

Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов

К.Э. Ахиярова^{1✉}, <http://orcid.org/0000-0001-5965-2108>, liciadesu@gmail.com

Х.Х. Ганцева¹, <http://orcid.org/0000-0002-7217-7222>, liciadesu@gmail.com

Р.И. Хусаинова^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-8643-850X>, ritakh@mail.ru

А.В. Тюрин¹, <http://orcid.org/0000-0002-0841-3024>, anton.bgmu@gmail.com

¹ Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

² Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 71

Резюме

Введение. Гипермобильность суставов (ГМС) – распространенное полиэтиологическое состояние, которое может сопровождаться болями в области суставов и приводить к раннему возникновению остеоартрита. Исследование коморбидности ГМС и соматической патологии, в частности дисплазии соединительной ткани (ДСТ), носит фрагментарный характер и актуально для оптимизации классификации и критериев ранней диагностики данного состояния.

Цель. Проанализировать частоту встречаемости фенотипических признаков недифференцированной ДСТ у лиц с гипермобильностью суставов.

Материалы и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование 35 мужчин ($21,77 \pm 0,60$ лет) и 226 женщин ($21,42 \pm 0,18$ лет). Сформированы две группы – с наличием ГМС ($n = 156$) и контрольная группа ($n = 105$). ГМС определялась по шкале Beighton, фенотипические признаки нДСТ – по модифицированной таблице Т. Кадуриной.

Результаты. Были выявлены статистически значимые различия в частоте встречаемости фенотипических признаков ДСТ у лиц с гипермобильностью – снижение ИМТ $< 18 \text{ кг/м}^2$ ($p = 0,0001$), гиперэластичность кожи ($p = 0,0001$), птозы внутренних органов ($p = 0,038$), долихостеномелия ($p = 0,010$), гиперкифозы/гиперлордозы ($p = 0,003$), хруст в суставах ($p = 0,009$), ГЭРБ ($p = 0,021$) и артериальная гипотензия ($p = 0,0001$). Миопия легкой степени чаще встречалась в контрольной группе ($p = 0,020$), а миопия тяжелой степени – в группе ГМС ($p = 0,003$). Келоидные рубцы чаще встречались в группе выраженной ГМС ($p = 0,021$).

Выводы. У пациентов с гипермобильностью суставов выявлены фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани, наиболее часто с вовлечением опорно-двигательного аппарата (долихостеномелия, хруст в суставах, искривление позвоночника) и кожи (гиперэластичность, келоидные рубцы).

Ключевые слова: долихостеномелия, хруст в суставах, искривление позвоночника, гиперэластичность, келоидные рубцы, миопия, гипермобильность суставов

Благодарности. Работа выполнялась в рамках программы деятельности Евразийского научно-образовательного центра мирового уровня за счет средств субсидии в области науки из бюджета Республики Башкортостан для государственной поддержки молодых ученых – аспирантов и кандидатов наук (шифр конкурса – НОЦ-ГМУ-2021).

Для цитирования: Ахиярова К.Э., Ганцева Х.Х., Хусаинова Р.И., Тюрин А.В. Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов. *Медицинский совет.* 2022;16(21):156–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-156-161>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in individuals with joint hypermobility

Karina E. Akhiiarova^{1✉}, <http://orcid.org/0000-0001-5965-2108>, liciadesu@gmail.com

Khalida Kh. Gantseva¹, <http://orcid.org/0000-0002-7217-7222>, liciadesu@gmail.com

Rita I. Khusainova^{1,2}, <http://orcid.org/0000-0002-8643-850X>, ritakh@mail.ru

Anton V. Tyurin¹, <http://orcid.org/0000-0002-0841-3024>, anton.bgmu@gmail.com

¹ Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

² Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center of the Russian Academy of Sciences; 71, October Ave., Ufa, 450054, Russia

Abstract

Introduction. Joint hypermobility is a common polyetiological condition that can be accompanied by pain in the joints and lead to the early onset of osteoarthritis. The study of the comorbidity of JH and somatic pathology, in connective tissue dysplasia, is fragmentary and relevant for optimizing the classification and criteria for early diagnosis of this condition.

Aim. Analysis of the frequency of phenotypic signs of uCTD in individuals with JH.

Materials and methods. A cross-sectional study of 35 men (21.77 ± 0.60 years) and 226 women (21.42 ± 0.18 years) was carried out. 2 groups were formed – with the presence of HMS ($n = 156$) and the control group ($n = 105$). JH was determined according to the Beighton scale, phenotypic signs of uCTD – according to the modified table by T. Kadurina.

Results. Statistically significant differences were found in the frequency of occurrence of phenotypic signs of CTD in individuals with hypermobility – a decrease in BMI $< 18 \text{ kg/m}^2$ ($p = 0.0001$), skin hyperelasticity ($p = 0.0001$), ptosis of internal organs ($p = 0.038$), dolichostenomyelia ($p = 0.010$), hyperkyphosis/hyperlordosis ($p = 0.003$), joint crunch ($p = 0.009$), GERD ($p = 0.021$) and arterial hypotension ($p = 0.0001$). Mild myopia was more common in the control group ($p = 0.020$), and severe myopia was more common in the JH group ($p = 0.003$). Keloid scars were more common in the group with severe JH ($p = 0.021$).

Conclusions. In patients with joint hypermobility, phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia were revealed, most often involving the musculoskeletal system (dolichostenomelia, crunching in the joints, curvature of the spine) and skin (hyperelasticity, keloid scars).

Keywords: dolichostenomelia, articular crepitus, scoliosis, hyperlaxity, keloid scars, myopia, joint hypermobility

Acknowledgments. The work was performed as part of the action programme of the Eurasian World-Class Research and Education Center at the expense of the Republic of Bashkortostan subsidies for research to provide state support to young scientists – aspirants and candidates of sciences (competition code – NOC-GMU-2021).

For citation: Akhilarova K.E., Gantseva Kh.Kh., Khusainova R.I., Tyurin A.V. Phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in individuals with joint hypermobility. *Meditinskiy Sovet.* 2022;16(21):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-156-161>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Гипермобильность суставов (ГМС) представляет собой невоспалительное состояние, при котором амплитуда активных и/или пассивных движений в суставах выше возрастной, половой, расовой нормы в популяции. ГМС встречается чаще у детей и подростков, уменьшая выраженность проявлений с возрастом [1, 2]. ГМС характеризуется морфологическими изменениями в структуре соединительной ткани, что приводит к повышенной эластичности хрящей и связочного аппарата [3, 4]. Выделяют доброкачественную, или изолированную, гипермобильность, которая не сопровождается какими-либо симптомами, а также синдром ГМС, который характеризуется наличием артралгий и признаков артрита [5]. Для ГМС в целом не был определен специфический генетический маркер или этиологический фактор, данное состояние встречается в симптомокомплексе моногенных форм дисплазии соединительной ткани, таких как синдром Элерса – Данло, синдром Марфана, несовершенный остеогенез и ряд других. Патофизиологически ГМС находится в тесной связи с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ). На данный момент нет окончательного понимания, как следует трактовать ГМС – самостоятельное заболевание, часть симптомокомплексов моногенных ДСТ или один из фенотипических признаков нДСТ. Тем не менее ГМС имеет код МКБ-10 (M35.7). В литературе описаны ассоциации ГМС с повышенным риском травм конечностей, вывихов, ранним остеопорозом, остеоартритом, хроническим болевым синдромом [6]. В то же время данные, описывающие патологию внутренних органов и систем у лиц с ГМС, имеют фрагментарный характер.

Целью данного исследования является проведение анализа частоты встречаемости фенотипических признаков нДСТ у лиц с ГМС различной степени выраженности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование мужчин и женщин в возрасте от 18 до 36 лет, средний возраст мужчин составил $21,77 \pm 0,60$ ($n = 35$) лет, женщин – $21,42 \pm 0,18$ ($n = 226$) лет. Обследуемые были разделены на две группы – лица с признаками ГМС ($n = 156$) и группа контроля ($n = 105$). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ. Обследуемым было подробно и в доступной форме изложено ход исследования, и получено добровольное информированное согласие. Из исследования были исключены лица с травмами конечностей и позвоночника в анамнезе, страдающие эндокринологическими заболеваниями (сахарный диабет, заболевания паращитовидных желез), принимающие глюкокортикостероиды, с иммуновоспалительными заболеваниями соединительной ткани; моногенными формами ГМС (синдром Элерса – Данло, синдром Марфана, несовершенный остеогенез); острыми инфекционными процессами.

Гипермобильность суставов определялась по модифицированной шкале Beighton, оценку проводили два исследователя независимо друг от друга. Счет по шкале Beighton представляет собой пять тестов:

- 1) пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны;
- 2) пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе;

- 3) переразгибание локтевого сустава свыше 10° ;
- 4) Переразгибание коленного сустава свыше 10° ;
- 5) Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

За каждый положительный результат в суставе с одной стороны присуждался 1 балл. Максимальная сумма баллов 9. Гипермобильность суставов была определена как балл по шкале ≥ 4 ; ГМС легкой степени 4–5 баллов, выраженная 6–9 баллов соответственно. Фенотипические признаки нДСТ определялись по модифицированной балльно-количественной таблице Т. Кадуриной [7]. При сумме баллов от 9 до 14 определяется нДСТ легкой степени, свыше 15 баллов – выраженная нДСТ. Статистическая обработка данных проводилась с применением пакета программ Statistica 13.0. Для сравнения качественных признаков по группам использовался точный критерий Фишера χ^2 с поправкой Йетса. Сила ассоциаций оценивается в значениях показателя соотношения шансов (Odds Ratio, OR) с уровнем статистической значимости, соответствующей $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Была проведена оценка частоты встречаемости основных фенотипических признаков в группе лиц с ГМС и в группе контроля (табл. 1).

Среди обследованных в группе ГМС чаще встречались такие признаки, как хруст в суставах (80,77%), ИМТ < 18 кг/м² (76,92%), гипотензия (50,00%), реже всего – деформация грудной клетки (4,49%), грыжи внутренних органов (5,77%), пролапс митрального клапана (10,26%). В группе контроля чаще всего отмечались хруст в суставах (65,71%), миопия легкой степени (45,71%) и ИМТ < 18 кг/м² (40,95%), а наименьшее число раз – деформация грудной клетки (0,95%), грыжи внутренних органов (1,90%) и долихостеномелия (2,86%). При этом в группе обследованных с ГМС статистически значимо чаще отмечали ИМТ < 18 кг/м² ($p = 0,0001$, OR = 4,81, 95% ДИ 2,81–8,24%), гиперэластичность кожи ($p = 0,0001$, OR = 9,13, 95% ДИ 4,15–20,06), опущения внутренних органов ($p = 0,038$, OR = 2,85, 95% ДИ 1,12–7,27), долихостеномелию ($p = 0,010$, OR = 5,00, 95% ДИ 1,47–17,28), искривление позвоночника в виде гиперкифозов или гиперлордозов ($p = 0,003$, OR = 2,33, 95% ДИ 1,36–3,97), хруст в суставах ($p = 0,009$, OR = 2,19, 95% ДИ 1,24–3,86), гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь ($p = 0,021$, OR = 2,16, 95% ДИ 1,16–4,04) и гипотензию ($p = 0,0001$, OR = 2,89, 95% ДИ 1,69–4,95). Обращает на себя внимание, что миопия легкой степени статистически значимо чаще встречалась в контрольной группе ($p = 0,020$, OR = 0,52, 95% ДИ 0,32–0,88), а миопия тяжелой степени – в группе ГМС ($p = 0,003$, OR = 3,32, 95% ДИ 1,53–7,21). При оценке частоты встречаемости фенотипических признаков ДСТ в группах с ГМС различной степени выраженности статистически значимые различия были обнаружены только в частоте келоидных рубцов – они чаще встречались в группе выраженной ГМС ($p = 0,021$; OR = 2,32, 95% ДИ 1,86–4,54; табл. 2).

● **Таблица 1.** Частота встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в группах с гипермобильностью суставов и контроля

● **Table 1.** Frequency of phenotypic symptoms of connective tissue dysplasia in the joint hypermobility group and the control group

Признак	ГМС+, n (%)	ГМС-, n (%)
Индекс массы тела < 18 кг/м ²	120 (76,92)	43 (40,95)
	$p = 0,0001$, OR = 4,81 (95%, ДИ 2,81–8,24)	
Гиперэластичность кожи	67 (42,95)	8 (7,62)
	$p = 0,0001$, OR = 9,13 (95%, ДИ 4,15–20,06)	
Келоидные рубцы	55 (35,26)	31 (29,52)
Стрии	55 (35,26)	28 (26,67)
Геморрагические проявления	47 (30,13)	25 (23,81)
Грыжи внутренних органов	9 (5,77)	2 (1,90)
Птозы внутренних органов	23 (14,74)	6 (5,71)
	$p = 0,038$, OR = 2,85 (95%, ДИ 1,12–7,27)	
Хруст височно-нижнечелюстного сустава	44 (28,21)	28 (26,67)
Парадонит	42 (26,92)	21 (20,00)
Долихостеномелия	20 (12,82)	3 (2,86)
	$p = 0,010$, OR = 5,00 (95%, ДИ 1,47–17,28)	
Гиперкифоз/гиперлордоз	71 (45,51)	28 (26,67)
	$p = 0,003$, OR = 2,33 (95%, ДИ 1,36–3,97)	
Деформация грудной клетки	7 (4,49)	1 (0,95)
Плоскостопие	57 (36,54)	27 (25,71)
Вальгусная установка стоп	23 (14,74)	11 (10,48)
Хруст в суставах	126 (80,77)	69 (65,71)
	$p = 0,009$, OR = 2,19 (95%, ДИ 1,24–3,86)	
Пролапс митрального клапана	16 (10,26)	18 (17,14)
Варикозное расширение вен нижних конечностей	40 (25,64)	19 (18,10)
Миопия легкой степени	48 (30,77)	48 (45,71)
	$p = 0,020$, OR = 0,52 (95%, ДИ 0,32–0,88)	
Миопия тяжелой степени	37 (23,72)	9 (8,57)
	$p = 0,003$, OR = 3,32 (95%, ДИ 1,53–7,21)	
Деформация желчного пузыря	21 (13,46)	7 (6,67)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	46 (29,49)	17 (16,19)
	$p = 0,021$, OR = 2,16 (95%, ДИ 1,16–4,04)	
Гипотензия	78 (50,00)	27 (25,71)
	$p = 0,000$, OR = 2,89 (95%, ДИ 1,69–4,95)	

Примечание. ГМС+ – наличие гипермобильности суставов, ГМС- – отсутствие гипермобильности суставов.

● **Таблица 2.** Частота встречаемости фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в группах с гипермобильностью суставов различной степени тяжести

● **Table 2.** Frequency of phenotypic symptoms of connective tissue dysplasia in the variable severity joint hypermobility groups

Признак	ГМС легкая, n (%)	ГМС выраженная, n (%)
Индекс массы тела < 18 кг/м ²	58 (74,36)	65 (80,25)
Эластичность кожи	29 (37,18)	39 (48,15)
Келоидные рубцы	20 (25,64)	36 (44,44)
	p = 0,021, OR = 2,32 (95% ДИ 1,86–4,54)	
Стрии	30 (38,46)	28 (34,57)
Геморрагические проявления	25 (32,05)	20 (24,69)
Грыжи	5 (6,41)	4 (4,94)
Птозы	8 (10,26)	14 (17,28)
Хруст височно-нижнечелюстного сустава	20 (25,64)	23 (28,40)
Парадонит	23 (29,49)	19 (23,46)
Долихостеномелия	8 (10,26)	12 (14,81)
Кифоз/лордоз	36 (46,15)	39 (48,15)
Деформация грудной клетки	4 (5,13)	3 (3,70)
Плоскостопие	25 (32,05)	32 (39,51)
Вальгусная установка стоп	13 (16,67)	9 (11,11)
Хруст в суставах	56 (71,79)	69 (85,19)
Пролапс митрального клапана	9 (11,54)	9 (11,11)
Варикозное расширение вен	18 (23,08)	23 (28,40)
Миопия легкой степени	28 (35,90)	22 (27,16)
Миопия тяжелой степени	15 (19,23)	21 (25,93)
Деформация желчного пузыря	12 (15,38)	11 (13,58)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	19 (24,36)	27 (33,33)
Гипотензия	36 (46,15)	41 (50,62)

ОБСУЖДЕНИЕ

По разным литературным источникам, распространенность ГМС в популяции варьируется от 10 до 59% [8]. Такой разброс объясняется различиями в методах диагностики ГМС [9]. Также обнаружено, что среди азиатов ГМС встречается чаще, чем у представителей европеоидной и негроидной рас [10]. При рассмотрении соотношения гендерных различий ГМС чаще диагностируется у женщин [11].

При сравнении групп ГМС и контроля было обнаружено преобладание низкого ИМТ в группе ГМС. Однако данные противоречивы. В частности, в исследовании Oline Sohrbeck-Nøhr et al. были обследованы подростки

в возрасте 14 лет, у которых были обнаружены более высокие показатели ИМТ у лиц с ГМС по сравнению с группой контроля [12]. Для взрослых таких исследований проводилось очень мало. Так, по полученным нами ранее результатам ИМТ < 18 кг/м² также чаще встречался в группе ГМС. Мы предположили, что масса тела у лиц с ГМС уменьшается не за счет жировой ткани, а за счет мышечной, что было подтверждено рентгеновской денситометрией в режиме Total body [13]. Гиперэластичности кожи, птозы внутренних органов, долихостеномелия также чаще встречались в группе ГМС. Данный комплекс фенотипических проявлений часто рассматривается в контексте либо синдрома Элерса – Данло – группы заболеваний, включающей в себя порядка 13 подтипов [14] с разнолокусными мутациями в генах, кодирующих компоненты соединительной ткани [15], либо с позиции нДСТ. Однако гипермобильность суставов и синдром гипермобильности суставов при синдроме Элерса – Данло не являются равнозначными понятиями, но, вероятно, имеют общие звенья патогенеза. Наиболее подробно гиперэластичность кожи изучена у детей и подростков. Так, распространенность среди подростков колеблется в пределах 13,7–55% [16, 17]. Как и при СЭД, так и при гипермобильности суставов, помимо гиперэластичности кожи, могут встречаться стрии. Для уточнения диагноза чаще достаточно определить мутации в генах COL5A1 и COL5A2, кодирующих коллаген V типа, изменения в котором более характерны для классического подтипа СЭД [18]. Висцероптоз – состояние, при котором внутренние органы перемещаются ниже их физиологического расположения. Висцероптозы, ассоциированные с нДСТ и ГМС, практически не описаны в литературе, за исключением единичных клинических случаев. Так, C. Dordoni et al. описывают клинический случай прогрессирующих птозов у молодой женщины с семейным анамнезом СЭД, с множественными птозами внутренних органов: птозы обеих почек, гастроптоз и даже опущение печени, пациентке был выставлен диагноз «гипермобильный вариант СЭД». Наряду с этим, описывается случай птоза поперечной ободочной кишки в малый таз у девушки в возрасте 28 лет. Как оказалось, семейного анамнеза СЭД у обследуемой не было, исследование кожи выявило незначительные изменения коллагена и неизменные эластиновые волокна. По совокупности отдельных симптомов нДСТ был выставлен диагноз «СЭД, гипермобильный вариант». Среди висцероптозов встречаются случаи опущения селезенки [19], прямой кишки, матки, тонкого кишечника [20]. В литературе достаточно подробно описано влияние нДСТ на деформацию позвоночника. Не оставляет сомнений вклад дефектов компонентов внеклеточного матрикса-коллагена и эластина и, как следствие, несостоятельность связочного аппарата, стабилизирующего позвоночный столб, в развитие искривления позвоночного столба и возникновение болевого синдрома [21, 22]. B.R. Jensen описала снижение силы мышц вокруг колена, что может нарушать биомеханику движений в коленном суставе и вызывать нарушения в движении сегментов

позвоночника. Мышцы, стабилизирующие позвоночник, не являются исключением, однако эта теория требует дальнейшего изучения. С другой стороны, в литературе описывается снижение проприоцептивной чувствительности у лиц с ГМС и, как следствие, возникновение проблем с балансированием тела [23, 24]. Нарушенное постуральное равновесие приводит к дополнительной нагрузке как на связочный аппарат, так и на мышцы – стабилизаторы позвоночника.

Одним из частых проявлений нДСТ является миопия разной степени тяжести, однако об распространенности миопии среди лиц с ГМС известно недостаточно. В небольшом исследовании (n = 56), проведенном в Китае, была обнаружена связь гипермобильности локтевого сустава с ранней миопией тяжелой степени и мутациями в генах, кодирующих COL2A1 или COL11A1, но в целом гипермобильность суставов по соответствующим шкалам не оценивалась [25]. В другом исследовании было обследовано 44 пациента: среди пациентов с СЭД достоверно чаще встречались миопия и аномальное стекловидное тело [26]. Регуляция моторной активности пищевода – сложный механизм, координирующийся за счет серотонинергической, холинергической, пуринергической и нитритергических систем [27]. Одним из главных регуляторов моторной функции пищевода является блуждающий нерв. Волокна блуждающего нерва осуществляют регуляторную функцию через нервное сплетение подслизистого слоя. По данным литературы, одной из причин более частой встречаемости ГЭРБ в группе ГМС может быть дефицит тенацина (TNX) [28]. TNX в зрелой ткани находится в небольшом количестве в сухожилиях и хрящевой ткани, в ЖКТ экспрессируется

исключительно в телах нейронов, в частности в нейронах подслизистого слоя и мезентериального сплетения, что обуславливает функцию проведения возбуждения в гладкой мускулатуре и эпителиальных клетках. Также обнаружена тесная взаимосвязь чувствительных волокон блуждающего нерва и TNX – при недостаточности тенацина снижается порог чувствительности афферентных окончаний блуждающего нерва, что приводит к более активной импульсации и релаксации нижнего пищеводного сфинктера [29]. Долихостеномелия – разновидность поражения костной системы при нДСТ, при которой происходит удлинение конечностей [30]. Механизм возникновения долихостеномелии малоизучен и требует дальнейшего исследования.

ВЫВОДЫ

У пациентов с гипермобильностью суставов выявлены фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани, наиболее часто с вовлечением опорно-двигательного аппарата (долихостеномелия, хруст в суставах, искривление позвоночника) и кожи (гиперэластичность, келоидные рубцы). Несмотря на отсутствие соответствия формальным критериям моногенных форм патологии соединительной ткани, в частности синдрома Элерса – Данло, необходимо выявление семейных форм гипермобильности с их последующим генетическим исследованием для определения молекулярных маркеров патогенеза.

Поступила / Received 11.03.2022
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2022
Принята в печать / Accepted 04.10.2022



Список литературы / References

1. Sundemo D., Hamrin Senorski E., Karlsson L., Horvath A., Juul-Kristensen B., Karlsson J. et al. Generalised joint hypermobility increases ACL injury risk and is associated with inferior outcome after ACL reconstruction: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med.* 2019;5(1):e000620. <http://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000620>.
2. Бельский А.Г. Фенотипические признаки при гипермобильности суставов у взрослых лиц. *Научно-практическая ревматология.* 2002;4(1):18–29. Режим доступа: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/fenotipicheskie-priznaki-pri-gipermobilnosti-sustavov-u-vzroslykh-lits.pdf>.
3. Belenky A.G. Phenotypic signs of joint hypermobility in adults. *Rheumatology Science and Practice.* 2002;4(1):18–29. (In Russ.) Available at: <https://med-click.ru/uploads/files/docs/fenotipicheskie-priznaki-pri-gipermobilnosti-sustavov-u-vzroslykh-lits.pdf>.
4. Folci M., Capsoni F. Arthralgias, fatigue, paresthesias and visceral pain: can joint hypermobility solve the puzzle? A case report. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016;17:58. <http://doi.org/10.1186/s12891-016-0905-2>.
5. Simmonds J. Masterclass: Hypermobility and hypermobility related disorders. *Musculoskelet Sci Pract.* 2022;57. <http://doi.org/10.1016/j.msksp.2021.102465>.
6. Сатыбалдыев А.М. Синдром гипермобильности суставов в ревматологии. *Современная ревматология.* 2017;11(2):68–74. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-68-74>.
7. Satybalдыеv A.M. Joint hypermobility syndrome in rheumatology. *Modern Rheumatology Journal.* 2017;11(2):68–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2017-2-68-74>.
8. Steinberg N., Tenenbaum S., Zeev A., Pantanowitz M., Waddington G., Dar G., Siev-Ner I. Generalized joint hypermobility, scoliosis, patellofemoral pain, and physical abilities in young dancers. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22(1):161. <http://doi.org/10.1186/s12891-021-04023-z>.
9. Кадурин Т.И., Гнусев С.Ф. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2015;10(1):1–35. <http://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001>.
10. Kadurina T., Gnusev C. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children Algorithm of diagnosis. Management tactics. *Medical News of North Caucasus.* 2015;10(1):1–35. (In Russ.) <http://doi.org/10.14300/mnnc.2015.10001>.
11. Meyer K., Chan C., Hopper L., Nicholson L. Identifying lower limb specific and generalised joint hypermobility in adults: validation of the Lower Limb Assessment Score. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):514. <http://doi.org/10.1186/s12891-017-1875-8>.
12. Remvig L., Jensen D.V., Robert C. Ward Epidemiology of general joint hypermobility and basis for the proposed criteria for benign joint hypermobility syndrome: review of the literature. *J Rheumatol.* 2007;34(4):804–809. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17407233>.
13. Antonio D.H., Magalhaes C.S. Survey on joint hypermobility in university students aged 18–25 years old. *Adv Rheumatol.* 2018;58(1):1–7. <http://doi.org/10.1186/s42358-018-0008-x>.
14. Викторова И.А., Иванова Д.С., Коншу Н.В. Синдром гипермобильности суставов: дифференциальная диагностика с ревматологическими заболеваниями. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;2(2). <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11064>.
15. Viktorova I.A., Ivanova D.S., Konshu N.V. Joint hypermobility syndrome: differential diagnosis with rheumatological diseases. *Medical News of the North Caucasus.* 2016;2(2). (In Russ.) <http://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11064>.
16. Sohrbeck-Nørh O., Kristensen J., Boyle E., Remvig L., Juul-Kristensen B. Generalized joint hypermobility in child hood is a possible risk for the development of joint pain in adolescence: a cohort study. *BMC Pediatrics.* 2014;14(1):1–9. <http://doi.org/10.1186/s12887-014-0302-7>.
17. Ахиярова К.Э., Садретдинова Л.Д., Ахметова А.М., Ганцева Х.Х., Тюрин А.В. Исследование качественного и количественного состава тела у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2020;15(3):91–93. Режим доступа: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/546/546>.

- Akhiyarova K.E., Sadretudinova L.D., Akhmetova A.M., Gantseva Kh.Kh., Tyurin A.V. The study of the qualitative and quantitative composition of the body in young people with joint hypermobility. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(3):91–93. (In Russ.) Available at: <https://medvestb.elpub.ru/jour/article/view/546/546>.
14. Malfait F., Francomano C., Byers P., Belmont J., Berglund B., Black J. et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(1):8–26 <http://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.
 15. Islam M., Chang C., Gershwin M. Ehlers-Danlos Syndrome: Immunologic contrasts and connective tissue comparisons. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100077. <http://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100077>.
 16. Калаева Г.Ю., Хохлова О.И., Деев И.А., Самойлова Ю.Г. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2017;14(5):373–379. <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>.
 17. Kalaeva G., Khokhlova O., Deev I., Samoilova J. The Incidence and Clinical Characteristics of the Connective Tissue Dysplasia in Adolescents. *Pediatric Pharmacology*. 2017;14(5):373–379. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/pf.v14i5.1785>.
 18. Tsybul'skaya T.E., Zavgorodnyaya N.G., Pashkova E.E. Evaluation of phenotypic markers of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in children with acquired myopia. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2017;2(2):12–17. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh201721217>.
 19. Castori M., Colombi M. Generalized joint hypermobility, joint hypermobility syndrome and Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169C(1):1–5. <http://doi.org/10.1002/ajmg.c.31432>.
 20. Ratan R.S., Yang D.C., Kalani J., Winer-Muram H.T., Okadigwe C., Siddalingappa M., Steiner R.M. An intrathoracic wandering spleen in a patient with Ehlers – Danlos syndrome and diaphragmatic hernia. *Clin Nucl Med*. 2000;2(9):738–739. <http://doi.org/10.1097/00003072-200009000-00025>.
 21. Dordoni C., Ritelli M., Venturini M., Chiarelli N., Pezzani L., Vascellaro A. et al. Recurring and Generalized Visceroperitonitis in Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(5):1143–1147. <http://doi.org/10.1002/ajmg.a.35825>.
 22. Санеева Г.А., Воронников А.А. Боль в спине: роль соединительнотканых нарушений, ассоциированных с гипермобильным синдромом. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;(2). Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24153>.
 23. Saneeva G.A., Vorotnikov A.A. Back pain: the role of connective tissue disorders associated with hypermobility syndrome. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(2). (In Russ.) Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=24153>.
 24. Van Meulenbroek T., Huijnen I.P., Engelbert R.H., Verbunt J.A. Are chronic musculoskeletal pain and generalized joint hypermobility disabling contributors to physical functioning? *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021;57(5):747–757. <http://doi.org/10.23736/S1973-9087.21.06455-8>.
 25. Smith T., Jerman E., Easton V., Bacon H., Armon K., Poland F., Macgregor A. Do people with benign joint hypermobility syndrome (BJHS) have reduced joint proprioception? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2013;33(11):2709–2716. <http://doi.org/10.1007/s00296-013-2790-4>.
 26. Le Berre M., Guyot M., Agnani O., Bourdeauducq I., Versyp M.C., Donze C. et al. Clinical balance tests, proprioceptive system and adolescent idiopathic scoliosis. *Eur Spine J*. 2016;26(6):1638–1644. <http://doi.org/10.1007/s00586-016-4802-z>.
 27. Zhou L., Xiao X., Li S., Jia X., Wang P., Sun W. et al. Phenotypic characterization of patients with early-onset high myopia due to mutations in COL2A1 or COL11A1: Why not Stickler syndrome? *Mol Vis*. 2018;24:560–573. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6089037>.
 28. Gharbiya M., Moramarco A., Castori M., Parisi F., Celletti C., Marengo M. et al. Ocular Features in Joint Hypermobility Syndrome/Ehlers-Danlos Syndrome Hypermobility Type: A Clinical and In Vivo Confocal Microscopy Study. *Am J Ophthalmol*. 2012;154(3):593–600. <http://doi.org/10.1016/j.ajo.2012.03.023>.
 29. Лычкова А. Э. Нервная регуляция моторной активности пищевода. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2013;(6):52–59. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21440269>.
 30. Lychkova A.E. Nervous regulation of motor activity of the esophagus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2013;(6):52–59. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21440269>.
 31. Carbone F., Fikree A., Aziz Q., Tack J. Joint Hypermobility Syndrome in Patients With Functional Dyspepsia. *Clin Transl Gastroenterol*. 2020;11(11):p.e00220. <http://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000220>.
 32. Aktar R., Peiris M., Fikree A., Cibert-Goton V., Walmsley M., Tough I.R. et al. The extracellular matrix glycoprotein tenascin-X regulates peripheral sensory and motor neurones. *J Physiol*. 2018;596(17):4237–4251 <http://doi.org/10.1113/JP276300>.
 33. Nikolenko V.N., Oganessian M.V., Vovkogan A.D., Cao Y., Churganova A.A., Zolotareva M.A. et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):660. <http://doi.org/10.1186/s12891-020-03698-0>.

Вклад авторов: авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors: all authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Ахиярова Карина Эриковна, аспирант кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; liciaadesu@gmail.com

Ганцева Халида Ханафиевна, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; liciaadesu@gmail.com

Хусаинова Рита Игоревна, д.б.н., профессор кафедры медицинской генетики, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; ведущий научный сотрудник, Институт биохимии и генетики Уфимского исследовательского центра Российской академии наук; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 71; ritakh@mail.ru

Тюрин Антон Викторович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; anton.bgmu@gmail.com

Information about the authors:

Karina E. Akhiyarova, Postgraduate Student, Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; liciaadesu@gmail.com

Khalida Kh. Gantseva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; liciaadesu@gmail.com

Rita I. Khusainova, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Medical Genetics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Leading Researcher of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Research Center of the Russian Academy of Sciences; 71, October Ave., Ufa, 450054, Russia; ritakh@mail.ru

Anton V. Tyurin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; anton.bgmu@gmail.com