



В. Ю. Михайличенко,
А. С. Иващенко

ГУ «Институт неотложной
и восстановительной хирургии
им. В. К. Гусака НАМН
Украины», г. Донецк

© Михайличенко В. Ю.,
Иващенко А. С.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ VEGF ПРИ ТРОМБОЗЕ ВЕН СЕТЧАТКИ ГЛАЗА И АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Резюме. Нами было сформировано 2 группы по 62 пациента в каждой, 1 группа – контроль – проводили стандартную консервативную терапию тромбоза вен сетчатки; 2 группа – сравнения – помимо стандартной терапии пациентам вводили препарат Айлия (афлиберсепт) интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. У больных с тромбозом вен сетчатки, поступивших на обследование в стационар в первую неделю уровень $TGF\alpha$ не изменялся, тогда как $TGF\beta$ повышался в 10 и более раз. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы концентрация $TGF\alpha$ в слезной жидкости возрастала в 1,7, а $TGF\beta$ – в 28 раз. $TGF\beta$ является одним из ключевых медиаторов образования фиброваскулярного рубца в исходе субретинального неоангиогенеза и его повышение является прогностически неблагоприятным фактором, по динамике которого можно ориентироваться об эффективности лечения. Применение ангиогенной терапии, а именно препараты группы VEGF-Трап, позволило значительно уменьшить концентрацию в слезной жидкости $TGF\alpha$ и $TGF\beta$.

Ключевые слова: тромбоз вен сетчатки, трансформирующий фактор роста, антиангиогенная терапия.

Введение

В норме неоангиогенез происходит в большинстве случаев в момент эмбриогенеза, во взрослом состоянии неоангиогенез происходит при заживлении раны, роста опухоли [4], воспалительных заболеваний, таких как ревматоидный артрит, заболеваний сетчатки глаз [7]. Определенное время считалось, что опухолевые клетки являются самодостаточными, однако в 1971 году J. Folkman [7] доказал, что при достижении опухолью размера 2 мм клетки, составляющие ее, испытывают недостаток в кислороде и питательных веществах, что приводит к активации неоангиогенеза. Таким образом трансформированные клетки не продуцируют факторов, способствующих эффективному формированию интрамуральной сосудистой сети, новообразование не может достичь размеров, превышающих в диаметре 2 мм. Вопрос об ангиогенезе при развитии заболеваний сердечно-сосудистой патологией является наиболее спорным на данный момент времени. Двойное отношение к неоангиогенезу состоит в том, что с одной стороны улучшается кровоснабжение ишемизированных тканей, что приводит к улучшению состояния органа, но с другой — неоваскуляризация способствует прогрессированию атеросклеротической бляшки и является ключевым фактором, приводящим к дестабилизации и разрыву ее [4].

Итак, VEGF принадлежит к семейству пептидных факторов. В настоящее время иден-

тифицировано 8 его изоформ, отличающихся количеством аминокислот. Экспрессируется VEGF в перицитах и эндотелиоцитах хориоидеи и сетчатки, клетках пигментного эпителия, клетках Мюллера, ганглионарных и глиальных клетках [16]. Основным стимулом для его экспрессии является гипоксия [18]. Усиливают продукцию VEGF и некоторые про-тивовоспалительные цитокины (IL-1, IL-6) и ростовые факторы (EGF — Epidermal Growth Factor, TGF — Transforming Growth Factor). Основные биологические эффекты VEGF проявляются при его связывании с двумя основными видами рецепторов — VEGFR1 и VEGFR2, расположенных преимущественно на эндотелиоцитах и клетках Мюллера. Активация рецепторов VEGFR2 играет ключевую роль в процессах ангиогенеза, а также приводит к повышению сосудистой проницаемости [13]. За счет взаимодействия с рецепторами VEGF индуцирует комплекс механизмов формирования сосудов, который включает в себя пролиферацию эндотелиоцитов, их миграцию и индукцию синтеза металлопротеиназ — ферментов, необходимых для инвазии новообразованных сосудов в окружающие ткани [5].

На макроуровне подобные изменения сопровождаются нарушением функции сосудов хориоидеи или сетчатки с развитием транссудации и экссудации (отека), кровоизлияний. В достаточно короткие сроки развивается следующий этап патологического процесса —



появление новообразованных сосудов или интраокулярная неоваскуляризация, которая может развиваться в различных структурах глаза. Ключевая роль в индукции неоангиогенеза принадлежит избыточной концентрации VEGF в ретиальной ткани. Общим для всех типов интраокулярной неоваскуляризации является неполноценность новообразованных сосудов, заключающаяся в отсутствии эндотелиальной базальной мембраны, вследствие чего в сосудистой стенке имеются множественные фенестры, приводящие к трансудации, экссудации и геморрагии. Подобные изменения характерны и для любого раневого или воспалительного процесса, когда есть нарушение целостности ткани. Вслед за повреждением (альтерацией) следует экссудативная реакция, а далее начинается этап рубцевания — еще один универсальный алгоритм в организме, направленный на восстановление целостности структуры ткани путем интенсивной пролиферации соединительной ткани и сопровождающийся частичной или полной утратой специфической тканевой функции. Рубцевание как на поверхности сетчатки, под ней, так и в самой сетчатке неизбежно сопровождается утратой функции зрения. Тем самым предназначенный для устранения ишемии компенсаторный механизм интраокулярной неоваскуляризации становится губительным с точки зрения функциональной состоятельности органа [2].

Ключевым стимулятором VEGF является гипоксия, в связи с чем наибольшая концентрация VEGF обнаруживается в паранекротических областях опухоли. Синтез VEGF в ответ на гипоксию стимулируется повышенным образованием фактора, индуцируемого гипоксией (HIF-1) [3, 10, 14]. Биологическое действие этих факторов роста обусловлено их воздействием на три вида рецепторов, относящихся к группе рецепторов, функционально связанных с тирозинкиназой — VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. PLGF и VEGF-A, -B связываются исключительно с рецептором первого типа — VEGFR-1. Показано, что активация VEGFR-1 приводит к мобилизации и миграции провоспалительных клеток-предшественников из кровотока в сосудистую стенку, способствуя развитию местной воспалительной реакции и образованию новых микрососудов [6, 15]. Этот процесс является «универсальным» и участвует в патогенезе воспалительных заболеваний суставов, атеросклероза, болезней крови и роста опухолей. Рецепторы VEGFR-1 локализованы не только в сосудистой стенке, но и на поверхности плюрипотентных стволовых клеток (клеток-предшественников) в костном мозге. Активация этих рецепторов приводит к повышению генерации провоспалительных

клеток [17, 19], которые, поступая из костного мозга в кровь, затем участвуют в патогенезе различных воспалительных заболеваний. При этом, блокада рецепторов VEGFR-1 приводит не только к выраженному противовоспалительному эффекту, но и к снижению гемопоэза [10]. Однако механизм воздействия активации рецепторов на ангиогенез, по-видимому различен: отсутствие VEGFR-2 у экспериментальных животных вызывает снижение развития сосудистой сети, в то время как отсутствие VEGFR-1 — к гиперпродукции дезорганизованных сосудов и скоплений эндотелиальных клеток [11,15]. Считается, что основная роль PLGF заключается в участии в процессах репарации во взрослом организме, связанных с воздействием патологических факторов, и в частности при ишемии.

Введение препаратов рекомбинантного PLGF приводило к усилению ангиогенеза *in-vivo*, что проявлялось в появлении новых микрососудов и увеличении существующих коллатералей в ишемизированном сердце или нижних конечностях, при этом отмечалось значительное улучшение перфузии ишемизированных тканей, в то время как блокирование рецепторов к VEGFR-1 при помощи моноклональных антител приводило к регрессии и стабилизации атеросклеротических бляшек [17]. Важно отметить, что антиатеросклеротическое действие анти-VEGFR-1 антител не было обусловлено подавлением неоваскуляризации в атеросклеротической бляшке. Противовоспалительное действие анти-VEGFR-1 моноклональных антител оказалось связанным со снижением мобилизации и выброса прогениторов (предшественников) миелоидных клеток из красного костного мозга в кровь, а также со снижением инфильтрации лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы VEGFR-1, в зоне воспаления и частичным подавлением активации клеток миелоидного ряда.

Антиангиогенная терапия — это медикаментозная коррекция нарушенного в ткани организма баланса про- и антиангиогенных факторов. Широкая распространенность офтальмологических заболеваний, опосредованных нарушением регуляции ангиогенных процессов, углубление фундаментальных знаний о роли VEGF в патогенезе различных офтальмологических заболеваний, разработка новых лекарственных средств, подавляющих активность VEGF в тканях глаза, совершенствование и упрощение методики введения лекарственных препаратов (в том числе интравитреального) привели к активному внедрению антиангиогенной терапии в повседневную клиническую практику [2]. На офтальмологической арене сейчас применяется Афлиберсепт (Аф-



либерцепт, Aflibercept, Eylea™). Лекарство, так же призванное на борьбу с неоваскуляризацией и кроме того — повышенной проницаемостью сосудов (в показаниях помимо неоваскулярных сосудов — макулярный отёк при тромбозах вен сетчатки). Механизм действия афлиберцепта несколько отличается от ингибиторов ангиогенеза. В отличие от них (авастин, люцентис), афлиберцепт называют «Ловушкой для VEGF», «VEGF-Трап», т. к. он блокирует рецепторы к VEGF-1(A) и VEGF-2(B) (факторам роста сосудов), т. е. логичный шаг в развитии терапии против новообразованных сосудов [1, 9].

Таким образом, афлиберцепт является ингибитором ангиогенеза с уникальным механизмом действия, обладает более высокой чувствительностью по сравнению с их естественными рецепторами. Сродство его к VEGF превышает сродство моноклональных антител (в 1000 раз выше, чем у бевацизумаба) [12]. Отличительной особенностью его также является относительно длинный период полувыведения. Высокая чувствительность препарата, возможно, позволит в будущем снизить дозу однократного введения и увеличить срок действия препарата [20, 21]. D. V. Do et al. Опубликовали результаты I фазы исследований [8], которая показала безопасность и эффективность однократной инъекции 4,0 мг афлиберцепта у пациентов с диабетическим макулярным отеком. К четвертой неделе наблюдения все 5 из 5 пролеченных пациентов показали хороший анатомический результат по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Снижение фовеолярной толщины сетчатки сохранялось и на 6 неделе наблюдения у 4 из 5 пациентов. Острота зрения повысилась на 9 и 3 буквы по ETDRS к 4 и 6 неделям соответственно.

Цель работы

Изучить эффективность применения афлиберцепта у больных с макулярным отеком в результате тромбоза вен сетчатки.

Материалы и методы исследований

Нами проанализированы результаты лечения макулярного отека у пациентов с тромбозом ветвей центральной вены сетчатки, находящихся на стационарном лечении в офтальмологическом отделении ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака НАМН Украины» с 2010 по 2014 год. В исследование было включено 124 пациента в возрасте от 23 до 66 лет, в среднем (44,3±8,9) лет. Мы обследовали пациентов поступивших в течение первых 10 дней от начала заболевания, т.е. в стадию острого тромбоза и с ишемическим вариантом. Нами было сформировано 2 группы по 62 пациента в каждой,

1 группа — контроль — проводили стандартную консервативную терапию тромбоза вен сетчатки; 2 группа — сравнения — помимо стандартной терапии пациентам вводили препарат Айлия (афлиберцепт) интравитреально по 2 мг в 0,05 мл. При обследовании пациентов уделяли внимание наличию длительно существующей артериальной гипертензии, гипергликемии и гиперхолестеринемии, а также на наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, тромбоза глубоких или поверхностных вен нижних конечностей и др. В лаборатории фундаментальных исследований института с помощью ИФА определяли в динамике концентрацию TGF α и β в слезной жидкости.

Ультразвуковая доплерография (УЗДГ) сосудов глаза и исследование регионарной гемодинамики проводили на многоцелевой доплеровской системе Sequoia 512 корпорации Acuson (США). Использовали датчик 10 МГц. Параметры кровотока изучали в режимах цветового доплеровского картирования и спектральной доплерографии. Определяли скоростные показатели (систолическую — Vs и диастолическую — Vd скорости) и индексы периферического сопротивления кровотока (пульсационный индекс — PI и индекс резистентности — RI) в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС), верхней глазничной вене (ВГВ) и ЦВС. Контролем при УЗДГ сосудов глаза и орбиты служили пациенты без глазной патологии (норма).

Статистическую обработку выполняли с помощью пакета программ Statistica 6.0. Для проверки распределения данных на нормальность использовали тест Шапиро-Уилка (W), для небольшой выборки ($n < 30$). Для выявления существенных различий между средними значениями различных совокупностей сопоставимых групп применяли парный критерий Стьюдента для независимых выборок, данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение

У больных с тромбозом вен сетчатки, поступивших на обследование в стационар в первую неделю, хотя для достоверности данного факта у нас было мало больных в ранние сроки, тем не менее, уровень TGF α не изменялся, тогда как TGF β повышался в 10 и более раз. При возникновении посттромботической неоваскулярной глаукомы концентрация TGF α в слезной жидкости возрастала в 1,7, а TGF β — в 28 раз (табл.). Необходимо отметить, что степень рубцевания при субретинальной неоваскулярной мембране (СНМ) напрямую зависит от взаимодействия цитокинов, влияющих на не-оангиогенез, один из которых трансформирующий фактор роста (TGF α и особенно β).



Таблиця

Показатели концентрации трансформирующих факторов роста в слезной жидкости у пациентов с тромбозов ветвей вен сетчатки глаза.

Группа	TGF α, пкг/мл	TGF β, пкг/мл
Норма	18,4±2,1	23,4±3,3
Тромбоз вен сетчатки	28,7±4,9*	646±112*
1 группа через 4 недели лечения	24,9±2,4*	422±85*
2 группа через 4 недели лечения	19,8±3,1	284±38*

Примечание. * разница между нормой и показателем исследуемой группы достоверно (p<0,05)

Следует отметить, что в 1 группе со стандартным лечением, мы наблюдали через 4 недели после лечения снижение концентрации TGF α с (28,7±4,9) пкг/мл до (24,9±2,4) пкг/мл, а TGF β с (646±112) до (422±85) пкг/мл. Во 2 группе с применением антиангиогенной терапии TGF α снизился с (28,7±4,9) до (19,8±3,1) пкг/мл и не отличался от нормы, а TGF β с (646±112) до (284±38) пкг/мл.

При ишемическом типе тромбоза ветви центральной вены сетчатки отмечается снижение систолической и диастолической скорости кровотока в ГА, ЦАС и максимальной скорости в ВГВ и ЦВС. При этом Vs по ГА снижалась с (32,8±3,2) (норма) до (29,6±0,6) см/с, Vd по ГА с (9,2±1,8) до (6,7±0,2) см/с (при p<0,05). Индекс RI практически не менялся, а PI повышался с 1,3±0,05 до 2,3±0,4. Vs по ЦАС снижалась с (10,7±0,9) (норма) до (7,9±0,2) см/с, Vd по ГА с (3,1±1,6) до (2,1±0,3) см/с (p<0,05). Индекс RI также практически не менялся, а PI повышался с 1,4±0,07 до 3,2±0,05. При этом Vmax по ВГВ снижалась с (8,4±1,6) до (5,1±1,5) см/с, а по ЦВС с (4,4±0,68) до (2,8±0,04) см/с (при p<0,05). При проведении антиангиогенной терапии значительно улучшались все исследуемые показатели по сравнению с группой, где пациенты получали стандартную терапию.

Таким образом, наиболее информативным показателем диагностики ишемического тромбоза ветви центральной вены сетчатки является увеличение интегрального показателя PI, который демонстрирует сосудистое сопротивление и уменьшение скоростных гемодинамических параметров. К тому же следует отметить, что нарушение венозного оттока, сопровождается также уменьшением артериальной перфузии, что приводит к усугублению течения венозного тромбоза.

К пятой неделе наблюдения у 37 пациентов (59,7 %) 1 группы и 60 пациентов (96,8 %) 2 группы пролеченных пациентов показали хороший анатомический результат по данным оптической когерентной томографии. Острота зрения повысилась на 8 и 2 буквы по ETDRS к 4 и 6 неделям соответственно во 2 группе, в 1 первой были гораздо худшие результаты.

Выводы

В результате выполненной работы, мы видим, что с помощью неинвазивного ультразвукового доплеровского исследования гемодинамики, отмечаются нарушения как венозного оттока, так и артериальной перфузии, причем наиболее прогностически значимым показателем динамики течения тромбоза ветви центральной вены сетчатки является PI. TGFβ — это один из ключевых медиаторов образования фиброваскулярного рубца в исходе субретинального неоваскуляризации и его повышение является прогностически неблагоприятным фактором, по динамике которого можно ориентироваться об эффективности лечения. Применение ангиогенной терапии, а именно препараты группы VEGF-Trap, позволило значительно уменьшить концентрацию в слезной жидкости TGFα и TGFβ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анти-VEGF препараты в лечении диабетического макулярно отека / В. В. Коненков, В. В. Климонтов, В. В. Черных, Н. В. Тянь // Сахарный диабет. — 2013. — № 4. — С. 78-84.
2. Антиангиогенная терапия в офтальмологии : монография / Э. В. Бойко, С. В. Сосновский, Р. Д. Березин [и др.]. — М., 2013. — 292 с.
3. Бабушкина А. В. Инфаркт миокарда: от фундаментальных исследований — к практическим достижениям (по материалам X Национального конгресса кардиологов Украины) / А. В. Бабушкина // Укр. мед. часопис. — 2009. — № 5. — С. 10-13.
4. Жуков Н. В. Современное состояние антиангиогенной терапии. Целевая терапия без мишеней? / Н. В. Жуков // Практическая онкология. — 2007. — Том 8, № 3. — С. 164-173.
5. Малиновская И. И. Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов в лечении диабетического макулярно отека / И. И. Малиновская // Новости хирургии. — 2011. — Том. 19, № 3. — С. 118-125.
6. Михайличенко В. Ю. Роль VEGF в ангиогенезе при норме и патологии / В. Ю. Михайличенко // Новоутворення. — 2010. — № 5. — С. 174-181.
7. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря / Л. В. Спирина, И. В. Кондакова, Е. А. Усынин, С. И. Винтизенко // Сибирский онкологический журнал. — 2008. — № 4. — С. 65-70.
8. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-eye in patients with diabetic macular edema / D. V. Do [et al.] // Br. J. Ophthalmol. — 2009. — Vol. 93. — P. 144-149.
9. Bayer and Regeneron report positive top-line results of two phase 3 studies with VEGF trap-eye in wet age-related macular degeneration [press release]. Tarrytown NY, and Berlin: Regeneron Pharmaceuticals, Inc; November



- 22, 2010. <http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?releaseid=532099> Accessed November 20, 2011.
10. Blockage of VEGF-Induced Angiogenesis by Preventing VEGF Secretion / M. Bjorndahl, R. Cao, A. Eriksson, Y. Cao // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 94. — P. 1443–1450.
 11. Circulating Placenta Growth Factor Predicts Event-Free Survival in Coronary Artery Disease Patients / O. P. Shevchenko, A. O. Shevchenko, O. V. Orlova [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 53–67.
 12. Cytokine traps: multi-component, high-affinity blocker of cytokine action / A. N. Economides [et al.] // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 47–52.
 13. Expression, secretion, and age-related downregulation of pigment epithelium-derived factor, a serpin with neurotrophic activity / J. Tombran-Tink [et al.] // *Neurosci.* — 1995. — Vol. 15. — P. 4992–5003.
 14. Negative regulation of hypoxia-inducible genes by the von Hippel-Lindau protein / O. Iliopoulos, A.P. Levy, C. Jiang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1996. — Vol. 93. — P. 10595–10599.
 15. Neovascularization in atherectomy specimens from patients with unstable angina: implications for pathogenesis of unstable angina / A. N. Tenaglia, K. G. Peters, M. H. Sketch, B. H. Annex // *Am. Heart. J.* — 1998. — Vol. 135. — P.10–14.
 16. Pigment epithelium-derived factor: neurotrophic activity and identification as a member of the serine protease inhibitor gene family / F. R. Steele [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 1526–1530.
 17. Placental growth factor (PLGF) promotes atherosclerotic intimal thickening and macrophage accumulation / R. Khurana, L. Moons, S.Shafi [et al.] // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111. — P. 2828–2836.
 18. Regression of ocular neovascularization in response to increased expression of pigment epithelium-derived factor / K. Mori [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2002. — Vol. 43, N 7. — P. 2428–2434.
 19. Role of angiogenesis in cardiovascular disease: a critical appraisal / R. Khurana, M. Simons, J. F. Martin, I. C. Zachary // *Circulation.* — 2005. — Vol. 112. — P. 1813–1824.
 20. Stewart, M. W. Predicted biological activity of intravitreal VEGF Trap / M. W. Stewart, P. J. Rosenfeld // *Br. J. Ophthalmol.* — 2008. — Vol. 92. — P. 667–668.
 21. VEGF Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects / J. Holash [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol. 99. — P. 11393–11398.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ VEGF ПРИ ТРОМБОЗІ ВЕН СІТКІВКИ ОКА Й АНТИАНГІОГЕННА ТЕРАПІЯ

*В. Ю. Михайліченко,
О. С. Іващенко*

Резюме. Нами було сформовано 2 групи по 62 пацієнта в кожній, 1 група — контроль — проводили стандартну консервативну терапію тромбозу вен сітківки; 2 група — порівняння — крім стандартної терапії пацієнтам вводили препарат Айлія (афліберсепт) інтравітреально по 2 мг в 0,05 мл. У хворих із тромбозом вен сітківки, що надійшли на обстеження в стаціонар у перший тиждень рівень TGF α не змінювався, тоді як TGF β підвищувався в 10 і більше раз. При виникненні посттромботичної неоваскулярної глаукоми концентрація TGF α у слізній рідині зростала в 1,7, а TGF β — в 28 разів. TGF- β є одним із ключових медіаторів утворення фіброваскулярного рубця наприкінці субретінального неоангіогенезу і його підвищення є прогностично неблагодійним фактором, по динаміці якого можна орієнтуватися про ефективність лікування. Застосування ангіогенної терапії, а саме препарати групи VEGF-Trap, дозволило значно зменшити концентрацію в слізній рідині TGF α і TGF- β .

Ключові слова: *тромбоз вен сітківки, трансформуючий фактор росту, антиангіогенна терапія.*

VEGF PATHOPHYSIOLOGY IN RETINAL VEIN THROMBOSIS AND ANTIANGIOGENIC THERAPY

*V. Yu. Mikhailichenko,
A. S. Ivaschenko*

Summary. We have formed 2 groups, each of them included 62 patients; the first group — a control one — went through the standard conservative therapy of retinal vein thrombosis; the second group — a comparative one — except of standard therapy the patients got Aflibercept intravitreal 2 mg in 0,05 ml. In patients with retinal vein thrombosis that came into in-patient hospital department during the first week, though for the reliability we had a little quantity of patients at the early stage, nevertheless TGF α level didn't change; in comparison with TGF β level that increased in 10 times and more. In development of postthrombotic neovascular glaucoma TGF α concentration in the lacrimal liquid increased in 1,7 times and TGF β in 28 times. TGF- β is one of the key mediators of fibrovascular scar forming in the outcome of subretinal neoangiogenesis and its increase is a prognostically unfavourable factor; according to its dynamics it is possible to orientate about the treatment effectiveness. An application of angiogenic therapy, especially agents of VEGF-Trap group, allowed a significant decrease of TGF α and TGF- β concentration in the lacrimal liquid.

Key words: *thrombosis of retina vein, transforming growth factor, antiangiogenic therapy.*