



Карпович Ю.Л.¹, Пронько Т.П.¹, Карпович Ю.И.¹, Петрашевич А.В.²

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

² Гродненская областная клиническая больница медицинской реабилитации, Гродно, Беларусь

Синдром гипермобильности суставов в клинической практике

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Карпович Ю.Л. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование; Пронько Т.П. – концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Карпович Ю.И. – статистическая обработка данных; Петрашевич А.В. – редактирование текста.

Подана: 11.06.2022

Принята: 16.07.2022

Контакты: karpovichyl@tut.by

Резюме

В статье приведены современные данные о синдроме гипермобильности суставов, освещены проблемные моменты в подходах к классификации. Проведен анализ распространенности синдрома гипермобильности суставов среди студентов-медиков в возрастной группе старше 20 лет. Даны рекомендации о необходимости скрининга данной нозологии у молодых пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: синдром гипермобильности суставов, дисплазия соединительной ткани, расстройства гипермобильного спектра

Karpovich Y.¹, Pronko T.¹, Karpovich Y.¹, Petrashevich A.²

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno Regional Clinical Hospital of Medical Rehabilitation, Grodno, Belarus

Benign Joint Hypermobility Syndrome in Clinical Practice

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Karpovich Y. – the concept and design of the study, the collection of material, processing, writing the text, editing; Pronko T. – concept and design of the study, text editing; Karpovich Y. – statistical data processing; Petrashevich A. – text editing.

Submitted: 11.06.2022

Accepted: 16.07.2022

Contacts: karpovichyl@tut.by

Abstract

The article presents modern data on the syndrome of joint hypermobility, highlights the problematic aspects in approaches to classification. An analysis was made of the prevalence of benign joint hypermobility syndrome among medical students in the age

group over 20 years old. Recommendations are given on the necessity for screening of this nosology in young patients with signs of connective tissue disorders.

Keywords: joint hypermobility syndrome, connective tissue disorders, hypermobility spectrum disorders

■ ВВЕДЕНИЕ

Синдром гипермобильности суставов (СГМС) – заболевание, сопровождающееся генерализованным вовлечением соединительной ткани, проявляющееся симптомами поражения опорно-двигательного аппарата при отсутствии очевидных системных ревматических заболеваний у пациентов с чрезмерно подвижными суставами [1].

Во многих случаях этот синдром не диагностируется, так как врачи при осмотре пациента нацелены в основном на выявление ограничения подвижности суставов, а не на расширение ее диапазона [2].

Первое упоминание о гипермобильности суставов связано с Гиппократом и было в четвертом веке до нашей эры, однако как клинически значимый симптом впервые его использовал московский врач-дерматолог А. Черногузов. Термин «синдром гипермобильности» предложили в 1967 г. английские авторы J.H. Kirk, B.A. Ansell и E.G. Bywaters [3, 4].

Генерализованная гипермобильность суставов, которая считается главным проявлением СГМС, может выявляться у значительного числа здоровых лиц. Частота ее обнаружения варьирует в разных популяциях в зависимости от метода обследования, возраста, расы, этнической принадлежности и пола, в среднем встречается у 4–13% населения [2, 5]. Наиболее часто гипермобильность суставов (ГС) определяют у женщин 16–30 лет и у мужчин 16–20 лет, снижение степени ее выраженности наблюдается у мужчин к 20–30 годам, а у женщин – к 30–40. Также она чаще наблюдается у жителей Африки, Азии и Ближнего Востока [6]. Распространенность СГМС не исследовалась детально на территории Беларуси. Только в одном исследовании среди школьников в возрасте 10–17 лет ($n=594$), проживающих в Беларуси, частота составила 11,2%, при этом сумма баллов по шкале Бэйтона соответствовала выраженной степени гипермобильности суставов [7].

СГМС имеет склонность к семейной агрегации, наследуется преимущественно по аутосомно-доминантному типу, большей частью по женской линии [3, 8, 9]. Синдром, вероятно, обусловлен аномалией коллагена, генетически гетерогенен, в связи с чем гены-кандидаты находятся в стадии изучения и на сегодняшний день [2].

Основные проявления СГМС включают «дряблость» суставных структур, суставной капсулы и связок, увеличение объема движений в суставах по сравнению с физиологической нормой, что предрасполагает пациента к повышенному риску получения травм (растяжения, повреждения связок, нестабильности суставов) [3]. Гипермобильность может не проявляться годами, особенно у тренированных людей, спортсменов, для которых гибкость является преимуществом [8]. Однако со временем из-за отсутствия или неправильно выполняемой деятельности при появлении перегрузки структур опорно-двигательного аппарата проявляются первые жалобы на дорсалгию, мышечные и суставные боли [9]. При обследовании лиц с СГМС также могут быть выявлены внесуставные нарушения – множественные признаки

наследственных нарушений соединительной ткани. Многие из них недостаточно специфичны и чувствительны, требуют дальнейшего изучения, тем не менее они могут быть даже более значимыми для пациента, чем суставные симптомы, значительно ухудшать функциональность и качество жизни пациента и их всегда следует определять во время осмотров врачом [8, 9].

Для диагностики гипермобильности суставов использовались различные критерии. Первыми появились критерии С. Carter и J. Wilkinson. В последующем для объективизации оценки выраженности генерализованной гипермобильности были предложены диагностические критерии Р. Beighton и соавт., 1969 г. [3, 10]. Для установления диагноза СГМС с 1998 г. применяются критерии Brighton.

Диагностические критерии гипермобильности суставов (счет по Р. Beighton, 1983)

1. Пассивное сгибание на 90° метакарпального сустава V пальца обеих кистей – по одному баллу за каждый сустав.
2. Пассивное сгибание I пальца к предплечью при сгибании лучезапястного сустава – по одному баллу за каждый сустав.
3. Переразгибание в обоих локтевых суставах более 10° – по одному баллу за каждый сустав.
4. Переразгибание в обоих коленных суставах более 10° – по одному баллу за каждый сустав.
5. При наклоне туловища вперед касание ладонями пола при фиксированных коленных суставах – 1 балл.

Диагностические критерии СГМС (критерии Brighton, модификация Keer R., Graham R., 2003)

Большие критерии:

- 1) счет по шкале Бейтона 4 или более (на момент осмотра или в прошлом);
- 2) артралгия более 3 месяцев в 4 суставах или более.

Малые критерии:

- 1) счет по шкале Бейтона 1–3 (для людей старше 40 лет);
- 2) артралгия менее 3 месяцев в 1–3 суставах или люмбагия, спондилез, спондилолиз, спондилолистез;
- 3) вывих/подвывих более чем в одном суставе или повторные вывихи в одном суставе;
- 4) периартикулярные поражения более 2 локализаций (энтезопатия, теносиновит, бурсит);
- 5) марфаноидность (высокий рост, худощавость, соотношение размах рук / рост >1,03, соотношение верхний/нижний сегмент тела <0,83, арахнодактилия);
- 6) нарушение механических свойств кожи: тонкость, гиперрастяжимость, стрии, атрофичные рубцы;
- 7) глазные признаки: нависающие веки, или миопия, или антимонголоидная складка;
- 8) варикозные вены, грыжи или опущение матки / прямой кишки.

Для установления диагноза СГМС необходимо соответствие 2 большим критериям, или 1 большому и 2 малым, или 4 малым, или 2 малым и 2 малым у родственников 1-й степени родства.

В 2017 г. международным консорциумом по синдрому Элерса – Данло были предложены новые критерии для гипермобильного типа синдрома Элерса – Данло (ГЭДС). Лица, которые не соответствуют критериям ГЭДС, описываются как пациенты с расстройствами гипермобильного спектра (РГС) (англ. hypermobility spectrum disorders) [11, 12].

РГС подразделяется на следующие формы:

- Генерализованную (Generalised hypermobility spectrum disorder): гипермобильность суставов (по шкале Beighton для детей и подростков $\geq 6/9$, для взрослых до 50 лет $\geq 5/9$, старше 50 лет $\geq 4/9$; если показатель Бейтона ниже предельного значения по возрасту и полу, положительный ответ на 2 вопроса и более по опроснику Хакима – Грэхема позволяет прибавить один балл к результату, полученному по шкале Beighton) плюс одно или несколько вторичных скелетно-мышечных проявлений.
- Периферическую (Peripheral hypermobility spectrum disorder): гипермобильность кистей и стоп плюс одно или несколько вторичных скелетно-мышечных проявлений.
- Локализованную (Localised hypermobility spectrum disorder): гипермобильность одного или группы суставов плюс одно или несколько вторичных скелетно-мышечных проявлений, регионально связанных с гипермобильным суставом.
- «В анамнезе» (историческую) (Historical hypermobility spectrum disorder): анамнестические данные пациента с отрицательной гипермобильностью по шкале Бейтона плюс одно или несколько вторичных костно-мышечных проявлений.

Также выделили бессимптомную гипермобильность (гипермобильность суставов присутствует, но без вторичных костно-мышечных проявлений), которая, так же как РГС, подразделяется на генерализованную, периферическую и локализованную формы.

Вторичные скелетно-мышечные проявления включают:

- Артралгии.
- Травмы опорно-двигательного аппарата / мягких тканей, включая вывихи, подвывихи и повреждения мягких тканей, микротравмы. Микротравмы включают в себя небольшие разрывы волокон и соединительной ткани мышц, а также растяжение связок, растяжение мышц и перенапряжение сухожилий.
- Нарушение проприоцепции – ощущение телом того, где оно находится в пространстве, и усилия, необходимые для перемещения в желаемое место, не работают слишком хорошо, что часто ошибочно принимают за «просто неуклюжесть».
- Другие скелетно-мышечные/ортопедические признаки, которые могут быть связаны с взаимодействием между более мягкими тканями и механическими силами во время роста, например, гибкое плоскостопие, смещение костей в локтях или пальцах ног и искривление позвоночника.

Гипермобильность суставов требует исключения других наследственных и приобретенных (аутоиммунные – ревматоидный артрит, системная красная волчанка и т. п.) заболеваний соединительной ткани и поиск возможных причин гипермобильности суставов. Для исключения этих заболеваний анализируют анамнез, применяют физикальное, инструментальное и/или молекулярно-генетическое исследование.

В Беларуси согласно национальным клиническим рекомендациям Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных

и многофакторных нарушений соединительной ткани» используется термин СГМС, описывается как самостоятельная нозологическая форма с согласованными диагностическими критериями и в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра находится в рубрике «Системные поражения соединительной ткани» под шифром М 35.7 («Гипермобильный синдром разболтанности, излишней подвижности. Семейная слабость связок») [5, 13].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность синдрома гипермобильности суставов среди студентов-медиков в возрастной группе 20–28 лет.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» в период 2020–2022 гг. были проведены опрос и обследование студентов в возрасте старше 20 лет на предмет наличия гипермобильности суставов с формированием в последующем двух групп: контрольной группы практически здоровых лиц и группы пациентов с синдромом гипермобильности суставов. Всего в добровольном исследовании приняли участие 538 студентов. Обследуемые подписывали информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено протоколом комитета по биомедицинской этике и деонтологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет» № 1 от 04.01.2020.

Все студенты прошли общеклиническое обследование с измерением роста, веса, размаха рук, высоты кожной складки, расчет индекса массы тела по формуле Кетле, индекса Варге, отношения верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему.

Детально в обеих группах оценивались признаки дисплазии соединительной ткани, определялись в обеих группах и согласно действующим рекомендациям определяли наличие или отсутствие СГМС.

В контрольную группу (КГ) были включены 57 обследованных (49 женщин и 8 мужчин) в возрасте от 20 до 28 лет, в группу пациентов с СГМС – 105 обследованных (90 женщин и 15 мужчин) в возрасте от 20 до 28 лет, медиана возраста в обеих группах составила 22 [21; 23] года. По возрастному и половому составу группы были сопоставимы.

Критерии включения в группу здоровых лиц: лица, не предъявляющие никаких жалоб, не имеющие в анамнезе хронических заболеваний или нарушений функций отдельных органов и систем, у которых при обследовании не найдено отклонений от установленных границ нормы, обоего пола в возрасте 20–28 лет, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу с синдромом гипермобильности суставов: пациенты обоего пола с диагностируемым синдромом гипермобильности суставов в возрасте 20–28 лет, полученное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: пациенты с признаками классифицируемых моногенных заболеваний соединительной ткани; с наличием острых и обострением хронических соматических заболеваний; заболеваниями, которые могут повлиять на результаты исследования (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, семейные формы нарушений липидного обмена, сахарный диабет,

ожирение, алкоголизм, наркомания, беременность и лактация, заболевания опорно-двигательной систем, онкопатология, системные заболевания соединительной ткани); пациенты, использующие препараты, которые могут повлиять на результаты исследования или не выполняющие протокол исследования, отказ от участия в исследовании.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ: Excel 2007, Statistica 10. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью теста Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при $p < 0,05$ – распределение признака считали отличающимся от нормального). Полученные результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$) при нормальном распределении, виде медианы и нижнего и верхнего квартилей ($Me [LQ; UQ]$) при распределении, отличающемся от нормального. Две независимые группы сравнивали с помощью U-критерия Манна – Уитни. При сравнении долей (процентов) использовался точный критерий Фишера (FET). Статистически значимыми различия в группах были приняты на уровне значимости $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные объективного статуса представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, обе группы по таким параметрам, как рост, вес, размах рук, индекс массы тела, индекс Варге, отношение верхнего сегмента туловища к нижнему, высота кожной складки, были сопоставимы между собой ($p > 0,05$).

Одним из параметров, позволяющих судить об астеническом телосложении, является индекс Варге (ИВ). ИВ рассчитывается по формуле: $ИВ = (\text{масса тела, г} / \text{рост, см}^2) - (\text{возраст, годы} / 100)$. Значение ИВ $< 1,5$ определялось у 2 лиц из КГ и 3 пациентов с СГМС ($p = 1$).

ИМТ, характеризующий недостаток массы тела (менее 18 кг/м^2), определялся с одинаковой частотой в исследуемых группах – 9 лиц КГ и 11 пациентов с СГМС ($FET = 0,32$). Избыточная масса тела была выявлена у 9 лиц из КГ и 9 – с СГМС ($FET = 0,19$).

Значения отношения верхнего сегмента туловища к нижнему были сопоставимы в группах, однако у 5 пациентов с СГМС определены значения менее 0,85 ($FET = 0,16$), что является признаком марфаноидного телосложения.

Таблица 1
Основные параметры объективного осмотра в исследуемых группах
Table 1
Main parameters of objective examination in groups

Параметр	КГ	СГМС
Размах рук, Ме, см	166 [161; 170]	168,5 [164; 175]
Рост, Ме, см	167 [164; 172]	170 [165; 176,2]
Вес, Ме, кг	60 [55; 68]	60 [55; 67,2]
Индекс массы тела, Ме, кг/м^2	21,2 [19,7; 23,1]	20,7 [19,3; 22,4]
Индекс Варге, Ме, см	1,89 [1,73; 2,1]	1,84 [1,7; 2,0]
Отношение верхнего сегмента туловища (до симфиза) к нижнему, Ме, абс. знач.	0,93 [0,87; 0,95]	0,9 [0,86; 0,94]
Высота кожной складки, Ме, см	1 [0,8; 1,1]	1,3 [0,9; 1,4]

Высота кожной складки более 2 см выявлена у 24 пациентов с СГМС, в группе контроля такого феномена выявлено не было ($FET=0,00001$).

Признаки дисплазии соединительной ткани, входящие в критерии СГМС, были оценены в обеих группах, полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Признаки дисплазии соединительной ткани в исследуемых группах

Table 2

Signs of connective tissue disorders in the studied groups

	КГ, количество лиц, n=57	СГМС, количество лиц, n=105	FET
Нависающее веко	15	64	0,00003
Стрии	21	74	0,00005
Рубцы	2	21	0,00388
Миопия	20	68	0,00047
Нефроптоз	1	23	0,00031
Сколиоз	12	57	0,00005
Плоскостопие	7	27	<0,00001
Пупочная грыжа	0	2	0,54
Протрузия межпозвоночных дисков	0	3	0,55
Варикозно расширенные вены	2	3	1
Артралгия	2	43	<0,00001
Дорсалгия	0	11	0,008
Боль в суставах и спине	0	3	0,55
Вывихи в анамнезе (нет боли в сочетании)	0	11	0,008
Тест Стейнберга (Steinberg тест: согнутый 1-й палец выступает за мягкие ткани кисти):			
– односторонний	–3	–7	1
– двусторонний	–7	–51	<0,00001
Тест запястья Walker-Murdoch	19	72	0,00003
Пассивное разгибание левого мизинца кисти более 90	6	93	<0,00001
Пассивное прижатие левого большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья	10	91	<0,00001
Переразгибание в левом локтевом суставе более 10	2	73	<0,00001
Переразгибание в левом коленном суставе более 10	2	72	<0,00001
Пассивное разгибание правого мизинца кисти более 90	5	88	<0,00001
Пассивное прижатие правого большого пальца кисти к внутренней стороне предплечья	7	86	<0,00001
Переразгибание в правом локтевом суставе более 10	0	67	<0,00001
Переразгибание в правом коленном суставе более 10	3	68	<0,00001
Передний наклон туловища с касанием ладонями пола на прямых ногах	10	76	<0,00001

Как видно из табл. 2, среди пациентов с СГМС достоверно чаще определялось нарушение механических свойств кожи по таким признакам, как нависающее веко – у 61% против 26% лиц КГ (FET=0,0003), стрии – у 70% против 37% лиц КГ (FET=0,0005), рубцы – 20% против 4% лиц КГ (FET=0,00388).

Миопия была зафиксирована у 20 лиц КГ и 68 пациентов с СГМС (FET=0,00047). Так, у 12 лиц КГ, у 36 пациентов с СГМС (FET=0,104) выявлена миопия 1-й степени, 2-й степени – у 8 лиц КГ, у 21 пациента с СГМС (FET=0,4) и 3-я степень определялась только у 11 пациентов с СГМС (FET=0,008).

Оценка гипермобильности по шкале Бейтона у пациентов с СГМС подтвердила наличие генерализованной суставной гипермобильности в группе – медиана суммы баллов по шкале Бейтона составила 7,0 [6,0; 8,0], а в КГ медиана составила 0,0 [0,0; 2,0] ($p<0,00001$). Поражение опорно-двигательного аппарата, включающее сколиоз (FET=0,00005), плоскостопие (FET=0,00001), протрузию межпозвоночных дисков (FET=0,55), вывихи (FET=0,008) в анамнезе, составило группу основных фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани в группе пациентов с СГМС в сравнении с лицами КГ.

Изменения со стороны опорно-двигательного аппарата сопровождались высокой частотой жалоб у лиц с СГМС. Так, артралгия выявлялась у 43 пациентов с СГМС против 2 лиц КГ (FET=0,00001), а дорсалгия – только у 11 пациентов с СГМС (FET=0,008).

Таким образом, проявления СГМС отличаются широким полиморфизмом, что значительно осложняет их унификацию, объясняет отсутствие четких классификационных критериев и рекомендаций по лечению таких пациентов, требуя активного изучения. Следует помнить о том, что наличие СГМС обуславливает не только суставный синдром, но и значительно повышает риск развития нарушений других органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой, дыхательной, иммунной, пищеварительной, мочевыделительной и нервной [14–17]. Особой чертой является также и то, что при рождении признаки вероятной патологии не выражены, что затрудняет раннее выявление и наблюдение за такими пациентами. Поэтому при выявлении патологии костно-мышечного сегмента у конкретного пациента, в частности молодого возраста, особенно сочетающейся с ортопедической патологией (сколиоз, деформации стопы) и фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани, необходимо при проведении дифференциального диагноза в круг возможных нозологий включать СГМС. Учитывая то, что в ряде более ранних исследований было показано, что порой даже довольно высокие уровни подвижности суставов далеко не всегда сопровождаются клиническими проявлениями поражения опорно-двигательного аппарата и других соединительнотканых структур могут рассматриваться как вариант нормы, а сам счет гипермобильности в суставах зависит от очень большого количества факторов (раса, возраст, пол, занятия спортом и другие) [18]. Оценка степени разболтанности суставов и ее связь с состоянием костно-мышечной системы и иных соединительнотканых структур представляется весьма актуальным в клинической практике. При этом пациента также следует информировать и о бессимптомной гипермобильности, чтобы он мог самостоятельно оценивать свое состояние и соответствующим образом реагировать на появляющиеся симптомы.

■ ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости СГМС в выборке среди студентов старше 20 лет составила: 16,7% у женщин и 2,8% у мужчин, что свидетельствует о его существенной роли в формировании патологии опорно-двигательного аппарата в популяции в целом, при этом синдром СГМС чаще встречается у лиц женского пола.
2. У пациентов с СГМС была выявлена генерализованная суставная гипермобильность – медиана суммы баллов по шкале Бейтона составила 7,0 [6,0; 8,0], в КГ медиана составила 0,0 [0,0; 2,0] ($p < 0,00001$). Самыми распространенными фенотипическими признаками дисплазии соединительной ткани в группе пациентов с СГМС были костные аномалии позвоночника – у 57,1%, стоп – у 25,7%, что в 2,7 и 2,1 раза соответственно чаще встречается, чем у практически здоровых лиц ($p \leq 0,00005$ и $p < 0,00001$ соответственно).
3. Изменения опорно-двигательного аппарата обуславливают высокую частоту жалоб у лиц с СГМС: дорсалгия встречалась у 41% пациентов с СГМС, артралгии – у 11% пациентов, в сравнении с лицами КГ – у 3,5% и 0% соответственно ($FET < 0,00001$ и 0,008 соответственно).

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Simpson M., Michael R. (2006) Benign Joint Hypermobility Syndrome: Evaluation, Diagnosis, and Management. *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 106, no 9, 2006 pp. 531–536. Available at: <https://doi.org/10.7556/jaoa.2006.106.9.531>
2. Neki, Nirankar Chhabra, Ajay. (2016). Benign joint hypermobility syndrome. *Journal of Mahatma Gandhi Inst Med Sci*, vol. 21, no 12, pp. 12–28. Available at: <https://doi.org/10.4103/0971-9903.178073>
3. Satybaldyev A.M. (2017) Joint hypermobility syndrome in rheumatology. *Sovrem revmatologiya*, no 2, pp. 68–74. (In Russian)
4. Grahame R. (2009) Joint hypermobility syndrome pain. *Curr Pain Headache*, no 13, pp. 427–433.
5. Trisvetova E.L. (2014) *Diagnosis and treatment of hereditary and multiple connective tissue disorders: national clinical guidelines*. Minsk, 69 s. (In Russian)
6. Shostak N.A., Pravdyuk N.G., Timofeev V.T. (2017) Joint hypermobility and hypermobility syndrome – clinical aspects. *Nevrologiya. Revmatologiya*, vol. 3, pp. 49–52. (In Russian)
7. Povoroznyuk V.V., Podlianova E.I. (2012) On the issue of joint hypermobility syndrome. *Bol' Sustavy. Pozvonochnik*, vol. 1, no 5, pp. 28–32. (In Russian)
8. Atwell K., Michael W., Dubey J., et al. (2021) Diagnosis and Management of Hypermobility Spectrum Disorders in Primary Care. *J Am Board Fam Med*, vol. 34, no 4, pp. 838–848. Available at: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.04.200374>
9. Rumyantseva V.A., Zaklyaz'minskaya E.V. (2015) Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia. *Klinich. i eksperiment hirurgiya Zhurn im akad B.V. Petrovskogo*, no 2, pp. 5–17. (In Russian)
10. Beighton P., De Paeppe A., Steinmann B. (1998) Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology; Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *J Med Genet*, no 77, pp. 31–37.
11. Atwell K., William M. (2021) Diagnosis and Management of Hypermobility Spectrum Disorders in Primary Care. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, vol. 34, no 4, pp. 838–848. Available at: <https://doi.org/10.3122/jabfm.2021.04.200374>
12. Malfait F., Francomano C., Byers P. et al. (2017) The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, vol. 1, pp. 8–26. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>
13. Clinical recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue diseases (first revision) (2018). *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*, vol. 13, no 1.2, pp. 137–209. (In Russian)
14. Karpovich Y.L., Karpovich Y.I., Pron'ko T.P. (2022) *Features of heart rate variability in patients with joint hypermobility syndrome. Conference of students and young scientists, dedicated to the 95th anniversary of the birth of Professor D.A. Maslakov*, pp. 367–368. (In Russian)
15. Bujlova E.V., Kotovshchikova E.F., Syul'zhina E.N. (2013) Frequency of occurrence of genetic defects of the hemostasis system in patients with connective tissue dysplasia and signs of venous dysfunction of cerebral vessels. *Fundament issled*, vol. 12, no 1, p. 2. (In Russian)
16. Kalaeva G.Y., Hohlova O.I., Deev I.A. (2017) Prevalence and clinical features of connective tissue dysplasia in adolescents. *Pediatr farmakologiya*, no 5, pp. 373–379. (In Russian)
17. Karpovich Y.L., Karpovich Y.I., Pron'ko T.P. (2021) *Ultrasound features of morphology and hemodynamics of vertebral and carotid arteries in healthy individuals and patients with joint hypermobility syndrome. Therapeutic aspects of cardiology practice. Collection of abstracts of the XIII International Conference of the Eurasian Association of Therapists, Moscow*, pp. 47–48. (In Russian)
18. Isaev M.R., Batalin V.A., Galin P.Y. (2021) About some disorders of the hypermobile spectrum in young people. *Orenburgskij medicinskij vestnik*, vol. 9, no 3, pp. 25–30. (In Russian)