

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ, АНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ ТА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВТОРИННОЮ НЕОВАСКУЛЯРНОЮ ГЛАУКОМОЮ ДЛЯ ОЦІНКИ ТРИВАЛИХ РЕЗУЛЬТАТІВ АНТИ-VEGF-ТЕРАПІЇ

Денисенко Д. О.

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
ТОВ «МЦ ОФТАЛЬМІКА», Харків, Україна*

УДК 617.7-007.681:616.379-008.64:577.175.5:616.13/.14-092
DOI

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ, АНГІОГЕННИХ ФАКТОРІВ ТА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ВТОРИННОЮ НЕОВАСКУЛЯРНОЮ ГЛАУКОМОЮ ДЛЯ ОЦІНКИ ТРИВАЛИХ РЕЗУЛЬТАТІВ АНТИ-VEGF-ТЕРАПІЇ

Денисенко Д. О.

Вторинна неоваскулярна глаукома є тяжким ускладненням ішемічних ретинопатій, що часто виникає у пацієнтів із цукровим діабетом та характеризується стійким патологічним ангіогенезом. Ефективність анти-VEGF-терапії у цієї категорії пацієнтів значною мірою залежить від системних метаболічних та судинних факторів. Дослідження спрямоване на виявлення біомаркерів, здатних прогнозувати тривалі результати лікування.

Мета. Оцінити прогностичну цінність глікемічного контролю, ангіогенних факторів (VEGF) та маркерів ендотеліальної дисфункції (фактора Віллебранда) щодо тривалих результатів анти-VEGF-терапії у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою (ВНГ) на тлі цукрового діабету.

Матеріали та методи. Проведено проспективне когортне дослідження (2023–2025 рр.) за участю 60 пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією та ВНГ. Оцінювали динаміку VEGF, антигену та активності vWF, середнього річного HbA1c та їх зв'язок з ефективністю лікування афліберцептом. Збір крові здійснювали тричі: до лікування, через місяць після третьої ін'єкції та через рік. Статистичний аналіз включав ROC-аналіз, кореляційний аналіз, логістичну регресію та криві Каплана–Меєра.

Результати. Вищі рівні HbA1c та vWF достовірно асоціювалися з менш тривалим ефектом анти-VEGF-терапії та більшою кількістю повторних ін'єкцій ($r = 0,60-0,68$; $p < 0,05$). У пацієнтів із $\text{HbA1c} < 7,5\%$ VEGF залишався зниженим протягом року, тоді як при $\text{HbA1c} > 8,5\%$ відзначали повторне підвищення VEGF та рецидив неоваскуляризації. Вихідний VEGF був значущим предиктором рецидиву ($\text{AUC ROC} \approx 0,81$). Пацієнти з $\text{vWF:Ag} > 160\%$ мали у 2,1 раза частіше рецидив та гірші показники виживання без рецидиву за даними Каплана–Меєра.

Висновки. Стан глікемічного контролю та маркери ендотеліальної дисфункції є важливими предикторами відповіді на анти-VEGF-терапію при ВНГ. По-

еднане визначення HbA1c, VEGF та vWF може підвищити точність прогнозування рецидивів і оптимізувати тактику лікування.

Ключові слова: неоваскулярна глаукома, VEGF, фактор Віллебранда, HbA1c, афліберцепт, ендотеліальна дисфункція.

UDC 617.7-007.681:616.379-008.64:577.175.5:616.13/.14-092

DOI

PREDICTIVE VALUE OF GLYCEMIC CONTROL, ANGIOGENIC FACTORS, AND MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH SECONDARY NEOVASCULAR GLAUCOMA FOR ASSESSING LONG-TERM OUTCOMES OF ANTI-VEGF THERAPY

Denysenko D. O.

Secondary neovascular glaucoma is a severe complication of ischemic retinal diseases, frequently associated with diabetes mellitus and driven by pathological angiogenesis. The effectiveness of anti-VEGF therapy in these patients is strongly influenced by systemic metabolic and vascular factors. This study aims to identify biomarkers that can predict long-term treatment outcomes.

Aim. To evaluate the predictive value of glycemic control, angiogenic factors (VEGF), and endothelial dysfunction markers (von Willebrand factor) for long-term outcomes of anti-VEGF therapy in patients with secondary neovascular glaucoma (NVG) associated with diabetes mellitus.

Materials and Methods. A prospective cohort study (2023–2025) included 60 patients with proliferative diabetic retinopathy and NVG. Serum VEGF dynamics, vWF antigen and activity, and annual mean HbA1c were assessed in relation to treatment response to aflibercept. Blood samples were collected at baseline, one month after the third injection, and at one year. Statistical assessment included ROC analysis, correlation analysis, logistic regression, and Kaplan–Meier survival curves.

Results. Higher HbA1c and vWF levels were significantly associated with reduced duration of anti-VEGF efficacy and increased need for additional injections ($r = 0.60–0.68$; $p < 0.05$). In patients with HbA1c $< 7.5\%$, VEGF suppression was sustained for one year, whereas those with HbA1c $> 8.5\%$ demonstrated VEGF rebound and recurrent neovascularization. Baseline VEGF was a strong predictor of recurrence (AUC ROC ≈ 0.81). Patients with vWF:Ag $> 160\%$ had a 2.1-fold higher recurrence risk and significantly poorer recurrence-free survival.

Conclusions. Glycemic control and endothelial dysfunction markers are important predictors of anti-VEGF treatment response in NVG. Combined assessment of HbA1c, VEGF, and vWF enhances prediction accuracy for neovascular recurrence and supports individualized treatment strategies.

Key words: neovascular glaucoma, VEGF, von Willebrand factor, HbA1c, aflibercept, endothelial dysfunction.

Актуальність та постановка проблеми. Вторинна неоваскулярна глаукома (ВНГ) є однією з найтяжчих форм глаукоматозного ураження, що характеризується швидким прогресуванням та високим ризиком втрати зору [1; 2]. Основою її патогенезу є ішемічне ураження сітківки, яке стимулює надмірну експресію судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) та інших ангіогенних медіаторів, зокрема PlGF та ангіопоетинів [3–5]. Підвищення рівнів цих факторів ініціює патологічний ангіогенез, що проявляється розвитком неоваскуляризації райдужки

та кута передньої камери, формуванням фіброзно-судинної мембрани та стійким підвищенням внутрішньоочного тиску (ВОТ) [6; 7].

Цукровий діабет є провідною причиною розвитку проліферативної ретинопатії та, відповідно, ВНГ. Хронічна гіперглікемія призводить до системної ендотеліальної дисфункції, підвищеного оксидативного стресу, мікросудинного ушкодження та порушення регуляції ангіогенних каскадів [8–10]. У пацієнтів із діабетом часто виявляють підвищення рівня фактора Віллебранда (vWF), молекул адгезії та інших маркерів судинного ушкодження, що посилює патологічний неоангіогенез і сприяє прогресуванню ВНГ [11; 12].

Анти-VEGF-терапія є ключовим методом гальмування неоваскуляризації у пацієнтів із ВНГ, проте її ефективність значною мірою залежить від системного стану пацієнта [13–16]. Відомо, що порушений глікемічний контроль, висока активність ангіогенних факторів та виражена ендотеліальна дисфункція можуть зменшувати тривалість дії анти-VEGF-препаратів, таких як афліберцепт, і збільшувати потребу в повторних ін'єкціях [16–18].

Незважаючи на зростання кількості досліджень, прогностичний потенціал лабораторних показників – рівня HbA1c, концентрації VEGF, активності vWF, PlGF та ангіопоетинів – залишається недостатньо визначеним. Лише поодинокі дослідження комплексно аналізували взаємозв'язок між метаболічним контролем, ангіогенними факторами та ендотеліальною дисфункцією щодо прогнозування результатів лікування ВНГ [18–20].

Таким чином, актуальним є вивчення того, наскільки стан метаболічного контролю, системні прояви ендотеліального ушкодження та рівень ангіогенних факторів впливають на перебіг ВНГ та ефективність анти-VEGF-терапії в довгостроковій перспективі. Визначення таких біомаркерів може оптимізувати підхід до планування лікування, прогнозування рецидивів неоваскуляризації та зменшення потреби у повторних інтравітреальних ін'єкціях у пацієнтів із вторинною ВНГ.

Метою дослідження було оцінити прогностичну цінність показників глікемічного контролю, ангіогенних факторів та маркерів ендотеліальної дисфункції щодо тривалих результатів анти-VEGF-терапії у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося як проспективне когортне протягом 24 місяців, 2023–2025 рр., та було спрямоване на визначення прогностичної цінності системних метаболічних і судинних маркерів у пацієнтів із вторинною неоваскулярною глаукомою (ВНГ) на тлі цукрового діабету. До дослідження увійшли 60 пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією, ускладненою розвитком ВНГ, серед яких 18 мали цукровий діабет 1 типу та 42 – діабет 2 типу.

Однією з клінічних характеристик, що враховувалась у дослідженні, була тривалість цукрового діабету, визначена за амбулаторною документацією. Для аналізу пацієнтів розподіляли на чотири категорії: анамнез захворювання до 5 років, 5–10 років, 10–15 років та понад 15 років. Попередні дані літератури свідчать, що тривалість діабету може впливати на мікросудинні зміни, однак у нашому дослідженні було встановлено, що стаж діабету не мав достовірного впливу на ефективність анти-VEGF-терапії та на частоту рецидиву неоваскуляризації. Проте, його обов'язково враховували як потенційний клінічний фактор при побудові статистичних моделей і порівнянні груп.

Ключовим метаболічним показником був середній рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) за попередній рік, який розраховували як середнє значення всіх доступних аналізів протягом 12 місяців до включення у дослідження. Такий кумулятивний показник відображає реальний рівень метаболічного контролю, що може впливати на вираженість неоангіогенезу та відповідь на лікування.

Критеріями виключення були неконтрольована артеріальна гіпертензія, активні запальні зміни органа зору, проведення анти-VEGF-терапії менш ніж за три місяці до початкового огляду, а також системні стани, здатні суттєво впливати на судинні біомаркери (автоімунні васкуліти, онкологічні захворювання, термінальна ниркова недостатність).

Ангіогенну активність оцінювали за рівнем VEGF-A у венозній крові, а ендотеліальну дисфункцію – за антигеном та активністю фактора Віллебранда (vWF). Відповідно до протоколу дослідження забір крові проводили тричі: до початку анти-VEGF-терапії (вихідний рівень); через місяць після третьої анти-VEGF-ін'єкції, що дозволяло оцінити ранню динаміку ангіогенної активності в процесі лікування; через 12 місяців від початку лікування, що слугувало показником тривалого ефекту терапії.

Стандартизоване офтальмологічне дослідження включало вимірювання внутрішньоочного тиску, біомікроскопічну оцінку неоваскуляризації райдужки, гоніоскопію для визначення ступеня ураження кута передньої камери, а також оптичну когерентну томографію макули та диска зорового нерва. Показники реєстрували тричі: на вихідному рівні; через місяць після третьої ін'єкції; через рік від початку лікування.

Усім пацієнтам призначали анти-VEGF-терапію у вигляді інтравітреальних ін'єкцій афліберцепту. Первинний курс складався з трьох ін'єкцій із місячними інтервалами між ними. Через місяць після третьої ін'єкції проводили проміжну оцінку ефективності та повторний лабораторний контроль VEGF і vWF. Подальший нагляд тривав протягом року, з фіксацією офтальмологічних показників і повторним визначенням біомаркерів. У разі рецидиву неоваскуляризації виконували додаткові ін'єкції, а при стійкій декомпенсації внутрішньоочного тиску – хірургічне втручання. Супутню антиглаукомну терапію коригували відповідно до клінічної ситуації.

Прогностичну цінність середнього річного HbA1c, тривалості діабету, змін VEGF та показників vWF оцінювали за допомогою ROC-аналізу. Для визначення незалежних предикторів недостатньої відповіді на лікування застосовували логістичну регресію з обов'язковим включенням тривалості діабету. Час до рецидиву оцінювали методом Каплана-Майєра.

Результати досліджень та їх обговорення. У всіх пацієнтів перед початком лікування відзначали підвищений рівень VEGF в крові, однак його значення суттєво варіювали залежно від рівня HbA1c та ступеня ендотеліальної дисфункції.

Через місяць після третьої ін'єкції афліберцепту рівень VEGF достовірно знижувався ($p < 0.001$). Через рік у пацієнтів із коливаннями HbA1c не більше ніж 1,5% мало місце збереження пригнічення VEGF, тоді як у пацієнтів з високим HbA1c відзначали його повторне підвищення (рис. 1).

Результатами дослідження було визначено, що в групі із середнім HbA1c $< 7,5\%$ VEGF через рік залишався на 52–63% нижчим від вихідного рівня. В групі HbA1c $> 8,5\%$ відновлення VEGF до вихідних значень ($\pm 15\%$) спостерігалось у

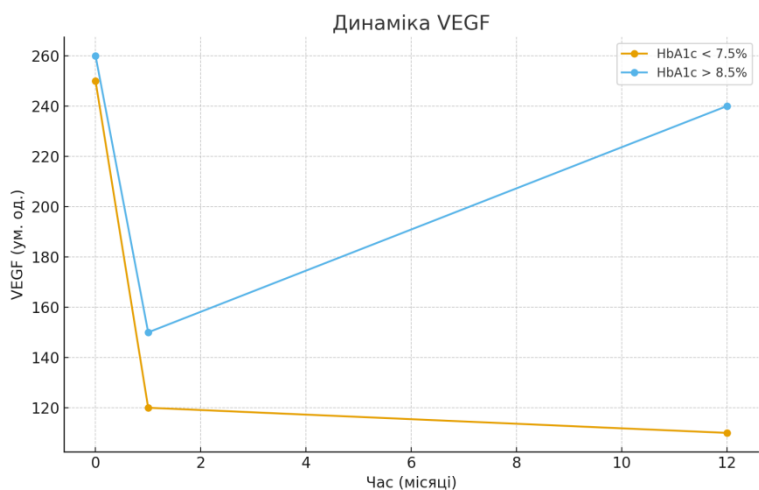


Рис. 1. Динаміка VEGF в крові у пацієнтів в залежності від річних коливань показника HbA1c

68% пацієнтів. Чим вищий VEGF був на початку дослідження, тим була визначена більша ймовірність рецидиву неоваскуляризації (AUC ROC ≈ 0.81) (рис. 2).

При вивченні динаміки стану функціонування ендотелію було виявлено, що підвищені показники vWF (антиген та активність) корелювали з більш агресивним перебігом ВНГ та частішим виникненням рецидивів: пацієнти з vWF: Ag > 160% мали у 2,1 рази частіше рецидив неоваскуляризації; активність vWF > 180% асоціювалася з необхідністю інтенсифікації лікування ($p = 0,02$); показники vWF демонстрували значущий прямий кореляційний зв'язок з кількістю додаткових ін'єкцій ($r = 0,60-0,68$; $p < 0.05$) (рис. 3).

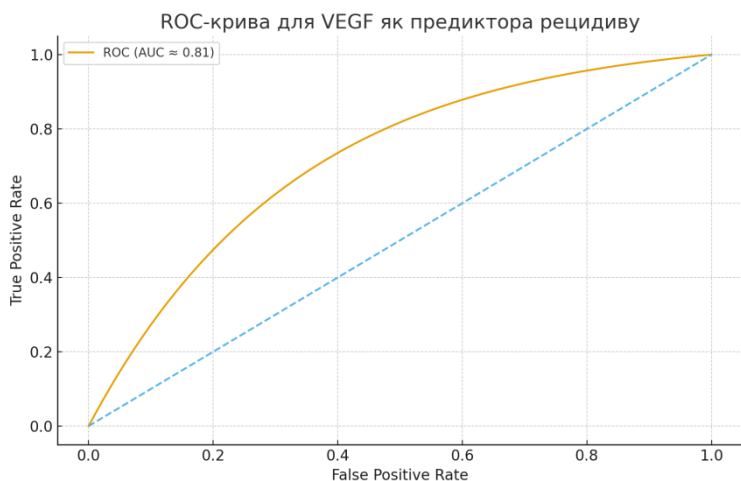


Рис. 2. Результати ROC-аналізу значущості рівня HbA1c при оцінці рецидивів неоваскуляризації

Кореляція між рівнем vWF:Ag та потребою в додаткових ін'єкціях ($r \approx 0.6-0.7$)

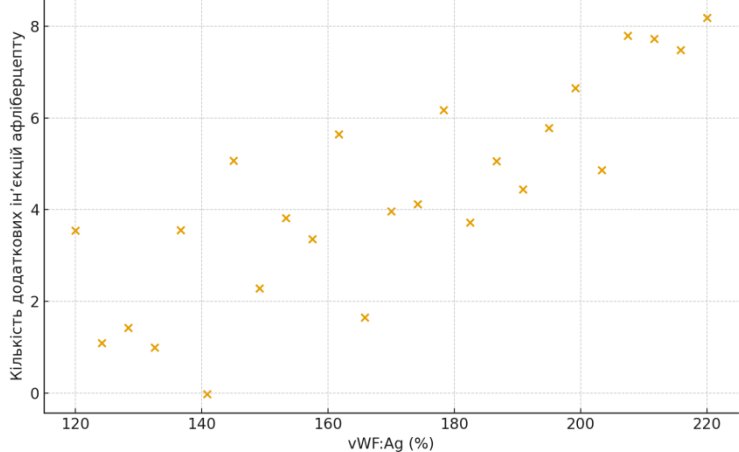


Рис. 3. Кореляція між показниками vWF та кількістю додаткових ін'єкцій афліберцепту

Пацієнти з поганим глікемічним контролем демонстрували нижчу тривалість ефекту анти-VEGF-терапії, частіші рецидиви та вищу потребу у повторних ін'єкціях афліберцепту. HbA1c < 7.5% – стабільний контроль БОТ та неоваскуляризації протягом року у 72% пацієнтів; HbA1c 7.5–8.5% – рецидив у 46% випадків; HbA1c > 8.5% – рецидив у 71% та середня потреба у 2–3 додаткових ін'єкціях протягом року; кореляція між HbA1c та кількістю додаткових ін'єкцій афліберцепту: $r = 0.65$; $p < 0.05$ (рис. 4).

За кривими виживання Каплан-Меєра встановлено, що найшвидший рецидив неоваскуляризації відзначався у пацієнтів із високими показниками HbA1c та підвищеним vWF. Через 12 місяців безрецидивний перебіг спостерігався у 78% пацієнтів із HbA1c < 7.5%, у 52% хворих з HbA1c 7.5–8.5% та лише у 29% – у групі

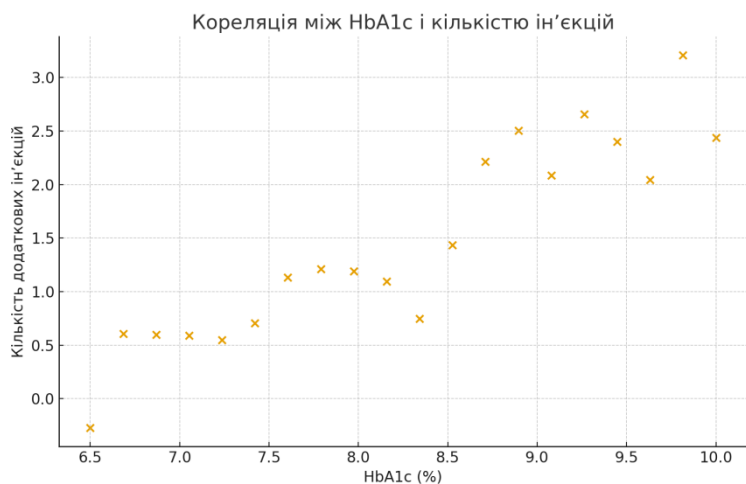


Рис. 4. Кореляція між показниками HbA1c та кількістю додаткових ін'єкцій афліберцепту

з HbA1c > 8.5%. У пацієнтів із підвищеними показниками фактора Віллебранда (vWF:Ag >160% або vWF:Act >180%) спостерігалось значно швидше зниження ймовірності безрецидивного перебігу. Вже на 6-му місяці ймовірність відсутності рецидиву становила 60% у групі з нормальним vWF, тоді як у пацієнтів з підвищеним vWF – лише 45%. Через рік рецидиву вдалося уникнути 70% пацієнтів із нормальними показниками vWF, тоді як серед осіб із високими значеннями цей показник становив лише 32%. Це підтверджує, **що** підвищений фактор Віллебранда є потужним предиктором недостатньої тривалості ефекту анти-VEGF-терапії та більш раннього рецидиву неоваскуляризації (рис. 5, 6).

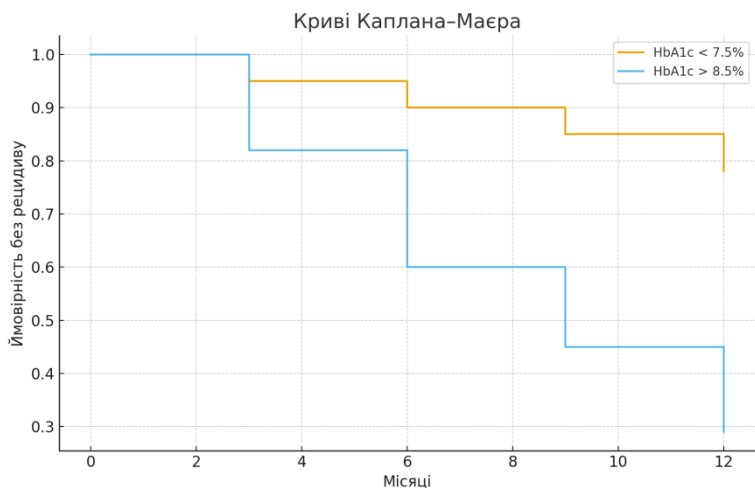


Рис. 5. Ймовірність виникнення рецидиву неоваскуляризації від середнього рівня HbA1c

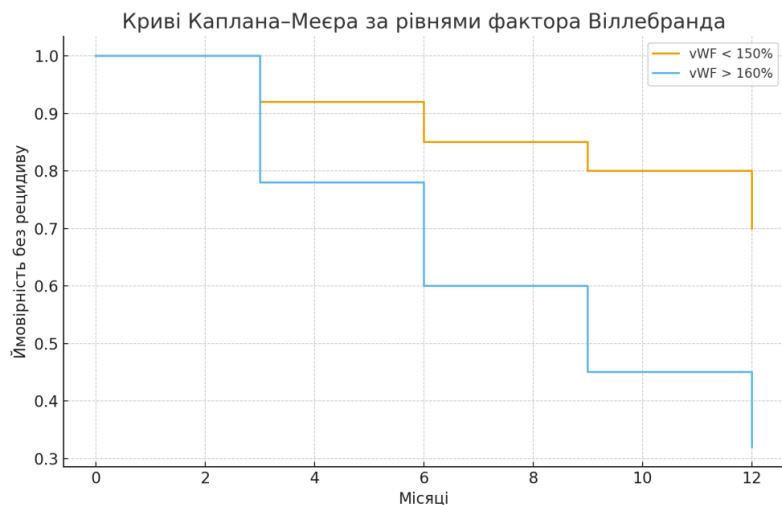


Рис. 6. Ймовірність виникнення рецидиву неоваскуляризації від динаміки показників vWF

Висновки

1. Системний глікемічний контроль є одним із ключових предикторів ефективності анти-VEGF-терапії. Пацієнти зі стабільним середнім HbA1c < 7,5% мали стійке пригнічення VEGF протягом року та найнижчу частоту рецидивів неоваскуляризації.

2. Підвищений рівень VEGF у крові до лікування асоціюється з високою ймовірністю рецидиву ВНГ. ROC-аналіз продемонстрував значущу прогностичну цінність вихідного VEGF (AUC $\approx$ 0.81), що дозволяє використовувати цей показник як біомаркер оцінки ризику.

3. Фактор Віллебранда є незалежним прогностичним маркером перебігу ВНГ. Пацієнти з vWF:Ag > 160% або vWF:Act > 180% мали у 2,1 раза частіше рецидиви та потребували істотно більшої кількості повторних ін'єкцій афліберцепту.

4. Частота додаткових інтравітреальних ін'єкцій корелює зі ступенем метаболічних та ендотеліальних порушень. Встановлено прямий зв'язок між кількістю ін'єкцій афліберцепту та рівнем HbA1c ($r = 0,65$; $p < 0,05$), а також показниками vWF ($r = 0,60$ – $0,68$; $p < 0,05$).

5. Криві Каплана–Меєра підтвердили, що високі рівні HbA1c та vWF значно прискорюють розвиток рецидиву неоваскуляризації. Через 12 місяців безрецидивний перебіг зберігали лише 29% пацієнтів із HbA1c > 8,5% та 32% пацієнтів із підвищеним vWF.

6. Тривалість діабету не продемонструвала достовірного впливу на тривалість ефекту анти-VEGF-терапії, проте її врахування як клінічного фактора залишається важливим у комплексній оцінці ризику прогресування ВНГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kang, M. H., Lee, S. H., Hong, Y. J. (2023). Recent updates on diagnosis and management of neovascular glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 68(2), 245–62.
2. Sun, M., Chen, Y., Li, J. (2022). Clinical predictors of anti-VEGF treatment outcomes in neovascular glaucoma: a systematic review. *J Glaucoma.* 31(9), 678–85.
3. Noma, H., Yasuda, K., Shimura, M. (2020). Aqueous humor levels of VEGF in neovascular glaucoma and ischemic retinal diseases. *Int J Ophthalmol.* 13(4), 660–66.
4. Zhang, H., et al. (2021). Plasma VEGF and progression of diabetic microvascular ischemia. *Diabetes Care.* 44(5), 1135–42.
5. Stewart, M. W. (2020). Aflibercept in ophthalmology: mechanisms and clinical applications. *Clin Ophthalmol.* 14, 247–59.
6. Moussa, K., Kunitomo, D. Y., et al. (2023). Real-world effectiveness of aflibercept in neovascular glaucoma. *J Glaucoma.* 32(1), 45–52.
7. Huang, Y., et al. (2022). Role of PlGF and VEGF in diabetic ischemic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 63(6), 18.
8. Wakabayashi, K., et al. (2021). Angiopoietin-2 and neovascular eye diseases: current evidence. *Retina.* 41(9), 1835–42.
9. Patel, R, et al. (2023). Biomarkers of ocular neovascularization: inflammation and angiogenesis. *Exp Eye Res.* 227, 109338.
10. Paneni, F., et al. (2020). Endothelial dysfunction in diabetes and vascular complications. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 8(11), 934–47.
11. Vischer, U. M., Lenting, P. J. (2022). von Willebrand factor in vascular pathology. *Thromb Haemost.* 122, 1345–57.
12. Blann, A. D., et al. (2019). VWF as a marker of endothelial activation in diabetic microangiopathy. *Atherosclerosis.* 288, 176–82.

13. Goto, H., et al. (2021) Placental growth factor as a driver of neovascular eye disease: updated understanding. *Sci Rep.* 11, 23342.
14. Campochiaro, P. A. (2020). Mechanisms of ocular neovascularization revisited. *JAMA Ophthalmol.* 138(11), 1123–30.
15. Minaker, K. L., et al. (2021). Endothelial biomarkers and risk stratification in diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Res Rev.* 37, e3442.
16. Takahashi, H., et al. (2019). Long-term VEGF suppression after aflibercept injection: clinical implications. *Retina.* 39(7), 1358–66.
17. Lee, J. W., et al. (2020). Systemic biomarkers influencing response to anti-VEGF therapy. *Am J Ophthalmol.* 217, 25–33.
18. Garner, A., et al. (2021). New perspectives in neovascular glaucoma pathology. *Clin Exp Ophthalmol.* 49(4), 350–59.
19. Edwards, A. O., et al. (2020). Angiopoietin axis in retinal ischemia: clinical relevance. *Ophthalmology.* 127(6), 781–89.
20. Kida, T., et al. (2022). Prognostic factors in neovascular glaucoma treatment: a contemporary analysis. *Ophthalmology.* 129(3), 327–35.

Дата надходження статті: 11.10.2025

Дата прийняття статті: 04.11.2025

Опубліковано: 22.12.2025

