

## ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ СКЕЛЕТА ТУЛОВИЩА У ДЕТЕЙ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Л.А. Гончарова<sup>1</sup>, В.А. Крошкина<sup>2</sup>, В.В. Шмелев<sup>3\*</sup>, М.Р. Алимусаева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань

<sup>2</sup> АО «К+31», Москва

<sup>3</sup> ГБОУ «РОЦ 76» Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы, Москва

## FEATURES OF TRUNK SKELETON FORMATION IN CHILDREN WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

L.A. Goncharova<sup>1</sup>, V.A. Kroshkina<sup>2</sup>, V.V. Shmelev<sup>3\*</sup>, M.R. Alimusaeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Astrakhan, Russia,

<sup>2</sup> Clinic K+31, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Rehabilitation and Educational Center No 76, Moscow, Russia

\* E-mail: valera-glava@yandex.ru

### Аннотация

Изучение дисплазии соединительной ткани (ДСТ), ранее называемой и более известной как недифференцированная дисплазия соединительной ткани, является актуальным направлением в педиатрии и ортопедии на протяжении последних десятилетий в связи с увеличением количества детей, развитие и рост которых ассоциированы с данной патологией. На основании анализа литературы была проведена оценка распространенности ДСТ у детей и подростков и были описаны изменения скелета туловища при ДСТ. Частота ДСТ варьирует от 20 до 70%, это связано с отсутствием единых диагностических критериев и унифицированных оценочных методик. Скелетные изменения и гипермобильность суставов являются одними из наиболее часто встречающихся внешних фенотипических признаков (стигм) ДСТ и имеют прогрессивное течение. Дети с повышенной внешней стигматизацией нуждаются в мультидисциплинарном наблюдении, так как имеется высокая степень корреляции внешних признаков ДСТ с висцеральными, вплоть до грубых пороков развития.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани у детей, дисплазия соединительной ткани, наследственные нарушения соединительной ткани, гипермобильность суставов.

### Abstract

Over the past decades, trials on the connective tissue dysplasia (CTD), earlier called and better known as undifferentiated connective tissue dysplasia, is an actual trend in pediatrics and orthopedics due to the increased number of children whose development and growth are associated with this pathology. This review describes CTD prevalence in children and adolescents as well as changes in the skeleton trunk in CTD. CTD incidence varies from 20 to 70%; such scatter of data is due to the lack of uniform diagnostic criteria and assessment instruments. Skeletal changes and joint hypermobility are one of the most common CTD external phenotypic signs (stigmas) and have progressive development. Children with increased external stigmatization need multidisciplinary supervision because there is a high correlation of external and visceral CTD signs and malformations up to gross ones.

**Key words:** connective tissue dysplasia in children, hereditary disorders of connective tissue, joint hypermobility.

**Ссылка для цитирования:** Гончарова Л.А., Крошкина В.А., Шмелев В.В., Алимусаева М.Р. Особенности формирования скелета туловища у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 3: 115–122

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани относится к гетерогенной группе заболеваний полигенно-многофакторной природы (заболевания с наследственной предрасположенностью), обусловленных вовлечением в патологический процесс общих ферментных систем и различных структурных белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, объединенных в фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков. Термин «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» широко известен и использовался в России около 30 лет, в последних российских рекомендациях «Наследственные

и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей» в 2016 г. вместо него предложено использовать термин «дисплазия соединительной ткани» (ДСТ) с целью внедрения единой терминологии для патологии соединительной ткани.

Соединительная ткань (СТ) составляет более 50% массы тела и входит в состав всех органов и систем, этим объясняется полиорганность поражений при ДСТ. Основу формирования данной патологии, с одной стороны, определяет генетическая предрасположенность, обусловленная суммирующим действием функциональных полиморфных аллелей большого числа генов, с дру-

гой — провоцирующее действие различных внешних факторов. Особенностью ДСТ является прогрессивное течение. Структурно-функциональные нарушения со стороны органов и систем, развивающиеся вследствие ДСТ, не только могут приводить к снижению адаптационных резервов и качества жизни, но и способствуют развитию соматической патологии, в дальнейшем усугубляя ее течение. Из-за прогрессивного характера течения диспластических изменений СТ ДСТ является фактором риска возникновения тяжелой органной патологии, в связи с чем необходимы ранняя диагностика и лечение ДСТ [1–6].

В отличие от наследственных нарушений соединительной ткани (ННСТ) [1], ранее часто называемых дифференцированными ДСТ, которые характеризуются четко очерченной клинической картиной, установленным типом наследования (моногенные заболевания), а в некоторых случаях — верифицированным молекулярно-генетическим диагнозом, ДСТ характеризуется многообразием клинических проявлений и диагностируется, если набор фенотипических признаков не соответствует ни одному ННСТ. Данная патология может быть отнесена к XIII классу (болезни костно-мышечной системы и СТ) МКБ-10 [2].

С учетом роли наследственности в генезе нарушений СТ все большее значение приобретает генетическая диагностика, но разнообразие мутаций и полиморфизм их фенотипических проявлений затрудняют диагностику даже в случае простых моногенных заболеваний. ДСТ, в отличие от ННСТ, генетически гетерогенна, обусловлена изменениями в геноме вследствие мультифакторных воздействий на плод, то есть внутриутробных изменений, называемых ранее стигмами дизэмбриогенеза. В подавляющем большинстве случаев генный дефект остается неустановленным [3, 4]. При ДСТ выявление генов-кандидатов данной гетерогенной патологии является областью научных исследований [1, 7–9], поэтому первостепенное значение отводится клинико-инструментальной диагностике. В литературе имеются обобщенные данные о клинических признаках и критериях у взрослых, у детей клиническая картина ДСТ мало освещается [3].

Следует учитывать прогрессивный характер течения ДСТ: у детей признаки дисплазии слабо выражены при рождении и появляются постепенно, многие признаки ДСТ проявляются в период интенсивного роста — в подростковом возрасте. Существенный вклад в формирование ДСТ вносит воздействие внешних факторов (экология, питание, частые интеркуррентные заболевания, стресс и др.), количество и степень фенотипических признаков ДСТ прогрессивно нарастают.

ДСТ — крайне распространенная патология, по данным разных авторов, 35–50% населения Земли имеют неодионые проявления ДСТ [6]. Данные о распространенности ДСТ разноречивы, что связано с отсутствием единых классификационных и диагностических критериев. Популяционная частота ДСТ в России у детей и подростков составляет 20–70%. Есть данные о распространенности ДСТ в отдельных районах: в исследовании Г.Ю. Калаевой и соавт. (2018) в крупном населенном центре Западной Сибири она составила 61.9%, в Перми, по данным Н.И. Аверьяновой и соавт. (2020), 50.3% [1, 6, 11]. По результатам исследования И.А. Шевнина (2019), ДСТ

у детей, проживающих в северном регионе, встречается гораздо чаще, чем у проживающих в умеренных широтах [12]. Однако неясно, что влияет на быстрое развитие или преобладание какого-либо признака, какие факторы способствуют развитию патологического процесса. Об этом говорится в фундаментальном исследовании О.А. Геновой (2011), по данным которого распространенность патологии в Приамурье достигает 63%. С учетом особенностей клинической картины, а также характера течения ДСТ у подростков крупного населенного района и в различных эндемических группах, автор делает вывод о необходимости изучения провоцирующего действия различных внешних, средовых факторов [8].

Данных о распространенности ДСТ в других странах не найдено. Российские исследователи являются лидерами в области диагностики, фундаментальных молекулярных исследований и терапии ДСТ. В зарубежной литературе термин «недифференцированное заболевание соединительной ткани» обычно используется для описания клинических состояний, характеризующихся клиническими и серологическими проявлениями системных аутоиммунных заболеваний, но не отвечающих критериям определенных заболеваний соединительной ткани. Они расцениваются как орфанные ревматологические заболевания, встречающиеся в клинической практике [10].

ДСТ представлена разнообразными внешними (наружными) и внутренними (висцеральными) диспластическими проявлениями. Одни не имеют клинического значения, так как проявляются только косметическими дефектами, другие могут вызывать функциональные нарушения, ведущие к хронической патологии, и требуют раннего выявления [6].

Внутренние (висцеральные) признаки ДСТ обусловлены патологией висцеральных органов и систем: сердечно-сосудистой (малая аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, в возрасте 4–5 лет начинают формироваться пролапсы клапанов сердца; в подростковом — структурно-функциональные изменения сосудов: расширение корня аорты, расширение ствола легочной артерии, варикозная болезнь вен), бронхолегочной, нервной, урогенитальной, кроветворной, зрения, пищеварительной и др.

Основные внешние диспластические признаки ДСТ:

- костно-скелетные (деформация грудной клетки, долихостеномелия, сколиоз, кифоз, арахнодактилия, арковидное небо, неправильный прикус, деформация черепа, вальгусная деформация первого пальца стопы);
- суставные (гипермобильность, дисплазия тазобедренных суставов, вывихи/подвывихи, артралгии и артриты, разрывы сухожилий, плоскостопие);
- кожные (повышенная растяжимость кожи, атрофические рубцы, тонкая ранимая кожа, грыжи в детстве, мышечная гипотония, послеоперационные грыжи);
- малые аномалии развития (большие торчащие уши, присосная мочка уха, «мятые» уши, скуловая гипоплазия, энтофтальмоз).

Получены данные о высокой корреляции внешних проявлений с висцеральной диспластической патологией и грубыми врожденными пороками развития. По мнению ряда авторов, целесообразно помимо основного и сопутствующего диагнозов ребенка указывать конституциональные особенности, в том числе ДСТ [6, 11–14].

Диагностика ДСТ является одной из сложных проблем педиатрии, в первую очередь вследствие отсутствия единой терминологии и, главное, унифицированных диагностических критериев и алгоритмов [10].

Наличие и степень выраженности ДСТ диагностируются с использованием различных авторских методов и диагностических таблиц, оценивающих количество и степень (тяжесть) выраженности фенотипических признаков ДСТ. Следует отметить, что чувствительность и специфичность отдельных признаков в выявлении ДСТ различны, поэтому в исследованиях обычно применяют не только количественную, но и балльную оценку, отражающую степень выраженности каждого признака, но в ряде исследований используют только количественный подход [6, 15, 16]. Кроме того, количественная выборка фенотипических признаков в исследованиях различна. В литературе описано около 300 признаков (стигм) дизэмбриогенеза. В разных исследованиях оценивали от 16 до 37 стигм. Диагностический порог, необходимый для выявления ДСТ, также разный: от 2 до 6–8, во многих исследованиях не учитывали чувствительность и специфичность признаков. Поэтому полученные данные многих исследований несопоставимы. Пример гипердиагностики – наличие 2–3 распространенных и низкоспецифичных стигм, например сколиоза, плоскостопия и миопии. При таком подходе Г.И. Нечаева (2006) определила распространенность ДСТ среди практически здорового молодого населения как 85.4% [17].

У большинства лиц молодого возраста (96%) присутствуют единичные внешние признаки ДСТ. В исследованиях, где ДСТ диагностировали по шести и более внешним признакам, частота заболевания снижалась до 20–25%, при этом клиническая значимость выявленных стигм возрастала [18].

В исследовании Н.А. Аверьяновой и соавт. приведены данные, свидетельствующие о высокой стигматизации современных школьников, более 60% из них имели 4 и более внешние стигмы. Высокая степень стигматизации – 7 и более – была диагностирована у 13.7% детей, достоверных различий по полу получено не было, но достоверно чаще это были дети низкого роста. По мнению ряда авторов, высокий и низкий рост также можно отнести к внешним фенотипическим признакам [6].

Таким образом, диагностика ДСТ в основном носит субъективный характер, а полученная информация не может быть использована для статистически достоверного скринингового исследования популяционной распространенности данной патологии [11, 15, 19, 20].

В последние два десятилетия возрос интерес исследователей к анализу частоты и разнообразию форм патологии СТ у детей, в том числе и к преимущественному поражению скелета (57–94% всех ДСТ диагностируют по патологии скелета). ДСТ является морфологической основой для формирования множественных аномалий развития костно-суставной системы у детей и подростков.

Выявление наличия костно-скелетных форм ДСТ у детей крайне важно вследствие их сочетания с висцеральными проявлениями ДСТ, что с большей вероятностью позволяет стратифицировать риск развития таких осложнений, как значимые нарушения сердечного ритма, выраженная вегетативная дисфункция, расширение аорты [17].

Скелетные нарушения являются важными внешними признаками ДСТ и объединяют несколько синдромов. Наиболее значимым с клинической точки зрения является торакальный синдром, характеризующийся астенической формой грудной клетки, деформацией позвоночника, деформацией осанки. В исследовании И.А. Шевнина (2019) патологические типы нарушения осанки («круглая», «плоская» и «сутулая» спина) диагностированы в возрастной группе 8–14 лет у 32% мальчиков и у 58% девочек, среди подростков нарушения осанки имели 54% мальчиков и 36% девочек, отмечались межполювые различия: у мальчиков нарушения осанки чаще встречались в подростковом возрасте, у девочек – в среднем школьном возрасте [12].

Интенсивность развития нарушения осанки во фронтальной плоскости при ДСТ отмечается во время быстрого линейного роста скелета ребенка, в это время диагностируется слабость мышечно-связочного аппарата, увеличивается грудная кривизна позвоночника, что не только является эстетическим дефектом, но в дальнейшем может осложняться ранним ювенильным остеохондрозом [24].

Деформация грудной клетки наиболее часто представлена двумя вариантами – воронкообразной и килевидной. Воронкообразная деформация грудной клетки встречается у 70% детей и характеризуется визуальным углублением различной степени (от 2 до 4 см) в нижней части грудины. Килевидная (манубриокостальный, корпорокостальный, костальный типы) диагностируется по резкому выступанию грудины вперед за счет увеличения передне-заднего отдела грудной клетки, по данным В.Н. Давыдова и соавт. (2020), выявляется у 75% детей в возрасте 12–16 лет с ДСТ [25].

Деформация грудной клетки может быть диагностирована сразу после рождения. По мере роста, к 3–5 годам, становится фиксированной. Выраженность деформации в значительной степени ассоциирована с тяжестью ДСТ [14, 26].

Воронкообразная грудная клетка достоверно чаще встречается у детей (3–16 лет) с признаками ДСТ, чем у их здоровых ровесников [27].

В исследовании детей от 1 до 6 лет установлено, что частота встречаемости деформации грудной клетки имеет высокую корреляционную связь с пролапсом митрального клапана и дисфункцией чашечно-лоханочной системы [14], также у пациентов с деформацией грудной клетки чаще выявляется расширение корня аорты.

Патология позвоночника у детей с ДСТ проявляется такими внешними изменениями, как сколиоз, кифоз грудного отдела, лордоз поясничного отдела позвоночника, *spina bifida*. ДСТ осложняет сколиотическую деформацию позвоночного столба, вовлекая в патологический процесс все его части. Начальные признаки сколиоза выявляются достаточно рано – к 9–11 годам. До 10–12-летнего возраста деформации позвоночника поддаются пассивной коррекции. В дальнейшем количество костно-мышечных признаков увеличивается, и деформация становится фиксированной. Статический сколиоз, развившийся в подростковом возрасте, в среднем и пожилом возрасте приводит к дегенеративным изменениям в суставах позвонков с развитием корешкового синдрома [2, 28].

Частота выявления сколиоза у детей и подростков с ДСТ зависит от возрастного состава обследованных, применяемых критериев диагностики ДСТ и других условий. Так, по данным А. Калмыковой и соавт. (2016), в группе детей 3–16 лет из 61 семьи сколиоз позвоночного столба выявлен только в 11.7% случаев [27].

Напротив, в исследовании Н.А. Илющенко и соавт. (2021) среди 308 обследованных частота сколиоза в возрасте 7–11 лет составила 38.5%, в подростковом возрасте (12–17 лет) – 40%, а среди юношей (16–21 год) – 68.3% [29].

По данным Г.Ю. Калаевой и соавт. (2016), при динамическом исследовании 100 детей в возрасте 10–14 лет с диагностированной ДСТ сколиоз позвоночника имел место в 77.8 % случаев, а через три года он развился у 81.5% [30].

Частота встречаемости сколиоза имеет при ДСТ высокую корреляционную связь с дисфункцией чашечно-лоханочной системы почек [14].

К редким проявлениям патологии позвоночника у детей с ДСТ относятся и внутренние (висцеральные) фенотипические признаки: конкреценция С2–С3 (сращивание тел соседних позвонков), обызвествление мембраны задней дуги атланта (аномалия Киммерли), седловидная деформация боковых масс атланта, платиспондиллия (равномерное снижение высоты позвонков – сплющивание), клиновидная деформация тел Th6–Th9, сужение межпозвонковых промежутков, субхондральное склерозирование и сколиозирование. В поясничном отделе у 10–15% детей находят незаращение задних дуг L5–S1, аномалии тропизма (вариант развития суставных отростков, когда один межпозвоночный сустав располагается во фронтальной, а другой – в сагиттальной плоскости), гиперэкстензию крестца [31].

В детском и юношеском возрасте при ДСТ иногда выявляют остеохондропатию позвоночника, развивающуюся в результате асептического некроза апофизов тел позвонков. Остеохондропатия обычно сочетается с кифосколиозом и сопровождается стойкими клиническими признаками, сохранением деформации тел позвоночника, пожизненным нарушением осанки, а также развитием остеохондроза в молодом возрасте. Установлено, что у детей с ДСТ в 5–7 раз чаще встречаются поражения позвоночника, а ювенильный остеохондроз является одним из ее проявлений [24, 32–34].

Скелетные нарушения при ДСТ включают в себя и суставной синдром, наиболее значимым маркером которого является гипермобильность суставов (ГМС), которая оценивается по 9-балльной шкале Бейтона (1 балл означает патологическое переразгибание в одном суставе на одной стороне). Однако при применении данной балльной оценки нужно учитывать возрастную динамику суставной подвижности. По мнению некоторых авторов, для лиц моложе 16 лет этот критерий не должен применяться [13], у детей к критериям Бейтона рекомендуют добавлять еще четыре диагностических теста, по одному баллу каждый: гиперлордоз поясничного отдела позвоночника; избыточная мобильность шейного отдела позвоночника; пассивное переразгибание плюснефаланговых суставов; касание стопой наружной поверхности бедра

при сгибании коленного сустава. Минимальная сумма для установления ГМС у детей при использовании дополнительных критериев – 6 баллов, при наличии 7–9 баллов диагностируется выраженная, а 10 и более баллов – резко выраженная ГМС [2]. ГМС – достоверный фактор и морфологический признак ДСТ. До 87% детей имеют ГМС как единичное проявление ДСТ [14]. При других проявлениях патологии СТ ГМС встречается у 10–15% детей. Синдром ГМС чаще диагностируется в раннем детском возрасте с максимальными проявлениями в 13–14 лет [33–36]. По данным исследования F. Tune (2019), проведенного с применением критериев Бейтона, в группе студентов выявлено 77.3% обследуемых с признаками гипермобильности суставов, а 25.9% обследуемых имели генерализованную форму. ГМС у детей при ДСТ часто сочетается с патологией желудочно-кишечного тракта и чашечно-лоханочной системы почек [14].

На фоне ГМС у детей и подростков с ДСТ в связи с неполноценностью связочного аппарата повышается нестабильность суставов позвоночника – синдром «шатающейся спины», что означает потерю способности позвоночно-двигательного сегмента (сегментов) сохранять среднефизиологическое положение позвонков относительно друг друга в покое и при движении. Упоминание о гипермобильности появилось в IV веке до н. э., когда Гиппократ описал скифов как «настолько расшатанных, что они не могли натянуть тетиву или метнуть копье» [37, 38]. Гипермобильность в шейном отделе позвоночника имеет наибольшее клиническое значение. По данным С.М. Шаркова и Е.Э Табе (2020), около 70% детей из 318 обследованных в связи с болями, щелчками и хрустом в шее, головными болями, головокружением, имели фенотипические признаки ДСТ, их средний возраст составил  $10 \pm 3$  лет, патология шейного отдела позвоночника была выявлена в 73% случаев. У детей чаще всего гипермобильность наблюдается на уровне С2–С3 и может проявляться синдромом острой, нередко рецидивирующей кривошеи. Выявленная корреляция между системной ГМС и повторяющимися подвывихами в шейном отделе позвоночника у детей может служить объяснением готовности скелета к повторным вывихам [39, 40].

По данным Е.М. Спивак и соавт. (2020), у большей части подростков (11–16 лет) с ювенильным шейным остеохондрозом (ШОХ) определяли признаки ДСТ с ГМС (82.9%), нестабильность позвоночника выявлена в 59.8% случаев. В другой ее работе (2010) установлено, что ГМС в 60% случаев сопровождается снижением минеральной плотности костной ткани, что также может влиять на развитие дистрофического процесса в позвоночнике. Ассоциации ГМС, нестабильность позвоночника и ШОХ подтверждаются в исследовании И.М. Кубановой и Л.В. Тимофеевой (2021): нестабильность позвоночника выявлена в 64.2% случаев у детей (6–15 лет) с ГМС, у 56.9% был диагностирован ШОХ [41–43]. В проведенном Л.С. Горнаевой (2020) анализе литературных источников приведены убедительные данные, что ювенильный остеохондроз, нестабильность и грыжи межпозвонкового диска являются проявлениями синдрома ДСТ [34].

До недавнего времени было принято считать, что ДСТ незначительно влияет на качество жизни ребенка

и прогностически благоприятна, что отражено в самом широко распространенном в англоязычной медицинской литературе названии – «доброкачественный гипермобильный синдром». Однако исследования других авторов свидетельствуют об обратном [44–48].

Необходимость определения более четких диагностических признаков для идентификации формы соединительнотканной дисплазии резюмируется не только в российских, но и в зарубежных публикациях. Достаточно большой перечень тестов предложен J. Tofts и соавт. (2009) для определения состояния костной ткани у детей с признаками гипермобильности суставов с целью понимания взаимосвязи с часто наблюдаемыми заболеваниями опорно-двигательного аппарата. В наблюдении D. Czaprowski (2014) описано течение сколиотической болезни у подростков с признаками патологии соединительной ткани, имеются сообщения R. Mulvey и соавт. (2013) об интенсивной и постоянной боли в мышцах, M. Schepel и соавт. (2013), Kumar Brahat и соавт. (2017) о боли в спине, наличии миофасциального синдрома у подростков с ДСТ [10, 49–53].

На сегодняшний день накоплен значительный клинический материал, имеются различные классификации, разработана терминология, однако в широкой практике костно-скелетные формы ДСТ у детей часто не диагностируются. Препградой для постановки диагноза в первую очередь является отсутствие четких диагностических критериев и стандартов.

При проведении осмотра детей и подростков нужно тщательно оценивать внешние признаки ДСТ опорно-двигательной системы, требуется уделять особое внимание пациентам с повышенной внешней стигматизацией, так как она имеет высокую степень корреляции с висцеральными признаками, например у пациентов с деформацией грудной клетки при ДСТ в молодом возрасте чаще выявляется расширение корня аорты [54]. Выраженные структурно-функциональные изменения сосудов, хорошо известные при ННСТ, также закономерно возникают с возрастом при ДСТ и могут впервые диагностироваться посмертно [35, 55].

### Литература

1. Кадурина Т.И. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций разработан комитетом экспертов педиатрической группы «Дисплазия соединительной ткани» при Российском научном обществе терапевтов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10. – № 1 (37). – С. 5–35. [Kadurina T.I. et al. Hereditary and multivariate connective tissue disorders in children. Algorithm of diagnosis. Management tactics. Draft Russian recommendations developed by the expert committee of pediatric group «Connective tissue dysplasia» at the Russian scientific society of physicians // Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza (Medical News Of North Caucasus). – 2015. – V. 10. – № 1 (37). – P. 5–35. In Russian].
2. Аббакумова Л.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации // Педиатр. – 2016. – Т. 7. – № 2. – С. 5–39. [Abbakumova L.N. et al. Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian recommendations // Pediatr (Pediatrician). – 2016. – V. 7. – № 2. – P. 5–39. In Russian].
3. Баранов В.С. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани как конституциональная основа полиорганной патологии у детей. – СПб: СпецЛит. – 2015. – 254 с. [Baranov V. et al. Hereditary connective tissue disorders as a constitutional basis for multiple organ pathology in children. – St. Petersburg: SpetsLit. – 2015. – 254 p. In Russian].
4. Mosca M. et al. The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases // J Autoimmun. – 2014. – V. 48. – P. 50–52.
5. Нечаева Г.И. и др. Дисплазия соединительной ткани: пульмонологические аспекты // Пульмонология. – 2021. – № 2. – С. 116–120. [Nechaeva G.I. et al. Connective tissue dysplasia: pulmonological aspect // Pul'monologiya (Pulmonology). – 2021. – № 2. – P. 116–120. In Russian].
6. Аверьянова Н.И. и др. Внешние недифференцированные дисплазии соединительной ткани у младших школьников // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 4. – С. 131–131. [Averyanova N.I. et al. External undifferentiated connective tissue dysplasias in younger schoolchildren // Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education). – 2020. – № 4 – P. 131–131. In Russian].
7. Румянцева В.А. и др. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2015. – № 2 (8). – С. 5–17. [Rumyantseva V.A. et al. Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia // Klinicheskaya i experimental'naya khirurgiya (Clin Experiment Surg Petrovsky J). – 2015. – № 2 (8). – P. 5–17. In Russian].
8. Генова О.А. Генетические предикторы нарушений костного метаболизма и формирования патологии опорно-двигательного аппарата у подростков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Актуальные вопросы здоровья детей и подростков. – 2020. – С. 109–116. [Genova O.A. Genetic predictors of bone metabolism disorders and the formation of pathology of the musculoskeletal system in adolescents with undifferentiated connective tissue dysplasia // Aktual'nye voprosy zdorovya detey i podrostkov (Topical issues of children's and adolescents' health). – 2020. – P. 109–116. In Russian].
9. Pope M.K. et al. Diagnostics of hereditary connective tissue disorders by genetic next-generation sequencing // Genet Test Mol Biomarkers. – 2019. – V. 23. – № 11. – P. 783–790.

10. Antunes M. et al. Undifferentiated connective tissue disease: state of the art on clinical practice guidelines // *RMD Open*. – 2019. – V. 4. – № 1. – P. e000786.
11. Калаева Г.Ю. и др. Распространенность и клиническая характеристика дисплазии соединительной ткани у подростков // *Педиатрическая фармакология*. – 2017. – Т. 14. – № 5. – С. 373–379. [Kalaeva G.Y. et al. The Incidence and Clinical Characteristics of the Connective Tissue Dysplasia in Adolescents. // *Pediatricheskaya farmakologiya (Pediatric pharmacology)*. – 2017. – Т. 14. – № 5. – P. 373–379. In Russian].
12. Шевнин И.А. и др. Особенности формирования осанки у детей с дисплазией соединительной ткани, проживающих в северном регионе // *Russian Biomedical Research*. – 2019. – Т. 4. – № 2. – С. 3–7. [Shevnin I.A. et al. Features of posture formation in children with connective tissue dysplasia living in the northern region // *Russian Biomedical Research*. – 2019. – V. 4. – № 2. – P. 3–7. In Russian].
13. Земцовский Э.В. и др. Алгоритмы диагностики распространенных диспластических синдромов и фенотипов. Теоретические подходы и практическое применение классификации // *Артериальная гипертензия*. – 2009. – № 2 (15). – С. 162–165. [Zemtsovsky E.V. et al. Diagnostic algorithms for common dysplastic syndromes and phenotypes. Theoretical approaches and practical application of the classification // *Arterial'naya gipertenziya (Arterial hypertension)*. – 2009. – № 2 (15). – P. 162–165. In Russian].
14. Луценко Ю.А. и др. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2019. – № 3 (71). – С. 58–61. [Lutsenko Yu.A. et al. Clinical and instrumental assessment of the forms and syndromes of undifferentiated connective tissue dysplasia in children // *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta (Bulletin of the Volgograd State Medical University)*. – 2019. – № 3 (71). – P. 58–61. In Russian].
15. Иванова А.А. и др. Синдром дисплазии соединительной ткани как фоновое состояние у больных с идиопатическим сколиозом // *Современные проблемы науки и образования*. – 2016. – № 3. – С. 123–123. [Ivanova A.A. et al. Connective tissue dysplasia syndrome as a background condition in patients with idiopathic scoliosis // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya (Modern problems of science and education)*. – 2016. – № 3. – P. 123–123. In Russian].
16. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб: Элби. – 2009. – 704 с. [Kadurina T.I. Connective tissue dysplasia. Guide for physicians. – St. Petersburg: Elbi. – 2009. – 704 p. In Russian].
17. Тимофеев Е.В. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы // *Медицина: теория и практика*. – 2018. – Т. 3. – № 3. – С. 34–45. [Timofeev E.V. et al. Hereditary disorders of the connective tissue: the current state of the problem // *Medicina: teoriya i praktika (Medicine: theory and practice)*. – 2018. – V. 3. – № 3. – P. 34–45. In Russian].
18. Дедова В.О. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани (обзор литературы) // *Journal of Siberian medical sciences*. – 2011. – № 2. – С. 6. [Dedova V.O. et al. The prevalence of connective tissue dysplasia (review) // *Journal of Siberian medical sciences*. – 2011. – № 2. – P. 6. In Russian].
19. Аминова И.Р. и др. Диагноз «системная дисплазия соединительной ткани» в повседневной практике врача. Материалы X Юбилейного Всероссийского съезда травматологов-ортопедов (Москва, 16–19 сентября 2014 г.). – С. 487. [Aminova I.R. et al. Diagnosis of systemic connective tissue dysplasia in the daily practice of physician. Proceedings of the X Anniversary All-Russian Congress of Traumatologists and Orthopedists (Moscow, September 16–19, 2014). – P. 487. In Russian].
20. Чемоданов В.В. и др. Дисплазия соединительной ткани в популяции детей. 1-й Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии»: тезисы докл. (Москва, 16–19 октября 2002 г.). – С. 114. [Chemodanov V.V. et al. Connective tissue dysplasia in the population of children. 1st All-Russian Congress "Modern technologies in pediatrics and pediatric surgery": abstracts of reports (Moscow, October 16–19, 2002). – P. 114. In Russian].
21. Леснова В.А. и др. Распространенность дисплазии соединительной ткани // *Морфологические науки – фундаментальная основа медицины*. – 2020. – С. 140–142. [Lesnova V.A. et al. The prevalence of connective tissue dysplasia // *Morphological sciences – the fundamental basis of medicine*. – 2020. – P. 140–142. In Russian].
22. Марушко Т.В. и др. Гипермобильный синдром у детей: принципы диагностики и лечения // *Современная педиатрия*. – 2017. – № 6. – С. 28–34. [Marushko T.V. et al. Hypermobility syndrome in children: principles of diagnosis and treatment // *Sovremennaya pediatriya (Modern Pediatrics)*. – 2017. – № 6. – P. 28–34. In Russian].
23. Кильдиярова Р.Р. и др. Дисплазия соединительной ткани. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2020. – С. 160. [Kildiyarova R.R. et al. Connective tissue dysplasia. – Moscow: GEOTAR-Media. – 2020. – P. 160. In Russian].
24. Метальников А.И. Ранний юношеский остеохондроз грудно-поясничного отдела позвоночника как осложнение при нарушениях осанки на фоне дисплазии соединительной ткани в детском возрасте // *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. – 2020. – № 1 (17). – С. 59–64. [Metalnikov A.I. Early juvenile osteochondrosis of the thoracolumbar spine as a complication of posture disorders against the background of connective tissue dysplasia in childhood // *Zdorovye cheloveka, teoriya i metodika phizicheskoy kul'tury i sporta (Human health, theory*

- and methodology of physical culture and sports). – 2020. – № 1 (17). – P. 59–64. In Russian].
25. Давыдов Б.Н. и др. Кефалометрические особенности проявления дисплазии соединительной ткани у детей и подростков // *Стоматология детского возраста и профилактика*. – 2020. – Т. 20. – № 3. – С. 174. [Davydov B.N. et al. Cephalometric features of the manifestation of connective tissue dysplasia in children and adolescents // *Stomatologiya detskogo vozrasta i profilaktika (Pediatric Dentistry and Prevention)*. – 2020. – V. 20. – № 3. – P. 174. In Russian].
  26. Горемыкин И.В. и др. Соотношение степени воронкообразной деформации грудной клетки с тяжестью дисплазии соединительной ткани у детей // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2012. – Т. 8. – № 3. – С. 842–845. [Goremykin I.V. et al. Correlation between the degree of pectus excavatum and the severity of connective tissue dysplasia in children // *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal (Saratov Journal of Medical Scientific Research)*. – 2012. – V. 8. – № 3. – P. 842–845. In Russian].
  27. Калмыкова А.С. и др. Семейные проявления недифференцированного синдрома дисплазии соединительной ткани и ассоциированная соматическая патология // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2016. – Т. 11. – № 2–2. – С. 264–267. [Kalmykova A.S. et al. Family manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome and associated somatic pathology // *Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza (Medical News Of North Caucasus)*. – 2016. – V. 11. – № 2–2. – P. 264–267. In Russian].
  28. Доценко Н.Я. и др. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста. Прогноз // *Украинский ревматологический журнал*. – 2012. – Т. 47. – № 1. – С. 19. [Dotsenko N.Ya. et al. Manifestations of unclassified connective tissue dysplasia depending on age. Prognosis // *Ukrainskiy revmatologicheskii zhurnal (Ukrainian rheumatological journal)*. – 2012. – V. 47. – № 1. – P. 19. In Russian].
  29. Ильющенко Н.А. и др. Половозрастные особенности изгибов позвоночника во фронтальной плоскости у детей и молодых людей северного региона с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Современные вопросы биомедицины*. – 2021. – Т. 5. – № 2 (15). – С. 81–90. [Ilyushchenko N.A. et al. Gender and age features of spinal flexures in the frontal plane in children and young people of the northern region with undifferentiated connective tissue dysplasia // *Sovremennyye voprosy biomeditsiny (Modern issues of biomedicine)*. – 2021. – V. 5. – № 2 (15). – P. 81–90. In Russian].
  30. Калаева Г.Ю. и др. Способ скрининга дисплазии соединительной ткани у подростков // *Бюллетень сибирской медицины*. – 2016. – Т. 15. – № 2. – С. 35–44. [Kalaeva G.Yu. et al. Screening method for connective tissue dysplasia in adolescents // *Bulleten' sibirskoy mediciny (Bulletin of Siberian Medicine)*. – 2016. – V. 15. – № 2. – P. 35–44. In Russian].
  31. Аббакумова Л.Н. и др. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Проект российских рекомендаций // *Педиатр*. – 2016. – Т. 7. – № 4. – С. 5–36. [Abbakumova L.N. et al. Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia in children. Diagnostic algorithms. Lead tactics. Draft Russian recommendations // *Pediatr (Pediatrician)*. – 2016. – V. 7. – № 4. – P. 5–36. In Russian].
  32. Метальников А. и др. Комплексные профилактические функциональные программы для детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (наследственными нарушениями соединительной ткани) на этапе раннего выявления порочной осанки // *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. – 2022. – № 1 (25). – С. 70–80. [Metalnikov A. et al. Complex preventive functional programs for children with undifferentiated connective tissue dysplasia (hereditary disorders of connective tissue) at the stage of early detection of faulty posture // *Zdorovye cheloveka, teoriya i metodika phizicheskoy kul'tury i sporta (Health, Physical Culture and Sports)*. – 2022. – № 1 (25). – P. 70–80. In Russian].
  33. Беленький А.Г. и др. Клинические варианты проявления синдрома гипермобильности суставов в возрастном аспекте // *Клиническая медицина*. – 2002. – № 4. – С. 42–45. [Belenkiy A.G. et al. Clinical manifestations of joint hypermobility syndrome in the age aspect // *Klinicheskaya medicina (Clin Medicine)*. – 2002. – № 4. – P. 42–45. In Russian].
  34. Горнаева Л.С. Ювенильный остеохондроз, осложнившийся грыжей межпозвонкового диска (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. – 2020. – Т. 14. – № 2. – С. 6–12. [Gornaeva L. S. Juvenile osteochondrosis complicated by a herniated intervertebral disc (review) // *Vestnik novykh medicinskih tekhnologiy. Elektronnoe izdanie (Bulletin of new medical technologies. Electronic edition)*. – 2020. – V. 14. – № 2. – P. 6–12. In Russian].
  35. Мартынов А.И. и др. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. – 2016. – Т. 11. – № 1. – С. 2–76. [Martynov A.I. et al. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists for the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia // *Medicinskiy vestnik Severnogo Kavkaza (Medical News of the North Caucasus)*. – 2016. – V. 11. – № 1. – P. 2–76. In Russian].
  36. Coles W. et al. Hypermobility in children // *Paediatr Child Health*. – 2018. – V. 28. – № 2. – P. 50–56.

37. Grahame R. Hypermobility: Joint Hypermobility – Clinical Aspects. – 1971. – P. 692–694.
38. Howes R.G. et al. The loose back: an unrecognized syndrome // *Rheumatology*. – 1971. – V. 11. – № 2. – P. 72–77.
39. Шарков С.М., Табе Е.Э. Эффективность лечения патологии шейного отдела позвоночника, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани у детей // *Детская хирургия*. – 2020. – Т. 24. – № 5. – С. 312–316. [Sharkov S.M. et al. The effectiveness of treatment of cervical spine pathologies associated with undifferentiated connective tissue dysplasia in children // *Detskaya khirurgiya (Russian Journal of Pediatric Surgery)*. – 2020. – V. 24 (5). – P. 312–316. In Russian].
40. Куркин А.М. и др. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2022. – Т. 19. – № 1 (81). – С. 112–116. [Kurkin A.M. et al. Clinical forms of connective tissue dysplasia in children // *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta (Bulletin of the Volgograd State Medical University)*. – 2022. – V. 19. – № 1 (81). – P. 112–116. In Russian].
41. Спивак Е.М. и др. Основы формирования и особенности проявлений ювенильного шейного остеохондроза // *Смоленский медицинский альманах*. – 2020. – № 2. – С. 153–156. [Spivak E.M. et al. Bases of formation and features of manifestations of juvenile cervical osteochondrosis // *Smolenskiy medicinskiy al'manakh (Smolensk medical almanac)*. – 2020. – № 2. – P. 153–156. In Russian].
42. Спивак Е.М. и др. Минеральная плотность кости и особенности ее метаболизма при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2010. – Т. 15. – № 1. – С. 36–38. [Spivak E.M. et al. Bone mineral density and features of its metabolism in the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia in children // *Vestnik Ivanovskoy medicinskoy akademii (Bulletin of the Ivanovo Medical Academy)*. – 2010. – V. 15. – № 1. – P. 36–38. In Russian].
43. Курбанова И.М. и др. Состояние позвоночника у детей с синдромом гипермобильности суставов // *Смоленский медицинский альманах*. – 2021. – № 4. – С. 141–144. [Kurbanova I.M. et al. Condition of the spine in children with joint hypermobility syndrome // *Smolenskiy medicinskiy al'manakh (Smolensk Medical Almanac)*. – 2021. – № 4. – P. 141–144. In Russian].
44. Filiz T. Prevalence of joint hypermobility, hypermobility spectrum disorder and hypermobile Ehlers-Danlos syndrome in a university population: an observational study // *Eur Res J*. – 2019. – V. 6. – № 2. – P. 120–129.
45. Neki N.S. et al. Benign joint hypermobility syndrome // *Journal of Mahatma Gandhi Inst Med Sci*. – 2016. – № 21. – P. 12–18.
46. Pepmueller P.H. Undifferentiated connective tissue disease, mixed connective tissue disease, and overlap syndromes in rheumatology // *Mo Med*. – 2016. – V. 113. – № 2. – P. 136–140.
47. Grahame R. Joint hypermobility syndrome pain // *Curr Pain Headache Rep*. – 2009. – V. 13. – № 6. – P. 427–433.
48. Арсентьев В.Г. и др. Результаты сопоставления фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани и данных обследования у детей // *Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием*. – 2013. – № 3. – С. 19. [Arsentiev V.G. et al. The results of comparison of phenotypic signs of connective tissue dysplasia and examination data in children // *Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and prospects: Russian collection of scientific papers with international participation*. – 2013. – № 3. – P. 19. In Russian].
49. Tofts L.J. et al. The differential diagnosis of children with joint hypermobility: a review of the literature // *Pediatr Rheumatol Online J*. – 2009. – V. 7. – № 1. – P. 1–10.
50. Czaprowski D. Generalised Joint Hypermobility in Caucasian Girls with Idiopathic Scoliosis – Relation with Age, Curve Size, and Curve Pattern // *Scientific World Journal*. – 2014. – V. 2014.
51. Mulvey M.R. et al. Modest association of joint hypermobility with disabling and limiting musculoskeletal pain: results from a large scale general population-based survey // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2013. – V. 65. – № 8. – P. 1325–1333.
52. Scheper M.C. et al. Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics, and treatment // *Biomed Res Int*. – 2013. – V. 2013. – P. 121054.
53. Kumar B. et al. Joint hypermobility syndrome: recognizing a commonly overlooked cause of chronic pain // *American J Med*. – 2017. – V. 130. – № 6. – P. 640–647.
54. Кузнецова В.В. и др. Ассоциация расширения аорты на уровне синусов Вальсальвы с признаками дизэмбриогенеза у лиц молодого возраста // *Актуальные проблемы медицины*. – 2012. – Т. 18. – № 10 (129). – С. 62–67. [Kuznetsova V.V. et al. Association of aortic dilation at the level of the sinuses of Valsalva with signs of dysembryogenesis in young people // *Aktual'nye problemy mediciny (Actual problems of medicine)*. – 2012. – V. 18. – № 10 (129). – P. 62–67. In Russian].
55. Шилова М.А. и др. Патология сосудов у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти // *Казанский медицинский журнал*. – 2007. – Т. 88. – № 5. – С. 33–36. [Shilova M.A. et al. Vascular pathology in individuals with connective tissue dysplasia in the aspect of sudden death // *Kazanskiy medicinskiy zhurnal (Kazan Medical Journal)*. – 2007. – V. 88. – № 5. – P. 33–36. In Russian].