

C.Z.U.: 616.831-005.1-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.3-83.38>

## ROLUL BIOMARKERILOR SERICI ÎN PREDICȚIA RECANALIZĂRII FUTILE ȘI PROGNOSTICULUI FUNCȚIONAL LA PACIENȚII CU AVC ISCHEMIC SUPUȘI TROMBECTOMIEI MECANICE

Elena COSTRU-TAȘNIC<sup>1,2</sup>, dr. în șt.med., asist. univ.,

Olga GAVRILIUC<sup>1</sup>, dr. în șt.med.,

Adriana ARABADJI<sup>1,2</sup>, medic rezident neurolog

Irina TEACĂ<sup>1,2</sup>, medic rezident neurolog

Cătălina GUȚU<sup>1,2</sup>, medic rezident neurolog

Ion PREGUZA<sup>1</sup>, medic neurochirurg endovascular,

Alexandru DOROBET<sup>1</sup>, medic imagist,

Oxana GROSU<sup>1</sup>, dr. în șt.med., conf. cercetător,

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie „Dionid Gherman”, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: [elenacostru@gmail.com](mailto:elenacostru@gmail.com)

### Rezumat.

**Introducere:** În ciuda succesului tehnic al trombectomiei mecanice (TEM) la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic prin ocluzie de vas mare, peste 60% dintre pacienți rămân cu prognostic funcțional nefavorabil („recanalizare futilă”). Identificarea precoce a pacienților cu risc ridicat reprezintă o prioritate clinică.

**Scop:** Analiza narativă a literaturii privind valoarea predictivă a biomarkerilor serici (inflamatori, hemostatici și ai integrității barierei hemato-encefalice) în recanalizarea futilă și evoluția neurologică.

**Material și metode:** Revizuire narativă a literaturii prin consultarea bazei de date *PubMed*, utilizând atât cuvinte-cheie libere („ischemic stroke”, „thrombectomy”, „biomarkers”, „prediction”), cât și termeni MeSH corespunzători, perioada 2016-2025. Au fost identificate 2043 de publicații cu includerea în analiza finală a 46 de studii.

**Rezultate:** Proteina C-reactivă și raportul neutrofile/limfocite sunt predictorii independenți ai mortalității și dizabilității la 3 luni post-TEM. D-dimerii și trombocitopenia se asociază cu prognostic nefavorabil, iar MMP-9, S100B și NfL oferă date despre lezarea barierei hemato-encefalice și leziunea neuronală, cu rezultate prognostice variabile. Integrarea lor într-un panel multiparametric poate crește acuratețea stratificării riscului.

**Concluzii:** Biomarkerii serici pot completa parametrii clinico-imagistici, oferind un instrument valoros pentru identificarea pacienților cu risc crescut de recanalizare futilă și pentru dezvoltarea unor terapii personalizate.

**Cuvinte cheie:** accident vascular cerebral ischemic; trombectomie mecanică; recanalizare futilă; biomarkeri; CRP; NLR; D-dimer; MMP-9.

*Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare și inovare 25.80012.8007.09TC.*

### Summary. The role of serum biomarkers in predicting futile recanalization and functional outcome in patients with ischemic stroke undergoing mechanical thrombectomy.

**Introduction:** Despite the technical success of mechanical thrombectomy (MT) in patients with acute ischemic stroke due to large vessel occlusion, over 60% of patients remain with poor functional outcomes (“futile recanalization”). Early identification of high-risk patients represents a clinical priority.

**Objective:** To provide a narrative review of the literature regarding the predictive value of serum biomarkers (inflammatory, hemostatic, and blood–brain barrier integrity markers) for futile recanalization and neurological outcomes.

**Materials and methods:** A narrative literature review was conducted using the PubMed database, employing both free keywords (“ischemic stroke”, “thrombectomy”, “biomarkers”, “prediction”) and corresponding MeSH terms, covering the period 2016–2025. A total of 2,043 publications were identified, with 46 studies included in the final analysis.

**Results:** C-reactive protein and the neutrophil-to-lymphocyte ratio were found to be independent predictors of 3-month mortality and disability after MT. D-dimers and thrombocytopenia were associated with poor prognosis, while MMP-9, S100B, and NfL provided information on blood–brain barrier disruption and neuronal injury, with variable prognostic significance. Integrating these biomarkers into a multiparametric panel may enhance risk stratification accuracy.

**Conclusions:** Serum biomarkers may complement clinical and imaging parameters, providing a valuable tool for identifying patients at high risk of futile recanalization and for developing personalized therapeutic strategies.

**Keywords:** acute ischemic stroke; mechanical thrombectomy; futile recanalization; biomarkers; CRP; NLR; D-dimers; MMP-9.

*The study was conducted within the framework of the research and innovation project 25.80012.8007.09TC.*

**Rezюме. Роль сывороточных биомаркеров в прогнозировании неэффективной реканализации и функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом, подвергшихся механической тромбэктомии.**

**Введение:** Несмотря на технический успех механической тромбэктомии (МТ) у пациентов с острым ишемическим инсультом при окклюзии крупных сосудов, более 60% пациентов сохраняют неблагоприятный функциональный исход («неэффективная реканализация»). Раннее выявление пациентов с высоким риском является клиническим приоритетом.

**Цель:** Провести нарративный обзор литературы относительно прогностической ценности сывороточных биомаркеров (воспалительных, гемостатических и маркеров целостности гематоэнцефалического барьера) для оценки риска неэффективной реканализации и неврологических исходов.

**Материалы и методы:** Проведен нарративный обзор литературы с использованием базы данных PubMed, с применением как свободных ключевых слов («ischemic stroke», «thrombectomy», «biomarkers», «prediction»), так и соответствующих MeSH терминов, за период 2016–2025 гг. Было выявлено 2 043 публикации, из которых в окончательный анализ включены 46 исследований.

**Результаты:** С-реактивный белок и соотношение нейтрофилы/лимфоциты оказались независимыми предикторами смертности и инвалидности через 3 месяца после МТ. D-димеры и тромбоцитопения ассоциированы с неблагоприятным прогнозом, а MMP-9, S100B и NfL предоставляют информацию о нарушении гематоэнцефалического барьера и повреждении нейронов, с переменной прогностической значимостью. Интеграция этих биомаркеров в мультипараметрическую панель может повысить точность стратификации риска.

**Выводы:** Сывороточные биомаркеры могут дополнять клинические и радиологические показатели, предоставляя ценный инструмент для выявления пациентов с высоким риском неэффективной реканализации и для разработки персонализированных терапевтических стратегий.

**Ключевые слова:** острый ишемический инсульт; механическая тромбэктомия; неэффективная реканализация; биомаркеры; CRP; NLR; D-димеры; MMP-9.

*Исследование выполнено в рамках проекта научного исследования и инноваций 25.80012.8007.09TC.*

## Introducere.

Accidentul vascular cerebral ischemic (AVCI) determinat de ocluzie de vas mare (eng. LVO – *large vessel occlusion*) rămâne o cauză majoră de morbiditate și mortalitate la nivel global, iar tratamentul endovascular prin trombextracție mecanică (TEM) este opțiunea terapeutică standardă la acești pacienți. Ratele de succes ale procedurii, evaluate prin scorurile de revascularizare mTICI 2b (reperfuzie semnificativă) și 3 (reperfuzie completă), sunt semnificative, atingând până la 80% conform unor studii [1] și între 41-88% conform altor studii [2]. Paradoxal, în ciuda acestui succes tehnic, peste 60% dintre pacienții care beneficiază de recanalizare au un prognostic funcțional nefavorabil (definit ca un scor mRS  $\geq 3$ ), un fenomen cunoscut în literatură sub denumirea de „recanalizare futilă” [1]. Identificarea precoce a pacienților cu risc ridicat de recanalizare futilă este, prin urmare, o prioritate clinică majoră. În prezent, deciziile privind tratamentul și managementul post-procedural se bazează în principal pe parametri clinici (vârsta, scor NIHSS la prezentare, starea neurologică premergătoare) și de imagistică (volumul infarctului la prezentare evaluat prin ASPECTS, prezența și calitatea colateralelor). În timp ce acești factori sunt de valoare, puterea lor predictivă individuală rămâne imperfectă. Există o nevoie clinică nesatisfăcută de a rafina stratificarea riscului prin integrarea unor parametri obiectivi, ușor

de obținut și reproductibili, care să reflecte procesele fiziopatologice subiacente care conduc la leziune cerebrală ireversibilă, chiar și după recanalizare eficientă.

În acest context, biomarkerii serici de laborator oferă o perspectivă promițătoare. Ei pot cuantifica în timp real răspunsul organismului la ischemia cerebrală și reperfuzie, oferind o cuantificare a proceselor de inflamație sistemică și locală, ale stării de hipercoagulabilitate și ale disfuncției endoteliale și a barierei hemato-encefalice. Markerii inflamatori, precum proteina C reactivă (CRP) și raportul neutrofile-limfocite (NLR), sunt investigați pentru rolul lor în amplificarea leziunii ischemice. Parametrii hemostatici, cum ar fi D-dimerii și numărul de trombocite, reflectă activarea sistemică a coagulării care poate compromite microcirculația. De asemenea, markerii de leziune neuronală și ai permeabilității barierei hemato-encefalice (e.g., MMP-9, NfL, S100B) ar putea oferi informații unice despre amploarea leziunii și riscul de complicații, precum transformarea hemoragică.

**Scopul** acestei lucrări a fost de a realiza o analiză narativă comprehensivă a literaturii de specialitate recente, sintetizând dovezile privind utilitatea prognostică a principalilor biomarkeri serici (inflamatori, ai hemostazei și ai integrității barierei hemato-encefalice) la pacienții cu AVCI-LVO tratați prin TEM, inclusiv prin elucidarea mecanismelor

fiziopatologice prin care acești markeri influențează evoluția post-TEM, evaluarea puterii lor predictive individuale și combinate pentru recanalizare futilă și outcome-uri funcționale nefavorabile precum și menționarea potențialul lor în îmbunătățirea managementului clinic și în ghidarea viitoarelor strategii terapeutice adjuvante.

### Material și metode.

A fost efectuată o revizuire narativă a literaturii de specialitate privind rolul biomarkerilor serici în predicția recanalizării futile și a prognosticului funcțional la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic supuși trombectomiei mecanice. Sursele bibliografice au fost identificate prin consultarea bazei de date *PubMed*, utilizând atât cuvinte-cheie libere („ischemic stroke”, „thrombectomy”, „biomarkers”, „prediction”), cât și termeni MeSH corespunzători. Perioada investigată a cuprins intervalul ianuarie 2016 – august 2025.

Au fost incluse studiile observaționale prospective și retrospective, trialurile clinice și meta-analizele care au vizat pacienți adulți diagnosticați cu accident vascular cerebral ischemic prin ocluzie de vas mare, tratați prin trombectomie mecanică, și

care au raportat date privind asocierea biomarkerilor serici cu prognosticul clinic (mortalitate, dizabilitate funcțională, recanalizare futilă), cu excluderea studiilor experimentale, precum și articolelor de tip editorial, comentariu sau scrisoare. Au fost identificate 2043 de articole, cu selectarea ulterioară a 144 de articole pentru screening. În urma analizei titlurilor, abstractele a 85 de studii cu accent pe biomarkerii de laborator au fost analizate, cu selecția finală a 46 de surse (Figura 1). Pentru fiecare publicație au fost extrase date referitoare la biomarkerul investigat, caracteristicile designului, numărul de pacienți, momentul recoltării probelor, rezultatele principale și valoarea predictivă. Informațiile au fost organizate într-un tabel comparativ (Tabelul 1) și analizate calitativ, cu scopul de a evidenția relevanța clinică a biomarkerilor în contextul recanalizării futile.

### Rezultate și discuții.

Literatura analizată a evidențiat mai multe categorii de biomarkeri serici utili în predicția evoluției pacienților cu AVC ischemic supuși TEM, incluzând markeri inflamatori, markeri ai hemostazei, precum și markeri ai integrității barierei hematoencefalice și ai leziunii neuronale.

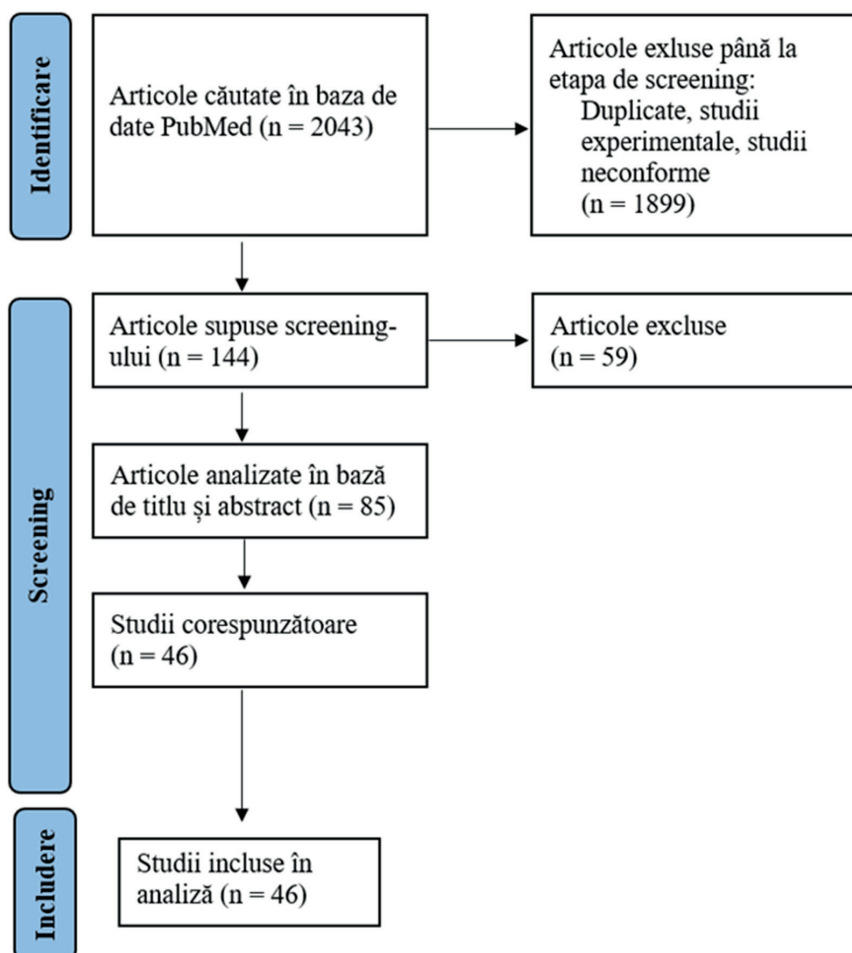


Figura 1. Algoritm de selectare a articolelor incluse în studiu

### **Markeri inflamatori în predicția evoluției nefavorabile**

*Proteina C reactivă* (CRP) reprezintă un marker serologic sensibil pentru predicția outcome-urilor adverse în evenimentele cardiovasculare. În context cerebrovascular, CRP este considerat un biomarker al inflamației vasculare și a aterosclerozei, având un rol critic în procesul imunologic care promovează remodelarea vasculară și formarea plăcilor aterosclerotice. Deși mecanismul exact nu este pe deplin elucidat, se știe că CRP poate: (1) altera funcția celulelor progenitor endoteliale; (2) crește degradarea colagenului; (3) perturbă fibrinoliza; (4) activa sistemul complement; și (5) facilita captarea colesterolului LDL de către macrofage, ducând la formarea celulelor spumoase. Prin urmare, este plauzibil că inflamația influențează în mod direct patogeniza accidentului vascular cerebral (AVC) ischemic [3-6].

Există mai multe studii cu metodologie și rezultate diferite în ceea ce privește puterea de predicție a nivelului de PCR. Potrivit unui studiu care a inclus 1012 pacienți, nivelul PCR măsurat preoperator este puternic și independent asociat cu risc crescut de mortalitate (OR: 3.41 (95% CI, 2.11, 5.65) și prognostic funcțional nefavorabil (OR: 3.13 (95% CI, 2.06, 5.95) [4]. Paradoxal, această asociere a persistat chiar și în ciuda faptului că pacienții cu CRP ridicat au avut, în medie, infarcte de volum mai mic și au răspuns mai bine la procedura de trombextractie din punct de vedere tehnic. Astfel, mediul inflamator sistemic preexistent, marcat de CRP crescut, afectează negativ recuperarea prin mecanisme care sunt independente de mărimea leziunii cerebrale sau de succesul tehnic al intervenției. Același studiu sugerează ca idee terapeutică întreruperea cascadei de ischemie-inflamație posibil prin utilizarea statinelor, care inhibă unii biomarkeri inflamatori, inclusiv proteina C reactivă, într-un mod dozo-dependent [4]. Aceste date coincid cu rezultatele altui studiu care a inclus 35 de pacienți, care în urma analizei multivariate au identificat proteina C reactivă ca factor de predicție independent pentru deteriorarea clinică a pacientului, cu un cut-off de 0,14 mg/dl (OR 10,16; IC 1,38-75,13;  $p=0,01$ ) [6]. Totuși, un alt studiu care a inclus 118 pacienți a identificat o corelație slabă între nivelul proteinei C reactive de sensibilitate înaltă la analiza statistică izolată (AUC 0,616), cu excluderea acestui parametru în urma testelor statistice care au luat în considerație multiple variabile [3]. Totodată, unii autori identifică raportul proteină C reactivă/albumină, ca reflectând mai precis statutul inflamator, fiind un instrument mai bun în predicția mortalității la 3 luni (OR 1,049; 95% IC, 1,032-1,066) a pacienților

după recanalizare de succes: studiul a inclus 558 de pacienți [5]. Rezultatele variate ar putea fi datorate atât numărului diferit de pacienți din studii, cât și populațiile neomogene, de ex. proporția diferită a pacienților cu fibrilație atrială (dat fiind corelația bine-cunoscută între nivelul proteinei C reactive și riscul fibrilației atriale [7]).

### **Neutrofilele, Limfocitele, Raportul neutrofile-limfocite**

Procesul inflamator este declanșat imediat după blocarea unui vas sanguin în AVC-ul ischemic acut, afectând celulele endoteliale și trombocitele sanguine. Stagnarea sângelui determină aceste structuri să elibereze P-selectină, o moleculă care se leagă de leucocitele din circulație și determină formarea de aglomerări celulare ce obstrucționează vasul. În acest proces, neutrofilele și trombocitele sunt elemente centrale care amplifică atât inflamația, cât și formarea trombilor. În acest context, raportul neutrofile/limfocite (RNL) și raportul trombocite/limfocite (RTL) au fost propuși ca indicatori utili pentru a măsura intensitatea răspunsului inflamator sistemic. Se presupune că valorile crescute ale acestor rapoarte ar putea indica un risc mai mare de eșec al procedurii de restabilire a fluxului sanguin (reperfuzie). În paralel cu fenomenul intravascular, inflamația subminează integritatea barierei hematoencefalice, permițând pătrunderea citokinelor și a moleculelor de adeziune în țesutul cerebral, ceea ce agravează leziunea [8]. Totodată, AVC-ul ischemic induce limfopenie [9]. Luând în considerație că anumite tipuri de limfocite sunt imunomodulatori neuroprotectori majori [10], valorile RNL și RTL ridicate ar putea prezice atât o rată mai mică de succes a reperfuziei după trombextractie, cât și un volum mai mare de țesut infarctat. [8].

Mai multe studii au pus accent pe raportul neutrofile-limfocite la internare, nivelul scăzut al acestuia fiind asociat cu un scor NIHSS la internare mai scăzut și scor mRS la 3 luni mai scăzut ( $p<0,01$ ) [11]. Un alt studiu a asociat RNL scăzut cu șanse crescute de revascularizare completă în urma trombextractiei [12]. Alt studiu, deși a identificat o relație statistic-semnificativă între NLR și recanalizarea futilă, aceasta a fost moderată (AUC = 0,63) [8].

Alte studii au identificat raportul neutrofile-limfocite măsurat post-operator ca factor de prognostic nefavorabil: pentru scor mRS la 3 luni OR 1,85; IC 95%, 1,57-2,17 (Pikija et al., 2022.); prognostic al supraviețuirii după trombextractie: NLR <14,1 (OR: 0,09; 95% IC, 0,03-0,25;  $p<0,001$ ) [14].

### **Markerii hemostazei**

*D-dimerii* (D-D) sunt produsul principal prin fibrinoliză secundară după formarea trombului,

reprezentând rezultatul degradării fibrinei stabilizate, prin acțiunea plasminelor asupra fibrinei încrucișate [15-16]. D-D sunt un biomarker sensibil al activării simultane a proceselor de coagulare și fibrinoliză, fiind utilizat pe scară largă în practica clinică, în special pentru excluderea tromboembolismului venos (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară) [15-17]. Datele actuale sugerează că nivelul D-D corelează cu severitatea clinică și extinderea leziunilor ischemice, având valoare predictivă pentru prognosticul la pacienții cu accident vascular cerebral ischemic (AVCI) [15-16]. Un studiu pe 161 de pacienți a arătat că 78 din pacienți (48,4%) au prezentat recanalizare futilă, aceasta fiind asociată cu niveluri crescute de D-dimer plasmatic în primele 6 ore post-tratament endovascular (OR 1.33; 95 % CI, 1.11–1.65;  $P=0.005$ ). În plus, creșterea semnificativă a valorilor D-D serice post-procedurale s-a corelat independent cu rezultate funcționale nefavorabile la 90 de zile (mRS 3–6; OR 1,33) [15]. Aceasta confirmă și un alt studiu retrospectiv care a inclus 170 pacienți intervenți prin trombextractie, în care s-a determinat că nivelurile crescute de D-D s-au asociat statistic semnificativ și independent cu prognostic nefavorabil după revascularizarea endovasculară, determinând rate mai mari de dizabilitate la 3 luni (OR, 4,399 [IC 95%, 1,594–12,135]) și deces la 6 luni (OR, 5,441 [IC 95%, 1,560–18,978]; test log-rank,  $P<0,001$ ) [18].

*Trombocitele* (Tr) au un rol important în patogeniza aterotrombozei și a accidentului vascular cerebral ischemic, prin facilitarea formării tromboembolilor. Un studiu retrospectiv a inclus 53 pacienți și a analizat numărul de Tr și vârsta înainte ca factori de predicție. Astfel numărul crescut de Tr este un predictor independent al rezultatului nefavorabil la pacienții cu AVCI (când valorile Tr au fost folosite singure, aria sub curba ROC a fost 0.68; când valorile Tr au fost combinate cu vârsta, a fost 0.79) [19]. În susținerea acestei concluzii este un alt studiu în care au fost înrolați 162 pacienți (curba ROC a relevat că  $Tr > 16,0$  fL prezice evoluția proastă cu o sensibilitate de 57,3% și o specificitate de 73,1% (aria sub curba ROC 0,637, interval de încredere de 95% 0,558–0,711,  $P=0,004$ ) [20].

Având în vedere diversitatea mecanismelor fiziopatologice ale AVCI, Tr ar putea avea o valoare prognostică diferită în funcție de etiologia fiecărui AVCI. Cu acest scop s-a efectuat un studiu prospectiv în care au fost incluși 129 pacienți cu AVCI cardioembolic (51,9%), aterotrombotic (17,8%) și de cauză necunoscută (27,1%). Astfel nr. de Tr s-a demonstrat că este factor de predicție pentru prognostic nefavorabil la 3 luni pentru AVCI cardioembolic [(55,2% vs 78,3% vs 82,9%);

$p=0,009$ ], în timp ce nu au existat diferențe statistice semnificative în valoarea medie a Tr ( $p=0,222$ ), recanalizarea de succes ( $p=0,464$ ) și mortalitatea ( $p=0,343$ ) atunci când au fost evaluate pentru toate etiologiile AVCI [21].

Doar câteva studii au evaluat impactul trombocitopeniei în contextul trombectomiei, sugerând importanța acesteia ca factor prognostic. O meta-analiză a comparat pacienții cu număr normal de trombocite cu cei cu trombocitopenie ( $<150.000/\mu\text{L}$ ), demonstrând că aceasta din urmă se asociază cu un prognostic semnificativ mai nefavorabil (mRS  $>2$  la 90 de zile; RR 0,80 [IC 95%: 0,69–0,94],  $p=0,006$ ) [22]. Rezultate similare au fost evidențiate și într-o cohortă combinată din 3 studii, incluzând 1125 pacienți. Pacienții din grupul cu număr scăzut de Tr aveau un risc semnificativ mai mare de mortalitate (raport de risc 1,93, interval de încredere 95% 1,43–2,60,  $P < 0,0001$ ,  $I_2 = 0\%$ ), dar nu au fost observate diferențe în rezultatele clinice (raport de risc 0,66, interval de încredere 95% 0,40–1,11,  $P = 0,12$ ,  $I_2 = 0\%$ ) sau în hemoragia intracraniană simptomatică (raport de risc 2,03, interval de încredere 95% 0,87–4,70,  $P = 0,10$ ,  $I_2 = 15\%$ ) [23].

#### *Alți markeri ai hemostazei*

Un studiu retrospectiv în care au fost analizați markerii moleculari hemostatici, inclusiv complexul trombină-antitrombină (TAT), PIC (complexul plasmină-inhibitor de plasmină  $\alpha_2$ ), t-PAIC (complexul activator de plasminogen tisular-inhibitor de activator de plasminogen) și sTM (trombomodulină solubilă); 79 din 240 de pacienți au prezentat mRS nefavorabil la 90 zile, unde fiecare creștere de 1 unitate în TAT (aOR, 1.076 [IC 95%, 1.016–1.139];  $P=0.013$ ; AUC, 0.797), PIC (aOR, 1.554 [IC 95%, 1.194–2.022];  $P=0.001$ ; AUC, 0.798) și sTM (aOR, 0.769 [IC 95%, 0.615–0.961];  $P=0.021$ ; AUC, 0.756) [24]. Prin urmare deteriorarea endotelială și disfuncția hemostatică a sistemului de coagulare-fibrinoliză pot contribui la eșecul reperfuziei și la prognosticul nefavorabil după EVT [25-26].

#### **Markerii integrității barierei hemato-encefalice și de leziune neuronală**

*Metaloproteinazele matriceale* (MMP) sunt enzime exprimate în sistemul nervos central de către celulele inflamatorii infiltrate, precum macrofagele și neutrofilele, ca răspuns la ischemia cerebrală acută. Ele joacă un rol important în cascada care duce la perturbarea integrității barierei hemato-encefalice și la dezvoltarea edemului vasogenic.[27]

Expresia MMP-9 este semnificativ amplificată în cadrul accidentului vascular cerebral ischemic [28], independent de etiologie [29], cu expresie ușor mărită

în subtipul cardioembolic [30]. Este bine documentat faptul că nivelurile serice ale acestei proteaze depind de localizarea ocluziei, dimensiunea ariei infarctate și intervalul de timp scurs de la debut, corelându-se de asemenea cu scorul NIHSS [5-6, 28-29]. Nivelurile crescute de MMP-9 sunt asociate cu risc procedural sporit, în special în contextul lezării arteriale intra-procedurale în timpul trombextracției sau al utilizării concomitente a trombolizei și trombectomiei [31-32].

*Alți markeri ai ischemiei cerebrale:*

– *S100B* - o proteină glială care aparține familiei proteinelor care leagă calciul. Ea este eliberată în sânge ca răspuns la infarctul celulelor gliale și al celulelor Schwann. S-a constatat că concentrația serică de S100B a fost semnificativ mai mare la pacienții cu accident vascular cerebral comparativ cu populația sănătoasă. De asemenea, există o corelație puternică între nivelurile de S100 și severitatea accidentului

*Tabelul 1.*

**Analiza comparativă a studiilor incluse în studiu\***

Marker studiat	Studiu (autor, an)	Tip studiu, nr pacienți	Momentul colectării, tip colectare	Principala constatare	Concluzie/puterea predictivă
<b>Proteina C Reactivă (PCR)</b>	T. Finck, 2023 [4]	Retrospectiv, 1012	Preoperator / Postoperator, Secvențială	PCR preoperator majorată: mortalitate (OR: 3.41 (95% CI, 2.11, 5.65) prognostic funcțional nefavorabil (OR: 3.13 (95% CI, 2.06, 5.95)	Predictor independent puternic
<b>Raportul Neutrofile-Limfocite (RNL)</b>	R. Bartt, 2022 [11]	Retrospectiv, 592	Preoperator/ Postoperator, Secvențială	Nivelul scăzut preoperator asociat cu NIHSS la internare mai mic și scor mRS la 3 luni mai scăzut ( $p < 0,01$ )	Predictor puternic
<b>Raportul Neutrofile-Limfocite (RNL)</b>	Li S-J, 2022 [13]	Retrospectiv, 258	Preoperator/ Postoperator, Secvențială	RNL postoperator majorat: scor mRS nefavorabil la 3 luni OR 1,85; IC 95%, 1,57-2,17	Predictor independent puternic
<b>D-dimeri (D-D)</b>	M.Zhao, 2025 [15]	Prospectiv, 161	Preoperator/ Postoperator, Unică	Creșterea D-D seric, postprocedură asociată cu recanalizare futilă OR 1.33; 95 % CI, 1.11–1.65; $P = 0.005$ .	Predictor puternic
<b>D-dimeri (D-D)</b>	K. W. Nam, 2023 [16]	Retrospectiv, 170	Preoperator/ postoperator, Unică	Nivelul D-D asociat independent cu un prognostic nefast la 3 luni după TEM (raportul de șanse [OR], 4.399 [95% CI, 1.594–12.135]) și mortalitate sporită la 6 luni (OR, 5.441 [95% CI, 1.560–18.978]; testul log-rank, $P < 0.001$ ).	Predictor puternic
<b>Trombocite (Tr)</b>	B. B. Ozkara, 2023 [19]	Retrospectiv, 53	Preoperator, Unică	Tr - sensibilitate de 66.7% și specificitate de 73.1%. Trombocite+vârsta medie de 67.89 ( $\pm 18.19$ ): sensibilitate 77.8% și specificitate 76.9%.	Predictor independent.
<b>Trombocite (Tr)</b>	Y. Li, 2021 [20]	Retrospectiv, 162	Preoperator, Unică	Tr. $> 16,0$ fL a fost un predictor independent al evoluției nefavorabile la 3 luni (raport de șanse 4,572, interval de încredere de 95% 1,896–11,026, $P = 0,001$ ).	Predictor independent.
<b>Metaloproteinaza 9 (MMP-9)</b>	A.Huang, 2024 [42]	Prospectiv, 30	Preoperator/ Postoperator, Secvențială	AUC 0,71 pentru modificarea procentuală a MMP-9 în prognosticul transformării hemoragice post-TEM.	Predictor moderat.
<b>S100B (proteina S100B)</b>	S. Luger, 2021 [43]	Prospectiv, 171	Postoperator (48h), Unică	S100B scăzut - asociere cu evoluție favorabilă OR 1.364 [CI 1.105–1.683]; $p = 0.004$	Predictor moderat.
<b>NfL (eng. Neurofilament light polypeptide)</b>	K. Lin, 2025 [44]	Prospectiv, 110	În timpul intervenției, Unică	NfL local – mortalitate: OR, 2.431; IC 95%, 1.099–5.378, $p = 0.028$ ; NfL local – mRS nefavorabil: OR, 2.596; IC 95%, 1.267–5.312, $p = 0.009$	Predictor puternic.

\*În tabel au fost incluse studiile cu predicție moderată/puternică a evoluției post-TEM.

vascular cerebral. Totuși, concentrația sa nu atinge valoarea maximă decât la 1–5 zile după eveniment, ceea ce limitează importanța sa diagnostică pentru intervenția precoce în AVC ischemic acut [27, 33].

– *GFAP* - o proteină glială fibrilară expresată în astrocite, a cărei expresie crește semnificativ crescută în special în hemoragia intracraniană și în faze mai târzii în AVC-ul ischemic [34-35].

– *Neurofilament light chain* (NfL) – componente ale citoscheletului neuronal, corelând cu dimensiunea injuriei cerebrale ischemice [36].

Deși unele studii au demonstrat că, la pacienții tratați prin tromboliză, nivelurile crescute de MMP-9 se asociază cu un risc crescut de transformare hemoragică, în cazul pacienților cu ocluzie de vas mare eligibili pentru trombectomie mecanică rezultatele disponibile rămân controversate. Astfel, un studiu a raportat că biomarkerii serici investigați nu au reușit să prezică riscul de transformare hemoragică sau de edem cerebral malign [37]. În contrast, un alt studiu a arătat că nivelul seric de MMP-9, determinat la 6 ore de la debut, se corelează cu un risc crescut de expansiune a leziunii ischemice și de transformare hemoragică [38].

Alți studii arată că nivelul MMP-9 colectat din sângele din vasele colaterale în timpul procedurii de trombectomie mecanică corelează cu riscul de transformare hemoragică [39]. De asemenea, un nivel scăzut de MMP-9 a fost asociat cu un status colateral bun înainte de tratament la pacienții cu AVC ischemic acut cu ocluzie de vas mare [40].

Deși nu există încă o claritate a rolului biomarkerilor de leziune neuronală în cazul pacienților supuși trombectomiei mecanice pentru predicția complicațiilor sau a prognosticului, aceste proteine pot deveni factori țintă pentru terapiile adjuvante în aspectul diminuării neuroinflamației, edemului și hiperpermeabilizării barierei hematoencefalice [41].

### Concluzii.

Biomarkerii serici reprezintă un domeniu promițător în evaluarea pacienților cu accident vascular cerebral ischemic supuși trombectomiei mecanice. Proteina C reactivă, raportul neutrofile/limfocite și D-dimerii s-au confirmat drept predictorii consistenți ai prognosticului funcțional, în timp ce MMP-9 și alți markeri de leziune neuronală pot oferi informații suplimentare, deși cu o valoare predictivă mai variabilă.

Includerea acestor parametri biologici într-un model integrativ, alături de datele clinice și imagistice, ar putea îmbunătăți semnificativ selecția pacienților și ar deschide perspectiva unei medicine personalizate în managementul trombectomiei mecanice. Sunt

necesare însă studii multicentrice, prospective și standardizate, pentru a valida rolul biomarkerilor în practica clinică curentă.

### Finanțare.

Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare și inovare 25.80012.8007.09TC.

### Bibliografie.

1. Xu Z. et al., *A retrospective observational study on the prognostic role of inflammatory markers in futile recanalization after endovascular treatment for large-vessel stroke*, Journal of International Medical Research, vol. 53, no. 7, Jul. 2025.
2. Wang H. et al., *Inflammatory biomarkers may be associated with poor outcomes after mechanical thrombectomy*, Thromb J, vol. 22, no. 1, Dec. 2024.
3. Wu X. et al., *Outcome prediction for patients with anterior circulation acute ischemic stroke following endovascular treatment: A single-center study*, Exp Ther Med, Sep. 2019.
4. Finck T. et al., *Inflammation in stroke: initial CRP levels can predict poor outcomes in endovascularly treated stroke patients*, Front Neurol, vol. 14, 2023.
5. Akpınar C. K. et al., *Can C-reactive protein/albumin ratio be a prognostic factor in acute stroke patients undergoing mechanical thrombectomy?*, Clin Neurol Neurosurg, vol. 231, p. 107856, Aug. 2023.
6. Uemura J., Ohta M., Yamashita S., Yagita Y., and Inoue T., *C-reactive Protein is A Predictor of Deterioration of Acute Internal Carotid Artery M1 Occlusion Following Recanalization*, Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, vol. 29, no. 7, Jul. 2020.
7. Li X. et al., *C-reactive protein and atrial fibrillation: Insights from epidemiological and Mendelian randomization studies*, Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, vol. 32, no. 6, pp. 1519–1527, Jun. 2022.
8. Lee S. H. et al., *The neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict reperfusion and prognosis after endovascular treatment of acute ischemic stroke*, J Pers Med, vol. 11, no. 8, Aug. 2021.
9. Delibaş Ş. Kati and Uçan F. E. Tokuç, *Can the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Platelet-to-Lymphocyte Ratio, and C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio Always Predict Mortality in Acute Ischemic Stroke Patients Undergoing Mechanical Thrombectomy? A Single-Center Experience*, Brain Sci, vol. 15, no. 3, Mar. 2025.
10. Liao J. sheng, Guo C., Zhang B., Yang J., Zi W., and Li J. lun, *Low neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios predict favorable outcomes after endovascular treatment in acute basilar artery occlusion: subgroup analysis of the BASILAR registry*, BMC Neurol, vol. 23, no. 1, Dec. 2023.
11. Bartt R., Sercy E., Pirahanchi Y., Frei D., and Bar-Or D., *Associations of Neutrophil-Lymphocyte Ratios with Reperfusion and Functional Outcomes in Ischemic Stroke after Endovascular Therapy*, Journal

- of Stroke and Cerebrovascular Diseases, vol. 31, no. 12, Dec. 2022.
12. Li X., Yang D., Wei Y., Zhi Y., Lu L., and Tang Z., *Relationship between the blood neutrophil:lymphocyte ratio and response to intravascular mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke with anterior circulation large vessel occlusion*, *Int J Clin Pharmacol Ther*, vol. 63, no. 9, Sep. 2025.
  13. Li S-J, Cao S-S, Huang P-S, Nie X, Fu Y and Liu J-R, *Post-operative neutrophil-to-lymphocyte ratio and outcome after thrombectomy in acute ischemic stroke*, *Front. Neurol.* 13:990209. 2022.
  14. Shi H. et al., *Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio is Associated with Clinical Outcomes in Patients Treated with Mechanical Thrombectomy for Posterior Circulation Large Vessel Occlusion*, *World Neurosurg*, vol. 193, pp. 628–635, Jan. 2025.
  15. Zhao M., Dai Z., Liu R., Liu X., and Xu G., *Post-procedural plasma D-dimer level may predict futile recanalization in stroke patients with endovascular treatment*, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 34, no. 5, May 2025.
  16. Nam K. W., Kwon H. M., and Lee Y. S., *Clinical significance of D-dimer levels during acute period in ischemic stroke*, *Thromb J*, vol. 21, no. 1, Dec. 2023.
  17. Favresse J. et al., *D-dimer: Preanalytical, analytical, postanalytical variables, and clinical applications*, Nov. 17, 2018.
  18. Taylor and Francis Ltd. Nam H. S. et al., *D -Dimer Level After Endovascular Treatment Can Help Predict Outcome of Acute Ischemic Stroke*, *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*, vol. 3, no. 3, May 2023.
  19. Ozkara B. B. et al., *Prediction of Poor Outcome after Successful Thrombectomy in Patients with Severe Acute Ischemic Stroke: A Pilot Retrospective Study*, *Neurol Int*, vol. 15, no. 1, pp. 225–237, Mar. 2023.
  20. Li Y. et al., *Platelet distribution width: A significant predictor of poor outcome after mechanical thrombectomy*, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 31, no. 3, Mar. 2022.
  21. Sabença F. et al., *Mean platelet volume and mechanical thrombectomy: Mean Platelet Volume is not associated with functional outcome in acute stroke patients treated with mechanical thrombectomy*, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 29, no. 8, Aug. 2020.
  22. Muzaffar M. T. et al., *Abstract 246: Effect of platelet count on outcome in ischemic stroke patients with LVO undergoing MT; a meta-analysis*, *Stroke: Vascular and Interventional Neurology*, vol. 3, no. S2, Nov. 2023.
  23. Domingo R. A. et al., *Influence of Platelet Count on Procedure-Related Outcomes After Mechanical Thrombectomy for Large Vessel Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis*, *World Neurosurg*, vol. 157, pp. 187-192.e1, Jan. 2022.
  24. Xu X. et al., *Alterations of Hemostatic Molecular Markers During Acute Large Vessel Occlusion Stroke*, *J Am Heart Assoc*, vol. 13, no. 3, Feb. 2024.
  25. Ryu J. C. et al., *Hypercoagulability on Thromboelastography Can Predict the Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke*, *Thromb Haemost*, vol. 123, no. 12, pp. 1180–1186, Jul. 2022.
  26. Ryu J. C. et al., *Thromboelastography as a predictor of functional outcome in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment*, *Thromb Res*, vol. 225, pp. 95–100, May 2023.
  27. Bsat S. et al., *Acute ischemic stroke biomarkers: a new era with diagnostic promise?*, *Acute Medicine & Surgery*, vol. 8, no. 1, p. e696, Jan. 2021.
  28. Douglas A. S., Shearer J. A., Okolo A., Pandit A., Gilvarry M., and Doyle K. M., *The Relationship Between Cerebral Reperfusion And Regional Expression Of Matrix Metalloproteinase-9 In Rat Brain Following Focal Cerebral Ischemia*, *Neuroscience*, vol. 453, pp. 256–265, Jan. 2021.
  29. Rahmig J., Chanpura A., Schultz A., Barone F. C., Gustafson D., and Baird A. E., *Blood-based protein biomarkers during the acute ischemic stroke treatment window: a systematic review*, *Front Neurol*, vol. 15, p. 1411307, 2024.
  30. Alhazmi H. et al., *Large vessel cardioembolic stroke and embolic stroke of undetermined source share a common profile of matrix metalloproteinase-9 level and susceptibility vessel sign length*, *Eur J Neurol*, vol. 28, no. 6, pp. 1977–1983, Jun. 2021.
  31. Bani-Sadr A. et al., *Blood-Brain Barrier Permeability and Kinetics of Inflammatory Markers in Acute Stroke Patients Treated With Thrombectomy*, *Neurology*, vol. 101, no. 5, p. e502, Aug. 2023.
  32. Sasaki R. et al., *Direct arterial damage and neurovascular unit disruption by mechanical thrombectomy in a rat stroke model*, *J Neurosci Res*, vol. 98, no. 10, pp. 2018–2026, Oct. 2020.
  33. Nash D. L., Bellolio M. F., and Stead L. G., *S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review*, *Neurocrit Care*, vol. 8, no. 2, pp. 301–307, Apr. 2008.
  34. Foerch C. et al., *Diagnostic accuracy of plasma glial fibrillary acidic protein for differentiating intracerebral hemorrhage and cerebral ischemia in patients with symptoms of acute stroke*, *Clin Chem*, vol. 58, no. 1, pp. 237–245, Jan. 2012.
  35. Ren C. et al., *Assessment of Serum UCH-L1 and GFAP in Acute Stroke Patients*, *Sci Rep*, vol. 6, no. 6, p. 24588, 2016.
  36. Onatsu J. et al., *Serum Neurofilament Light Chain Concentration Correlates with Infarct Volume but Not Prognosis in Acute Ischemic Stroke*, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 28, no. 8, pp. 2242–2249, Aug. 2019.
  37. Iwamoto T., Kitano T., Oyama N., and Yagita Y., *Predicting hemorrhagic transformation after large vessel occlusion stroke in the era of mechanical thrombectomy*, *PLoS One*, vol. 16, no. 8, p. e0256170, Aug. 2021.
  38. Mechtouff L. et al., *Matrix Metalloproteinase-9 Relationship With Infarct Growth and Hemorrhagic*

- Transformation in the Era of Thrombectomy*, Front Neurol, vol. 11, p. 473, Jun. 2020.
39. Kollikowski A. M. et al., *MMP-9 release into collateral blood vessels before endovascular thrombectomy to assess the risk of major intracerebral haemorrhages and poor outcome for acute ischaemic stroke: a proof-of-concept study*, EBioMedicine, vol. 103, p. 105095, May 2024.
40. Mechtouff L. et al., *Matrix Metalloproteinase-9 and Monocyte Chemoattractant Protein-1 Are Associated With Collateral Status in Acute Ischemic Stroke With Large Vessel Occlusion*, Stroke, vol. 51, no. 7, pp. 2232–2235, Jul. 2020.
41. Weiss A. and Ding Y., *Beyond Reperfusion: Adjunctive Therapies Targeting Inflammation, Edema, and Blood-Brain Barrier Dysfunction in Ischemic Stroke*, Cerebrovasc Dis, pp. 1–14, Jul. 2025.
42. Huang J. A. et al., *MMP-9 upregulation may predict hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy*, Frontiers in Neurology, vol. 15, p. 1400270, 2024.
43. Luger S. et al., *Role of S100B Serum Concentration as a Surrogate Outcome Parameter After Mechanical Thrombectomy*, Neurology, vol. 97, no. 22, p. e2185, Nov. 2021.
44. Lin K. et al., *Local cerebral neurofilament light chain during acute stage is associated with clinical outcomes in stroke patients receiving endovascular thrombectomy*, BMC Neurol, vol. 25, no. 1, p. 285, Dec. 2025, doi: 10.1186/S12883-025-04290-6.