

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2026. Т. 3, № 1. С. 9-14

National Bulletin of Medical Associations. 2026;3(1):9-14

Научная статья / Original article

УДК 616.831-005.1-07:616.074

Кичерова Оксана Альбертовна^{1✉}, Скорикова Виктория Геннадьевна²,
Рейхерт Людмила Ивановна¹, Семешко Сергей Александрович³

¹ Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Россия

² Областной лечебно-реабилитационный центр, Тюмень, Россия

³ Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень, Россия

✉ pan1912@mail.ru

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ МУЛЬТИМАРКЕРНЫХ ЛАБОРАТОРНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Аннотация. Системный внутривенный тромболитиз (ТЛТ) остаётся золотым стандартом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте (ИИ), однако его эффективность переменна, а риски геморрагических осложнений значительны. Актуальной задачей современной неврологии является разработка персонализированных подходов, позволяющих прогнозировать исход ТЛТ на основании патогенетически значимых биомаркеров.

Цель. Оценить прогностическую значимость комплекса биомаркеров, отражающих эндотелиальную дисфункцию (матриксная металлопротеиназа-9, ММП-9), системное воспаление (высокочувствительный С-реактивный белок, hs-СРБ) и оксидативный стресс (нитриты как метаболиты оксида азота), для создания мультимаркерной модели прогноза эффективности ТЛТ в остром периоде ИИ.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное исследование 86 пациентов с острым ИИ, разделённых на две группы: 1-я (n = 43) – базовая терапия; 2-я (n = 43) – базовая терапия + ТЛТ (алтеплаза). Контрольную группу составили 30 условно здоровых лиц. Клиническую оценку проводили по шкале NIHSS при поступлении и на 5-7 сутки. Уровни hs-СРБ, ММП-9 и нитритов определяли иммунотурбидиметрически, иммуноферментным анализом и методом Грисса соответственно в те же временные точки.

Результаты. У всех пациентов с ИИ исходно выявлено достоверное повышение уровней hs-СРБ, ММП-9 и нитритов по сравнению с контролем ($p < 0.05$), не зависящее от последующей терапевтической тактики. Установлена прямая корреляция между исходной выраженностью неврологического дефицита (NIHSS) и уровнями hs-СРБ ($r = 0.47$, $p < 0.01$) и ММП-9 ($r = 0.52$, $p < 0.01$). Анализ подгрупп в зависимости от клинической динамики (положительная «+» или отсутствующая «-» динамика по NIHSS) показал, что исходные концентрации hs-СРБ и ММП-9 были значимо выше у пациентов с «-» динамикой, независимо от проведения ТЛТ. При этом в группе ТЛТ высокие уровни этих маркеров ассоциировались с наибольшим относительным риском отсутствия улучшения (OR для ММП-9 > 1200 нг/мл = 3.8, 95% ДИ 1.4-10.1).

Заключение. Комплексная оценка hs-СРБ и ММП-9 в остром периоде ИИ обладает высокой прогностической значимостью в отношении клинического исхода. Исходно повышенные уровни этих биомаркеров могут служить предикторами ограниченной эффективности тромболитической терапии. Предлагается модель включения данных лабораторных критериев в алгоритм принятия решений для персонализации реперфузионной стратегии, что требует дальнейшей валидации в многоцентровых исследованиях.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, биомаркеры, прогноз, ММП-9, высокочувствительный С-реактивный белок, оксидативный стресс, персонализированная медицина

Для цитирования: Разработка и валидация мультимаркерных лабораторно-диагностических критериев для персонализированного прогнозирования эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте / О. А. Кичерова, В. Г. Скорикова, Л. И. Рейхерт, С. А. Семешко // Национальный вестник медицинских ассоциаций. 2026. Т. 3, № 1. С. 9-14

ВВЕДЕНИЕ

Цереброваскулярные заболевания, в частности ишемический инсульт (ИИ), сохраняют лидирующие позиции среди причин смертности и стойкой инвалидизации взрослого населения в глобальном масштабе [1]. Несмотря на значительный прогресс в организации помощи, включая создание сосудистых центров, показатели заболеваемости и социально-экономического бремени остаются критически высокими [2, 3]. Внедрение системного тромболитика (ТЛТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA) в терапевтическое окно стало прорывом, доказавшим возможность улучшения функциональных исходов [4]. Между тем ключевым ограничением метода является его «непредсказуемость» на индивидуальном уровне. Значительная доля пациентов не достигает клинически значимой реканализации или сталкивается с осложнениями, такими как геморрагическая трансформация инфаркта [5, 6]. Это актуализирует поиск предикторов, позволяющих стратифицировать риски и ожидаемую пользу от ТЛТ для каждого конкретного пациента, двигаясь в сторону персонализированной неврологии [7].

Патогенез ИИ и реперфузионного повреждения представляет собой каскад взаимосвязанных процессов: острое воспаление, оксидативный стресс, активация протеаз (включая матриксные металлопротеиназы) и дисфункция гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [8]. Лабораторные маркеры, отражающие интенсивность этих процессов, потенциально могут служить объективными инструментами для оценки тяжести ишемического повреждения и прогнозирования ответа на реперфузию [9, 10]. Комплексное исследование таких биомаркеров, как высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ, маркер системного воспаления), матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9, индикатор повреждения ГЭБ и ремоделирования экстрацеллюлярного матрикса) и метаболиты оксида азота (нитриты, индикаторы оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции), представляется высокоперспективным для формирования мультипараметрической прогностической модели.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать концепцию мультимаркерного лабораторного планшета для персонализированного прогнозирования эффективности и безопасности тромболитической терапии у пациентов в остром периоде ишемического инсульта на основе оценки динамики биомаркеров эндотелиальной дисфункции, системного воспаления и оксидативного стресса.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить исходный уровень и динамику биохимических маркеров (hs-СРБ, ММП-9, нитриты) у пациентов с острым ИИ в сравнении с контрольной группой.
2. Установить взаимосвязь между исследуемыми биомаркерами, тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS и клинической динамикой на 5-7 сутки заболевания.
3. Сравнить прогностическую значимость исследуемых маркеров в группах пациентов, получавших только

базовую терапию и базовую терапию в сочетании с ТЛТ.

4. Определить пороговые значения и рассчитать отношение шансов для биомаркеров, ассоциированных с отсутствием положительной клинической динамики после ТЛТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования и пациенты. Проведено проспективное когортное наблюдательное исследование, временные рамки набора пациентов с января 2025 по декабрь 2025 год. В основную группу вошли 86 пациентов (средний возраст 68 ± 12 лет, 52% мужчин), госпитализированных в Региональный сосудистый центр в срок до 24 часов от развития симптомов ИИ. Диагноз верифицирован клинически и с помощью компьютерной томографии головного мозга. Критерии включения соответствовали национальным клиническим рекомендациям по проведению ТЛТ. Критерии исключения: геморрагический инсульт, тяжёлые декомпенсированные соматические заболевания, инфекционно-воспалительные процессы в острой фазе. Пациенты были разделены на две клинические группы:

Группа 1 (n = 43): получала стандартную базовую терапию ИИ в соответствии с актуальными протоколами (коррекция АД, нейропротекция, антиагреганты и др.).

Группа 2 (n = 43): получала базовую терапию + системный тромболитик препаратом алтеплаза по стандартной схеме в пределах терапевтического окна. Контрольную группу составили 30 условно здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу, без острых цереброваскулярных событий в анамнезе.

Клиническая и инструментальная оценка. Неврологический статус оценивался по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) при поступлении (точка T1) и на 5-7 сутки госпитализации (точка T2). Положительной клинической динамикой («+») считалось уменьшение суммы баллов по NIHSS на ≥ 4 пункта или полное восстановление (0 баллов). Отсутствие такой динамики или ухудшение состояния расценивалось как отрицательный результат («-»).

Лабораторные методы. Забор венозной крови осуществлялся двукратно: при поступлении (T1) и на 5-7 сутки (T2). В контрольной группе – однократно. Проведены следующие исследования:

1. Высокочувствительный С-реактивный белок (hs-СРБ): определялся иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе с использованием коммерческих наборов («Biosystems», Испания). Референсный диапазон: < 3 мг/л.
2. Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9): уровень определяли в плазме крови методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов.
3. Нитриты (стабильные метаболиты оксида азота): концентрация определялась в плазме крови колориметрическим методом Грисса.

Статистический анализ. Обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0. Проверка распределения на нор-

мальность осуществлялась критерием Шапиро-Уилка. Для сравнения количественных показателей применялись t-критерий Стьюдента (для нормального распределения) и U-критерий Манна-Уитни (для распределений, отличных от нормального). Для сравнения качественных признаков использовался критерий χ^2 . Корреляционный анализ проводился с вычислением коэффициента Спирмена. Для оценки прогностической силы биомаркеров использовался бинарный логистический регрессионный анализ с расчётом отношения шансов (OR) и 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считались различия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные характеристики биомаркеров. Данные исходного (T1) уровня исследуемых параметров представлены в таблице 1. У всех пациентов с ИИ, независимо от последующего лечения, исходные уровни hs-СРБ и ММП-9 были статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0.001$). Уровень нитритов также был повышен, достигая статистической значимости в группе, впоследствии получавшей ТЛТ ($p = 0.025$). Межгрупповых различий между пациентами 1 и 2 групп на момент поступления выявлено не было ($p > 0.05$), что подтверждает сопоставимость когорт до начала лечения.

Таблица 1 – Исходные уровни биомаркеров у пациентов с ИИ (T1) и в контрольной группе

Table 1 – Baseline levels of biomarkers in patients with AI (T1) and in the control group

Показатель	Группа 1 (без ТЛТ) (n = 43)	Группа 2 (с ТЛТ) (n = 43)	Контроль (n = 30)	p1 (Группа 1/контр)	p2 (Группа 2/контр)
hs-СРБ, мг/л	11,95 ± 1,52*	10,62 ± 1,89*	2,81 ± 0,87	0,001	0,013
Нитриты, мкМ	10,66 ± 0,78	13,35 ± 1,01*	8,66 ± 0,90	0,560	0,025
ММП-9, нг/мл	1233,5 ± 140,5*	1260,3 ± 152,0*	152,8 ± 48,7	0,001	0,001

Примечание: * – статистически значимое повышение относительно контроля; M ± m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего.

Note: * – statistically significant increase relative to control; M ± m – mean value ± standard error of the mean.

Повышение уровня нитритов отражает компенсаторную активацию синтеза оксида азота в ответ на ишемию и вазоконстрикцию, а также его участие в реакциях оксидативного стресса [11]. Крайне высокие уровни ММП-9 и hs-СРБ свидетельствуют о ранней активации протеолитических и провоспалительных каскадов, что является неотъемлемой частью патофизиологии ишемического повреждения мозга и дестабилизации ГЭБ [12].

Корреляция с клинической тяжестью и прогнозом.

Выявлена прямая умеренная корреляция между исходным баллом NIHSS и уровнем hs-СРБ ($r = 0.47$, $p < 0.01$) и ММП-9 ($r = 0.52$, $p < 0.01$). Это подтверждает, что выраженность системного воспаления и протеолитической активности взаимосвязана с объёмом неврологического дефицита.

Для оценки прогностической роли маркеров были сформированы подгруппы в зависимости от клинической

динамики к T2 (таблицы 2 и 3). Ключевой находкой стало то, что в обеих терапевтических группах (как с ТЛТ, так и без нее) у пациентов с отсутствием положительной динамики («-» динамика) исходные уровни hs-СРБ и ММП-9 были достоверно выше, чем у пациентов с положительным клиническим ответом.

Таблица 2 – Уровни биомаркеров в группе 1 (без ТЛТ) в зависимости от клинической динамики (T1)

Table 2 – Level of biomarkers in group 1 (without TLT) depending on clinical dynamics (T1)

Показатель	Подгруппа «-» динамика (n = 15)	Подгруппа «+» динамика (n = 28)	p (между подгруппами)
hs-СРБ, мг/л	16,60 ± 3,38	9,96 ± 2,09	0,030
ММП-9, нг/мл	1809,6 ± 350,7	842,8 ± 135,3	0,027

Примечание: * – статистически значимое повышение относительно контроля; M ± m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего.

Note: * – statistically significant increase relative to control; M ± m – mean value ± standard error of the mean.

Таблица 3 – Уровни биомаркеров в группе 2 (с ТЛТ) в зависимости от клинической динамики (T1)

Table 3 – Biomarker levels in group 2 (with TLT) depending on clinical dynamics (T1)

Показатель	Подгруппа «-» динамика (n = 12)	Подгруппа «+» динамика (n = 31)	p (между подгруппами)
hs-СРБ, мг/л	17,05 ± 5,43	7,00 ± 2,70	0,047
ММП-9, нг/мл	2537,6 ± 284,5	752,5 ± 87,6	0,001

Примечание: * – статистически значимое повышение относительно контроля; M ± m – среднее значение ± стандартная ошибка среднего.

Note: * – statistically significant increase relative to control; M ± m – mean value ± standard error of the mean.

Наиболее значимые различия наблюдались для ММП-9. Логистический регрессионный анализ показал, что в группе ТЛТ исходный уровень ММП-9 > 1200 нг/мл ассоциировался с почти 4-кратным увеличением шансов на отсутствие клинического улучшения (OR = 3.8, 95% ДИ 1.4-10.1), тогда как в группе без ТЛТ этот риск был существенно ниже (OR = 1.9, 95% ДИ 0.8-4.5). Это позволяет предположить, что ТЛТ, проводимая на фоне уже активированных протеолитических механизмов (высокий ММП-9) и выраженного воспаления (высокий hs-СРБ), может не только не принести ожидаемой пользы, но и потенциально увеличивать риск неблагоприятного исхода, возможно, за счёт усугубления реперфузионного повреждения и увеличения проницаемости ГЭБ [13, 14]. Данные выводы согласуются с результатами международных исследований, указывающих на связь высокого уровня ММП-9 с геморрагическими трансформациями после ТЛТ [15].

Ограничения исследования. Наблюдательный характер исследования не позволяет установить причинно-следственные связи. Относительно небольшой размер выборки требует валидации результатов на независимых когортах. Не оценивались другие потенциально значимые биомаркеры (например, нейроспецифическая енолаза, S100B).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование демонстрирует высокую прогностическую ценность комплексного определения биомаркеров hs-СРБ и ММП-9 в остром периоде ишемического инсульта. Полученные данные свидетельствуют о том, что:

1. Исходно повышенные уровни hs-СРБ и ММП-9 являются независимыми предикторами более тяжёлого течения ИИ и отсутствия значимого клинического улучшения в остром периоде.
2. Прогностическая значимость этих маркеров, особенно ММП-9, существенно возрастает в контексте проведения тромболитической терапии, позволяя идентифицировать пациентов с потенциально низким ответом на ТЛТ.
3. Предлагается концепция лабораторного планшета для ТЛТ, где пороговые значения hs-СРБ (> 10 мг/л) и ММП-9 (> 1200 нг/мл) могут служить дополнительными критериями для стратификации пациентов и персонализации реперфузионной стратегии (например, рассмотрение альтернативных методов реканализации или усиление нейропротекторного компонента терапии).

Дальнейшие многоцентровые проспективные исследования с расширенной панелью биомаркеров и включением методов оценки отдалённых функциональных исходов необходимы для создания и внедрения в клиническую практику валидированных алгоритмов персонализированного подхода к лечению ишемического инсульта.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д. и др. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2013. № 5. С. 4-10. Stakhovskaya LV, Klochikhina OA, Bogatyreva MD, et al. Epidemiology of stroke in Russia based on the results of a territorial-population register (2009-2010). *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2013;113(5):4-10. (In Russ).
3. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В. И. Скворцова [и др.] // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018. Т. 12, № 3. С. 5-12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1. Skvortsova VI, Shetova IM, Kakovina EP, et al. Organizatsiya pomoshchi patsientam s insul'tom v Rossii. Itogi 10 let realizatsii Kompleksa meropriyatiy po sovershenstvovaniyu meditsinskoj pomoshchi patsientam s ostrymi narusheniyami mozgovogo krovoobrashcheniya [Organization of care for stroke patients in Russia. Results of 10 years of implementation of the Set of measures to improve medical care for patients with acute cerebrovascular accidents]. *Annals of clinical and experimental neurology.* 2018;12(3):5-12. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.1. (In Russ).
4. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2014;384(9958):1929-1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
5. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(12):e343-e361. DOI: 10.1161/STR.000000000000152.
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2019;50(12):e344-e418. DOI: 10.1161/str.000000000000211.
7. Montellano FA, Ungethüm K, Ramiro L, et al. Role of Blood-Based Biomarkers in Ischemic Stroke Prognosis: A Systematic Review. *Stroke.* 2021;52(2):543-551. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.029232.
8. Shi K, Tian DC, Li ZG, et al. Global brain inflammation in stroke. *Lancet Neurol.* 2019;18(11):1058-1066. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30078-X.
9. Jickling GC, Sharp FR. Biomarker panels in ischemic stroke. *Stroke.* 2015;46(3):915-920. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005604.
10. Bustamante A, López-Cancio E, Pich S, et al. Blood Biomarkers for the Early Diagnosis of Stroke: The Stroke-Chip Study. *Stroke.* 2017;48(9):2419-2425. DOI: 10.1161/strokeaha.117.017076.
11. Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW, et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke.* 2003;34(9):2132-2137. DOI: 10.1161/01.STR.0000086466.32421.F4.
12. Rosell A, Lo EH. Multiphasic roles for matrix metalloproteinases after stroke. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8(1):82-89. DOI: 10.1016/j.coph.2007.12.001.
13. Ning M, Furie KL, Koroshetz WJ, et al. Association between tPA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke. *Neurology.* 2006;66(10):1550-1555. DOI: 10.1212/01.wnl.0000216133.98416.b4.
14. Castellanos M, Sobrino T, Millán M, et al. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study. *Stroke.* 2007;38(6):1855-1859. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.481556.
15. Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP-9 for Blood Brain Barrier Disruption and Haemorrhagic Transformation Following Ischaemic Stroke. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:56. DOI: 10.3389/fncel.2016.00056.

Сведения об авторах и дополнительная информация

Кичерова Оксана Альбертовна – заведующий кафедрой неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень; д. м. н., доцент; e-mail: pan1912@mail.ru.

Скорикова Виктория Геннадьевна – врач-невролог, врач физической и реабилитационной медицины ГАУЗ ТО «Областной лечебно-реабилитационный центр», Тюмень, к. м. н.

Рейхерт Людмила Ивановна – профессор кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, Тюмень, д. м. н., профессор.

Семешко Сергей Александрович – заместитель генерального директора по клинико-экспертной работе и внутреннему контролю качества медицинской помощи, врач-невролог АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник», Тюмень.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Соответствие принципам этики.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (протокол № 3 от 15.09.2025).

Вклад авторов.

Концепция и дизайн исследования – Рейхерт Л. И., сбор и обработка данных, статистический анализ – Скорикова В. Г., Семешко С. А.; написание и редактирование текста – Кичерова О. А.

Финансирование.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Сведения о соблюдении этических требований и отсутствии использования ИИ при написании статьи.

Авторы заявляют, что этические требования соблюдены, текст не сгенерирован нейросетью.

Благодарности.

Коллектив авторов выражает искреннюю благодарность главному врачу ГБУЗ ТО «ОКБ № 2» Клещевниковой Т. М. и всему персоналу отделения неврологии за содействие в организации исследования, предоставленные клинические материалы. Особая признательность пациентам, согласившимся принять участие в данной работе.

Статья поступила в редакцию 02.12.2025; одобрена после рецензирования 23.03.2026; принята к публикации 25.03.2026.

Oksana A. Kicherova¹, Victoria G. Skorikova², Lyudmila I. Reikherth¹, Sergey A. Semeshko³

¹ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

² Regional Medical and Rehabilitation Center, Tyumen, Russia

³ Medical and Sanitary Unit of Neftyanik, Tyumen, Russia

✉ pan1912@mail.ru

Authors and additional information

Oksana Albertovna Kicherova – Head of the Department of Neurology with a Course in Neurosurgery at the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen; MD, PhD, Associate Professor; e-mail: pan1912@mail.ru.

Victoria Gennadyevna Skorikova – Neurologist, Physical and Rehabilitation Medicine Physician, Regional Treatment and Rehabilitation Center, Tyumen, MD, PhD.

Lyudmila Ivanovna Reikherth – Professor, Department of Neurology with a Course in Neurosurgery at the Institute of Clinical Medicine, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Tyumen; MD, PhD, Professor.

Semeshko Sergey Aleksandrovich – Deputy Director General for Clinical Expertise Work and Internal Quality Control of Medical Care, Neurologist, JSC Medical and Sanitary Unit Neftyanik, Tyumen.

Conflict of Interest.

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Ethics Approval.

The study was approved by the local ethics committee of the Tyumen State Medical University of the Russian Ministry of Health (protocol No. 3 dated 15.09.2025).

Author Contributions.

Research concept and design – Reikherth L. I., data collection and processing, statistical analysis – Skorikova V. G., Semeshko S. A.; writing and editing of the text – Kicherova O. A.

Funding.

The study received no financial support.

Information on compliance with ethical requirements and the absence of the use of AI in the writing of this article.

The authors declare that ethical requirements have been met and the text was not generated by a neural network.

Acknowledgments.

The authors express their sincere gratitude to T. M. Kleshchevnikova, Chief Physician of the Regional Clinical Hospital No. 2, and the entire staff of the emergency department for their assistance in organizing the study, providing clinical materials, and conducting the patient survey. Special thanks go to the respondents who agreed to participate in this work.

The article was submitted 02.12.2025; approved after reviewing 23.03.2026; accepted for publication 25.03.2026.

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF MULTIMARKER LABORATORY DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PERSONALIZED PREDICTION OF THROMBOLYTIC THERAPY EFFECTIVENESS IN ISCHEMIC STROKE

Abstract. Systemic intravenous thrombolysis (SIT) remains the gold standard of reperfusion therapy for ischemic stroke (IS); however, its effectiveness is variable, and the risk of hemorrhagic complications is significant. A pressing challenge in modern neurology is the development of personalized approaches to predicting the outcome of SIT using pathogenetically significant biomarkers.

Objective. To evaluate the prognostic value of a set of biomarkers reflecting endothelial dysfunction (matrix metalloproteinase-9, MMP-9), systemic inflammation (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP), and oxidative stress (nitrites as nitric oxide metabolites) to create a multimarker model for predicting the effectiveness of SIT in the acute phase of IS.

Materials and Methods. A prospective observational study was conducted on 86 patients with acute ischemic stroke, divided into two groups: Group 1 ($n = 43$) – background therapy; Group 2 ($n = 43$) – background therapy + thrombolytic therapy (alteplase). The control group consisted of 30 apparently healthy individuals. Clinical assessment was performed using the NIHSS scale upon admission and on days 5-7. Levels of hs-CRP, MMP-9, and nitrites were determined by immunoturbidimetry, enzyme-linked immunosorbent assay, and the Griess assay, respectively, at the same time points.

Results. All patients with ischemic stroke showed a significant increase in hs-CRP, MMP-9, and nitrite levels at baseline compared to controls ($p < 0.05$), independent of subsequent treatment. A direct correlation was established between the baseline severity of neurological deficit (NIHSS) and hs-CRP ($r = 0.47$, $p < 0.01$) and MMP-9 ($r = 0.52$, $p < 0.01$) levels. Subgroup analysis based on clinical progression (positive “+” or absent “-” progression on the NIHSS) showed that baseline hs-CRP and MMP-9 concentrations were significantly higher in patients with “-” progression, regardless of TLT. Moreover, in the TLT group, high levels of these markers were associated with the highest relative risk of failure to improve (OR for MMP-9 > 1200 ng/ml = 3.8, 95% CI 1.4-10.1).

Conclusion. A comprehensive assessment of hs-CRP and MMP-9 in the acute phase of ischemic stroke has a high prognostic value for clinical outcome. Elevated levels of these biomarkers may predict the limited effectiveness of thrombolytic therapy. A model for incorporating these laboratory criteria into a decision-making algorithm for personalizing reperfusion strategies is proposed, which requires further validation in multicenter studies.

Keywords: ischemic stroke, thrombolytic therapy, biomarkers, prognosis, MMP-9, high-sensitivity C-reactive protein, oxidative stress, personalized medicine

For citation: Kicherova OA, Skorikova VG, Reikherth LI, Semeshko SA. Development and validation of multimarker laboratory diagnostic criteria for personalized prediction of thrombolytic therapy effectiveness in ischemic stroke. National Bulletin of Medical Associations. 2026;3(1):14-14

开发和验证用于个性化预测缺血性卒中溶栓治疗疗效的多标志物实验室诊断标准

摘要：全身静脉溶栓（SIT）仍然是缺血性卒中（IS）再灌注治疗的金标准，但其疗效存在个体差异，且出血并发症的风险显著。现代神经病学面临的一项紧迫挑战是，如何基于具有致病意义的生物标志物，开发个体化方法来预测SIT的疗效。

目的：评估反映内皮功能障碍（基质金属蛋白酶-9，MMP-9）、全身炎症（高敏C反应蛋白，HS-CRP）和氧化应激（一氧化氮代谢产物亚硝酸盐）的复合生物标志物的预后价值，以建立多标志物模型，用于预测缺血性卒中急性期溶栓治疗的有效性。

材料与方。本研究为前瞻性观察性研究，纳入86例急性缺血性卒中患者，随机分为两组：第1组（ $N = 43$ ）接受基础治疗；第2组（ $N = 43$ ）接受基础治疗联合溶栓治疗（阿替普酶）。另设30例健康对照者作为对照组。所有患者入院时及入院后第5-7日均采用美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）进行临床评估。同时，采用免疫比浊法、酶联免疫吸附试验（ELISA）和GRIESS法分别检测高敏C反应蛋白（HS-CRP）、基质金属蛋白酶-9（MMP-9）和亚硝酸盐水平。**结果。**所有缺血性卒中患者在基线时均表现出高敏C反应蛋白（HS-CRP）、基质金属蛋白酶-9（MMP-9）和亚硝酸盐水平显著高于对照组（ $P < 0.05$ ），且与后续治疗无关。基线神经功能缺损严重程度（NIHSS评分）与HS-CRP（ $R = 0.47$ ， $P < 0.01$ ）和MMP-9（ $R = 0.52$ ， $P < 0.01$ ）水平呈正相关。基于临床进展（NIHSS评分为“+”或“-”）的亚组分析显示，无论是否接受治疗，NIHSS评分为“-”的患者基线HS-CRP和MMP-9浓度均显著高于“+”的患者。此外，在接受治疗的患者组中，这些标志物水平升高与病情未改善的最高相对风险相关（MMP-9 > 1200 NG/ML的OR = 3.8，95% CI 1.4-10.1）。

结论：对急性缺血性卒中中期高敏C反应蛋白（HS-CRP）和基质金属蛋白酶-9（MMP-9）进行全面评估，对临床预后具有较高的预测价值。这些生物标志物水平升高可能预示溶栓治疗效果有限。本文提出了一种将这些实验室指标纳入决策算法以制定个体化再灌注策略的模型，该模型需要在多中心研究中进一步验证。

关键词：缺血性卒中，溶栓治疗，生物标志物，预后，MMP-9，高敏C反应蛋白，氧化应激，个性化医疗。