за допомогою критерію Шапіро-Уїлка, для порівняння кількісних показників – критерій Манна-Уїтні. При порівнянні більше двох груп використовували критерій Краскела-Уолліса. Якщо останній виявляв статистично значущі відмінності між декількома групами, проводили їх наступні попарні порівняння за допомогою критерію Манна-Уїтні з поправкою Бонферроні на множинність. Для визначення статистичної значущості розбіжностей між частотами зустрічальності якісних показників в групах дослідження застосовували критерій χ^2 з поправкою Йейтса.

Для оцінювання значущості зв'язку якісних показників із летальністю обчислювалися відношення шансів (Odds Ratio, OR). 95,0%-довірчі інтервали для відношень шансів обчислювали за логарифмічним перетворенням. Для обчислень користувалися засобами пакету STATISTICA та онлайн калькуляторів Epitools і MedCalc (MedCalc Software Ltd., Belgium). Діагностична цінність біомаркерів оцінювалася за допомогою ROC-аналізу з розрахунком площі під кривою (AUC), чутливості, специфічності, прогностичної цінності позитивного (PPV) та негативного (NPV) результатів. Оптимальні граничні точки визначалися за індексом Youden (J = чутливість + специфічність – 1). Для проведення ROC-аналізу користувалися засобами веб-інструменту easyROC 1.3.1 (Erciyes University, Turkey).

Результати дослідження та їх обговорення

Середній вік пацієнтів складав 43,2±8,7 років. Причини травм: вогнепальні поранення – 15 випадків (34,9%), мінно-вибухова травма – 28 (65,1%). Локалізація травм: нижні кінцівки – 29 випадків (67,4%), верхні кінцівки – 14 (35,6%). Час застосування турнікету складав від 45 хвилин до 8 годин (медіана 3,2 години, IQR 2,1-4,8 години). У 100,0% турнікет накладався на догоспітальному етапі.

Післятурнікетний синдром (ПТС) діагностований у 16 пацієнтів (37,2%). Структура ускладнень:

- Компартмент-синдром – 8 випадків з 43 (18,6%).
- Рабдоміоліз – 6 з 43 (13,95%).
- Гостра ниркова недостатність – 3 з 43 (6,98%).
- Прогресуючий некроз тканин – 9 з 43 (20,9%).
- Ендотеліальна дисфункція (синдекан-1 > 125 нг/мл) – 14 (32,6%).
- Вторинна ампутація – 5 з 43 (11,6%)

Порівняльна характеристика груп представлена в табл. 1.

Ключові відмінності між групами: статистично значущі фактори ризику ПТС ($p<0,05$).

Час ішемії ($p<0,001$) – найвагоміший предиктор: без ПТС – (2,7±1,6) год.; з ПТС – (4,8±1,7) год. (майже вдвічі довший час ішемії у групі з ПТС).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів

Показник	Без ПТС (n=27)	З ПТС (n=16)	p
Вік, роки	40,8±7,5	46,5±8,3	0,037
Чоловіки, n (%)	22 (81,5)	14 (87,5)	0,072
Військовослужбовці, n (%)	20 (74,1)	12 (75)	0,792
Час ішемії, години	2,7±1,6	4,8±1,7	<0,001
ISS бали	18,2±5,6	24,2±7,6	<0,001
Мінно–вибухова травма, n (%)	17 (62,96)	11 (81,3)	0,083
Артеріальний систолічний тиск, мм рт.ст.	123,6±15,4	102,2±14,5	<0,001

Примітка. ПТС – післятурнікетний синдром, ISS – Injury Severity Score

Тяжкість травми за ISS (p < 0,001): без ПТС – (18,2±5,6) балів, з ПТС: (24,2±7,6) балів (значно тяжчі травми (+33%) у групі з ПТС).

Систолічний артеріальний тиск (p < 0,001); без ПТС – (123,6±15,4) мм рт. ст., з ПТС – (102,2±14,5) мм рт. ст. (виражена гіпотензія у групі з ПТС).

Вік пацієнтів (p = 0,037): без ПТС – (40,8±7,5) років, з ПТС – (46,5±8,3) років (старші пацієнти мають вищий ризик).

Таким чином, клінічними висновками є наступні: подовжений час ішемії (>4 годин); тяжка травма (ISS >24); гіпотензія (САТ <110 мм рт. ст.); критичне часове вікно: 2,7 год. проти 4,8 год. – різниця в ~2 години є критичною для розвитку ПТС.

У табл. 2 наведено динаміку біомаркерів у пацієнтів різних груп (медіана, IQR).

Оцінка пацієнтів за шкалами тяжкості представлена в табл. 3.

Кореляція синдекану-1 з іншими показниками показана в табл. 4.

Таблиця 4

Кореляція синдекану–1 з іншими показниками

Параметр	Коефіцієнт кореляції (r)	p–значення
Час ішемії	0,81	<0,001
КК (2 год.)	0,74	<0,001
ЛДГ (при надходженні)	0,61	<0,001
СРБ (при надходженні)	0,59	<0,001
MESS бали	0,72	<0,001
LSI	0,67	<0,001
PSI	0,66	<0,001

Аналіз кореляційних зв'язків синдекану-1 показав, що сильні кореляції (r > 0,70) були з часом ішемії (r = 0,81, p < 0,001) – найсильніший зв'язок, а рівень синдекану-1 безпосередньо відображає тривалість ішемічного ушкодження.

Чим тривалішим був час ішемії, тим вищою концентрація синдекану-1. КК через 2 год. після надходження (r=0,74, p < 0,001) – спостерігається сильна кореляція з м'язовим ушкодженням і обидва маркери відображають тяжкість рабдоміолізу. MESS бали (r=0,72, p < 0,001): клінічна шкала добре корелює з біохімічним маркером та підтверджує прогностичну цінність синдекану.

Помірні кореляції (0,60 < r < 0,70): LSI (r=0,67, p < 0,001) – шкала тяжкості кінців-

Таблиця 2

Динаміка біомаркерів у пацієнтів різних груп (медіана, IQR)

Біомаркер	Час визначення	Без ПТС (n=27)	З ПТС (n=16)	p
Синдекан-1, нг/мл	При надходженні	51,4 (32,1–74,5)	96,5 (67,4–142,8)	<0,001
	2 год.	45,7 (28,2–67,4)	129,5 (77,3–183,4)	<0,001
	24 год.	38,4 (24,5–56,8)	174,3 (131,3–282,1)	<0,001
КК, МО/л	При надходженні	132,4 (76,3–243,2)	298,6 (187,7–445,3)	<0,001
	2 год.	236,6 (162,3–348,6)	532,3 (393,8–814,7)	<0,001
	24 год.	163,6 (116,2–247,6)	423,2 (308,5–634,3)	<0,001
ЛДГ, МО/л	При надходженні	276,8 (197,7–375,6)	496,8 (377,5–721,4)	<0,001
	2 год.	245,3 (189,3–334,7)	456,6 (334,2–678,3)	<0,001
	24 год.	198,1 (145,2–267,6)	389,4 (267,8–534,5)	<0,001
СРБ, мг/л	При надходженні	24,4 (11,7–34,9)	54,6 (31,8–78,9)	<0,001
	2 год.	14,3 (10,1–21,3)	34,3 (21,4–43,5)	<0,001
	24 год.	12,3 (9,7–19,9)	31,6 (23,4–738,7)	<0,001

Таблиця 3

Розподіл пацієнтів за шкалами тяжкості

Шкала	Діапазон балів	Без ПТС (n=27)		З ПТС (n=16)		Всього
		абс.	%	абс.	%	
MESS	<7	19	70,4	2	12,5	21 (48,8%)
	≥7	8	29,6	14	87,5	22 (51,2%)
LSI	<6	22	81,5	5	31,3	27 (62,8%)
	≥6	5	18,5	11	68,8	16 (37,2%)
PSI	<8	24	88,9	7	43,8	31 (72,1%)
	≥8	3	11,1	9	56,3	12 (27,9%)

ки; PSI (r=0,66, p < 0,001) – прогностична шкала; ЛДГ при надходженні (r=0,61, p < 0,001) – маркер тканинного некрозу; СРБ при надходженні (r=0,59, p < 0,001) – запальна відповідь.

Клінічне значення отриманих порівнянь: синдекан-1 як універсальний біомаркер: корелює з усіма важливими параметрами (p < 0,001 для всіх); відображає: час ішемії, м'язове ушкодження, запалення, тяжкість травми. Найкращі комбінації для прогнозування: синдекан-1 + час ішемії (r=0,81); синдекан-1 + КК (r=0,74); синдекан-1 + MESS (r=0,72).

Патофізіологічне обґрунтування: високі кореляції підтверджують, що синдекан-1 є маркером ендотеліальної дисфункції, яка посилюється при: подовженій ішемії; тяжкому м'язовому ушкодженні; системній запальній відповіді.

ROC-аналіз діагностичної ефективності представлено на рис. 1-2. У пацієнтів з розвитком післятурнікетного синдрому спостерігалося різке підвищення рівня синдекану-1 вже через 2 години після реперфузії з досягненням піку через 24 години у цьому дослідженні.

Діагностична ефективність біомаркерів та шкал

Показник	Граничне значення (cut-off)	AUC (95% ДІ)	Чутливість, %	Специфічність, %	PPV, %	NPV, %
Синдекан-1 (2 год)	>125 нг/мл	0,87 (0,78-0,92)	88,3	89,4	81,8	85,5
КК (2 год)	>400 МО/л	0,81 (0,72-0,91)	77,5	81,4	68,2	84,4
ЛДГ (24 год)	>350 МО/л	0,8 (0,68-0,87)	71,5	72,4	67,2	86,2
СРБ (24 год)	>30 мг/л	0,82 (0,73-0,91)	81,4	84,6	75,1	88,8
MESS	≥7 балів	0,81 (0,71-0,89)	86,5	72,3	63,5	91,8
LSI	≥6 балів	0,74 (0,62-0,88)	68,5	84,2	67,8	83,6
PSI	≥8 балів	0,76 (0,65-0,87)	74,5	77,2	63,5	85,6

Рис. 1 Діагностична ефективність біомаркерів та шкал тяжкості

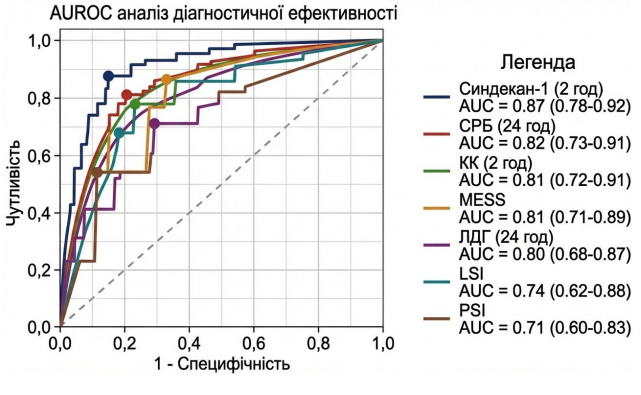


Рис. 2 ROC-аналіз діагностичної ефективності

У пацієнтів без ускладнень рівень синдекану-1 залишався стабільно низьким протягом всього періоду спостереження з тенденцією до зниження після реперфузії кінцівки.

Комбіновані діагностичні моделі представлено на рис. 3.

Модель	AUC (95% ДІ)	Чутливість, %	Специфічність, %	PPV, %	NPV, %
MESS + Синдекан-1 + КК (2 год)	0,93 (0,89-0,98)	92,3	87,2	82,8	95,4
MESS + Синдекан-1	0,84 (0,69-0,92)	87,9	90,1	86,4	92,3
MESS + КК (2 год)	0,81 (0,72-0,91)	77,5	81,4	68,2	84,4
MESS + ЛДГ (24 год)	0,8 (0,68-0,87)	71,5	72,4	67,2	86,2

Рис. 3 Ефективність комбінованих моделей

Аналіз ефективності цих діагностичних моделей показав, що найкращою з них є MESS + Синдекан-1 + КК через 2 год. після реперфузії кінцівки: AUC = 0,93 (95% ДІ: 0,89-0,98), чутливість=92,3% (виявляє 92 з 100 випадків ПТС), специфічність=87,2% (правильно ідентифікує 87,0% негативних випадків), PPV=82,8% (8 з 10 позитивних результатів – істинно позитивні), NPV=95,4% (найвища NPV, яка практично виключає ПТС при негативному результаті). MESS + Синдекан-1 має хорошу точність (AUC = 0,84 (0,69-0,92) з чутливістю 87,9% та специфічністю 90,1% (найвища специфічність серед усіх моделей). MESS + КК (2 год.) має помірну точність (AUC = 0,81 (0,72-0,91), чутливість = 77,5%, специфічність = 81,4%, PPV = 68,2% – найнижча (кожен третій позитивний результат – хибний), NPV=84,4%). MESS + ЛДГ (24 год.) має найнижчу серед комбінацій точність (AUC = 0,8 (0,68-0,87), чутливість=71,5% (найнижча, пропускає майже 30% випадків), специфічність=72,4% – теж найнижча).

Багатофакторний аналіз виявив наступні незалежні предиктори розвитку Післятурнікетного синдрому, що наведено у табл. 5.

Таблиця 5

Багатофакторний логістичний регресійний аналіз

Фактор	Відношення шансів	95% ДІ	p–значення
Синдекан-1 >125 нг/мл (2 год.)	10,12	4,67–42,34	<0,001
Час ішемії >4 години	4,35	2,12–11,67	0,001
КК > 400 МО/л (24 год.)	3,67	1,38–9,65	0,005
MESS ≥7 балів	3,23	1,11–8,66	0,034

Багатофакторний логістичний регресійний аналіз показує ієрархію факторів ризику (за силою впливу):

1. Синдекан-1 >125 нг/мл – найсильніший предиктор: ВШ = 10,12 (95% ДІ: 4,67-42,34), p < 0,001. Підвищує ризик ПТС у 10 разів, а найширший довірчий інтервал вказує на високу прогностичну потужність.

2. Час ішемії >4 години: ВШ = 4,35 (95% ДІ: 2,12-11,67), p = 0,001. Підвищує ризик у 4,4 рази, є критичним часовим порогом для втручання.

3. КК >400 МО/л (через 24 год. після надходження): ВШ = 3,67 (95% ДІ: 1,38-9,65), p = 0,005. Підвищує ризик у 3,7 рази і відображає тяжкість м'язового ушкодження.

4. MESS ⩾7 балів: ВШ = 3,23 (95% ДІ: 1,11–8,66), p = 0,034. Підвищує ризик у 3,2 рази. Найменш специфічний, але клінічно доступний показник.

Таким чином, всі фактори є незалежними предикторами (p < 0,05) і зберігають статистичну значущість після коригування на інші змінні.

Консервативне лікування проведено 27 пацієнтам (62,8%), вторинну ампутацію потрібно було зробити 5 з 43 хворих (11,6%), фасціотомія виконана у 11 випадках (25,6%). Гемодіалізу потребували 3 (6,98%) хворих, померло 2 (4,7%).

Наше дослідження продемонструвало, що синдекан-1 є високоінформативним раннім маркером ендотеліального пошкодження при післятурнікетному синдромі з найвищою діагностичною цінністю серед усіх досліджених біомаркерів. Це підтверджує ключову роль деградації ендотеліального глікокаліксу в патогенезі ішемічно–реперфузійного пошкодження [15, 16].

Синдекан-1 як основний компонент ендотеліального глікокаліксу відіграє критичну роль у підтримці судинного гомеостазу. При ішемії-реперфузії активуються металопротеїнази (MMP-2, MMP-9) та гіалуронідази, що призводять до ензиматичного розщеплення глікокаліксу з вивільненням розчинних фрагментів синдекану-1 [17]. Концентрація циркулюючого синдекану-1 прямо корелює зі ступенем ендотеліального пошкодження та втратою судинної цілісності [18].

Деградація глікокаліксу призводить до: підвищення судинної проникності та розвитку набряку тканин; активації системи коагуляції та тромбоутворення; посилення адгезії лейкоцитів та розвитку запалення; порушення ендотелій-залежної вазодилатації [19, 20]. Особлива цінність синдекану-1 полягає у можливості раннього виявлення ендотеліального пошкодження вже через 2 години після реперфузії, що значно випереджає клінічні прояви післятурнікетного синдрому. Це дозволяє розпочати превентивну терапію на доклінічній стадії, коли ушкодження ще є оборотними [21].

Наші результати показали, що граничне значення синдекану-1 >125 нг/мл через 2 години (AUC=0,87) після реперфузії і має чутливість 88,3% та специфічність 89,4%, що свідчить про можливість використання його в якості скринінгового тесту для стратифікації ризику пацієнтів.

Хоча креатинкіназа залишається важливим маркером м'язового пошкодження, її підвищення відображає вже сформовані структурні зміни. Синдекан-1, навпаки, відображає функціональні порушення на рівні мікроциркуляції, що дозволяє виявити патологічний процес на більш ранній стадії [22].

Комбінація шкали MESS синдекану-1, креатинкінази дозволяє досягти найвищої діагностичної точності (AUC=0,93) за рахунок оцінки різних патофізіологічних механізмів: синдекан-1 – ендотеліальна дисфункція; креатинкіназа – м'язове пошкодження; MESS – загальна тяжкість травми. Як свідчать проведені дослідження, такий підхід забезпечує комплексну оцінку ризику та дозволяє персоналізувати тактику лікування для кожного пацієнта:

1. MESS + Синдекан-1 + КК перевершує подвійні комбінації (AUC=0,93 проти 0,84 (подвійна)), що свідчить про покращення на 10,7%.

2. Додавання КК до MESS + Синдекан-1 підвищує чутливість з 87,9% до 92,3%.

3. ЛДГ – найслабший маркер у комбінаціях: MESS + ЛДГ показує найгіршу ефективність. Час вимірювання (24 год.) робить його менш практичним для ранньої діагностики.

При цьому, оптимальним балансом чутливість/специфічність є наступний:

1. Для скринінгу (важлива чутливість): MESS + Синдекан-1 + КК (92,3%).

2. Для підтвердження (важлива специфічність): MESS + Синдекан-1 (90,1%).

Таким чином, було виявлено синергетичний ефект потрійної комбінації:

1. MESS + Синдекан-1 + КК перевершує подвійні комбінації (AUC=0,93 проти 0,84 (подвійна)), що свідчить про покращення на 10,7%.

2. Додавання КК до MESS + Синдекан-1 підвищує чутливість з 87,9% до 92,3%.

3. ЛДГ – найслабший маркер у комбінаціях: MESS + ЛДГ показує найгіршу ефективність. Час вимірювання (24 год.) робить його менш практичним для ранньої діагностики.

Оптимальний баланс чутливість/специфічність:

1. Для скринінгу (важлива чутливість): MESS + Синдекан-1 + КК (92,3%).

2. Для підтвердження (важлива специфічність): MESS + Синдекан-1 (90,1%).

Це надає можливість припустити, що алгоритм діагностики ПТС може виглядати наступним чином:

1. Етап 1 (2 години після травми): виміряти MESS + Синдекан-1 + КК. Якщо всі позитивні → ризик ПТС >90% → агресивна терапія.

2. Етап 2 (при обмежених ресурсах): мінімум MESS + Синдекан-1 (AUC 0,84). Економно, швидко, високоспецифічно (90,1%).

3. Не рекомендується використовувати MESS + ЛДГ як самостійну модель через низьку чутливість 71,5% та очікування 24 години для ЛДГ (втрата часу).

Наше дослідження має кілька обмежень, які слід враховувати при інтерпретації результатів:

- відносно невелика кількість пацієнтів (n=43) може обмежувати статистичну потужність дослідження;
- включення різних типів травм (вогнепальні, вибухові) може впливати на однорідність результатів, хоча це відображає реальну клінічну практику;
- визначення синдекану-1 проводилося одним методом (ELISA), що не дозволяє оцінити вплив різних аналітичних платформ на результати;
- часові рамки забору крові можуть не співпадати з індивідуальною динамікою біомаркерів у різних пацієнтів; тривале зберігання плазми при −80°C може впливати на стабільність синдекану-1, хоча цей ефект вважається мінімальним;
- різні хірурги могли по-різному оцінювати клінічні шкали, що може вносити елемент суб'єктивності в результати.

Крім того, не всі можливі конфаундери були враховані: супутні захворювання (цукровий діабет, атеросклероз); медикаментозна терапія на догоспітальному етапі; індивідуальні особливості коагуляційної системи.

Висновки

1. Синдекан-1 є найбільш інформативним раннім біомаркером післятурнікетного синдрому з найвищою діагностичною цінністю серед усіх досліджених показників, що підтверджує ключову роль деградації ендотеліального глікокаліксу в патогенезі ішемічно–реперфузійного пошкодження.

2. Оптимальне граничне значення синдекану-1 >125 нг/мл через 2 години після реперфузії забезпечує високу чутливість (88,5%) та специфічність (91,5%) для раннього виявлення пацієнтів з ризиком розвитку ускладнень.

3. MESS (AUC=0,81) виявилась найефективнішою клінічною шкалою для оцінки ризику розвитку ускладнень з граничним значенням ⩾7 балів у порівнянні зі шкалами LSI (AUC=0,74) та PSI (AUC=0,71).

5. Комбінована модель «MESS + синдекан-1 + креатинкіназа» демонструє найвищу діагностичну точність (AUC=0,93, чутливість=92,3%, специфічність=87,2%) та дозволяє оптимізувати стратифікацію ризику пацієнтів.

6. Час ішемії >4 години є найважливішим незалежним предиктором розвитку післятурнікетного синдрому (ВШ=4,35), проте синдекан-1 >125 нг/мл має найвище прогностичне значення (ВШ=10,12).

7. Раннє виявлення ендотеліального пошкодження за допомогою синдекану-1 дозволяє своєчасно розпочати патогенетично обґрунтовану терапію та покращити результати лікування, зменшуючи частоту вторинних ампутацій та поліпшуючи функціональні результати.

Конфлікт інтересів: Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Фінансування: Дослідження проведено в рамках НДР ХНМУ «Розробка діагностичних методів й відкритих та мініінвазивних технологій лікування захворювань та травм органів грудної та черевної порожнини, судин кінцівок у хворих у військовий час» № держреєстрації 0124U002908.

Етичні аспекти: дослідження схвалено комітетом з біоетики Харківського національного медичного університету (протокол №8 від 15.12.2023) та проведено відповідно до принципів Гельсінкської декларації.

Подяки: автори висловлюють подяку колективу лабораторії біохімії ХНМУ за допомогу у визначенні біомаркерів та медичному персоналу відділень за сприяння у проведенні дослідження.

REFERENCES

1. Cirocchi R, Prigorschi D, Properzi L, Matteucci M, Duro F, Tebala GD, Cirillo B, Sapienza P, Brachini G, Lauricella S, et al. Is the Use of Tourniquets More Advantageous than Other Bleeding Control Techniques in Patients with Limb Hemorrhage? A Systematic Review and Meta–Analysis. *Medicina*. 2025; 61(1):93. https://doi.org/10.3390/medicina61010093
2. Callcut RA, Kornblith LZ, Conroy AS, Robles AJ, Meizoso JP, Namias N, et al.; Western Trauma Association Multicenter Study Group. The why and how our trauma patients die: A prospective Multicenter Western Trauma Association study. J Trauma Acute Care Surg. 2019;86(5):864-70. doi: 10.1097/TA.0000000000002205.
3. de Franciscis S, De Caridi G, Massara M, Spinelli F, Gallelli L, Buffone G, et al. Biomarkers in post–reperfusion syndrome after acute lower limb ischaemia. Int Wound J. 2016;13(5):854–9. doi: 10.1111/iwj.12392.
4. Halladin NL, Ekeløf S, Alamili M, Bendtzen K, Lykkesfeldt J, Rosenberg J, Gögenur I. Lower limb ischaemia and reperfusion injury in healthy volunteers measured by oxidative and inflammatory biomarkers. Perfusion. 2015;30(1):64-70. doi: 10.1177/0267659114530769.
5. Xiaoyu Yuan, Mengzhen Jia , Li Zhou , Gailing Hou, Bing Zhang, Xinshou Ouyang, Yanjie Huang.The Endothelial Glycocalyx: The First Line of Defense in the Prevention and Treatment of Kidney Diseases. Kidney

Medicine. 2025;7(11):101122. https://doi.org/10.1016/j.xkme.2025.101122
6. Samarskiy IM, Khoroshun EM, Vorokhta Y. The Use of Tourniquets in the Russo–Ukrainian War. J Spec Oper Med. 2024;24(1):67-70. doi: 10.55460/CB0O–GYYX.
7. Alphonsus CS, Rodseth RN. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. Anaesthesia. 2014;69(7):777-84. doi: 10.1111/anae.12661.
8. Greco N, Masola V, Onisto M. Heparan Sulfate Proteoglycans (HSPGs) and Their Degradation in Health and Disease. *Biomolecules*. 2025; 15(11):1597. https://doi.org/10.3390/biom15111597
9. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. Crit Care. 2019; 23(1):16. doi: 10.1186/s13054–018–2292–6.
10. Rahbar E, Cardenas JC, Baimukanova G, Usadi B, Bruhn R, Pati S, Ostrowski SR, Johansson PI, Holcomb JB, Wade CE. Endothelial glycocalyx shedding and vascular permeability in severely injured trauma patients. J Transl Med. 2015;13:117. doi: 10.1186/s12967–015–0481–5.
11. Karamanos NK, Theocharis AD, Piperigkou Z, Manou D, Passi A, Skandalis SS, Vynios DH; Orian–Rousseau V, Ricard–Blum S, Schmelzer C.E.H, et al. A Guide to the Composition and Functions of the Extracellular Matrix. FEBS J. 2021, 288, 6850–6912.
12. Bolourani S, Etkin Ya, Landis G, Mussa F. Predicting Amputation after Arterial Injury in the Setting of Traumatic Lower Extremity Fractures Using Machine Learning Techniques. Journal of the American College of Surgeons. 2020;231(4, Supplement 1): 327-8.
13. Hayda RA, Doukas WC, Andersen RC, Ficke JR. Outcomes of Amputations Versus Limb Salvages Following Military Lower Extremity Trauma. Orthopaedics traumatology and prosthetics. 2017;4:75-83. https://doi.org/10.15674/0030–59872016475–83
14. Patterson JL, Bryan RT, Turconi M, Leiner A, Plackett TP, Rhodes LL. Life Over Limb: Why Not Both? Revisiting Tourniquet Practices Based on Lessons Learned From the War in Ukraine. J Spec Oper Med. 2024;24(1):18-25. doi: 10.55460/V057–2PCH.
15. Çakir MU, Karduz G, Aksu U. Experimental and clinical perspectives on glycocalyx integrity and its relation to acute respiratory distress syndrome. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease. 2025;1871(4):167745. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2025.167745
16. Chelazzi C, Villa G, Mancinelli P, De Gaudio AR, Adembri C. Glycocalyx and sepsis–induced alterations in vascular permeability. Crit Care. 2015;19(1):26. doi: 10.1186/s13054–015–0741–z.
17. Karamanos NK, Piperigkou Z, Theocharis AD, Watanabe H, Franchi M, Baud S, et al. Chemical Reviews. 2018;118(18):9152-232. DOI: 10.1021/acs.chemrev.8b00354
18. Sallisalmi M, Tenhunen J, Yang R, Oksala N, Pettilä V. Vascular adhesion protein–1 and syndecan–1 in septic shock. Acta Anaesthesiol Scand. 2012;56(3):316-22. doi: 10.1111/j.1399–6576.2011.02578.x.
19. Wang G, Tiemeier GL, van den Berg BM, Rabelink TJ. Endothelial Glycocalyx Hyaluronan Regulation and Role in Prevention of Diabetic Complications. The American Journal of Pathology. 2020;190(4):781-90. https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.07.022
20. Machin DR, Sabouri M, Zheng X, Donato AJ. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2023;26(6):543-50. doi: 10.1097/MCO.0000000000000973.
21. Braunstein M, Annecke T, Frey K, Kusmenkov T, Wörnle M, Ney L, et al. Effect on Syndecan–1 and Hyaluronan Levels Depending on Multiple Organ Failure, Coagulopathy and Survival: An Observational Study in Major Trauma Patients. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(22):6768. https://doi.org/10.3390/jcm13226768
22. Klocke R, Tian W, Kuhlmann MT, Nikol S. Surgical animal models of cardiac ischemia and reperfusion. Cardiovasc Res. 2007;74(2):194-209.
23. Rahman A, Li Y, Chan TK, Zhao H, Xiang Y, Chang X, Zhou H, Xu D, Ong SB. Large animal models of cardiac ischemia–reperfusion injury: Where are we now? Zool Res. 2023;44(3):591-603. doi: 10.24272/j.issn.2095–8137.2022.487. PMID: 37147910; PMCID: PMC10236300.
24. Xacur-Trabulce A, Casas–Fuentes G, Ruiz-Vasconcelos V, Reitz MM, Henry SM, Scalea TM, Ribeiro MAF Jr. Tourniquet-related complications in extremity injuries: a scoping review of the literature. World J Emerg Surg. 2025;20(1):57. doi: 10.1186/s13017–025–00625–3.
25. Lukiianchuk V, Linchevskyy O, Dorlac WC, Russo RM, Andreatta PB, Aarabi S, et al. Morbidity and mortality associated with ischemia–reperfusion injury after prolonged tourniquet use: A wartime single–center treatment algorithm. J Trauma Acute Care Surg. 2025;99(3):79-85. doi: 10.1097/TA.0000000000004677.
26. Kim YH, Nijst P, Kiefer K, Tang WH. Endothelial Glycocalyx as Biomarker for Cardiovascular Diseases: Mechanistic and Clinical Implications. Current Heart Failure Reports. 2017;14(2):117-26. DOI: 10.1007/s11897–017–0320–5.
27. Marik P, Bellomo R. A rational approach to fluid therapy in sepsis, BJA: British Journal of Anaesthesia. 2016;116(3):339-49, https://doi.org/10.1093/bja/aev349

THE UTILIZATION OF BIOMARKERS AND SEVERITY ASSESSMENT SCALES IN PATIENTS WITH LIMB INJURIES AND POST–TOURNIQUET SYNDROME

A. Kryvoruchko,
N. N. Farzullaev

Abstract. *Introduction*. Post-tourniquet syndrome remains one of the most serious complications of limb injuries, especially in the context of modern military conflicts. Timely application of tourniquets saves lives, but prolonged tissue ischemia with subsequent reperfusion can lead to the development of compartment syndrome, rhabdomyolysis, and even limb loss. The pathophysiology of post-tourniquet syndrome includes a complex cascade of ischemic-reperfusion reactions: the formation of reactive oxygen species, activation of the complement system, migration of neutrophils, and the development of a systemic inflammatory response.

In Ukraine, in the context of a prolonged military conflict, there is a significant increase in the number of limb injuries requiring the use of tourniquets. This creates a need to improve diagnostic approaches and develop optimal treatment algorithms for this specific population of patients, taking into account modern ideas about the role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of post-tourniquet syndrome.

The aim. The objective of this study was to evaluate the diagnostic value of biomarkers and severity scoring systems in predicting the course of post–tourniquet syndrome in patients with limb injuries, with a particular focus on markers of endothelial dysfunction.

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted on a sample of 43 patients (32 of whom were military personnel and 11 were civilians; 38 men and 5 women) with limb injuries and tourniquet application. The patients ranged in age from 33 to 55 years. The evaluation process involved the analysis of muscle damage biomarkers (creatine kinase, lactate dehydrogenase), inflammation markers (C–reactive protein), endothelial dysfunction markers (syndecan–1), and severity scores (Mangled Extremity Severity Score, Limb Salvage Index, Predictive Salvage Index).

Results. Post–tourniquet syndrome was observed in 16 patients (37.2%). Syndecan–1 exhibited a high diagnostic value as an early marker of endothelial damage (AUC=0.87 at a cutoff value >125 ng/mL). The highest diagnostic accuracy was found for the combination of MESS (⩾7 points) + syndecan–1 (>125 ng/mL) + creatine kinase (>400 IU/l): AUC = 0.93, sensitivity = 92.3%, specificity = 87.2%. Conservative treatment was performed in 27 patients (62.8%), secondary amputation was required in 5 of 43 patients (11.6%), and fasciotomy was performed in 11 cases (25.6%). Six patients (6.98%) required hemodialysis, and two (4.7%) died.

Conclusions. Syndecan–1 has been identified as a highly informative early marker of endothelial damage in post–tourniquet syndrome. An integrated approach that employs biomarkers of endothelial dysfunction, muscle damage, and clinical scales has been shown to significantly enhance the prediction of post–tourniquet syndrome, thus facilitating the optimization of treatment strategies.

Keywords: *post–tourniquet syndrome, biomarkers, severity scores, syndecan-1, endothelial dysfunction, glycocalyx, combat trauma, ischemia–reperfusion*.

Відомості про авторів

Криворучко І. А. — ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5525-701X; ikryvoruchko60@gmail.com; +380503019090.

Фарзуллаєв Н. Н. — ORCID: https://orcid.org/0009-0005-0543-518X; nnfarzullaiev.po23@knmu.edu.ua; +380951344782