

Recommended by the Expert Panel RGPN-a PVKh of «Republican center for health development» of the Ministry of Health and social development issued on November, 20, 2015, protocol №16. <http://docplayer.ru/27893094-Klinicheskiy-protokol-diagnostiki-i-lecheniya-vospalitelnye-zabolevaniya-organov-malozataza-salpingit-ooforit-salpingooforit.html> (access date: 30.08.2017). (In Russ.)]

8. Камаева С.В. Ферментные и генетические аспекты патогенеза пролапса тазовых органов и дисфункции тазового дна у женщин. *Рос. вестн. акушера-гинеколога*. 2012; 12 (3): 31–35. [Kamaeva S.V. Enzyme and genetic aspects of pelvic organ prolapse pathogenesis and pelvic floor dysfunction in women. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 12 (3): 31–35. (In Russ.)]

9. Смольнова Т.Ю., Адамян Л.В. Клинико-патогенетические аспекты опущения и выпадения внутренних половых органов при недифференцированных формах дисплазии соединительной ткани. *Кубанский науч. мед. вестн.* 2009; (6): 69–73. [Smol'nova T.Yu., Adamyan L.V. Clinical and pathogenetic aspects of genital prolapse in patients with nondifferentiated connective tissue dysplasia. *Kubanskiy nauchno-meditsinskiy vestnik*. 2009; (6): 69–73. (In Russ.)]

10. Стентон Г. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика. 1999; 459 с. [Stanton A.G. *Primer of biostatistics*. 4<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill: New York, NY, USA 1996. 496 p. Russ. ed.: Stenton G. *Mediko-biologicheskaya statistika*. Moscow: Praktika. 1999. 459 p.]

УДК 616-007.17: 616-003: 611.728.2.3: 618.173

© 2018 Изможерова Н.В. и соавторы

## Дисплазия соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов

Надежда Владимировна Изможерова\*, Нина Александровна Гетманова,  
Артём Анатольевич Попов, Татьяна Фёдоровна Перетолчина  
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург, Россия

### Реферат

DOI: 10.17816/KMJ2018-194

**Цель.** Оценка частоты выявления маркёров дисплазии соединительной ткани у женщин с первичным остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов.

**Методы.** При одномоментном исследовании обследованы 203 женщины, медиана возраста 58 лет (55–62 года), длительности менопаузы 8 лет (5,0–12,0 лет). Тяжесть менопаузального синдрома определяли в баллах модифицированного менопаузального индекса с оценкой нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов. Боль в спине и суставах оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы. Остеоартроз диагностировали при наличии клинических и рентгенологических критериев.

**Результаты.** У 153 пациенток диагностирован первичный остеоартроз 2–3-й стадии (первая группа), вторую группу составили 50 пациенток без остеоартроза. Диагностику синдрома дисплазии соединительной ткани проводили поэтапно. Сначала использовали фенотипическую скрининг-шкалу Л.В. Соловьёвой в модификации Т.Ф. Перетолчиной, критический индекс выявляемости составил более 1,92 у 6 (12%) пациенток без остеоартроза и 44 (28,8%) в группе остеоартроза, что позволило предположить наличие дисплазии соединительной ткани. Далее применяли международную фенотипическую шкалу M.J. Glesby: 53 (34,6%) пациентки с остеоартрозом и только 1 (2%) женщина без остеоартроза имели три и более фенотипических признака ( $\chi^2=18,925$ ,  $p<0,001$ ), что позволяет подтвердить наличие дисплазии соединительной ткани. На третьем этапе, согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» (Всероссийское научное общество кардиологов, 2012), среди обследованных выделено три фенотипа дисплазии соединительной ткани: (1) синдром гипермобильности суставов; (2) повышенная диспластическая стигматизация и (3) повышенная, преимущественно висцеральная диспластическая стигматизация. Последний вариант чаще встречался у женщин с остеоартрозом.

**Вывод.** Высокая частота выявления критериев дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным остеоартрозом подтверждает мнение о наличии диспластического фенотипа остеоартроза и необходимости персонализированного подхода к ведению пациентов.

**Ключевые слова:** остеоартроз коленных и тазобедренных суставов, соединительнотканная дисплазия, синдром гипермобильности, женщины, постменопауза.

### Connective tissue dysplasia in females with primary knee and hip osteoarthritis

N.V. Izmozherova, N.A. Getmanova, A.A. Popov, T.F. Peretolchina  
Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

**Aim.** Assessment of the prevalence of connective tissue dysplasia markers in women with primary knee and hip osteoarthritis.

**Methods.** 203 females were examined in a cross-sectional study, with median age 58 years (55–62 years) and duration of post-menopause for 8 years (5.0–12.0 years). Severity of postmenopausal syndrome was defined by modified menopause

index scores with the assessment of neurovegetative, metabolic and endocrine and psychoemotional symptoms. Backache and joint pain were assessed by visual analogue scale. Osteoarthritis was diagnosed according to clinical and radiologic criteria.

**Results.** In 153 patients primary osteoarthritis stage 2–3 was diagnosed (group 1), group 2 included 50 patients without osteoarthritis. Screening for connective tissue dysplasia was performed by steps. At first, L.V. Solovyova's phenotypic screening scale modified by T.F. Peretolchina was used, and cut-off score of 1.92 points was found in 6 (12%) patients without osteoarthritis and 44 (28.8%) in osteoarthritis group, that allowed suggesting connective tissue dysplasia. Then international M.J. Glesby phenotypic scale was used: 53 (34.6%) patients with osteoarthritis and only 1 (2%) subject without osteoarthritis had three and more phenotypic traits ( $\chi^2=18.925$ ,  $p < 0.001$ ), that confirms connective tissue dysplasia. On step three, according to Russian guidelines on «Inherited disorders of connective tissue» (Russian scientific society of cardiology, 2012), among examined patients three phenotypes of connective tissue dysplasia were determined: (1) joint hypermobility syndrome; (2) increased dysplastic stigmatization and (3) increased, mostly visceral dysplastic stigmatization. The latter was more prevalent in females with osteoarthritis.

**Conclusion.** High prevalence of connective tissue dysplasia criteria in primary osteoarthritis patients confirms the presence of dysplastic osteoarthritis phenotype and necessity of personalized attitude to patient management.

**Keywords:** knee and hip osteoarthritis, connective tissue dysplasia, hypermobility syndrome, females, post-menopause.

Остеоартроз (ОА) — наиболее частое мышечно-скелетное заболевание, которое характеризуется хронической суставной болью [1]. Причинами ОА могут быть либо чрезмерная нагрузка на сустав, в котором биоматериалы, состоящие из различных видов соединительной ткани, нормальные; либо физиологическая нагрузка на сустав с изменёнными компонентами соединительной ткани [2].

Многообразие и сложность морфологии и функций соединительной ткани, а также её повсеместная распространённость обеспечивают тесную связь с другими физиологическими системами, что создаёт условия для возникновения большого количества аномалий и предполагает активное участие основных элементов соединительной ткани в развитии многих видов патологии, причём фенотипические и органные изменения зависят от того, какой вид соединительной ткани преимущественно неполноценен [3, 4].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) — наследственные нарушения соединительной ткани мультифакториальной природы, объединённые в синдромы и фенотипы на основе общности внешних и/или висцеральных признаков и характеризующиеся многообразием клинических проявлений — от доброкачественных субклинических форм до полиорганной и полисистемной патологии с прогрессирующим течением [5].

Цель исследования — оценка частоты маркёров ДСТ у женщин с первичным ОА.

В одномоментное исследование на основе добровольного информированного согласия были включены 203 женщины в постменопаузе, медиана возраста составила 58 лет (55–62 года), медиана длительности менопаузы — 8 лет (5,0–12,0 лет).

Сбор анамнеза осуществляли с помощью унифицированного протокола. Обследование включало общий клинический осмотр, антропометрию с измерением массы тела и роста с последующим вычислением индекса массы тела.

Тяжесть менопаузального синдрома определяли в баллах модифицированного менопаузального индекса с оценкой нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных симптомов. Боль в спине и суставах оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы. ОА диагностировали при наличии клинических и рентгенологических критериев [6]. Также оценивали альгофункциональный индекс Лекена. Ультразвуковое исследование сердца, органов брюшной полости и почек, фиброгастродуоденоскопию проводили для оценки висцеральных маркёров ДСТ.

Верификацию синдрома ДСТ осуществляли поэтапно. Сначала использовали фенотипическую скрининг-шкалу Л.В. Соловьёвой в модификации Т.Ф. Перетолчиной [7], включающей шесть признаков-фенов, обозначенных индексом выявляемости, суммарное значение которых более 1,92 позволяет установить недифференцированную ДСТ (НДСТ). Далее для подтверждения диагноза ДСТ всем пациенткам проводили клинко-фенотипическое исследование с применением международной фенотипической шкалы M.J. Glesby (1989), включающей шестнадцать признаков-фенов; наличие, как минимум, трёх из которых позволяет диагностировать синдром НДСТ [8]. Согласно «Российским рекомендациям по наследственным нарушениям соединительной ткани» (2012) пациенток с НДСТ на основании выявления внешних и висцеральных

**Таблица 1.** Клиническая характеристика групп и показатели тяжести климактерического синдрома у женщин в зависимости от наличия остеоартроза (ОА); Ме (25-й и 75-й процентиля)

Признак	Женщины с ОА (n=153)	Женщины без ОА (n=50)	P
Возраст, годы	59,0 (55,0÷62,0)	57,0 (54,0÷60,0)	0,066
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,7 (25,45÷33,13)	27,5 (24,55÷29,0)	0,002
Длительность менопаузы, годы	6,0 (3,0÷12,0)	7,0 (5,0÷9,95)	0,073
Нейровегетативные симптомы, баллы	15,0 (12,0÷20,0)	9,0 (7,0÷11,0)	<0,001
Обменно-эндокринные симптомы, баллы	8,0 (6,0÷9,0)	4,0 (3,0÷5,75)	<0,001
Психоэмоциональные симптомы, баллы	11,0 (7,0÷14,0)	6,0 (3,25÷8,0)	<0,001
Модифицированный менопаузальный индекс, баллы	34,0 (28,0÷41,0)	20,0 (16,0÷24,75)	<0,001
Баллы функционального индекса Лекена (коленные суставы)	5,0 (2,0÷9,5)	0,0 (0,0÷0,25)	<0,001
Баллы функционального индекса Лекена (тазобедренные суставы)	4,0 (0,0÷9,0)	0,0 (0,0÷0,0)	<0,001
Боли в суставах, баллы по визуальной аналоговой шкале	5,0 (3,0÷7,0)	2,0 (0,0÷3,0)	<0,001

признаков ДСТ относили к одному из диспластических фенотипов [5].

Статистическая обработка данных проведена с помощью системы управления базами данных Paradox 5.0, таблиц Microsoft Excel 2007 и статистического пакета EpiCalc 2000, v. 1.02. Описательная статистика включала расчёты медиан, 25-го и 75-го процентиля. При анализе использованы критерий  $\chi^2$ , рассчитано отношение шансов.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом МБУ «Центральная городская клиническая больница №6» г. Екатеринбург.

В результате обследования ОА диагностирован у 153 женщин, составивших основную группу, включавшую 8 (5,2%) человек с ОА тазобедренных суставов, 56 (36,6%) — с ОА коленных суставов, 89 (58,2%) — с их сочетанием. Группу сравнения образовали 50 женщин, не имевших критериев ОА.

Группы не различались по возрасту и длительности менопаузы (табл. 1). Основная группа имела более высокий индекс массы тела, ожидаемо более интенсивный болевой синдром и функциональные ограничения. Участницы основной группы имели значимо более выраженные, чем в группе сравнения, нейровегетативные, психоэмоциональные и обменно-эндокринные симптомы, обычно приписываемые к проявлениям дефицита эстрогенов.

Критический индекс выявляемости по шкале Л.В. Соловьёвой в модификации

Т.Ф. Перетолчиной составил более 1,92 у 6 (12%) пациенток без ОА и 44 (28,8%) с ОА, что позволяет нам предположить у данных пациенток НДСТ. Достоверно чаще у женщин с ОА встречались плоскостопие и миопия (табл. 2). Ни одного из шести признаков-фенов нет у 44% (22 женщины) пациенток без ОА и только у 16,3% (25 женщин) пациенток с ОА ( $\chi^2=14,687$ ,  $p < 0,001$ ). По данной шкале на каждую пациентку без ОА в среднем приходится 0,8 признака-фена, а на каждую пациентку с ОА — 1,4 признака-фена.

На втором этапе для установления ДСТ проводили расширенное клинико-фенотипическое исследование с использованием международной фенотипической шкалы M.J. Glesby [7].

53 (34,6%) пациентки с ОА и только 1 (2%) пациентка без ОА имели три и более фенотипических признака ( $\chi^2=18,925$ ,  $p < 0,001$ ), что в соответствии с оценочными критериями данной шкалы позволяет диагностировать синдром НДСТ у данных женщин. Достоверно чаще пациентки без ОА (18 женщин, 36%) не имели ни одного фенотипического признака, чем пациентки с ОА (18 женщин, 11,8%;  $\chi^2=13,556$ ,  $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Окончательно диагностику ДСТ с установлением одного из диспластических фенотипов проводили согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения соединительной ткани» [5].

При антропометрическом и фенотипическом обследовании, направленном на

**Таблица 2.** Фенотипическая шкала наиболее распространённых признаков-фенов дисплазии соединительной ткани Л.В. Соловьёвой в модификации Т.Ф. Перетолчиной [7] у женщин в зависимости от наличия остеоартроза (ОА)

№	Фенотипические признаки	Индекс выявляемости	Женщины с ОА (n=153)	Женщины без ОА (n=50)	$\chi^2$	p
1	Сколиоз позвоночника	0,87	39 (25,5%)	7 (14%)	2,221	0,136
2	Миопия	0,83	25 (16,3%)	3 (6%)	3,964	0,046
3	Плоскостопие	0,69	128 (83,7%)	24 (48%)	23,614	<0,001
4	Зубчелюстные аномалии	0,62	14 (9,2%)	2 (4%)	0,759	0,384
5	Узкая грудная клетка	0,51	10 (6,5%)	4 (8%)	0,001	0,973
6	Гипермобильный синдром суставов	0,39	1 (0,7%)	0 (0%)	0,348	0,555
Индекс			1,4	0,8	—	—

**Таблица 3.** Частота выявления внешних фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в соответствии с фенотипической картой М.Ж. Glesby (1989) у пациенток в зависимости от наличия остеоартроза (ОА)

№	Внешние фенотипические признаки	Женщины с ОА (n=153)	Женщины без ОА (n=50)	$\chi^2$	p
1	Астеническая конституция	13 (8,5%)	5 (10%)	0,001	0,970
2	Потеря нормальной осанки	45 (29,4)	8 (16%)	2,853	0,091
3	Сколиоз	39 (25,5 %)	7 (14%)	2,221	0,136
4	Прямая спина	28 (18,3%)	5 (10%)	1,346	0,246
8	Плоскостопие	128 (83,7%)	24 (48%)	23,614	<0,001
10	Гипермобильный суставной синдром	1 (0,7%)	0 (0%)	0,348	0,555
13	Положительный симптом большого пальца	7 (4,6%)	1 (2%)	0,155	0,694
14	Множественные пигментные пятна	2 (1,3)	5 (10)	6,141	0,013
15	Миопия	25 (16,3%)	3 (6%)	3,964	0,046
Всего фенотипических признаков		288	58	—	—
Среднее число признаков-фенов на 1 пациентку		1,88	1,16	—	—

Примечание: эктопия хрусталика, воронкообразная деформация грудной, арахнодактилия, аркоидное нёбо, повышенная растяжимость кожи, положительный симптом запястья, килевидная деформация грудной клетки не были диагностированы ни у одной пациентки.

выявление внешних и висцеральных признаков ДСТ, множественные пигментные пятна (>20) встречались чаще у женщин без ОА. Несостоятельность кардии желудка, миопия, сандалиевидная щель, плоскостопие чаще встречались у женщин с ОА (табл. 4).

Среди всех пациенток было выделено три диспластических синдрома и фенотипа (табл. 5):

- 1) синдром гипермобильности суставов;
- 2) повышенная, преимущественно висцеральная диспластическая стигматизация;

- 3) повышенная диспластическая стигматизация, чаще встречающаяся у женщин с ОА.

Вовлечение мышечно-скелетной ткани — частая находка при ДСТ. Скелетные нарушения разнообразны и включают деформацию грудной клетки, плоскостопие и более тяжёлые нарушения, такие как прогрессивный сколиоз, контрактуры, хроническая суставная нестабильность, которая приводит к раннему развитию дегенеративных изменений в суставах. Исходя из данных нашего исследования,

**Таблица 4.** Частота фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в соответствии с Российскими рекомендациями по наследственным нарушениям соединительной ткани у женщин в зависимости от наличия остеоартроза (ОА)

Признак	Женщины с ОА (n=153)		Женщины без ОА (n=50)		$\chi^2$	P
	Количество	%	Количество	%		
Сколиотическая деформация позвоночника или спондилолистез	39	25,5	7	14	2,221	0,136
Ломкость костей (более двух переломов в анамнезе при падении)	55	35,9	16	32	0,114	0,736
Множественные пигментные пятна	2	1,3	5	10	6,141	0,013
Абдоминальные грыжи и пролапсы внутренних органов	5	3,3	0	0	0,591	0,442
Гипермобильность суставов по R. Beighton	1	0,7	0	0	0,348	0,555
Вывихи, подвывихи более чем в одном суставе или в одном суставе, но повторяющиеся	5	3,3	0	0	0,591	0,442
Плоскостопие продольное и/или поперечное	128	83,7	24	48	23,614	<0,001
Миопия	25	16,3	3	6	3,964	0,046
Расширение восходящего отдела аорты	1	0,7	0	0	0,348	0,555
Другие малые аномалии сердца	23	15,0	2	4	3,288	0,070
Обызвествление митрального кольца в возрасте <40 лет	1	0,7	0	0	0,348	0,555
Варикозная болезнь вен, развившаяся в юношеском возрасте	58	37,9	21	42	0,121	0,728
Птозы органов брюшной полости и почек	15	9,9	2	4	0,984	0,321
Диафрагмальная грыжа	11	7,2	1	2	1,011	0,315
Несостоятельность кардии желудка	56	36,6	6	12	9,623	0,002
Дивертикулы пищевода и различных отделов кишечника	1	0,7	0	0	0,348	0,555
Долихосигма, мегаколон	4	2,6	0	0	0,323	0,570
Недостаточность баугиниевой заслонки	1	0,7	0	0	0,348	0,555
Удвоение чашечно-лоханочного аппарата почек	4	2,6	2	4	0	0,983
Оттопыренные уши	6	3,9	1	2	0,04	0,841
Сандалиевидная щель	31	20,4	2	4	6,174	0,013

Примечание: остальные маркёры согласно Российским рекомендациям по наследственным нарушениям соединительной ткани у женщин из обеих групп выявлены не были.

**Таблица 5.** Наличие диспластических синдромов и фенотипов у женщин в зависимости от наличия остеоартроза (ОА)

Синдром/фенотип	Женщины с ОА (n=153)	Женщины без ОА (n=50)	$\chi^2$	p
Синдром гипермобильности суставов	1	0	0,348	0,555
Повышенная диспластическая стигматизация	30	4	2,857	0,091
Повышенная, преимущественно висцеральная диспластическая стигматизация	24	1	5,331	0,021

у женщин с ОА чаще встречалось плоскостопие [9].

В последние годы идёт активное изучение взаимосвязи ДСТ и ревматических заболеваний. На основании данных последних исследований можно предположить, что системная несостоятельность соединительной ткани по типу ДСТ — не только фактор риска развития заболеваний сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, но и предиктор развития ОА [10].

Пока нет единой точки зрения, объясняющей причины частой коморбидности данных видов патологии. Первые сообщения о раннем развитии дегенеративного артрита у больных синдромом Элерса–Данло приведены в работе Д.Н. Бочковой и соавт. (1986) [11]. Данный вид артрита может быть следствием гипермобильности суставов [12]. В других исследованиях при клиническом обследовании с большей частотой выявляют ОА у больных с соединительнотканной дисплазией сердца, а также с синдромом гипермобильности суставов [13, 14].

Хондродисплазии, некоторые из которых включают ОА, могут быть следствием наследственных нарушений соединительной ткани, например мутации гена COL2A1 (12q13), кодирующего синтез коллагена 2-го типа — главного белка хряща [15]. Изменённый коллаген, находящийся в суставном матриксе, влияет на формирование межклеточных фибрилл и ведёт к преждевременному разрушению хряща и распространённому ОА [16].

В 1990-х годах Palotie и соавт. (1989) и Vikkula и соавт. (1993) установили взаимосвязь между ранним развитием ОА и геном COL2A1 в двух больших популяциях, а также связь между геном COL2A1 и ОА, ассоциированным с мягкой хондродисплазией [17]. Ряд исследований указывает на то обстоятельство, что изменение в одном аллеле гена проколлагена 2-го типа способствует

развитию прогрессивного первичного ОА с поражением коленных, тазобедренных, плечевых и лучезапястных суставов, типичной радиологической картиной, а также развитием узелков Гебердена и Бушара [18]. Наиболее частая форма наследственного ОА характеризуется наличием узелков Гебердена и Бушара, а также разрушением суставного хряща нескольких суставов, чаще коленных и тазобедренных [19].

Полученные нами данные о высокой распространённости маркёров ДСТ у пациенток с первичным ОА коленных и тазобедренных суставов согласуются с исследованиями последних лет [10, 15] и подтверждают существование особого фенотипа остеоартроза — диспластического остеоартроза.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин с первичным остеоартрозом наблюдается повышенная, преимущественно висцеральная диспластическая стигматизация.

2. К наиболее распространённым нарушениям относятся остеохондроз, плоскостопие, варикозное расширение вен, ломкость костей, сандалиевидная щель, миопия, ложная хорда левого желудочка, несостоятельность кардии желудка и диафрагмальная грыжа.

3. Высокая частота выявления критериев дисплазии соединительной ткани у пациентов с первичным остеоартрозом подтверждает мнение о наличии диспластического фенотипа остеоартроза и необходимости персонализированного подхода к ведению пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике. *Практич. мед.* 2015; (3-2): 77–83. [Alekseeva L.I. New approaches to treatment of patients with osteoarthritis in actual clinical practice. *Practicheskaya meditsina.* 2015; 3-2 (88): 77–83. (In Russ.)]
2. Brandt K.D., Radin E.L., Dieppe P.A., van de Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease. *Ann. Rheum. Dis.* 2006; 65 (10): 1261–1264. DOI: 10.1136/ard.2006.058347.
3. Loughlin J., Irlen K., Athanasou N. et al. Differential Allelic Expression of the Type II Collagen Gene (COL2A1) in Osteoarthritic Cartilage. *American Society of Human Genetics.* 1995; 56: 1186–1193. PMID: 7726176.
4. Jimenez S.A., Dharmavaram R.M. Genetic aspects of familial osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1994; 53: 789–797. DOI: 10.1136/ard.53.12.789.
5. Комитет экспертов Всероссийского общества кардиологов. *Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации.* М. 2012; 76 с. [Committee of experts of the Russian society of cardiology. *Hereditary disorders of connective tissue. Russian guidelines.* Moscow. 2012; 76 p. (In Russ.)]
6. Altman R., Asch E., Bloch D. et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 1986; 29: 1039–1049. DOI: 10.1002/art.1780290816.
7. Кокотова Е.П., Перетолчина Т.Ф. Анализ выявляемости клинико-фенотипических проявлений синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани со стороны органов пищеварения. *Вестн. Уральской гос. мед. академии.* 2013; 26: 30–36. [Kokotova E.P., Peretolchina T.F. Analysis of detection of clinical phenotypic manifestations of undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in the digestive system. *Vestnik of Ural state medical academy.* 2013; 26: 30–36. (In Russ.)]
8. Glesby M.J., Pyeritz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. *JAMA.* 1989; 262: 523–528. DOI: 10.1001/jama.1989.03430040095032.
9. Кадурин Т.И., Горбунова В.Н. *Дисплазия соединительной ткани.* СПб.: ЭЛБИ-СПб. 2009; 295–299. [Kadurina T.I., Gorbunova V.N. *Displaziya soedinitel'noy tkani.* (Connective tissue dysplasia.) Saint Petersburg: ELBI-SPb. 2009; 295–299. (In Russ.)]
10. Соколов В.А. Структурные особенности соединительнотканых дисплазий при хронических соматических заболеваниях и заболеваниях суставов у взрослых. *Мед. альманах.* 2013; (6): 202–204. [Sokolov V.A. The structural peculiarities of connective tissue dysplasias in case of chronic somatic diseases and joint diseases of adults. *Meditsinskiy Al'manakh.* 2013; (6): 202–204. (In Russ.)]
11. Бочкова Д.Н., Тернова Т.И., Костиков М.В., Фёдоров А.М. Синдром Элерса–Данлоса. *Терап. архив.* 1985; (4): 140–143. [Bochkova D.N., Ternova T.I., Kostikov M.V., Fyodorov A.M. Ehlers–Danlos syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv.* 1985; (4): 140–143. (In Russ.)]
12. Бельский А.Г. Фенотипические признаки при гипермобильности суставов у взрослых лиц. *Науч.-практич. ревматол.* 2002; (4): 18–21. [Belenkiy A.G. Phenotypic signs in joint hypermobility in adults. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2002; (4): 18–21. (In Russ.)]
13. Ritvaniemi P., Kórkö J., Bonaventure J. et al. Identification of COL2A1 gene mutations in patients with chondrodysplasias and familial osteoarthritis. Arthritis and rheumatism. 1995; 38 (7): 999–1004. DOI: 10.1002/art.1780380717.
14. Schepers M.C., Vries J.E., Verbunt J. et al. Chronic pain in hypermobility syndrome and Ehlers–Danlos syndrome (hypermobility type): is it a challenge? *J. Pain Res.* 2015; 8: 591–601. DOI: 10.2147/JPR.S64251.
15. Hakim A.J., Grahame R. A simple questionnaire to detect hypermobility: an adjunct to the assessment of patients with diffuse musculoskeletal pain. *Intern. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 163–166. PMID: 12723715.
16. Alakokko L., Baldwin C.T., Moskowitz R.W. et al. Single base mutation in the type II procollagen gene (COL2A1) as a cause of primary osteoarthritis associated with a mild chondrodysplasia. *Proceedings of the National Academy of Science USA, Genetics.* 1990; 87: 6565–6568. DOI: 10.1073/pnas.87.17.6565.
17. Reinstein E.E., Parians M.M., Lachman R.S. et al. Early-onset osteoarthritis in Ehlers–Danlos syndrome type VIII. *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2012; 158A (4): 938–941. DOI: 10.1002/ajmg.a.35261.
18. Тюрин А.В., Давлетшин Р.А. К вопросам патогенеза остеоартрита и дисплазии соединительной ткани. *Мед. вестн. Башкортостана.* 2013; 8 (4): 80–83. [Tyurin V.A., Davletshin R.A. To the questions of osteoarthritis pathogenesis and connective tissue dysplasia. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana.* 2013; 8 (4): 80–83. (In Russ.)]
19. Golightly Y.M. General joint hypermobility and hip osteoarthritis: the Johnston county osteoarthritis project. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2012; 20: 182. DOI: 10.1016/j.joca.2012.02.280.