

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV364518>

Обзорная статья



Эластическая псевдоксантома: обзор литературы с клиническим примером

Е.К. Гладышева¹, Т.Р. Парасунько¹, К.К. Гладышева², Д.Р. Парасунько³,
Г.Б. Шаар¹, С.Г. Белехова¹

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

² Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия;

³ Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

АННОТАЦИЯ

Эластическая псевдоксантома (*Pseudoxanthoma elasticum*) или синдром Гренблада – Страндберга — наследственное заболевание, связанное с аутосомно-рецессивной мутацией в гене *ABCC6*, вызывающей нарушение процесса эластогенеза. Заболевание характеризуется поражением эластических волокон кожи, кровеносных сосудов и глаз. Изменения на коже при эластической псевдоксантоме представлены мелкими жёлтыми папулами, имеющими тенденцию к слиянию, чаще всего они локализуются на коже затылка, в подмышечных впадинах, по бокам шеи и в местах кожных изгибов. Поражение глаз проявляется в виде ангиоидных полос сетчатки на глазном дне, представляющих собой разрывы мембраны Бруха, которые нередко осложняются развитием хориоидальной неоваскуляризации. Своевременная диагностика и раннее начало лечения пациентов с активной хориоидальной неоваскуляризацией на фоне ангиоидных полос даёт возможность стабилизации процесса и сохранения зрительных функций.

Ключевые слова: синдром Гренблада – Страндберга; эластическая псевдоксантома; ангиоидные полосы; хориоидальная неоваскулярная мембрана.

Как цитировать

Гладышева Е.К., Парасунько Т.Р., Гладышева К.К., Парасунько Д.Р., Шаар Г.Б., Белехова С.Г. Эластическая псевдоксантома: обзор литературы с клиническим примером // Офтальмологические ведомости. 2023. Т. 16. № 4. С. 105–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV364518>

DOI: <https://doi.org/10.17816/OV364518>

Review Article

Pseudoxanthoma elasticum: a review of the literature with a clinical case

Ekaterina K. Gladysheva¹, Tatiana R. Parasunko¹, Kristina K. Gladysheva², Darya R. Parasunko³, Gassan B. Shaar¹, Svetlana G. Belehova¹

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

² Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

³ South Federal University, Rostov-on-Don, Russia

ABSTRACT

Pseudoxanthoma elasticum (Grönblad–Strandberg syndrome) is an inherited disease of an autosomal recessive type associated with a mutation in the *ABCC6* gene, which causes a violation of the elastogenesis process. The disease is characterized by defects in the tissues of the skin, eyes and blood vessels. Skin lesions of Pseudoxanthoma elasticum represent small xanthomatous papules with tendency to be confluent; most frequently, they are located on the occipital skin, in axillary creases, on the lateral surfaces of the neck, and in skin deflection areas. The ocular involvement manifests as retinal angioid streaks on the fundus, representing the breaks in Bruch's membrane, which often complicate by development of choroidal neovascularization. Timely diagnosis and early treatment of patients with active choroidal neovascularization caused by angioid streaks makes possible to stabilize the process and preserve visual functions.

Keywords: Grönblad–Strandberg syndrome; Pseudoxanthoma elasticum; angioid streaks; choroidal neovascular membrane.

To cite this article

Gladysheva EK, Parasunko TR, Gladysheva KK, Parasunko DR, Shaar GB, Belehova SG. Pseudoxanthoma elasticum: a review of the literature with a clinical case. *Ophthalmology Reports*. 2023;16(4):105–118. DOI: <https://doi.org/10.17816/OV364518>

Received: 30.04.2023

Accepted: 22.06.2023

Published: 29.12.2023

ВВЕДЕНИЕ

Термин «эластическая псевдоксантома» ввёл впервые в 1896 г. французский дерматолог J. Darier, описывая изменения кожи подобные ксантоме. В 1929 г. J. Strandberg и E. Grönblad предположили наличие связи между изменениями кожи по типу эластической псевдоксантомы (ЭПК) и возникновением ангиоидных полос на глазном дне, поэтому данное заболевание нередко называют синдром Гренблада – Страндберга [1, 2].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Синдром Гренблада – Страндберга — наследственное заболевание, связанное с мутацией в гене *ABCC6*, обуславливающей нарушение процесса эластогенеза. Заболевание преимущественно носит аутосомно-рецессивный тип наследования. Связь между мутациями *ABCC6* и клиническими проявлениями ЭПК всё ещё недостаточно изучена. На сегодняшний день найдено более 200 различных мутаций в гене у пациентов с ЭПК.

По различным данным, распространённость заболевания составляет 1 на 25 000–100 000 населения и встречается с небольшим преобладанием у женщин [3]. Манифестация заболевания происходит на 2–4-й декаде жизни, хотя кожные проявления могут встречаться в более раннем возрасте.

Заболевание характеризуется осаждением фосфатных комплексов кальция в соединительной ткани и дезорганизацией структуры эластических волокон. Большинство опубликованных данных свидетельствует, что ведущую роль в патогенезе ЭПК играет снижение уровня пирофосфата в плазме (PPi) и изменение соотношения фосфата и неорганического пирофосфата (PPi/Pi) [4–8]. Высвобождение печеночного и, в меньшей степени почечного белок-опосредованного аденозинтрифосфата является основным источником циркулирующего PPi.

Исследование метаболического профиля, показывающее биохимические изменения в дермальных фибробластах человека у пациентов с ЭПК, выявило существенные различия в липидном составе, лейциновых дипептидах, полипептидах и изменения в метаболизме пантотената и гуанина, что может быть связано с увеличением ремоделирования внеклеточного матрикса, окислительного стресса, усилением окисления жирных кислот и накоплением промежуточных метаболитов в клетках у пациентов с ЭПК [9].

Различный генетический фон каждого пациента обуславливает разные уровни экспрессии белка *ABCC6*. Некоторые мутации в гене *ABCC6* могут привести к полной потере экспрессии *ABCC6*, тогда как другие приводят к накоплению внутриклеточного белка из-за неправильной пространственной локализации.

Клинические проявления

Проявления кальцификации наиболее явно выражены в тканях кожи, глаз и кровеносных сосудов. Отложения в мягких тканях представлены солями гидрофосфата кальция, гидроксипатита кальция, солями железа.

Характерные гистологические изменения, выявляемые при световой микроскопии в биоптате кожи: потеря нормальной морфологии и дезорганизация эластических волокон дермы, а также фрагментация, утолщение и их кальцификация [10]. Гистологические изменения регистрируются не у всех больных ЭПК, утолщение эластических волокон и кальцификация присутствуют только в клинически поражённой коже у гомозигот с мутацией *ABCC6* или сложных гетерозигот [11]. Гистохимическая оценка повреждений мембраны Бруха в глазах также обусловлена отложением в эластических слоях кальция [12].

Сходным образом, эластические волокна минерализуются и разрушаются в стенках кровеносных сосудов, миокарда и перикарда. Наиболее сильно поражаются артериальные сосуды, также отмечалась фрагментация эластических волокон в полую вену [13].

Общепризнанных и применяемых международных рекомендаций по клинической и генетической диагностике ЭПК на данный момент не существует. До открытия роли гена *ABCC6* пациентам диагноз ставили по трём большим и двум малым клиническим критериям [14]. Однако данная классификация не всегда совпадает с генетическими данными о мутации *ABCC6* [15].

При отсутствии генетического анализа на мутацию в гене *ABCC6* следует дифференцировать заболевание от серповидноклеточной анемии, бета-талассемии и ЭПК-подобных фенотипов, заболеваний с дефицитом факторов свертывания крови.

В 2010 г. была предложена новая классификация с использованием больших и малых групп критериев заболевания и градацией вероятности диагноза ЭПК в зависимости от комбинации критериев (табл. 1) [11].

По совокупности критериев можно судить о вероятности ЭПК у того или иного пациента:

- достоверный диагноз: наличие двух или более больших критериев из разных категорий (кожные, офтальмологические, генетические проявления);
- вероятный диагноз: наличие двух больших офтальмологических или кожных критериев, либо одного большого критерия и одного и более малых критериев, не относящихся к той же категории;
- возможный диагноз: один большой критерий или один и более малые критерии.

Если возраст пациента <30 лет, диагноз ЭПК следует считать предварительным, в таких случаях дерматологические и офтальмологические обследования необходимо повторить через 5 лет [11].

Таблица 1. Группы критериев, для постановки диагноза эластической псевдоксантомы**Table 1.** Groups of criteria for the diagnosis of pseudoxanthoma elasticum

Проявление	Описание проявления
Большие диагностические группы критериев	
Кожные проявления	Жёлтые папулообразные бляшки на коже латеральной поверхности шеи, сгибательных поверхностях, подмышечных впадинах. Морфологически наличие нарастающей альтерации эластиновых волокон, их фрагментация, кальцификация по данным биопсии кожи с поражённой зоны
Офтальмологические проявления	Поражение сетчатки по типу апельсиновой корки (Peau d'orange). Наличие одной или более ангиоидных полос сетчатки, протяжённость которых сопоставима как минимум с размером диска зрительного нерва. При затруднении дифференцировки для подтверждения наличия ангиоидных полос используется флуоресцентная ангиография или ангиография с индоцианином зелёным, а также коротковолновая аутофлуоресценция
Генетические критерии	Наличие мутации в двух аллелях гена <i>ABCC6</i> . Близкие родственники (родители, ребёнок, брат, сестра), имеющие проявления эластической псевдоксантомы
Малые диагностические группы критериев	
Офтальмологические проявления	Одна ангиоидная полоса сетчатки протяжённостью менее одного диаметра диска зрительного нерва. Одна или несколько «хвостов комет» на сетчатке. Одно или несколько проявлений по типу «крыльев» на глазном дне
Генетические критерии	Мутация по одному аллелю в гене <i>ABCC6</i>

Кожные проявления эластической псевдоксантомы

Обычно кожные поражения становятся первым фенотипическим проявлением ЭПК. Поражения кожи при ЭПК представлены мелкими желтыми папулами, имеющими тенденцию к слиянию, локализуются на коже затылка, в подмышечных впадинах, по бокам шеи и в местах кожных изгибов (рис. 1). Кожа имеет морщинистый вид, уплотнена, дряблая, легко собирается в складку. Первоначально кожные изменения состоят из небольших локализованных папул желтоватого или телесного цвета. В подростковом возрасте папулы постепенно сливаются в более крупные, рыхлые и избыточные кожные бляшки, в основном локализующиеся вокруг шеи и в области изгибов основных суставов, а также на слизистых оболочках полости рта, влагалища и прямой кишки [16].



Рис. 1. Кожные проявления синдрома эластической псевдоксантомы в виде сливающихся ксантоматозных папул на боковой поверхности шеи

Fig. 1. The skin lesions of Pseudoxanthoma elasticum syndrome are confluent xanthomatous papules on the lateral surface of the neck

Хотя кожные изменения в основном бессимптомны, описано несколько случаев у пациентов с ЭПК с хроническим или рецидивирующим изъязвлением кожи [17, 18]. Изменения кожи могут индивидуально восприниматься как обезображивающие, особенно у пациентов женского пола, в связи с чем возникают субъективные жалобы пациентов.

Офтальмологические проявления эластической псевдоксантомы

Офтальмологически заболевание может длительно протекать бессимптомно, и пациенты не предъявляют никаких субъективных жалоб на зрение. Изменения на глазном дне часто бывают офтальмоскопической находкой и проявляются в виде ангиоидных полос, пятнистого глазного дна, изменения на уровне пигментного эпителия сетчатки по типу «крыльев» и возникновения очагов по типу «хвоста кометы»:

- ангиоидные полосы сетчатки — участки повреждения мембраны Бруха, которые представляют собой неровные, прерывистые линии, идущие чаще радиально от диска зрительного нерва и распространяющиеся к периферии. Полосы имеют сходство с хориоидальным сосудистым рисунком, а их цвет может варьировать от серого и темно-красного до бледно-жёлтого, могут быть пигментированы, длительно существующие ангиоидные полосы блеют вследствие потери хориокапилляров (рис. 2, а). Ангиоидные полосы — не патогномичное проявление эластической псевдоксантомы, так как могут присутствовать и при таких заболеваниях, как серповидно-клеточная болезнь, талассемия и реже синдром Элерса – Данлоса [19–22];

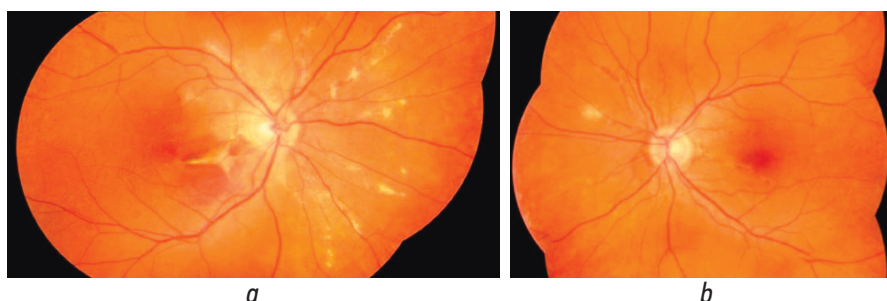


Рис. 2. Фотография глазного дна правого и левого глаза. В заднем полюсе правого глаза тёмно-красные сосудоподобные линии (ангиоидные полосы) с жёлтыми зонами атрофии, радиально расходящиеся от диска зрительного нерва к периферии: *a* — твёрдые экссудаты в макулярной зоне, субретинальное кровоизлияние и фиброз; *b* — тёмно-красные ангиоидные полосы в заднем полюсе левого глаза. В макулярной зоне ангиоидные полосы проходят парафовеолярно

Fig. 2. The fundus photo of the right and left eyes. In the posterior pole of the right eye, there are dark red vascular-like lines (angioid streaks) with yellow areas of atrophy radially diverging from the optic disc to the periphery: *a* — hard exudates in the macular area, subretinal hemorrhage and fibrosis; *b* — dark red angioid streaks in the posterior pole of the left eye. In the macular area, angioid streaks are located in the parafoveal zone

- пятнистое глазное дно (глазное дно по типу апельсиновой корки, *Peau d'orange*) — повреждение пигментного эпителия, представленное в виде мелких точечных изменений желтоватого цвета, часто предшествующих ангиоидным полосам в височной части макулярной области (рис. 2, *b*). Симптом «апельсиновой корки» наблюдался в 96 % случаев у пациентов с кожными признаками ЭПК [23];
- «хвосты кометы» представляют собой мелкие, округлые, белые участки хориоретинальной атрофии, присутствующие в большинстве глаз при клиническом осмотре. Хориоретинальные атрофические очаги чаще локализируются на средней периферии сетчатки, имеют хвост в виде постепенно угасающей зоны атрофии, который обычно уходит от очаговой атрофии в сторону заднего полюса;
- изменения пигментного эпителия сетчатки по типу «крыльев» представлены размытыми пятнами гиперпигментации по ходу ангиоидной полосы, расположенными симметрично с обеих сторон.

Зрительные функции зависят от локализации ангиоидных полос и появления хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). При возникновении ХНВ новообразованные сосуды прорастают в местах дефекта мембраны Бруха, и клинически проявляется жалобами на снижение остроты зрения, появлением метаморфопсий и скотом.

Без лечения ХНВ приводит к появлению экссудаций и геморрагий, развивается фиброз сетчатки и атрофия пигментного эпителия, что приводит к прогрессирующему снижению зрительных функций, инвалидизации, вплоть до полной потери центрального зрения у лиц трудоспособного возраста на поздних стадиях заболевания.

Системные проявления

Пациенты с ЭПК имеют повышенный риск сосудистых заболеваний. Поражается интима кровеносных сосудов преимущественно мелких и средних артерий [9, 24, 25]. Первичным клиническим проявлением минерализации

артериальной стенки является перемежающаяся хромота как нижних, так и верхних конечностей [26, 27]. Вовлечение сердечно-сосудистой системы — распространённое явление, и у пациентов с ЭПК обычно наблюдаются атеросклероз, гипертония и стенокардия [24] в молодом возрасте.

Сосудистые признаки (за исключением перемежающейся хромоты) обычно проявляются спустя годы после манифестации кожных проявлений. Возможными последствиями кальцификации артерий: заболевание периферических артерий, ишемическая болезнь сердца и инфаркт миокарда, а также ишемический инсульт. Хотя атеросклеротические поражения при ЭПК потенциально могут поражать большинство сосудистых бассейнов, артерии нижних конечностей обычно наиболее часто подвергнуты патологическим изменениям [9, 24, 28]. Высокие атеросклеротическая нагрузка и распространенность артериальной окклюзии приводят к перемежающейся хромоте, снижению социальной активности и общему снижению качества жизни у этих пациентов [29, 30].

Описаны случаи возникновения аневризм, инсульта, транзиторных ишемических атак, стеноза артерий среднего калибра, таких как лучевая и сонные артерии, стеноз аорты у пациентов с ЭПК [31–33]. Около 15 % пациентов с ЭПК страдают от кровотечений из желудочно-кишечного тракта или мочевыводящих путей [34].

Лечение

ЭПК — наследственное заболевание, и до сих пор не существует единой схемы лечения. Используемые подходы в терапии в основном ориентированы на симптоматическое лечение. ЭПК остаётся кандидатом для применения генной терапии.

Лечение кожных изменений

Данные о лечении поражений кожи у пациентов с ЭПК немногочисленны. Есть сообщения о трёх различных подходах: косметическая хирургия, инъекция коллагена

и шлифовка кожи с использованием фракционного CO₂-лазера [35, 36]. Поскольку проспективных исследований с последующим наблюдением для каких-либо вариантов лечения поражений кожи при ЭПК никогда не проводилось, эти методы следует рассматривать с осторожностью и использовать только после тщательной оценки операционных рисков и соотношения пользы и вреда для пациента.

Лечение офтальмологических изменений

Лечение проводится лишь в случае появления хориоидальной неоваскуляризации. Поскольку на сегодняшний день нет средств для профилактики развития ХНВ, только современная диагностика и раннее начало лечения могут привести к сохранению высоких зрительных функций. Пациентам рекомендовано избегать механического воздействия на глаза и регулярно наблюдаться у офтальмолога.

В литературе встречается несколько различных способов лечения ХНВ при ЭПК. Эти подходы включают: лазерную фотокоагуляцию, транспупиллярную термотерапию, фотодинамическую терапию, хирургическое вмешательство и применение препаратов, ингибирующих эндотелиальный фактор роста сосудов (анти-VEGF) [37].

В настоящее время лазерная фотокоагуляция и транспупиллярная термотерапия считаются устаревшими методами лечения, они неприменимы при наличии субфовеальной ХНВ. После лечения данными методами наблюдались неблагоприятные результаты (стойкое снижение центрального зрения, рецидив ХНВ) [38, 39].

Анализ применения фотодинамической терапии так же показал лишь временную эффективность и высокую частоту рецидивов заболевания [40].

Транслокация макулярной зоны — операция, при которой перемещают центральную сенсорную часть сетчатки, включая центральную ямку, из области поражённого ретинального пигментного эпителия или мембраны Бруха в менее поражённую область [41–43]. Пациенты с ЭПК, которым была проведена такая операция, не многочисленны. G.Y. Fujii с коллегами выполнили транслокацию макулы четырём пациентам с ЭПК. Из них у двух пациентов не было рецидива ХНВ во время последующего наблюдения. У одного пациента были неоднократные рецидивы развития ХНВ, а у другого произошло интраоперационное субмакулярное кровоизлияние и отслойка сетчатки в послеоперационном периоде [43]. Ограничение данной методики связано с технической трудоёмкостью, возможными интра- и послеоперационными осложнениями, кратковременностью стабилизации остроты зрения.

На сегодняшний день методом выбора лечения ХНВ у пациентов с ЭПК считается интравитреальное введение анти-VEGF-препаратов [44–48].

Интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза позволяют лечить пациентов с ХНВ любой локализации, в том числе субфовеальной, что является преимуществом

по сравнению с лазерным лечением. Лечение ингибиторами ангиогенеза следует начинать при наличии субретинальной жидкости и неоваскуляризации для достижения наилучших возможных результатов.

Для ранней диагностики и своевременного начала лечения пациентов необходимо обучить самоконтролю, например, проверке центрального зрения по сетке Амслера.

Терапия сосудистых осложнений

В настоящее время лечение пациентов с кальцификацией артерий при ЭПК проводится в соответствии с текущими рекомендациями по заболеванию периферических артерий, ишемической болезни сердца и ишемическим инсультам. Пациентам, которым был поставлен диагноз ЭПК необходимо рекомендовать обязательное обследование и наблюдение у кардиолога.

Генная терапия

ЭПК остаётся кандидатом для рассмотрения генной терапии. Наибольшим потенциалом может обладать терапевтический подход прямого переноса генов, заключающийся в замене мутировавшего гена на ген дикого типа (ген без мутации). Исследование, изучающее возможность опосредованной аденовирусом доставки человеческого гена *ABCC6* дикого типа в печень мышей *ABCC6*–/–, привело к устойчивой высокой экспрессии человеческого белка *ABCC6* в течение четырёх недель [49]. Уровни PPI при этом увеличивались и даже полностью восстанавливались до нормального уровня, после повторных инъекций каждые четыре недели. Впоследствии прогрессия эктопической минерализации значительно уменьшилась, но существующие дефекты сохранялись. Векторы на основе аденовирусов, доставляемые в ядра гепатоцитов, являются одной из наиболее эффективных систем доставки генов [50], поскольку вызывают лишь ограниченный иммунный ответ и считаются безопасными в сочетании с их способностью инфицировать делящиеся и покоящиеся клетки [51]. В этом контексте недавний прогресс в улучшенных системах доставки генов на основе мРНК может обеспечить ещё один способ применения генной терапии ЭПК [52].

В качестве патогенетического лечения изучают возможности применения пирофосфата и ингибирование тканевой неспецифической щелочной фосфатазы (TNAP). Исследования сосредоточены на восстановлении гомеостаза PPI либо путем добавления пациентам пирофосфата (аналогов), либо путем ингибирования гидролиза PPI. Лекарственная терапия для остановки эктопического образования кристаллов гидроксиапатита была в центре внимания исследований в течение последнего десятилетия. Введение PPI кажется особенно многообещающим вариантом лечения пациентов с ЭПК. Несмотря на потенциальные преимущества, лечение кальцификации сосудов назначением PPI долгое время считалось нецелесообразным из-за короткого периода полувыведения (30 мин)

и предположений, что он будет быстро гидролизываться после перорального приёма. В ранних экспериментах РРi вводили крысам посредством подкожной или внутрибрюшинной инъекции [53]. Ежедневные инъекции пирофосфата мышам АВСС6–/– приводили к почти полной приостановке эктопической кальцификации, несмотря на биодоступность РРi всего около 0,5 % [54]. РРi давали перорально мышам АВСС6–/– через питьевую воду и так же обнаружили практически полное прекращение кальцификации мягких соединительных тканей. Авторам удалось показать увеличение концентрации перорально вводимого РРi в сыворотке крови человека. Этот результат был успешно воспроизведен в 2019 г. и авторы пришли к выводу, что, несмотря на низкую биодоступность РРi после перорального приёма (около 0,1 %), различия в индивидуальных диетических привычках пациентов с ЭПК могут обуславливать их фенотипическую гетерогенность [55].

Следует отметить, что с возрастом или при наличии сопутствующей болезни почек лечение РРi у пациентов с ЭПК может стать проблемой, поскольку он гидролизывается до монофосфата, который считается одной из основных детерминант сосудистой кальцификации у больных хронической болезнью почек [56]. Комбинированная терапия с ингибиторами TNAP может быть возможным подходом в этом контексте. Однако испытание с введением ингибиторов тканевой неспецифической щелочной фосфатазы пациентам с ЭПК ещё не начато. Повышение активности TNAP, приводит к фенотипу сходному с ЭПК, с тяжёлой кальцификацией артерий нижних конечностей [57]. S.G. Ziegler и соавт. [58] представили доказательства повышенной экспрессии и активности TNAP в фибробластах у пациентов с ЭПК [58]. Кроме того, авторам удалось предотвратить кальцификацию *in vitro* путём ингибирования TNAP введением SBI-425 (производное арилсульфонамида с оптимизированными фармакогенетическими свойствами). Введение SBI-425 мышам АВСС6–/– приводило к замедлению развития и прогрессирования эктопической кальцификации, что было сравнимо с лечением этидронатом, но без влияния на микроархитектонику кости [58].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка 36 лет обратилась с жалобами на искажения контуров предметов, снижение остроты зрения на правом глазу, не корригируемое очками. Прежде отмечала приходившие эпизоды ухудшения зрения на правом глазу в течение последнего года. Лечения не получала, у офтальмолога и других специалистов не наблюдалась. На момент обращения острота зрения правого глаза составляла 0,2, левого глаза 1,0.

При осмотре кожных покровов были выявлены характерные кожные изменения (маленькие жёлтые папулы диаметром до 10 мм) на боковой поверхности шеи, папулы сливаются в сетчатые бляшки (рис. 1). Кожа в местах

поражения дряблая, утолщённая, морщинистая, легко собирается в складку. Анамнестические данные свидетельствовали о манифестации кожных проявлений с 24 лет, с медленным прогрессированием, увеличением очага изменённой кожи по площади, с тенденцией к слиянию папул. В семье подобных проявлений заболевания не отмечается.

При офтальмоскопии: на глазном дне обнаружены ангиоидные полосы. На правом глазу также выявлены точечные, жёлтые друзоподобные скопления в височной половине макулярной зоны (изменения глазного дна по типу апельсиновой корки). В макулярной зоне парафовеолярно по ходу одной из ангиоидных полос визуализировался участок субретинального фиброза, мелкие твёрдые эксудаты и субретинальная геморрагия, затрагивавшая фовеолярную зону (рис. 2, а).

По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) на правом глазу в парафовеолярной зоне определялся гиперрефлективный очаг, соответствовавший области субретинального фиброза и отслойки нейроэпителия (рис. 3), а также фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия (ПЭ) (рис. 4), единичные гиперрефлективные точечные очаги во внутренних слоях нейроэпителия, соответствующие твёрдым эксудатам. На ОКТ обоих глаз были обнаружены альтерация базального комплекса, дефекты эллипсоидной зоны, дефекты ретинального пигментного эпителия (рис. 3, 4).

Пациентке выполнена аутофлуоресценция глазного дна (рис. 5) и флуоресцентная ангиография (ФАГ) (рис. 6). На обоих глазах выявлена гипоаутофлуоресценция ангиоидных полос в перипапиллярной зоне, а также просачивание и накопление в поздней фазе красителя в парафовеолярной зоне.

Для подтверждения диагноза выполнена биопсия изменённого участка кожи. Морфологическое описание биоптата кожи с зоны поражения: «В биоптате определяется дезорганизация коллагеновых и эластических волокон, уменьшение их количества. Эластические волокна с участками фрагментации. В месте деструкции волокон очаговые отложения кальция, отделённые от эпидермиса полоской дермы с небольшими альтернативными изменениями, в которой определяются мелкие сосуды с минимальной периваскулярной инфильтрацией преимущественно лимфоцитами».

На основании клинической картины и морфологических данных пациентке был выставлен диагноз: «Эластическая псевдоксантома. OU: ангиоидные полосы сетчатки. OD: ангиоидные полосы сетчатки, осложнённые ХНВ».

Пациентке рекомендовано интравитреальное введение (ИВВ) препарата, ингибирующего неоангиогенез (ранибизумаб) в правый глаз. ИВВ проводили по стандартному протоколу. Анти-VEGF-терапия выполнялась по следующей схеме: 3 загрузочных инъекции и с дальнейшим режимом ведения «по необходимости» (*pro re nata*).

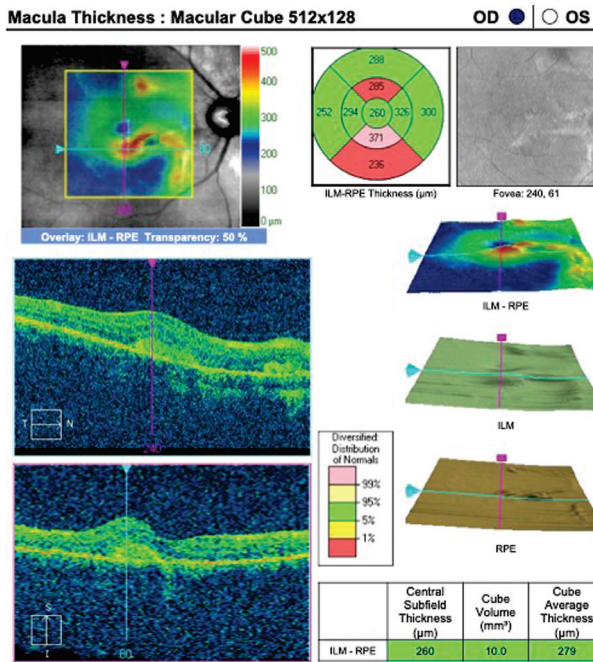


Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки правого глаза. Фиброваскулярная отслойка нейроэпителия, интратетинальная жидкость

Fig. 3. The OCT of the macular area of the retina of the right eye. Fibrovascular detachment of neuroepithelium, intraretinal fluid

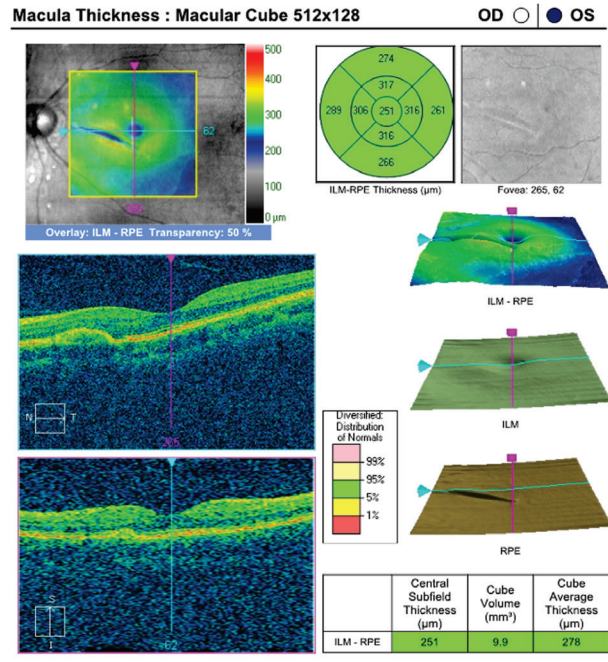


Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки левого глаза. Макулярный профиль сохранён, в перипапиллярной области дефект эллипсоидной зоны, фиброваскулярная отслойка пигментного эпителия

Fig. 4. The OCT of the macular area of the retina of the left eye. The macular profile is preserved, in the peripapillary area there are a defect in the ellipsoid zone, a fibrovascular detachment of the pigment epithelium

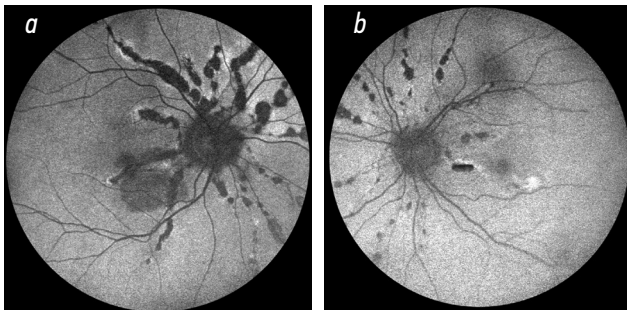


Рис. 5. Изображение глазного дна правого (a) и левого (b) глаза в режиме коротковолновой аутофлуоресценции, очаги гипоаутофлуоресценции в перипапиллярной и папилломакулярной зонах

Fig. 5. The fundus image of the right eye (a) and the left eye (b) in the short-wave autofluorescence mode, there are hypoautofluorescence loci in the peripapillary and papillomacular areas

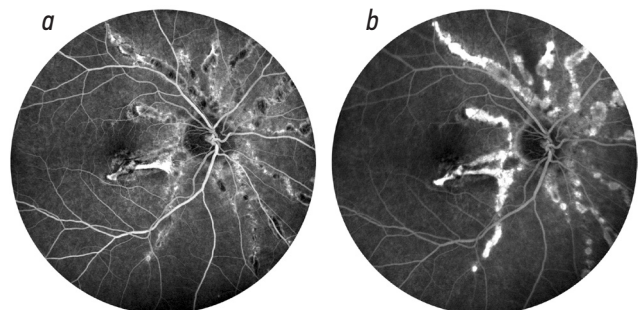


Рис. 6. Флуоресцентная ангиография правого глаза: просачивание и накопление красителя в рубцующейся хориоидальной неоваскуляризации в парафовеальной зоне (a), поздняя фаза (b)

Fig. 6. Fluorescein angiography of the right eye: leakage and accumulation of dye in the fibrosing choroidal neovascularization in the parafoveal area (a), the late phase (b)

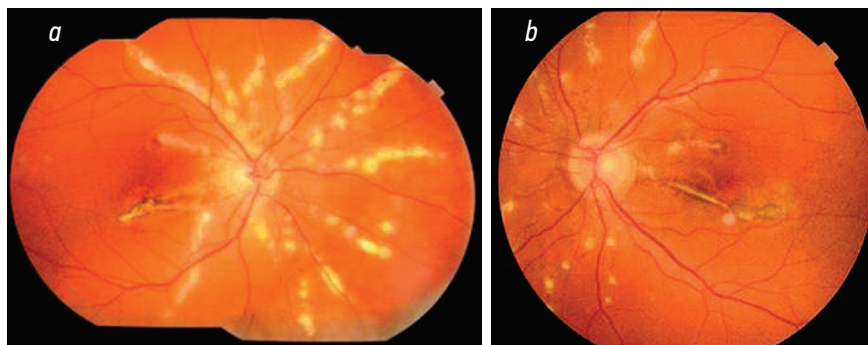


Рис. 7. Фотография глазного дна правого (a) и левого (b) глаза на последнем визите

Fig. 7. The fundus photo of the right eye (a) and the left eye (b) at the last visit

Таблица 2. Количество выполненных интравитреальных инъекций и субъективная оценка изменений периферических метаморфопсий в течение всего периода наблюдения

Table 2. Number of performed intravitreal injections and subjective assessment of changes in peripheral metamorphopsias during the entire follow-up period

Период наблюдения	Количество интравитреальных инъекций		Наличие периферических метаморфопсий	
	правый глаз	левый глаз	правый глаз	левый глаз
Первый год	3	–	+++	–
	1	3	++	+
Второй год	1	2	+	–
Третий год	–	3	+	+
Четвертый год	–	1	+	–

Для оценки эффективности лечения на каждом визите выполнялась визометрия, офтальмоскопия, ОКТ. На основании данных ОКТ мы проводили оценку активности ХНВ, а именно определяли наличие отёка, интра- и субретинальной жидкости. Пациентке также рекомендовано регулярно выполнять самоконтроль по тесту Амслера и проводить оценку периферических метаморфопсий. Для оценки периферических метаморфопсий использовалась собственная трёхбалльная шкала, где наибольшая выраженность метаморфопсий (+++) — искажения линий по всем четырём квадрантам теста Амслера, наличие макро- и микропсий, расположение искажений центрально к точке фиксации, наименьшее (+) — наличие микро- или макропсий, искажение линий в одном квадранте теста Амслера, расположение метаморфопсий эксцентрично точке фиксации.

Через 3 мес. от начала лечения правого глаза на одном из осмотров было обнаружено появление субретинального кровоизлияния в парафовеальной зоне на левом глазу. Пациентку не беспокоило ухудшение зрения, отсутствовали жалобы на метаморфопсии. Лечение левого глаза ингибиторами ангиогенеза проводилось по той же схеме. За первый год наблюдения было проведено 4 ИВВ ингибиторов ангиогенеза на правом глазу и 3 на левом. Острота зрения правого глаза увеличилась до 0,8. Динамика наблюдений и количество ИВВ приведена в табл. 2.

Поскольку в данном клиническом случае реактивизация неоваскулярных мембран не всегда имела центральную локализацию и чаще проявлялась парафовеолярно, без активно выраженных субъективных жалоб пациента, то толщина центральной сетчатки не всегда коррелирует с активностью процесса. Критериями для проведения интравитреальных инъекций ингибиторов ангиогенеза были: наличие отёка сетчатки, обнаружение признаков активной мембраны по данным ОКТ (увеличение отслойки пигментного эпителия, нейроэпителия, увеличение толщины сетчатки, появление интратретинальных кист).

Пациентка находилась под ежемесячным наблюдением в течении 3,5 лет. Острота зрения правого глаза составляет 0,8, сохраняются жалобы в виде метаморфопсий, которые не меняются, не увеличиваются с течением времени. За годы лечения увеличилась зона атрофии по ходу ангиоидных полос, сформировался рубец с зоной

географической атрофии вокруг. Длительное время признаков активности процесса нет (рис. 7, а).

В левом глазу также сохраняется высокая острота зрения (1,0), пациентку не беспокоит ухудшение зрения, отсутствуют жалобы на метаморфопсии. Активность парафовеолярной мембраны наблюдалась в виде периодически возникающих субретинальных кровоизлияний <1/4 ДД, которые субъективно не беспокоили пациентку (рис. 7, б). На момент последнего осмотра отсутствие активности хориоидальной неоваскуляризации по данным ОКТ и ФАГ сохраняется.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе описаны различные методики лечения офтальмологических проявлений ХНВ на фоне ангиоидных полос. На сегодняшний день отсутствуют международные рекомендации по лечению офтальмологических проявлений эластической псевдоксантомы. Многие исследования и описанные клинические случаи показывают, что лечение неоваскуляризации ингибиторами ангиогенеза дают хорошую эффективность.

Преимущество терапии обусловлено воздействием на патогенетическое звено, малыми нежелательными побочными эффектами по сравнению с другими методами терапии и малой инвазивностью, а также более длительным сохранением отсутствия активности ХНВ при приверженности лечению.

Все доступные варианты лечения вторичных ХНВ имеют лишь кратковременный эффект, что делает необходимым повторное лечение, динамическое наблюдение. Успех лечения во многом зависит от своевременности начала терапии и приверженности пациента к лечению. Частота инъекций может играть роль в воздействии на пигментный эпителий, провоцируя его атрофию, поэтому следует найти чёткий баланс необходимого ИВВ анти-VEGF-препаратов. Частота введения обусловлена течением процесса и локализацией ХНВ.

Пациенты должны находиться под ежемесячным наблюдением после первой инъекции. Возможно удлинение интервалов введения ингибиторов ангиогенеза в зависимости от клинического течения и результатов ОКТ.

ВЫВОДЫ

1. Существующие варианты лечения нацелены на симптоматическую терапию ЭПК.
2. Развитие хориоидальной неоваскуляризации при ангиоидных полосах является одним из грозных осложнений заболевания и ведёт к стойкому снижению центрального зрения у лиц трудоспособного возраста. В связи с рецидивирующим течением процесса пациентам с ангиоидными полосами, осложнёнными ХНВ, необходимы регулярные осмотры офтальмолога.
3. Учитывая этиологию и патогенез изменений в тканях, пациенты с ЭПК находятся в группе риска по сердечно-сосудистым заболеваниям. Такие пациенты нуждаются в консультации смежных специалистов, наблюдении терапевта.
4. Поражения кожи следует лечить консервативно, хирургическое вмешательство следует рассматривать с осторожностью и после тщательного взвешивания операционных рисков.
5. Лечение сосудистой кальцификации в настоящее время основано на применении медикаментов и модификации образа жизни.
6. Будущие терапевтические возможности в основном включают генную терапию, обладающую наибольшим потенциалом для лечения ЭПК в долгосрочной перспективе. В связи со сложным патогенезом ЭПК наиболее перспективным представляется комбинированная терапия.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gronblad E. Angioid streaks — pseudoxanthoma elasticum // *Acta Ophthal.* 1929. Vol. 7. ID 329.
2. Strandberg J. Pseudoxanthoma elasticum // *Z Haut Geschlechtskr.* 1929. Vol. 31. ID 689.
3. Bartstra J.W., Risseeuw S., de Jong P.A., et al. Genotype-phenotype correlation in pseudoxanthoma elasticum // *Atherosclerosis.* 2021. Vol. 324. P. 18–26. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.012
4. Jansen R.S., Küçükosmanoglu A., de Haas M., et al. ABCC6 prevents ectopic mineralization seen in pseudoxanthoma elasticum by inducing cellular nucleotide release // *PNAS USA.* 2013. Vol. 110, No. 50. P. 20206–20211. DOI: 10.1073/pnas.1319582110
5. Uitto J., Li Q., van de Wetering K., et al. Insights into pathomechanisms and treatment development in heritable ectopic mineralization disorders: summary of the PXE international biennial research symposium-2016 // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137, No. 4. P. 790–795. DOI: 10.1016/j.jid.2016.12.014
6. Jansen R.S., Duijst S., Mahakena S., et al. ABCC6-mediated ATP secretion by the liver is the main source of the mineralization inhibitor inorganic pyrophosphate in the systemic circulation—brief report // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2014. Vol. 34, No. 9. P. 1985–1989. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304017
7. Li Q., Kingman J., van de Wetering K., et al. Abcc6 knockout rat model highlights the role of liver in PPI homeostasis in pseudoxanthoma elasticum // *J Invest Dermatol.* 2017. Vol. 137, No. 5. P. 1025–1032. DOI: 10.1016/j.jid.2016.11.042
8. Dedinszki D., Szeri F., Kozák E., et al. Oral administration of pyrophosphate inhibits connective tissue calcification // *EMBO Mol Med.* 2017. Vol. 9, No. 11. P. 1463–1470. DOI: 10.15252/emmm.201707532
9. Kuzaj P., Kuhn J., Michalek R.D., et al. Large-scaled metabolic profiling of human dermal fibroblasts derived from pseudoxanthoma elasticum patients and healthy controls // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, No. 9. ID e108336. DOI: 10.1371/journal.pone.0108336

и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Личный вклад каждого автора: Е.К. Гладышева — написание текста, сбор материала; Т.Р. Парасунко — написание текста, обзор литературы; К.К. Гладышева, Д.Р. Парасунко — обзор литературы; Г.Б. Шаар — диагностические исследования; С.Г. Белехова — редактирование текста.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ADDITIONAL INFORMATION

Authors' contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study. Personal contribution of each author: E.K. Gladysheva — writing text, collecting material; T.R. Parasunko — text writing, literature review; K.K. Gladysheva, D.R. Parasunko — literature review; G.B. Shaar — diagnostic studies; S.G. Belehova — text editing.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

10. Hosen M.J., Lamoen A., De Paepe A., Vanakker O.M. Histopathology of pseudoxanthoma elasticum and related disorders: histological hallmarks and diagnostic clues // *Scientifica (Cairo)*. 2012. Vol. 2012. ID 598262. DOI: 10.6064/2012/598262
11. Plomp A.S., Toonstra J., Bergen A.A.B., et al. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings // *Am J Med Genet A*. 2010. Vol. 152A, No. 4. P. 1049–1058. DOI: 10.1002/ajmg.a.33329
12. Jensen O.A. Bruch's membrane in pseudoxanthoma elasticum. Histochemical, ultrastructural and x-ray microanalytical study of the membrane and angioid streak areas // *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol*. 1977. Vol. 203. P. 311–320. DOI: 10.1007/BF00409836
13. Gheduzzi D., Sammarco R., Quagliano D., et al. Extracutaneous ultrastructural alterations in pseudoxanthoma elasticum // *Ultrastruct Pathol*. 2003. Vol. 27, No. 6. P. 375–384. DOI: 10.1080/01913120390248584
14. Lebwahl M., Neldner K., Pope F.M., et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference // *J Am Acad Dermatol*. 1994. Vol. 30, No. 1. P. 103–107. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)81894-4
15. Christen-Zäch S., Huber M., Struk B., et al. Pseudoxanthoma elasticum: evaluation of diagnostic criteria based on molecular data // *Br J Dermatol*. 2006. Vol. 155, No. 1. P. 89–93. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07278.x
16. Marconi B., Bobyr I., Campanati A., et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment // *Intractable Rare Dis Res*. 2015. Vol. 4, No. 3. P. 113–122. DOI: 10.5582/irdr.2015.01014
17. Laube S., Moss C. Pseudoxanthoma elasticum // *Arch Dis Childhood*. 2005. Vol. 90, No. 7. P. 754–756. DOI: 10.1136/adc.2004.062075
18. Maronese C.A., Spigariolo C.B., Boggio F.L., et al. Clinical, genetic, and ultrasonographic features of periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum // *Skin Res Technol*. 2021. Vol. 27, No. 4. P. 646–647. DOI: 10.1111/srt.13014
19. Lewis K.G., Bercovitch L., Dill S.W., Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes // *J Am Acad Dermatol*. 2004. Vol. 51, No. 1. P. 1–21. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.03.013
20. Ibanez-Samaniego L., Ochoa-Palominos A., Catalina-Rodriguez M.V., et al. Penicillamine induced pseudopseudoxanthoma elasticum in a patient with Wilson's disease, which role plays the hepatologist? // *Rev Esp Enferm Dig*. 2015. Vol. 107, No. 3. P. 190–191.
21. Kazakis A.M., Parish W.R. Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum // *J Am Acad Dermatol*. 1988. Vol. 19, No. 2. P. 384–388. DOI: 10.1016/s0190-9622(88)70183-8
22. Wang A.R., Fonder M.A., Telang G.H., et al. Late-onset focal dermal elastosis: an uncommon mimicker of pseudoxanthoma elasticum // *J Cutan Pathol*. 2012. Vol. 39, No. 10. P. 957–961. DOI: 10.4081/dr.2022.9337
23. Finger R.P., Charbel Issa P., Ladewig M., et al. Fundus autofluorescence in Pseudoxanthoma elasticum // *Retina*. 2009. Vol. 29, No. 10. P. 1496–1505. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181aade47
24. Miksch S., Lumsden A., Guenther U.P., et al. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum: type and frequency of mutations in ABCC6 // *Hum Mutat*. 2005. Vol. 26, No. 3. P. 235–248. DOI: 10.1002/humu.20206
25. Germain D.P. Pseudoxanthoma elasticum // *Orphanet Journal of Rare Disease*. 2017. Vol. 12. ID 85. DOI: 10.1186/s13023-017-0639-8
26. Leftheriotis G., Omarjee L., Le Saux O., et al. The vascular phenotype in pseudoxanthoma elasticum and related disorders: contribution of a genetic disease to the understanding of vascular calcification // *Front Genet*. 2013. Vol. 4. ID 4. DOI: 10.3389/fgene.2013.00004
27. Vanakker O.M., Leroy B.P., Coucke P., et al. Novel clinico-molecular insights in pseudoxanthoma elasticum provide an efficient molecular screening method and a comprehensive diagnostic flowchart // *Hum Mutat*. 2008. Vol. 29, No. 1. P. 205. DOI: 10.1002/humu.9514
28. Struk B., Cai L., Zach S., et al. Mutations of the gene encoding the transmembrane transporter protein ABC-C6 cause pseudoxanthoma elasticum // *J Mol Med (Berl)*. 2000. Vol. 78. P. 282–286. DOI: 10.1007/s001090000114
29. Letavernier E., Kauffenstein G., Huguet L., et al. ABCC6 deficiency promotes development of randall plaque // *J Am Soc Nephrol*. 2018. Vol. 29, No. 9. P. 2337–2347. DOI: 10.1681/ASN.2017101148
30. Rosina C., Romano M., Cigada M., et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: A long-term follow-up study // *Eur J Ophthalmol*. 2015. Vol. 25, No. 1. P. 47–50. DOI: 10.5301/ejo.5000505
31. Zimmo L., Rudarakanchana N., Thompson M., et al. Renal artery aneurysm formation secondary to pseudoxanthoma elasticum // *J Vasc Surg*. 2013. Vol. 57, No. 3. P. 842–844. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.09.016
32. Van den Berg J.S., Hennekam R.C.M., Cruysberg J.R.M., et al. Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum // *Cerebrovasc Dis*. 2000. Vol. 10, No. 4. P. 315–319. DOI: 10.1159/000016076
33. Germain D.P., Boutouyrie P., Laloux B., Laurent S. Arterial remodeling and stiffness in patients with pseudoxanthoma elasticum // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003. Vol. 23, No. 5. P. 836–841. DOI: 10.1161/01.ATV.0000067428.19031.28
34. Goral V., Demir D., Tuzun Y., et al. Pseudoxanthoma elasticum, as a repetitive upper gastrointestinal hemorrhage cause in a pregnant woman // *World J Gastroenterol*. 2007. Vol. 13, No. 28. P. 3897–3899. DOI: 10.3748/wjg.v13.i28.3897
35. Viljoen D.L., Bloch C., Beighton P. Plastic surgery in pseudoxanthoma elasticum experience in nine patients // *Plast Reconstr Surg*. 1990. Vol. 85, No. 2. P. 233–238. DOI: 10.1097/00006534-199002000-00011
36. Ng A.B.Y., O'Sullivan S.T., Sharpe D.T. Plastic surgery and pseudoxanthoma elasticum // *Br J Plast Surg*. 1999. Vol. 52. P. 594–596. DOI: 10.1054/bjps.1999.3139
37. Stumpf M.J., Schahab N., Nickeing G., et al. Therapy of pseudoxanthoma elasticum: current knowledge and future perspectives // *Biomedicine*. 1895. Vol. 9, No. 12. ID 1895. DOI: 10.3390/biomedicine9121895
38. Fuisting B., Richard G. Transpupillary thermotherapy (TTT) — Review of the clinical indication spectrum // *Med Laser Appl*. 2010. Vol. 25, No. 4. P. 214–222. DOI: 10.1016/j.mla.2010.07.002
39. Ozdek S., Bozan E., Gürelik G., Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks // *Can J Ophthalmol*. 2007. Vol. 42, No. 1. P. 95–100. DOI: 10.3129/can.jophthalmol.06-089
40. Shaikh S., Ruby A.J., Williams G.A. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks // *Am J Ophthalmol*. 2003. Vol. 135, No. 1. P. 1–6. DOI: 10.3341/kjo.2007.21.3.142
41. American Academy of Ophthalmology. Macular translocation // *Ophthalmology*. 2000. Vol. 107, No. 5. P. 1015–1018. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00082-8

42. Ehlers J.P., Maldonado R., Sarin N., Toth C.A. Treatment of non-age-related macular degeneration submacular diseases with macular translocation surgery // *Retina*. 2011. Vol. 31, No. 7. P. 1337–1346. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820668cf
43. Fujii G.Y., Humayun M.S., Pieramici D.J., et al. Initial experience of inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization resulting from causes other than age-related macular degeneration // *Am J Ophthalmol*. 2001. Vol. 131, No. 1. P. 90–100. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00769-8
44. Lomoriello D.S., Parravano M.C., Chiaravalloti A., Varano M. Choroidal neovascularization in angioid streaks and pseudoxanthoma elasticum: 1 year follow-up // *Eur J Ophthalmol*. 2009. Vol. 19, No. 1. P. 151–153. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.25
45. Myung J.S., Bhatnagar P., Spaide R.F., et al. Long-term outcomes of intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum // *Retina*. 2010. Vol. 30, No. 5. P. 748–755. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181c596b1
46. Ladas I.D., Kotsolis A., Ladas D.S., et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks // *Retina*. 2010. Vol. 30, No. 8. P. 1185–1189. DOI: 10.1097/iae.0b013e3181d2f11d
47. Zebardast N., Adelman R.A. Intravitreal ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: Five-year follow-up // *Semin Ophthalmol*. 2012. Vol. 27, No. 3–4. P. 61–64. DOI: 10.3109/08820538.2012.680644
48. Mimoun G., Ebran J.-M., Grenet T., et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pseudoxanthoma elasticum: 4-year results from the PIXEL study in France // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017. Vol. 255. P. 1651–1660. DOI: 10.1007/s00417-017-3685-y
49. Huang J., Snook A., Uitto J., Li Q. Adenovirus-mediated ABCC6 gene therapy for heritable ectopic mineralization disorders

- // *J Investig Dermatol*. 2019. Vol. 139, No. 6. P. 1254–1263. DOI: 10.1016/j.jid.2018.12.017
50. Lee C.S., Bishop E.S., Zhang R., et al. Adenovirus-mediated gene delivery: Potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine // *Genes Dis*. 2017. Vol. 4, No. 2. P. 43–63. DOI: 10.1016/j.gendis.2017.04.001
51. Aravalli R.N., Steer C.J. Gene editing technology as an approach to the treatment of liver diseases // *Expert Opin Biol Ther*. 2016. Vol. 16, No. 5. P. 595–608. DOI: 10.1517/14712598.2016.1158808
52. Von Niessen A.G.O., Poleganov M.A., Rechner C., et al. Improving mRNA-based therapeutic gene delivery by expression-augmenting 3' utrs identified by cellular library screening // *Mol Ther*. 2019. Vol. 27, No. 4. P. 824–836. DOI: 10.1016/j.jymthe.2018.12.011
53. Schibler D., Russell R.G., Fleisch H. Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D3 in rats // *Clin Sci*. 1968. Vol. 35, No. 2. P. 363–372.
54. Pomozi V., Brampton C., Van De Wetering K., et al. Pyrophosphate supplementation prevents chronic and acute calcification in ABCC6-deficient mice // *Am J Pathol*. 2017. Vol. 187, No. 6. P. 1258–1272. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.02.009
55. Pomozi V., Julian C.B., Zoll J., et al. Dietary pyrophosphate modulates calcification in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum: Implication for treatment of patients // *J Investig Dermatol*. 2019. Vol. 139, No. 5. P. 1082–1088. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.040
56. Lee S.J., Lee I.-K., Jeon J.-H. Vascular calcification — new insights into its mechanism // *Int J Mol Sci*. 2020. Vol. 21, No. 8. ID 2685. DOI: 10.3390/ijms21082685
57. Hilaire C.S., Ziegler S.G., Markello T.C., et al. NT5E mutations and arterial calcifications // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364. P. 432–442. DOI: 10.1056/NEJMoa0912923
58. Ziegler S.G., Ferreira C.R., MacFarlane E.G., et al. Ectopic calcification in pseudoxanthoma elasticum responds to inhibition of tissue-nonspecific alkaline phosphatase // *Sci Transl Med*. 2017. Vol. 9, No. 393. ID 9. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal1669

REFERENCES

1. Gronblad E. Angioid streaks — pseudoxanthoma elasticum. *Acta Ophthalmol*. 1929;7:329.
2. Strandberg J. Pseudoxanthoma elasticum. *Z Haut Geschlechtskr*. 1929;31:689.
3. Bartstra JW, Risseeuw S, de Jong PA, et al. Genotype-phenotype correlation in pseudoxanthoma elasticum. *Atherosclerosis*. 2021;324:18–26. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.012
4. Jansen RS, Küçükosmanoglu A, de Haas M, et al. ABCC6 prevents ectopic mineralization seen in pseudoxanthoma elasticum by inducing cellular nucleotide release. *PNAS USA*. 2013;110(50):20206–20211. DOI: 10.1073/pnas.1319582110
5. Uitto J, Li Q, van de Wetering K, et al. Insights into pathomechanisms and treatment development in heritable ectopic mineralization disorders: summary of the PXE international biennial research symposium-2016. *J Invest Dermatol*. 2017;137(4):790–795. DOI: 10.1016/j.jid.2016.12.014
6. Jansen RS, Duijst S, Mahakena S, et al. ABCC6-mediated ATP secretion by the liver is the main source of the mineralization inhibitor inorganic pyrophosphate in the systemic circulation—brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(9):1985–1989. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304017
7. Li Q, Kingman J, van de Wetering K, et al. Abcc6 knockout rat model highlights the role of liver in PPI homeostasis in pseudoxanthoma elasticum. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1025–1032. DOI: 10.1016/j.jid.2016.11.042
8. Dedinszki D, Szeri F, Kozák E, et al. Oral administration of pyrophosphate inhibits connective tissue calcification. *EMBO Mol Med*. 2017;9(11):1463–1470. DOI: 10.15252/emmm.201707532
9. Kuzaj P, Kuhn J, Michalek RD, et al. Large-scaled metabolic profiling of human dermal fibroblasts derived from pseudoxanthoma elasticum patients and healthy controls. *PLoS One*. 2014;9(9):e108336. DOI: 10.1371/journal.pone.0108336
10. Hosen MJ, Lamoén A, De Paepe A, Vanakker OM. Histopathology of pseudoxanthoma elasticum and related disorders: histological hallmarks and diagnostic clues. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:598262. DOI: 10.6064/2012/598262
11. Plomp AS, Toonstra J, Bergen AAB, et al. Proposal for updating the pseudoxanthoma elasticum classification system and a review of the clinical findings. *Am J Med Genet A*. 2010;152A(4):1049–1058. DOI: 10.1002/ajmg.a.33329
12. Jensen OA. Bruch's membrane in pseudoxanthoma elasticum. Histochemical, ultrastructural and x-ray microanalytical study of the

- membrane and angioid streak areas. *Albrecht Von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol.* 1977;203:311–320. DOI: 10.1007/BF00409836
13. Gheduzzi D, Sammarco R, Quaglino D, et al. Extracutaneous ultrastructural alterations in pseudoxanthoma elasticum. *Ultrastruct Pathol.* 2003;27(6):375–384. DOI: 10.1080/01913120390248584
14. Lebwohl M, Neldner K, Pope FM, et al. Classification of pseudoxanthoma elasticum: report of a consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 1994;30(1):103–107. DOI: 10.1016/s0190-9622(08)81894-4
15. Christen-Zach S, Huber M, Struk B, et al. Pseudoxanthoma elasticum: evaluation of diagnostic criteria based on molecular data. *Br J Dermatol.* 2006;155(1):89–93. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2006.07278.x
16. Marconi B, Bobyr I, Campanati A, et al. Pseudoxanthoma elasticum and skin: Clinical manifestations, histopathology, pathomechanism, perspectives of treatment. *Intractable Rare Dis Res.* 2015;4(3):113–122. DOI: 10.5582/irdr.2015.01014
17. Laube S, Moss C. Pseudoxanthoma elasticum. *Arch Dis Childhood.* 2005;90(7):754–756. DOI: 10.1136/adc.2004.062075
18. Maronese CA, Spigariolo CB, Boggio FL, et al. Clinical, genetic, and ultrasonographic features of periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. *Skin Res Technol.* 2021;27(4):646–647. DOI: 10.1111/srt.13014
19. Lewis KG, Bercovitch L, Dill SW, Robinson-Bostom L. Acquired disorders of elastic tissue: part I. Increased elastic tissue and solar elastotic syndromes. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(1):1–21. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.03.013
20. Ibanez-Samaniego L, Ochoa-Palominos A, Catalina-Rodriguez MV, et al. Penicillamine induced pseudopseudoxanthoma elasticum in a patient with Wilson's disease, which role plays the hepatologist? *Rev Esp Enferm Dig.* 2015;107(3):190–191.
21. Kazakis AM, Parish WR. Periumbilical perforating pseudoxanthoma elasticum. *J Am Acad Dermatol.* 1988;19(2):384–388. DOI: 10.1016/s0190-9622(88)70183-8
22. Wang AR, Fonder MA, Telang GH, et al. Late-onset focal dermal elastosis: an uncommon mimicker of pseudoxanthoma elasticum. *J Cutan Pathol.* 2012;39(10):957–961. DOI: 10.4081/dr.2022.9337
23. Finger RP, Charbel Issa P, Ladewig M, et al. Fundus autofluorescence in Pseudoxanthoma elasticum. *Retina.* 2009;29(10):1496–1505. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181aade47
24. Miksch S, Lumsden A, Guenther UP, et al. Molecular genetics of pseudoxanthoma elasticum: type and frequency of mutations in ABC6. *Hum Mutat.* 2005;26(3):235–248. DOI: 10.1002/humu.20206
25. Germain DP. Pseudoxanthoma elasticum. *Orphanet Journal of Rare Disease.* 2017;12:85. DOI: 10.1186/s13023-017-0639-8
26. Leftheriotis G, Omarjee L, Le Saux O, et al. The vascular phenotype in Pseudoxanthoma elasticum and related disorders: contribution of a genetic disease to the understanding of vascular calcification. *Front Genet.* 2013;4:4. DOI: 10.3389/fgene.2013.00004
27. Vanakker OM, Leroy BP, Coucke P, et al. Novel clinico-molecular insights in pseudoxanthoma elasticum provide an efficient molecular screening method and a comprehensive diagnostic flowchart. *Hum Mutat.* 2008;29(1):205. DOI: 10.1002/humu.9514
28. Struk B, Cai L, Zach S, et al. Mutations of the gene encoding the transmembrane transporter protein ABC-C6 cause pseudoxanthoma elasticum. *J Mol Med (Berl).* 2000;78:282–286. DOI: 10.1007/s001090000114
29. Letavernier E, Kauffenstein G, Huguet L, et al. ABC6 deficiency promotes development of randall plaque. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29(9):2337–2347. DOI: 10.1681/ASN.2017101148
30. Rosina C, Romano M, Cigada M, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization secondary to angioid streaks: A long-term follow-up study. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(1):47–50. DOI: 10.5301/ejo.5000505
31. Zimmo L, Rudarakanchana N, Thompson M, et al. Renal artery aneurysm formation secondary to pseudoxanthoma elasticum. *J Vasc Surg.* 2013;57(3):842–844. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.09.016
32. Van den Berg JS, Hennekam RCM, Cruysberg JRM, et al. Prevalence of symptomatic intracranial aneurysm and ischaemic stroke in pseudoxanthoma elasticum. *Cerebrovasc Dis.* 2000;10(4):315–319. DOI: 10.1159/000016076
33. Germain DP, Boutouyrie P, Laloux B, Laurent S. Arterial remodeling and stiffness in patients with pseudoxanthoma elasticum. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5):836–841. DOI: 10.1161/01.ATV.0000067428.19031.28
34. Goral V, Demir D, Tuzun Y, et al. Pseudoxanthoma elasticum, as a repetitive upper gastrointestinal hemorrhage cause in a pregnant woman. *World J Gastroenterol.* 2007;13(28):3897–3899. DOI: 10.3748/wjg.v13.i28.3897
35. Viljoen DL, Bloch C, Beighton P. Plastic surgery in pseudoxanthoma elasticum experience in nine patients. *Plast Reconstr Surg.* 1990;85(2):233–238. DOI: 10.1097/00006534-199002000-00011
36. Ng ABY, O'Sullivan ST, Sharpe DT. Plastic surgery and pseudoxanthoma elasticum. *Br J Plast Surg.* 1999;52:594–596. DOI: 10.1054/bjps.1999.3139
37. Stumpf MJ, Schahab N, Nickeing G, et al. Therapy of pseudoxanthoma elasticum: current knowledge and future perspectives. *Biomedicines.* 1895;9(12):1895. DOI: 10.3390/biomedicines9121895
38. Fuisting B, Richard G. Transpupillary thermotherapy (TTT) — Review of the clinical indication spectrum. *Med Laser Appl.* 2010;25(4):214–222. DOI: 10.1016/j.mla.2010.07.002
39. Ozdek S, Bozan E, Gürelik G, Hasanreisoglu B. Transpupillary thermotherapy for the treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Can J Ophthalmol.* 2007;42(1):95–100. DOI: 10.3129/can.j.ophthalmol.06-089
40. Shaikh S, Ruby AJ, Williams GA. Photodynamic therapy using verteporfin for choroidal neovascularization in angioid streaks. *Am J Ophthalmol.* 2003;135(1):1–6. DOI: 10.3341/kjo.2007.21.3.142
41. American Academy of Ophthalmology. Macular translocation. *Ophthalmology.* 2000;107(5):1015–1018. DOI: 10.1016/S0161-6420(00)00082-8
42. Ehlers JP, Maldonado R, Sarin N, Toth CA. Treatment of non-age-related macular degeneration submacular diseases with macular translocation surgery. *Retina.* 2011;31(7):1337–1346. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820668cf
43. Fujii GY, Humayun MS, Pieramici DJ, et al. Initial experience of inferior limited macular translocation for subfoveal choroidal neovascularization resulting from causes other than age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(1):90–100. DOI: 10.1016/s0002-9394(00)00769-8
44. Lomoriello DS, Parravano MC, Chiaravalloti A, Varano M. Choroidal neovascularization in angioid streaks and pseudoxanthoma elasticum: 1 year follow-up. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19(1):151–153. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2011.04.25
45. Myung JS, Bhatnagar P, Spaide RF, et al. Long-term outcomes of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for the management of choroidal neovascularization in pseudoxanthoma elasticum. *Retina.* 2010;30(5):748–755. DOI: 10.1097/IAE.0b013e3181c596b1

46. Ladas ID, Kotsolis A, Ladas DS, et al. Intravitreal ranibizumab treatment of macular choroidal neovascularization secondary to angioid streaks. *Retina*. 2010;30(8):1185–1189. DOI: 10.1097/iae.0b013e3181d2f11d
47. Zebardast N, Adelman RA. Intravitreal ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to angioid streaks in pseudoxanthoma elasticum: Five-year follow-up. *Semin Ophthalmol*. 2012;27(3–4):61–64. DOI: 10.3109/08820538.2012.680644
48. Mimoun G, Ebran J-M, Grenet T, et al. Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to pseudoxanthoma elasticum: 4-year results from the PIXEL study in France. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1651–1660. DOI: 10.1007/s00417-017-3685-y
49. Huang J, Snook A, Uitto J, Li Q. Adenovirus-mediated ABCC6 gene therapy for heritable ectopic mineralization disorders. *J Invest Dermatol*. 2019;139(6):1254–1263. DOI: 10.1016/j.jid.2018.12.017
50. Lee CS, Bishop ES, Zhang R, et al. Adenovirus-mediated gene delivery: Potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes Dis*. 2017;4(2):43–63. DOI: 10.1016/j.gendis.2017.04.001
51. Aravalli RN, Steer CJ. Gene editing technology as an approach to the treatment of liver diseases. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(5):595–608. DOI: 10.1517/14712598.2016.1158808
52. Von Niessen AGO, Poleganov MA, Rechner C, et al. Improving mRNA-based therapeutic gene delivery by expression-augmenting 3' utrs identified by cellular library screening. *Mol Ther*. 2019;27(4):824–836. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.12.011
53. Schibler D, Russell RG, Fleisch H. Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D3 in rats. *Clin Sci*. 1968;35(2):363–372.
54. Pomozi V, Brampton C, Van De Wetering K, et al. Pyrophosphate supplementation prevents chronic and acute calcification in ABCC6-deficient mice. *Am J Pathol*. 2017;187(6):1258–1272. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.02.009
55. Pomozi V, Julian CB, Zoll J, et al. Dietary pyrophosphate modulates calcification in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum: Implication for treatment of patients. *J Invest Dermatol*. 2019;139(5):1082–1088. DOI: 10.1016/j.jid.2018.10.040
56. Lee SJ, Lee I-K, Jeon J-H. Vascular calcification — new insights into its mechanism. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2685. DOI: 10.3390/ijms21082685
57. Hilaire CS, Ziegler SG, Markello TC, et al. NT5E mutations and arterial calcifications. *N Engl J Med*. 2011;364:432–442. DOI: 10.1056/NEJMoa0912923
58. Ziegler SG, Ferreira CR, MacFarlane EG, et al. Ectopic calcification in pseudoxanthoma elasticum responds to inhibition of tissue-nonspecific alkaline phosphatase. *Sci Transl Med*. 2017;9(393):9. DOI: 10.1126/scitranslmed.aal1669

ОБ АВТОРАХ

***Екатерина Константиновна Гладышева**; ; адрес: Россия, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID: 0000-0001-9186-0994; e-mail: Woodstoree@ya.ru

Татьяна Романовна Парасунко; ORCID: 0000-0003-4533-7590; eLibrary SPIN: 4362-6730 e-mail: exclamation@bk.ru

Кристина Константиновна Гладышева;
ORCID: 0000-0003-1261-3376;
e-mail: Gladysheva.Kristyna@yandex.ru

Дарья Романовна Парасунко; ORCID: 0000-0002-0559-7163;
e-mail: dariaparasunko@gmail.com

Гассан Башарович Шаар, канд. мед. наук;
eLibrary SPIN: 2956-4480; e-mail: ghassan_shaar@mail.ru

Светлана Георгиевна Белехова, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0293-4811; eLibrary SPIN: 3637-7441;
e-mail: beleksv@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Ekaterina K. Gladysheva; address: 6–8, L'va Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russia; ORCID: 0000-0001-9186-0994; e-mail: Woodstoree@ya.ru

Tatyana R. Parasunko; ORCID: 0000-0003-4533-7590; eLibrary SPIN: 4362-6730; e-mail: exclamation@bk.ru

Kristina K. Gladysheva;
ORCID: 0000-0003-1261-3376;
e-mail: Gladysheva.Kristyna@yandex.ru

Darya R. Parasunko; ORCID: 0000-0002-0559-7163;
e-mail: dariaparasunko@gmail.com

Ghassan B. Shaar, MD, Cand. Sci. (Medicine);
eLibrary SPIN: 2956-4480; e-mail: ghassan_shaar@mail.ru

Svetlana G. Belehova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0003-0293-4811; eLibrary SPIN: 3637-7441;
e-mail: beleksv@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author