

<https://doi.org/10.25208/vdv1232>

## Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов

© Борзых О.Б.<sup>1\*</sup>, Петрова М.М.<sup>1</sup>, Карпова Е.И.<sup>2</sup>, Шнайдер Н.А.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева 192019, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

Кожа имеет разные функции, но ее барьерные и механические свойства определяются состоянием соединительной ткани. Достаточно давно известны моногенные нарушения соединительной ткани (наследственные дисплазии соединительной ткани), лежащие в основе наследственных синдромов, но последние годы большое внимание уделяется генетическим дефектам, приводящим, в совокупности с другими внутренними и внешними факторами, к проявлениям нарушения функционирования соединительной ткани. Такие нарушения называются мультифакториальными, в результате может развиваться полноценная клиника дисплазии соединительной ткани. Врачам-дерматологам и косметологам важно вовремя диагностировать наличие и риск развития патологии соединительной ткани, так как данные нарушения требуют особенностей в клиническом ведении пациентов. На сегодняшний день существует небольшая разница в представлениях о патологии соединительной ткани в России и за рубежом. Целью настоящего обзора является интеграция представлений о дисплазии соединительной ткани в России и за рубежом, а также предоставление врачам-дерматологам и косметологам алгоритма диагностики и ведения пациентов с нарушением функционирования соединительной ткани.

**Ключевые слова:** дисплазия соединительной ткани, коллагенопатии, коллаген, диагностика, лечение.

**Конфликт интересов:** авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

**Источник финансирования:** работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работ авторов.

**Для цитирования:** Борзых О.Б., Петрова М.М., Карпова Е.И., Шнайдер Н.А. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-косметолога и дерматолога. Особенности диагностики и ведения пациентов. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):19–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1232>



# Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients

© Olga B. Borzykh<sup>1\*</sup>, Marina M. Petrova<sup>1</sup>, Elena I. Karpova<sup>2</sup>, Natalia A. Shnayder<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University  
Partizana Zheleznyaka str., 1, 660022, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University  
Ostrovitianova str., 1, 117997, Moscow, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg V.M. Bekhterev Psychoneurological Research Institute  
Bekhtereva str., 3, 192019, Saint Petersburg, Russia

In the practice of a cosmetologist and a dermatologist, the functional features of the skin are of extremely important. At the same time, monogenic connective tissue disorders (hereditary connective tissue dysplasia) that underlie hereditary syndromes have been known for a long time, but in recent years more attention has been paid to genetic defects that, together with other internal and external factors, lead to manifestations of connective tissue dysfunction. Such disorders are called multifactorial, as a result, a general clinic of connective tissue dysplasia can develop. It is important for dermatologists and cosmetologists to diagnose the presence and risk of connective tissue pathology in time, since these disorders require special features in the clinical management of such patients. To date, there is a slight difference in the understanding of connective tissue pathology in Russia and abroad. Thus, the purpose of this review was to integrate ideas about connective tissue dysplasia in Russia and abroad, as well as to provide dermatologists and cosmetologists with an algorithm for diagnosing and managing patients with connective tissue dysfunction.

**Keywords:** connective tissue dysplasia, collagenopathy, collagen, diagnosis, treatment.

**Conflict of interest:** the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

**Source of funding:** the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

**For citation:** Borzykh OB, Petrova MM, Karpova EI, Shnayder NA. Connective tissue disease in the practice of a cosmetologist and dermatologist. Features of diagnosis and management of patients. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):19–32. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1232>



■ В состав кожи человека входит соединительная ткань и при этом кожа является самым большим по площади органом человека [1]. Именно поэтому изменения функционирования соединительной ткани на ранних этапах можно увидеть по изменениям кожи. За строение соединительной ткани отвечают гены, при мутациях которых происходит нарушение функционирования многих органов [2]. При этом первоначальные механические свойства соединительной ткани (проявляющиеся в состоянии и функционировании межклеточного матрикса) влияют на фибробласты, в том числе при заживлении ран. Именно поэтому первоначальные нарушения механических свойств кожи ведут к повышению риска формирования рубца при заживлении ран [3].

Врачи-косметологи часто проводят эстетическую коррекцию инволюционных изменений лица, а среди пациентов, имеющих нарушение строения соединительной ткани, показано преобладание преждевременного старения лица, поэтому вероятность попадания таких пациентов на обычный косметологический прием повышена [4]. Эти же пациенты имеют повышенные риски осложнений после эстетических процедур. Другими исследованиями выявлены особенности сочетанной дерматологической патологии с дисплазией соединительной ткани, в том числе в развитии осложнений назначаемого лечения [5]. Все это показывает значимость своевременной диагностики дисплазии соединительной ткани врачами-косметологами и дерматологами, однако в настоящее время достаточно небольшое количество исследований посвящено кожным проявлениям дисплазии соединительной ткани. Целью настоящего обзора стала интеграция российского и зарубежного опыта в отношении дисплазии соединительной ткани и выделение аспектов, наиболее значимых для врачей-дерматологов и косметологов.

В настоящей работе проведен анализ российских и международных баз данных, включая MedLine, PubMed, eLibrary.ru, Wiley Online Library, Web of Science в период с 2011 по 2021 г. (10 лет). Поиск осуществлялся на русском и английском языках с использованием терминов: коллаген, сборка коллагена, коллагенопатии, соединительная ткань, дисплазия, заболевания соединительной ткани. При отборе источников исключались публикации, затрагивающие аутоиммунную патологию соединительной ткани, а также дублирующиеся публикации, в результате отобрано 83 работы, на основании которых и базируется настоящий обзор.

### Терминология

Наиболее принятым в России термином, описывающим нарушение функционирования соединительной ткани, является дисплазия соединительной ткани. В литературе также можно встретить термины «дисфункция или слабость соединительной ткани», «мезенхимальная дисплазия», «синдром соединительнотканной дисплазии», «неклассические формы соединительнотканной дисплазии».

Термин «дисплазия» происходит от древнегреческого: *δυσ-* — приставка, отрицающая положительный смысл слова, и *πλάσις* — образование, формирование. К дисплазиям соединительной ткани относятся патологии волокон и основного вещества соединительной ткани, имеющие генетическую обусловленность. Мор-

фологические изменения могут быть разнообразными: нарушение формирования спиралей коллагена, эластических волокон, гликопротеинов и протеогликанов, а также изменения и нарушения функционирования фибробластов [6, 7]. При этом отдельно в группу мукополисахаридозов относят нарушение обмена кислых гликозаминогликанов, а при дисплазии соединительной ткани — основная группа пациентов с патологией обмена коллагена (коллагенопатии). Заболевание может протекать с разнообразием клинических проявлений, объединенных в фенотипы по внешним и/или висцеральным синдромам. Синдромы могут протекать изолированно, доброкачественно, а могут вовлекаться в симптомокомплекс других дисплазий соединительной ткани [8].

Наиболее изучены наследственные дисплазии соединительной ткани, развитие которых обусловлено генетической мутацией, они имеют сравнительно низкую распространенность. Так, популяционная распространенность несовершенного остеогенеза 1:10000, синдрома Элерса — Данлоса — 1:100000, синдрома Марфана — 1:10000–1:15000 [9–11]. И долгое время именно к наследственным дисплазиям соединительной ткани внимание было обращено в большей степени.

На развитие дисплазий соединительной ткани (ранее использовался термин «недифференцированные») оказывают влияние факторы внешней среды (дефицит макро/микроэлементов, витаминов, белков и пр.), несбалансированные нагрузки, загрязнение окружающей среды, стрессы, изменение климата и т. д.), при имеющейся генетической предрасположенности их распространенность достаточно высока — 1:5 [12].

За рубежом термином «дисплазия соединительной ткани» называют гетерогенную группу наследственных заболеваний (таких как синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса) [13]. Другие авторы термином “undifferentiated (mixed) connective tissue dysplasia” (недифференцированная дисплазия соединительной ткани) называют группу аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку, системный склероз, идиопатические воспалительные миопатии, синдром Шегрена и ревматоидный артрит, в связи с чем может быть некоторая путаница при переводе (в российской классификации термином «недифференцированная дисплазия соединительной ткани» называют несиндромные мультифакториальные дисплазии соединительной ткани) [14]. Некоторые исследователи применяют термин «коллагенопатии», объединяющий группу заболеваний, вызванных мутациями в генах коллагена, приводящими к измененному составу внеклеточного матрикса (таких как синдром Марфана, синдром Элерса — Данлоса) [15].

Также можно встретить понятие «*MASS-фенотип*» (Muscle, Aorta, Skeleton, Skin), который начал изучать M.J. Glesby, это пациенты с пролапсом митрального клапана, нарушениями строения скелета (аномально длинные конечности, деформации грудной клетки), стриями, но при этом их симптомы не укладываются в классический синдром Марфана [16].

Врачи-ортопеды выделяют отдельно синдром гипермобильности суставов, распространенность которого составляет от 10 до 57% (по данным разных авторов), и в генезе которого лежит нарушение соотношения между коллагеном I типа и коллагеном III типа [17, 18].

### Патогенез дисплазии соединительной ткани

Основное вещество соединительной ткани представлено во всем организме и участвует в формировании стромы органов, перемычек между другими тканями, кожи и костной ткани, поэтому для дисплазий соединительной ткани характерна полиорганность и полисистемность поражений [19]. Внешнее проявление является выражением генного комплекса, действующего на пенетрантность и экспрессивность отдельных генов [20].

При этом заболевание возникает в том случае, когда клетки не в состоянии производить достаточное количество правильно функционирующего коллагена с правильной пространственной ориентацией и/или не могут минимизировать внутриклеточное и внеклеточное накопление дефектного коллагена. Заболевание может развиваться в результате трех дефектов:

1. Нарушение контроля выхода нефункционального коллагена из клетки с нарушением структуры матрикса или взаимодействием с другими компонентами внеклеточного матрикса.

2. Недостаточная продукция функционального коллагена с нарушением фолдинга (сборки третичной структуры молекулы) или влиянием на активность шаперонов (белков, участвующих в формировании третичной структуры белка).

3. Нарушение фолдинга может подавить функцию эндоплазматического ретикулума с накоплением внутриклеточного коллагена, а также привести к хроническому клеточному стрессу и апоптотической сигнализации.

Аномальные спирали коллагенового волокна могут быть гиперчувствительны к механическим нагрузкам [21]. А нарушение структуры и функциональная неполноценность соединительной ткани у пациентов с ДСТ могут не обеспечить адекватный противовоспалительный и репаративный ответ кожи после ее повреждения [22].

Морфологически при дисплазиях соединительной ткани возможно изменение фибробластов и внеклеточного матрикса: коллагеновых и эластических волокон, гликопротеинов и протеогликанов.

В генетических факторах отмечены мутации генов соединительно-тканых белков и ферментов, участвующих в обмене соединительной ткани. Также, по данным некоторых авторов, в развитии дисплазии соединительной ткани имеют значение дисэлементозы, в частности гипомагнемия [23]. Так, гипомагнемия может привести к нарушению механических свойств соединительной ткани по причине ингибирования синтеза структурных молекул. Дефицит микроэлементов может приводить к повышенной деградации коллагеновых, эластиновых волокон и гиалуроновой кислоты [24]. Другие важные компоненты, влияющие на проявление дисплазии соединительной ткани, — это витамин D и цитокиновый баланс, так как цитокины могут участвовать в регуляции морфогенетических процессов синтеза и деградации соединительной ткани [25, 26].

### Генетические полиморфизмы

За рубежом достаточно большое количество исследований посвящено оценке вклада генетических полиморфизмов генов, ответственных за обмен и пространственную организацию коллагеновых и эластических волокон, в развитие различных патологий соединительной ткани, в России таких исследований меньше.

Больше всего исследований посвящено выявлению мутаций (новых и уже имеющихся) в генах, ответственных за синтез и пространственную организацию коллагенового волокна при наследственных коллагенопатиях [27–29]. Меньшее количество исследований оценивает вклад генетических полиморфизмов в риск развития различных патологий (мультифакториальные заболевания), среди них можно выделить (наиболее часто встречающиеся) исследования полиморфизмов генов, ответственных за синтез и пространственную организацию коллагенового волокна в разных соединительно-тканых органах, в том числе в коже. О мультифакториальных заболеваниях мы уже писали ранее [30], в развитии данных патологий имеет значение сочетание внутренних (в том числе генетических) и внешних факторов.

Так, при исследовании полиморфизмов гена *COL1A1*, ответственного за синтез  $\alpha 1$ -цепи коллагена I типа, была показана роль однонуклеотидных вариаций гена *COL1A1* в сайте, связывающем фактор транскрипции (белок Sp1), в нарушении соотношения  $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ - ( $\alpha 1$ - и  $\alpha 2$ -цепей) цепей в сторону увеличения  $\alpha 1$ -цепей. Таким образом, предполагается наличие коллагена I типа, состоящего только из  $\alpha 1$ -цепей. В исследовании была показана роль данного полиморфизма в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин [31, 32]. Также оценку полиморфизма гена *COL1A1* в совокупности с генетическими рисками по витамину D используют для оценки риска снижения минеральной плотности костей и риска переломов на фоне остеопороза [33–35].

Исследованиями также была показана связь между повреждением связок коленного сустава и повреждением мышц у спортсменов и мутациями в генах *COL1A1*, кроме негативных мутаций в гене *COL1A1* встречаются и протективные. Так, редкий полиморфизм генотипа TT гена *COL1A1* в сайте, связывающем фактор транскрипции (белок Sp1), является протективным по отношению к разрывам крестообразной связки колена, ахиллова сухожилия и вывиху плеча [36–38].

Другими исследованиями показана роль полиморфизмов гена *COL1A1* в развитии келоидных рубцов [39], изменении структуры дентина [40], появлении паховых грыж [41], развитии отосклероза [42], тяжелой миопии [43].

Роль генетических полиморфизмов коллагена III типа (*COL3A1*) отмечена в риске формирования фиброзных изменений кожи [44], пролапса тазового дна и недержания мочи у женщин [45, 46], дивертикула кишечника [47]. Однако в другом исследовании не обнаружено значительной связи между однонуклеотидными вариациями в *COL3A1* и пролапсом тазового дна, но отмечена выраженная связь с однонуклеотидными вариациями *COL14A1* (rs4870723, rs2305600, rs2305598), *COL5A1* (rs3827852), *COL4A2* (rs76425569, rs388222, rs2281968, rs445348) и тенденция в отношении *COL14A1* (rs2305603), *COL4A2* (rs74941798), *COL1A1* (rs2586488, rs2249492), *COL18A1* (rs1050351, rs56335679, rs55690336) [48].

В последних исследованиях больший интерес проявляется по отношению к полиморфизмам гена *COL5A1*, кодирующего  $\alpha 1$ -цепь коллагена V типа. Так, различными исследованиями показана его роль в риске сосудистой патологии, фибромышечной дисплазии и другой мышечной патологии [49, 50], повреждения связок у спортсменов [51, 52], в развитии истончения роговицы и кератоконуса [53].

Конечно, при этом существует достаточно большое количество исследований, продемонстрировавших отсутствие значимого вклада тех или иных полиморфизмов в развитие патологий [54, 55], поэтому роль различных полиморфизмов, влияющих на риски кожных проявлений, еще требуют дальнейшего изучения.

### **Кожные проявления при дисплазии соединительной ткани**

Дисплазия соединительной ткани имеет прогрессирующее течение, тяжесть которого зависит от сроков манифестации заболевания. Выраженность патологии зависит от сроков проявления симптомов: так, при ранней манифестации проявления заболевания с возрастом становятся более выраженными, но, с другой стороны, манифестация в более зрелом возрасте происходит реже.

Патология кожи при ДСТ может начинаться формироваться с рождения и характеризуется рядом изменений кожи и подкожно-жировой клетчатки.

Одним из наиболее характерных кожных проявлений является тонкая, легкоранимая, вялая кожа, со сниженной регенерацией, в результате чего формируются рубцы (стрии, «по типу папиросной бумаги», гипертрофические и келоидные), также для пациентов характерно раннее старение.

Так, по данным исследования Н.Ю. Кононовой и соавт., преобладающими кожными клиническими проявлениями дисплазии соединительной ткани была легкоранимая кожа, повышенная растяжимость, вялая, рыхлая структура и стрии [56]. При оценке инволюционных изменений кожи в группе пациентов с дисплазией соединительной ткани отмечены значимые увеличения глубины носогубных складок, морщин лба и области глаз, глубины носослезной борозды.

Наличие признаков дисплазий соединительной ткани может усугублять проявление атопического дерматита у детей, при этом указывается на особую осторожность применения глюкокортикостероидов (тормозящих пролиферативную активность фибробластов и синтез коллагена) в связи с повышенным риском образования атрофических рубцов, а также возможно развитие системных осложнений [57].

Некоторые авторы гиперрастяжимость кожи, атрофию, стрии и келоидные рубцы относят к элерсоподобному фенотипу [58]. Элерсоподобный фенотип дисплазии соединительной ткани диагностируется после исключения наличия наследственной патологии (синдрома Элерса — Данлоса), при наличии двух и более малых признаков вовлечения кожи с малыми проявлениями вовлеченности мышц, суставов, сосудов [59].

Состояние соединительной ткани влияет на скорость биологического старения: по данным исследования Н.Ю. Кононовой, биологический возраст пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани был на 8–9 лет больше, чем их календарный возраст, а при самоанализе возраста эти пациентки чаще всего считали себя или моложе своего возраста, или соответствующими своему календарному возрасту [60].

У пациентов с дисплазией соединительной ткани отмечен психологический дискомфорт, социальная дезадаптация из-за возросших требований к внешнему виду, ухудшение коммуникативных способностей, снижение качества жизни [61, 62]. В одном из исследований показано снижение оценки качества жизни в группе

больных акне с признаками дисплазии соединительной ткани в сравнении с группой пациентов с акне без признаков дисплазии [63]. Также отмечено снижение физической работоспособности у пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани, медленное восстановление после физических нагрузок, общая астенизация, отмечались повышение восприятия боли и снижение самооценки общего состояния здоровья, высокие показатели реактивной и личностной тревожности [64].

### **Диагностика дисплазии соединительной ткани**

Кроме поражения кожи в патологический процесс при дисплазии соединительной ткани могут вовлекаться мышцы, костно-суставная, сердечно-сосудистая и бронхолегочная системы, мочевые пути, желудочно-кишечный тракт, система крови, нервная система. При этом изолированное поражение встречается достаточно редко (около 5,3%), наиболее часто поражение двух, трех или четырех систем.

Впервые критерии клинико-фенотипического исследования данной патологии представил M.J. Glesby (1989), и в настоящее время его критерии (признаки-фены) используются при диагностике. Данные критерии были дополнены Л.Н. Аббакумовой (2008). Считается, что наличие трех и более признаков является показателем наличия дисплазии. Существуют специальные таблицы, но стоит выделить наиболее распространенные признаки: астенический тип телосложения, деформации скелета, гиперподвижность суставов. Для диагностики дисплазии соединительной ткани используют выявление фенотипических признаков, с учетом диагностических критериев и критериев информативности, для удобства был адаптирован диагностический порог диагностических критериев [65]. При этом разными авторами были предложены разные варианты таблиц значимости фенотипических признаков, характерных для дисплазии соединительной ткани [66], а также возможности анкетирования пациентов для выявления риска патологии путем суммирования баллов [67]. Кроме того, существуют аномалии развития, встречающиеся при дисплазиях соединительной ткани, на которые необходимо обращать внимание при обследовании пациента.

Для наглядности основные внешние фенотипы можно представить в виде схемы (рис. 1) [68]. Например, по данным одного из исследований, у пациентов с признаками ДСТ из антропоморфометрических признаков наиболее часто отмечались: скошенный подбородок, антимонолоидный разрез глаз, долихостеномелия, увеличение морфологической высоты лица, уменьшение скулового диаметра, уменьшение поперечного размера головы и увеличение продольного размера головы, увеличение роста, уменьшение веса, скученность зубов [69].

Все клинические признаки в диагностических таблицах и схемах показывают разнообразие клинического проявления дисплазии соединительной ткани. Соединительная ткань широко представлена во всем организме, именно поэтому мы можем увидеть клинические проявления в разных органах, но при этом у генетического дефекта может быть разная пенетрантность (проявляемость), то есть один и тот же генетический дефект у разных пациентов может проявляться в разных органах, более того у одного и того же пациента могут быть разные сроки проявления дефекта в разных

Таблица 1. Характерные изменения кожи и подкожно-жировой клетчатки при ДСТ  
Table 1. Skin and subcutaneous fat changes in patients with connective tissue dysplasia

<b>Характеристика кожи</b>	Тонкая, легкоранимая, просвечивающая, сухая, вялая и рыхлая структура кожи, растяжимая (безболезненное оттягивание кожи на 3 и более см)
<b>Регенерация</b>	Нарушена (снижена)
<b>Рубцы</b>	Атрофические стрии, не связанные с беременностью или изменением массы тела, келоидные рубцы. Специфический кожный симптом — особый вид заживления кожи в виде «папиросной бумаги»
<b>Инволюционные изменения кожи</b>	Раннее появление морщин и складок, наиболее выраженные носогубные складки и носослезные борозды, реже морщины в области глаз и морщины в области лба
<b>Дополнительные признаки</b>	Сферообразные подкожные образования в области локтей и колен. Положительные пробы щипка, жгута, манжетки (образование кровоподтеков, петехий, экхимозов)

Таблица 2. Признаки-фены у пациентов с ДСТ по данным фенотипической карты M.J. Glesby (1989) (три и более) и оценочной таблице Л.Н. Аббакумовой (2008)  
Table 2. Signs in patients with connective tissue dysplasia according to the phenotypic map of M. J. Glesby (1989) (3 or more) and the evaluation table of L. N. Abbakumova (2008)

Признаки-фены у пациентов исследуемых групп по фенотипической карте M.J. Glesby (1989)	Признаки ДСТ и малых аномалий развития по оценочной таблице Л.Н. Аббакумовой (2008)
Астенический тип конституции	Астенический тип конституции
Арковидное небо	Арковидное небо
Гипермобильный суставной синдром	Гипермобильный суставной синдром
Сколиоз	Сколиоз
Плоскостопие	Плоскостопие
Миопия	Миопия
Воронкообразная деформация грудной клетки	Воронкообразная деформация грудной клетки
Килевидная деформация грудной клетки	Килевидная деформация грудной клетки
Повышенная растяжимость кожи	Повышенная растяжимость кожи
Множественные пигментные пятна на коже	Множественные пигментные пятна на коже
Потеря нормальной осанки	Искривление носовой перегородки
Арахнодактилия	Выраженная венозность кожи
Положительный симптом «запястья»	Поперечная исчерченность стопы
Положительный симптом «большого пальца»	Натоптыши
Прямая спина	Hallux valgus
Эктопия хрусталика	Большая вытопка стопы
	Наличие рубчиков на коже

органах. Поэтому врачам-дерматологам и косметологам следует помнить: несмотря на то что при обследовании пациента может быть не выявлено кожных проявлений патологии, но при наличии других внешних и внутренних фенов дисплазии соединительной ткани риск проявления нарушения функции соединительной ткани кожи остается, как и повышенный риск развития осложнений эстетических процедур у таких пациентов.

В качестве экспресс-теста для выявления пациентов с диспластическими явлениями была предложена оценка пяти параметров: гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, наличие кожных стрий, ва-

рикозное расширение вен и (или) геморроидальные узлы, склонность к легкому образованию кровоподтеков [70].

Другими авторами для скрининговой оценки кожных проявлений была предложена оценка 11 кожных фенотипических признаков патологии [71], среди которых стоит отметить тонкую, растяжимую, вялую, легкоранимую кожу, со стриями и гипертрофическими или атрофическими рубцами, полученными после косметологических вмешательств.

Несмотря на кажущуюся сложность диагностики и постановки диагноза дисплазии соединительной ткани для врачей-косметологов и дерматологов,

Таблица 3. Диагностический коэффициент и коэффициент информативности признаков ДСТ у подростков и молодых лиц  
Table 3. Diagnostic coefficient and coefficient of informative value of connective tissue dysplasia signs in adolescents and young adults

№	Признак ДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
1	Долихостеномелия	4,98	0,298
2	Арахнодактилия, МИ = 8,1–8,5	4,42	0,220
3	Астеническая грудная клетка	3,99	0,467
4	Килевидная деформация грудной клетки II–III степени	15,17	2,685
5	Воронкообразная деформация грудной клетки I степени	7,08	0,484
6	Воронкообразная деформация грудной клетки II–III степени	9,28	1,960
7	Сколиоз позвоночника II–III степени	8,97	0,685
8	Синдром «прямой спины»	10,15	1,080
9	Гиперкифоз грудного отдела позвоночника	8,97	0,685
10	Гиперлордоз поясничного отдела позвоночника	7,14	0,331
11	Поперечное плоскостопие	6,42	1,933
12	Продольное плоскостопие	5,16	0,458
13	Полая стопа	5,56	0,322
14	Гипотрофия мышц	6,42	0,967
15	Гипотония мышц	3,75	0,315
16	Нарушения рефракции	2,89	0,333
17	Расширение пупочного кольца	5,70	0,344
18	Вентральные грыжи	9,55	0,424
19	Диастаз прямых мышц живота	3,51	0,340
20	Гипермобильность суставов	10,15	1,080
21	Вывихи в суставах	5,75	0,263
22	Индекс Варги меньше 1,5	4,74	0,678
23	Индекс Варги в диапазоне 1,5–1,7	3,29	0,475
24	X-образное искривление конечностей	5,56	0,083
25	O-образное искривление конечностей	2,55	0,026
26	Неправильный прикус	3,42	0,205
27	Готическое небо	4,30	0,122
28	«Мятые» ушные раковины	6,53	0,127
29	Голубые склеры	5,56	0,083
30	Тонкая, просвечивающая кожа	4,57	0,520
31	Дряблая, вялая кожа	5,91	0,287
32	Гиперрастяжимая кожа	10,33	0,563
33	Атрофические стрии на коже	4,31	0,245
34	Заживление кожи в виде папиросной бумаги	6,68	0,406
35	Варикозное расширение вен нижних конечностей	5,83	0,680

Таблица 4. Информативность органных признаков ДСТ  
Table 4. Informativeness of organ signs of connective tissue dysplasia

№	Признак ДСТ	Диагностический коэффициент	Коэффициент информативности
1	Пролапс митрального клапана	9,18	1,860
2	Миопия	6,48	1,120
3	Отслойка сетчатки	9,86	0,952
4	Трахеобронхиальная дискинезия	6,76	1,093
5	Расширение корня аорты	9,53	0,913
6	Спонтанный пневмоторакс	5,63	0,906
7	Астигматизм	7,04	0,638
8	Нефроптоз, птозы органов	7,67	0,207
9	Пролапс трикуспидального клапана	3,53	0,025
10	Расширение легочной артерии	1,31	0,003

Таблица 5. Аномалии развития, формирующие косметический синдром при ДСТ  
Table 5. Developmental abnormalities that form a cosmetic syndrome in connective tissue dysplasia

Признак	%
Второй палец стопы больше первого	52,0
Сандалевидная щель (расстояние между 1-м и 2-м пальцами стопы равно или больше ширины 2-го пальца)	52,0
Неправильный рост зубов	41,0
Клиндактилия (искривление одного пальца кисти)	26,0
Третий тип мочки уха (приросшая мочка уха)	22,0
Неправильный прикус	22,0
Низкий рост волос на лбу и шее	19,0
Дополнительные зубы	14,5
Гетерохромия радужной оболочки глаз	11,5
Короткая уздечка языка	10,5
Низко расположенные уши	8,0
Диастема (широкая щель между центральными резцами)	8,0
Уздечка верхней губы	8,0
Деформированные ушные раковины	7,5
Гипотелоризм (близко расположенные глаза)	7,0
Большие торчащие уши	7,0
Эпикант (кожная складка в медиальном углу глаза, прикрывающая слезное мяско)	6,5
Экзофтальм	6,5
Энофтальм	6,0
Гипертелоризм глаз (увеличение расстояния между внутренними краями глазниц)	5,0
«Мятые» ушные раковины	5,0
Гипертелоризм сосков	4,5
Камптодактилия (контрактура проксимальных межфаланговых суставов)	2,0
Брахидактилия	1,5
Политемия (количество сосков больше двух)	1,0



Таблица 6. Рекомендации пациентам, имеющим признаки ДСТ  
Table 6. Recommendations for patients with signs of connective tissue dysplasia

<b>Физическая активность</b>	Адекватная, без чрезмерных усилий и длительных статических напряжений
<b>Питание</b>	Разнообразное. Пища, обогащенная белком, хондроитинсульфатами. Продукты, обогащенные веществами, участвующими в метаболизме соединительной ткани: витаминами С, Е, В6, D, Р и микроэлементами: магнием, медью, марганцем, цинком, кальцием, селеном, серой
<b>Дополнение к питанию</b>	Карнитин и коэнзим Q10, аскорбиновая кислота, витамин Д, мелатонин, витамин Е, комплекс витаминов группы В, витамин К, глюкозамин, хондроитин, гамма-линолевая кислота, пикногенол, магний, цинк, метилсульфонилметан и диоксид кремния
<b>Дополнительно</b>	Консультации других специалистов. Коррекция тревожно-депрессивных расстройств (рациональная психотерапия или медикаментозная коррекция)
<b>Эстетическое лечение</b>	Улучшение микроциркуляции и трофики тканей — массаж и микротоковая терапия. Коррекция синтеза гликозаминогликанов и коллагенообразования — внутривенные инъекции 1%-й гиалуроновой кислоты с аминокислотами (пролин, лизин, глицин, цистеин), с витамином С, глутатионом и янтарной кислотой. Перед оперативными вмешательствами: восстановление репаративной способности кожи: назначение витамина D



Рис. 2. Тест обхвата лучезапястного сустава первым и пятым пальцами: захват с перекрытием больше чем половиной фаланги  
Fig. 2. Wrist-test (with the first and fifth finger): a grip with an overlap of more than half of the phalanx

на консультации стоит обращать внимание хотя бы на наиболее очевидные и простые для диагностики признаки. Так, например, в зоне нашего повышенного внимания может оказаться пациентка астенического телосложения, с арахнодактилией (простой тест обхвата лучезапястного сустава первым и пятым пальцем) (рис. 2), с гипермобильностью суставов (переразгибание основных суставов), с повышенной растяжимостью кожи (более 3 см, оценивается на кисти, в области латерального отдела ключицы, в области носа) (рис. 3), с бледной, «просвечивающей» кожей, гипертрофическими рубцами. Кроме того, очень часто пациенты знают свою сопутствующую патологию (нарушение строения скелета, зубочелюстная патология, птозы внутренних органов, пролапс митрального клапана). В данном случае даже без полного подтверждения диагноза в эстетической медицине стоит максимально ограничить агрессивные методики.

### Лабораторная диагностика

Для лабораторной диагностики дисплазии соединительной ткани определяют показатели метаболизма соединительной ткани:

- уровень оксипролина или гидроксипролина (свободный и связанный) в моче и крови;
- сульфатированные и суммарные гликозаминогликаны;
- уровень галактозилоксилизина, лизилпиридинолина, дезоксипиридинолина и гидроксизилпиридинолина в сыворотке крови и мочи;
- уровень магния.

Маркером деструкции коллагена является свободный гидроксипролин, маркером деструкции и биосинтеза — пептидосвязанный. Нарушение соотношения пептидосвязанного к свободному гидроксипролину бывает при нарушении коллагенообразования и у пациентов с признаками заболевания [72, 73].

Изучение генетической предрасположенности считается основой «медицины будущего» [74]. При молекулярно-генетической диагностике дисплазии соединительной ткани приоритетными направлениями являются полиморфизм генов *VDR*, *Col2A1*, *MMP13* [75–77]. При наследственных заболеваниях ведущую роль отдают генам, кодирующим синтез и пространственную организацию коллагена: *COL1A2*, *COL1A1*, *COL2A1*, *COL3A1*, *COL4A1/2/3/4/5/6*, *COL5A1*, *COL5A2*, *PLOD1*, *PLOD2*, *PLOD3* [78]. Однако в подавляющем большинстве генный дефект остался неустановленным [79]. В реализации фенотипических проявлений дисплазии соединительной ткани может быть задействовано большое количество разных генов, с многоэтапными регуляторными каскадами, поэтому для заболевания характерна гетерогенность проявлений и полиорганность поражений.

### Ведение пациентов

Учитывая мультифакториальную этиологию дисплазии соединительной ткани, в рекомендациях пациентам рассматриваются возможные внешние и внутренние факторы, влияющие на проявление и течение заболевания (табл. 6).

Общий принцип всех рекомендаций, изложенных в таблице 6, заключается в максимально щадящих процедурах, работе с кожей, предупреждающей образование рубцов, также в таблице указаны рекомендации, направленные на поддержку синтеза коллагеновых волокон (контроль полноценности питания, дополнительное внутримолекулярное введение гиалуроновой кислоты, аминокислот, витаминов). Опубликованных работ по косметологической коррекции достаточно мало, и данное направление требует дальнейшего исследования. Но однозначный тон публикаций говорит о необходимости снижения агрессивности косметологических процедур, назначения дополнительных методик для поддержки синтеза коллагеновых волокон, и отдельно подчеркивается значимость витамина С (кофактора пролингидроксилаз и лизилгидроксилаз) и витамина D (способствующего заживлению ран) [80–82].

### Заключение

Проблема своевременной диагностики дисплазии соединительной ткани у пациентов косметологического



Рис. 3. Тест на растяжимость кожи: формирование складки в области латерального края ключицы около 3 см

Fig. 3. Skin extensibility test: the formation of a fold in the area of the lateral edge of the clavicle about 3 cm

и дерматологического профиля остается актуальной в настоящее время. С одной стороны, ее актуальность подчеркивает разнообразие агрессивных методик в косметологии (как и деструктивных при удалении новообразований кожи в дерматологии), а значит, и значительный риск осложнений после данных манипуляций. С другой стороны, проявления дисплазии крайне разнообразны, методов диагностики и скрининга очень много, поэтому четкая и единая концепция прослеживается очень слабо. Но врачам косметологам и дерматологам необходимо знать хотя бы самые распространенные и ключевые признаки дисплазии соединительной ткани, которые можно выявить при физикальном обследовании пациента для того, чтобы отнести пациента в зону риска и не использовать слишком агрессивные методики, снижая тем самым риск возникновения неблагоприятных явлений.

И, конечно, не стоит забывать, что кожные проявления могут быть лишь одним из синдромов дисплазии соединительной ткани, поэтому такого пациента стоит направить к врачам смежных специальностей для своевременной диагностики и лечения сопутствующей патологии. Более того, так как кожа — наиболее большой видимый орган, а востребованность эстетической коррекции увеличивается с каждым годом, у врачей-косметологов и дерматологов становится еще больше возможностей для ранней диагностики проявлений патологии. ■

## Литература/References

- Pawlaczyk M, Lelonkiewicz M, Wieczorowski M. Age-dependent biomechanical properties of the skin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2013;30(5):302–306 doi: 10.5114/pdia.2013.38359
- Nikolenko VN, Oganeyan MV, Vovkogan AD, Cao Y, Churganova AA, Zolotareva MA, et al. Morphological signs of connective tissue dysplasia as predictors of frequent post-exercise musculoskeletal disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;8;21(1):660 doi: 10.1186/s12891-020-03698-0
- Monavarian M, Kader S, Moeinzadeh S, Jabbari E. Regenerative Scar-Free Skin Wound Healing. *Tissue Eng Part B Rev*. 2019;25(4):294–311 doi: 10.1089/ten.TEB.2018.0350
- Кононова Н.Ю., Чернышева Т.Е., Стяжкина С.Н. Является ли дисплазия соединительной ткани предиктором преждевременного старения? (результаты 5-летнего мониторинга). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(2.2):326–330. [Kononova NYu, Chernysheva TE, Styazhkina SN. Is connective tissue dysplasia a predictor of premature aging? (results of 5-year monitoring). *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. — *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(2.2):326–330 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2016.11068
- Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф., Бочкарев Ю.М. Дисплазии соединительной ткани в практике врача-дерматолога и косметолога: Учебно-методическое пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. Екатеринбург: УГМА, 2012. [Lyakhovetsky BI, Glazkova LK, Peretolchina TF, Bochkaryov YuM. *Displazii soedinitel'noy tkani v praktike vracha-dermatologa i kosmetologa: Uchebno-metodicheskoe posobie dlya sistemy poslevuzovskogo professional'nogo obrazovaniya vrachev (Connective tissue dysplasia in the practice of a dermatologist and cosmetologist: An educational and methodological guide for the system of postgraduate professional education of doctors)*. Yekaterinburg: «UGMA», 2012 (In Russ.)]
- Arseni L, Lombardi A, Orioli D. From structure to phenotype: impact of collagen alterations on human health. *Int J Mol Sci*. 2018;19(5):1407 doi: 10.3390/ijms19051407
- Демидов Р.О., Лапшина С.А., Якупова С.П., Мухина Р.Г. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к клинике, диагностике и лечению. *Инновационные технологии в медицине*. 2015;2(89):37–40. [Demidov RO, Lapshina SA, Yakupova SP, Mukhina RG. *Connective tissue dysplasia: current approaches to the clinic, diagnosis and treatment*. *Innovacionnye tehnologii v medicine*. 2015;2(89):37–40 (In Russ.)]
- Румянцева В.А., Заклязьминская Е.В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани. *Клиническая и экспериментальная хирургия Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2015;2:5–17. [Rumyantseva VA, Zaklyazminskaya EV. *Clinical and genetic diversity of hereditary connective tissue dysplasia Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J*. 2015;2:5–17 (In Russ.)]
- Gensemer C, Burks R, Kautz S, Judge DP, Lavallee M, Norris RA. Hypermobile Ehlers-Danlos syndromes: Complex phenotypes, challenging diagnoses, and poorly understood causes. *Dev Dyn*. 2021;250(3):318–344 doi: 10.1002/dvdy.220
- Lidal IB, Bathen T, Johansen H, Velvin G. A scoping review presenting a wide variety of research on paediatric and adolescent patients with Marfan syndrome. *Acta Paediatr*. 2020;109(9):1758–1771 doi: 10.1111/apa.15186
- Machol K, Hadley TD, Schmidt J, Cuthbertson D, Traboulsi H, Silva RC, et al. Hearing loss in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: Results from a multicenter study. *Am J Med Genet A*. 2020;182(4):697–704 doi: 10.1002/ajmg.a.61464
- Мартынов А.И., Нечаева Г.И. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018; 13(1):137–209. [Martynov AI, Nechaeva GI. *Guidelines of the Russian scientific medical society of internal medicine on diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition)*. *Medical news of the North Caucasus*. 2018;13(1):137–209 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2018.13037
- Kelleher EF, Giampietro PF, Moreno MA. Social media use among young adults with connective tissue disorders: cross-sectional pilot study. *JMIR Pediatr Parent*. 2020; 30;3(2):e16367 doi: 10.2196/16367
- Hernandez-Gonzalez F, Prieto-González S, Brito-Zeron P, Cuerpo S, Sanchez M, Ramirez J, et al. Impact of a systematic evaluation of connective tissue disease on diagnosis approach in patients with interstitial lung diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(4):e18589 doi: 10.1097/MD.00000000000018589
- Wong MY, Shoulders MD. Targeting defective proteostasis in the collagenopathies. *Curr Opin Chem Biol*. 2019;50:80–88 doi: 10.1016/j.cbpa.2019.02.021
- Pepe G, Giusti B, Sticchi E, Abbate R, Gensini GF, Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet*. 2016;9:55–65 doi: 10.2147/TACG.S96233
- Ewertowska P, Trzaskoma Z, Sitarski D, Gromuś B, Haponiuk I, Czaprowski D. Muscle strength, muscle power and body composition in college-aged young women and men with Generalized Joint Hypermobility. *PLoS One*. 2020;29;15(7):e0236266 doi: 10.1371/journal.pone.0236266
- Scheper MC, Engelbert RH, Rameekers EA, Verbunt J, Remvig L, Juul-Kristensen B. Children with generalised joint hypermobility and musculoskeletal complaints: state of the art on diagnostics, clinical characteristics, and treatment. *Biomed Res Int*. 2013;2013:121054 doi: 10.1155/2013/121054
- Сметанин М.Ю., Нурғалиева С.Ю., Кононова Н.Ю., Пименова Л.Т., Чернышова Т.Е. Минеральная плотность костной ткани и маркеры костного метаболизма у женщин с дисплазией соединительной ткани. *Практическая медицина*. 2019;17(4):102–106. [Smetanin MYu, Nurgalieva SYu, Kononova NYu, Pimenova LT, Chernyshova TE. *Bone mineral density and bone turnover markers in women with connective tissue dysplasia*. *Practical medicine*. 2019;17(4):102–106 (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-102-106
- Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф. Дисплазия соединительной ткани: роль коллагеновых белков дермы (обзор литературы). *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2012;3:19–22. [Lyakhovetsky BI, Glazkova LK, Peretolchina TF. *Connective tissue dysplasia: significance of dermal collagen proteins (review of literature)*. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2012;3:19–22 (In Russ.)]
- Jones MG, Andriotis OG, Roberts JJ, Lunn K, Tear VJ, Cao L. Nanoscale dysregulation of collagen structure-function disrupts mechano-homeostasis and mediates pulmonary fibrosis. *Elife*. 2018;3;7:e36354 doi: 10.7554/eLife.36354
- Jansen KA, Licup AJ, Sharma A, Rens R, MacKintosh FC, Koenderink GH. The role of network architecture in collagen mechanics. *Biophys J*. 2018;114(11):2665–2678 doi: 10.1016/j.bpj.2018.04.043
- Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;4(24):164–172. [Ben Salha M, Repina NB. *Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia*. *Rossiiskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2016;4(24):164–172 (In Russ.)] doi: 10.23888/PAVLOVJ20164164-172
- Кононова Н.Ю., Бутолин Е.Г., Иванов В.Г., Максимова М.В. Оценка уровня магния в ротовой жидкости у женщин с недифференцирован-

ной дисплазией соединительной ткани. Вестник Удмуртского университета. Биология. Науки о земле. 2017; 27(3): 362–366. [Kononova NYu, Butolin EG, Ivanov VG, Maximova MV. Evaluation of magnesium level in oral liquid of woman with undifferentiated connective tissue dysplasia. Vestnik Udmurtskogo universiteta. Biologija. Nauki o zemle. 2017;27(3):362–366 (In Russ.)]

25. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and extraskeletal actions of vitamin D: current evidence and outstanding questions. *Endocr Rev.* 2019;1;40(4):1109–1151 doi: 10.1210/er.2018-00126

26. Санеева Г.А. Цитокиновая регуляция и особенности аутоиммунитета при синдроме гипермобильности суставов. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2.2):319–323. [Saneeva GA. Cytokine regulation and autoimmunity features in patient with joint hypermobility syndrome. Medical news of north Caucasus. 2016;11(2.2):319–323 (In Russ.)] doi: 10.14300/mnnc.2016.11066

27. Gug C, Caba L, Mozos I, Stoian D, Atasie D, Gug M, et al. Rare splicing mutation in COL1A1 gene identified by whole exomes sequencing in a patient with osteogenesis imperfecta type I followed by prenatal diagnosis: A case report and review of the literature. *Gene.* 2020;741:144565 doi: 10.1016/j.gene.2020.144565

28. Adham S, Dupuis-Girod S, Charpentier E, Mazzella JM, Jeunemaitre X, Legrand A. Classical Ehlers-Danlos syndrome with a propensity to arterial events: A new report on a French family with a COL1A1 p.(Arg312Cys) variant. *Clin Genet.* 2020;97(2):357–361 doi: 10.1111/cge.13643

29. Kuivaniemi H, Tromp G. Type III collagen (COL3A1): Gene and protein structure, tissue distribution, and associated diseases. *Gene.* 2019;30;707:151–171 doi: 10.1016/j.gene.2019.05.003

30. Демина О.М., Карпова Е.И., Борзых О.Б. Основные понятия медицинской генетики в практике дерматолога и косметолога. Клиническая дерматология и венерология. 2021;20(1):124–134. [Demina OM, Karpova EI, Borzykh OB. Modern aspects of medical genetics. Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya. 2021;20(1):124–134 (In Russ.)] doi: 10.17116/klinderma202120011124

31. Palos CC, Timm BF, de Souza Paulo D, Fernandes CE, de Souto RP, Oliveira E. Evaluation of COL1A1-1997 G/T polymorphism as a related factor to genital prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):133–137 doi: 10.1007/s00192-018-3833-x

32. Мехтиева Э.Р., Ящук А.Г., Зайнуллина Р.М., Мусин И.И. Роль полиморфизма генов коллагена 1-го и 3-го типов, гена рецепторов витамина D в возникновении несостоятельности тазового дна у женщин. Практическая медицина. 2017;7(108):102–105. [Mekhtiyeva ER, Yashchuk AG, Zaynullina RM, Musin II. Role of polymorphisms of collagen gene 1 and 3 types, gene of vitamin D receptor in the insolvency of pelvic floor in women. Prakticheskaya meditsina. 2017;7(108):102–105 (In Russ.)]

33. Majchrzycki M, Bartkowiak-Wieczorek J, Wolski H, Drews K, Bogacz A, Czerny B, et al. Polymorphisms of collagen 1A1 (COL1A1) gene and their relation to bone mineral density in postmenopausal women. *Ginekol Pol.* 2015;86(12):907–914 doi: 10.17772/gp/60550

34. Moradifard S, Hoseinbeyki M, Emam MM, Parchiniparchin F, Ebrahimi-Rad M. Association of the Sp1 binding site and -1997 promoter variations in COL1A1 with osteoporosis risk: The application of meta-analysis and bioinformatics approaches offers a new perspective for future research. *Mutat Res.* 2020;786:108339 doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108339

35. Yu KH, Tang J, Dai CQ, Yu Y, Hong JJ. COL1A1 gene -1997G/T polymorphism and risk of osteoporosis in postmenopausal women: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;21;14(3):10991–10998 doi: 10.4238/2015

36. Wang C, Li H, Chen K, Wu B, Liu H. Association of polymorphisms rs1800012 in COL1A1 with sports-related tendon and ligament injuries: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2019;18;8(16):27627–27634 doi: 10.18632/oncotarget.15271

37. Stepien-Slodkowska M, Ficek K, Zietek P, Kaczmarczyk M, Lubkowska W, Szark-Eckardt M, et al. Is the Combination of COL1A1 Gene Polymorphisms a marker of injury risk? *J Sport Rehabil.* 2017;26(3):234–238 doi: 10.1123/jsr.2015-0151

38. Gibbon A, Raleigh SM, Ribbans WJ. Functional COL1A1 variants are associated with the risk of acute musculoskeletal soft tissue injuries. *J Orthop Res.* 2020;38(10):2290–2298 doi: 10.1002/jor.24621

39. Linjawi AS, Tork ES, Shaibah MR. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) and Sp1 +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. *Turk J Med Sci.* 2016 Feb 17;46(2):414–23 doi: 10.3906/sag-1412-41

40. Duan X, Liu Z, Gan Y, Xia D, Li Q, Li Y, et al. Mutations in COL1A1 Gene Change Dentin Nanostructure. *Anat Rec (Hoboken).* 2016;299(4):511–519 doi: 10.1002/ar.23308

41. Sezer S, Şimşek N, Celik HT, Erden G, Ozturk G, Düzgün AP, et al. Association of collagen type I alpha 1 gene polymorphism with inguinal hernia. *Hernia.* 2014;18(4):507–512 doi: 10.1007/s10029-013-1147-y

42. Ertugay OC, Ala P, Kalaycik Ertugay C, Kaya KS, Tatlipinar A, Kulekci S. Association of COL1A1 polymorphism in Turkish patients with otosclerosis. *Am J Otolaryngol.* 2013;34(5):403–406 doi: 10.1016/j.amjoto.2013.02.001

43. Zhang D, Shi Y, Gong B, He F, Lu F, Lin H, et al. An association study of the COL1A1 gene and high myopia in a Han Chinese population. *Mol Vis.* 2011;17:3379–3383

44. Karayi AK, Basavaraj V, Narahari SR, Aggithaya MG, Ryan TJ, Pilankatta R. Human skin fibrosis: up-regulation of collagen type III gene transcription in the fibrotic skin nodules of lower limb lymphoedema. *Trop Med Int Health.* 2020;25(3):319–327 doi: 10.1111/tmi.13359

45. Teixeira FH, Fernandes CE, do Souto RP, de Oliveira E. Polymorphism rs1800255 from COL3A1 gene and the risk for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J.* 2020;31(1):73–78 doi: 10.1007/s00192-019-03965-2

46. Batista NC, Bortolini MAT, Silva RSP, Teixeira JB, Melo NC, Santos RGM, et al. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn.* 2020;39(7):1977–1984 doi: 10.1002/nau.24447

47. Reichert MC, Kupcinkas J, Krawczyk M, Jüngst C, Casper M, Grünhage F, et al. A Variant of COL3A1 (rs3134646) Is Associated With Risk of Developing Diverticulosis in White Men. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(5):604–611 doi: 10.1097/DCR.0000000000001001

48. Li L, Sun Z, Chen J, Zhang Y, Shi H, Zhu L. Genetic polymorphisms in collagen-related genes are associated with pelvic organ prolapse. *Menopause.* 2020;27(2):223–229 doi: 10.1097/GME.0000000000001448

49. Kirk EA, Moore CW, Chater-Diehl EJ, Singh SM, Rice CL. Human COL5A1 polymorphisms and quadriceps muscle-tendon mechanical stiffness in vivo. *Exp Physiol.* 2016;1;101(12):1581–1592 doi: 10.1113/EP085974

50. Richer J, Hill HL, Wang Y, Yang ML, Hunker KL, Lane J, et al. A Novel Recurrent COL5A1 Genetic Variant Is Associated With a Dysplasia-Associated Arterial Disease Exhibiting Dissections and Fibromuscular Dysplasia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2686–2699 doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313885

51. Heffernan SM, Kilduff LP, Erskine RM, Day SH, Stebbings GK, Cook CJ, et al. COL5A1 gene variants previously associated with reduced soft tissue injury risk are associated with elite athlete status in rugby. *BMC Genomics.* 2017;14;18(Suppl 8):820 doi: 10.1186/s12864-017-4187-3

52. Altinisik J, Meric G, Erduran M, Ates O, Ulusal AE, Akseki D. The BstUI and DpnII Variants of the COL5A1 Gene Are Associated With Tennis Elbow. *Am J Sports Med.* 2015;43(7):1784–1789 doi: 10.1177/0363546515578661

53. Li X, Bykhovskaya Y, Canedo AL, Haritunians T, Siscovick D, Aldave AJ, et al. Genetic association of COL5A1 variants in keratoconus patients suggests a complex connection between corneal thinning and keratoconus. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;12;54(4):2696–2704 doi: 10.1167/iovs.13-11601

54. Kasielska-Trojan A, Pietrusiński M, Borowiec M, Antoszewski B. Collagen type III and elastin genes polymorphism and the risk of nonsyndromic striae. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(1):342–345 doi: 10.1111/jocd.12522

55. O'connell K, Posthumus M, Collins M. No association between COL3A1, COL6A1 or COL12A1 gene variants and range of motion. *J Sports Sci.* 2013;31(2):181–187 doi: 10.1080/02640414.2012.723133

56. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Бутолин Е.Г., Данилова О.В. Косметологические проблемы дисплазии соединительной ткани:

клинико-экспериментальное обоснование перспектив мезотерапии. Справочник врача общей практики. 2014;10:59–61. [Kononova NYu, Chernyshova TE, Butolin EG, Danilova OV. Kosmetologicheskie problemy displazii soedinitel'noy tkani: kliniko-eksperimental'noe obosnovanie perspektiv mezoterapii. Spravochnik vracha obshchey praktiki. Reference book by the general practitioner. 2014;10:59–61 (In Russ.)]

57. Чемоданов В.В., Краснова Е.Е., Карпова Е.Б. Особенности клинического течения и терапии атопического дерматита на фоне дисплазии соединительной ткани. Современные проблемы науки и образования. 2016; 6. [Chemodanov VV, Krasnova EE, Karpova EB. Osobennosti klinicheskogo techeniya i terapii atopicheskogo dermatita na fone displazii soedinitel'noy tkani (Features of the clinical course and therapy of atopic dermatitis against the background of connective tissue dysplasia). Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; 6 (In Russ.)] <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25935> (22.01.2021)

58. Тюрин А.В., Давлетшин Р.А., Муратова Р.М. Роль фенотипов дисплазии соединительной ткани в оценке риска развития соматической патологии. Казанский медицинский журнал. 2014;95(4):501–505. [Tyurin AV, Davletshin RA, Muratova RM. Role of heritable connective tissue diseases phenotypes in assessing the risk for internal disease. Kazanskiy medicinskij zhurnal. 2014;95(4):501–505 (In Russ.)]

59. Кадурин Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014;19(3):5–11. [Kadurina TI, Abbakumova LN. Displazija soedinitel'noj tkani: put' k diagnozu (Connective tissue dysplasia: a path to diagnosis). Vestnik Ivanovskoy medicinskoj akademii. 2014;19(3):5–11 (In Russ.)]

60. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Загртдинова Р.М. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2017;7(4):287–291. [Kononova NYu, Chernyshova TE, Zagrtidinova RM. Estimation biological age and rate aging at patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Arkhiv vnutrenney meditsiny. — Archive of internal medicine. 2017;7(4):287–291 (In Russ.)] doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-4-287-291

61. Пристром М.С., Пристром С.Л., Семенов И.И. Старение физиологическое и преждевременное. Современный взгляд на проблему. Медицинские новости. 2015;2(245):36–45. [Pristrom MS, Pristrom SL, Semenenkov II. Starenie fiziologicheskoe i prezhdevremennoe. Sovremennyy vzglyad na problem (Aging is physiological and premature. A modern view of the problem). Meditsinskie novosti. — Medical news. 2015;2(245):36–45 (In Russ.)]

62. Кононова Н.Ю., Загртдинова Р.М. Клинические маркеры преждевременного старения у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2017;20(2):96–97. [Kononova NYu, Zagrtidinova RM. Klinicheskie markery prezhdevremennogo stareniya u zhenshchin s nedifferencirovannoy displaziej soedinitel'noj tkani (Clinical markers of premature aging in women with undifferentiated connective tissue dysplasia). Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. — Russian magazine of skin and venereal diseases. 2017;20(2):96–97 (In Russ.)]

63. Кошель М.В., Чеботарева Н.В., Ворушилина И.Е., Евсеева М.Е. Оценка качества жизни больных акне в сочетании с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013;8(1):65–67. [Koshel MV, Chebotareva NV, Vorushilina IE, Evseyeva ME. Evaluation of life quality in patients with acne in conjunction with connective tissue dysplasia. Medical news of the North Caucasus. 2013;8(1):65–67 (In Russ.)]

64. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Иванова И.Л. Анализ показателей качества жизни у пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2015;5(3.23):23–26. [Kononova NYu, Chernyshova TE, Ivanova IL. Analiz pokazatelej kachestva zhizni u pacientov s nedifferencirovannoy displaziej soedinitel'noj tkani (Analysis of quality of life indicators in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Archive of Internal Medicine). Arkhiv vnutrenney meditsiny. — Archive of internal medicine. 2015;5(3.23):23–26 (In Russ.)]

65. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения: руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум; 2016. [Yakovlev VM, Nechaeva GI, Martynov AI, Viktorova IA. Displazija soedinitel'noy tkani v praktike vrachey pervichnogo zvena zdavookhraneniya: Rukovodstvo dlya vrachey (Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians: a guide for physicians). Moscow: KST Interforum; 2016 (In Russ.)]

66. Петрова Е.В., Попова Т.Ф., Грибачева И.А., Тайтубаева Г.К. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте. Исследования и практика в медицине. 2018;5(2):72–79. [Petrova EV, Popova TF, Gribacheva IA, Taitubayeva GK. The role of disposition of connecting fabric in the rise of nontraumatic subarachnoidal blood diseases in young age. Research'n Practical Medicine Journal. — Journal Issledovaniâ i praktika v medicine. 2018;5(2):72–79 (In Russ.)] doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-8

67. Чемоданов В.В., Сесорова И.С., Шниткова Е.В., Краснова Е.Е., Лазоренко Т.В., Лихова Т.Н. Анкетирование индивидов в выявлении дисплазии соединительной ткани. Современные проблемы науки и образования. 2015;2–1. [Chemodanov VV, Sesorova IS, Shnitkova EV, Krasnova EE, Lazorenko TV, Lihova TN. Anketirovanie individov v vyjavlenii displazii soedinitel'noj tkani (Questionnaire survey of individuals in the detection of connective tissue dysplasia). Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;2–1 (In Russ.)] <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=18829> (03.03.2021)

68. Творогова Т.М., Воробьева А.С. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани с позиции дисэлементоза у детей и подростков. ПМЖ. 2012;24:12–15. [Tvorogova TM, Vorob'eva AS. Nedifferencirovannaja displazija soedinitel'noj tkani s pozicii disjelementoza u detej i podrostkov (Undifferentiated connective tissue dysplasia from the perspective of dyselementosis in children and adolescents). RMZh. 2012;24:12–15 (In Russ.)]

69. Кононова Н.Ю., Загртдинова Р.М. Антропометрия в комплексном подходе диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани у женщин с преждевременным старением. Дерматовенерология. 2017;1:100–107. [Kononova NYu, Zagrtidinova RM. Antropometriya v kompleksnom podhode diagnostiki nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noj tkani u zhenshchin s prezhdevremennym stareniem (Anthropometry in a comprehensive approach to the diagnosis of undifferentiated connective tissue dysplasia in women with premature aging). Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. — Dermatovenereology. Cosmetology. 2017;1:100–107 (In Russ.)]

70. Денисов А.С., Загорак Д.П. Экспресс диагностика дисплазии соединительной ткани в условиях амбулаторно-поликлинической службы методы диагностики и технологии. Пермский медицинский журнал. 2018;35(5):36–41. [Denisov AS, Zagorak DP. Express diagnosis of connective tissue dysplasia in conditions of ambulatory-policlinic service. Perm Medical Journal. 2018;35(5):36–41 (In Russ.)] doi: 10.17816/pmj35536%41

71. Ляховецкий Б.И., Глазкова Л.К., Перетолчина Т.Ф. Кожные признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. 2012;1(20):30–36. [Ljahoveckij BI, Glazkova LK, Peretolchina TF. Kozhnye priznaki nedifferencirovannoy displazii soedinitel'noj tkani (Cutaneous signs of undifferentiated connective tissue dysplasia). Sovremennyye problemy dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoj kosmetologii. 2012;1(20):30–36 (In Russ.)]

72. Кильдиярова Р.П., Углова Д.Ф. Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;2(60):54–56. [Kil'diyarova RP, Uglova DF. Associrovannaya s displaziej soedinitel'noj tkani kardial'naya patologiya u zhenshchin i ih novorozhdennykh detej (Connective tissue dysplasia-associated cardiac pathology in women and their newborns). Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. — Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2015;2(60):54–56 (In Russ.)]

73. Нохсорова М.А., Борисова Н.В., Аммосова А.М. Возможность диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани с помощью биологических маркеров. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2019;4. [Nokhsorova MA, Borisova NV, Ammosova AM. Possibility of diagnostics undifferentiated connective tissue dysplasia using biological markers. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2019;4 (In Russ.)] <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2019-4/3-3.pdf> (19.03.2021) doi: 10.24411/2075-4094-2019-1643

74. Hood L, Rowen L. The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. *Genome Med.* 2013;5(9):79

75. Ahn JH, Noh YH, Um KJ, Kim HS, Cho S. Vitamin D status and vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with pelvic floor disorders in women. *J Menopausal Med.* 2018;24(2):119–126 doi: 10.6118/jmm.2018.24.2.119

76. Zamborsky R, Kokavec M, Harsanyi S, Attia D, Danisovic L. Developmental Dysplasia of Hip: Perspectives in Genetic Screening. *Med Sci (Basel).* 2019;7(4):59 doi: 10.3390/medsci7040059

77. MacFarlane EG, Haupt J, Dietz HC, Shore EM. TGF- $\beta$  Family Signaling in Connective Tissue and Skeletal Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(11):a022269 doi: 10.1101/cshperspect.a022269

78. Ritelli M, Colombi M. Molecular genetics and pathogenesis of Ehlers-danlos syndrome and related connective tissue disorders. *genes (Basel).* 2020;11(5):547 doi: 10.3390/genes11050547

79. Mosca M. Mixed connective tissue diseases: new aspects of clinical picture, prognosis and pathogenesis. *Isr. Med. Assoc. J.* 2014;16(11):725–726

80. Castori M. Ehlers-danlos syndrome, hypermobility type: an underdiagnosed hereditary connective tissue disorder with mucocutaneous, articular, and systemic manifestations. *ISRN Dermatol.* 2012;2012:751768 doi: 10.5402/2012/751768

81. Загртдинова Р.М., Кононова Н.Ю., Данилова О.В. Методы коррекции преждевременного старения кожи при дисплазии соединительной ткани. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. 2013;3:82–84. [Zagrtidinova RM, Kononova NYu, Danilova OV. Metody korrektsii prezhdevremennogo stareniya kozhi pri displazii soedinitel'noj tkani (Methods of correction of premature skin aging in connective tissue dysplasia). *Zdorov'e, demografiya, ekologiya finno-ugorskikh narodov.* — Health, demography, ecology of Finno-Ugric peoples. 2013;3:82–84 (In Russ.)]

82. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Бутолин Е.Г., Данилова О.В. Косметологические проблемы ДСТ: Клинико-экспериментальное обоснование перспектив мезотерапии. Архив внутренней медицины. 2015;2(22):49–51. [Kononova NYu, Chernyshova TE, Butolin EG, Danilova OV. Kosmetologicheskie problemy DST: Kliniko-jeksperimental'noe obosnovanie perspektiv mezoterapii. — Cosmetological problems of connective tissue disease: Clinical and experimental substantiation of the prospects of mesotherapy. *Arhiv vnutrennej mediciny.* 2015;2(22):49–51 (In Russ.)]

**Участие авторов:** разработка концепции и дизайна работы — О.Б. Борзык; обоснование рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания — М.М. Петрова; анализ публикаций обсуждаемой темы, написание статьи — Е.И. Карпова; окончательное утверждение на представление рукописи — Н.А. Шнайдер.

**Authors' participation:** concept and design development — Olga B. Borzykh; justification of the manuscript and verification of critical intellectual content — Marina M. Petrova; literature analysis and writing an article — Elena I. Karpova; final approval for submission of the manuscript — Natalia A. Shnyder.

## Информация об авторах

\***Борзык Ольга Борисовна** — к.м.н.; адрес: Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; eLibrary SPIN: 3822-8576; e-mail: [kurumchina@mail.ru](mailto:kurumchina@mail.ru)

**Петрова Марина Михайловна** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; eLibrary SPIN: 3531-2179; e-mail: [stk@yandex.ru](mailto:stk@yandex.ru)

**Карпова Елена Ивановна** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>; eLibrary SPIN: 2091-7363; e-mail: [elena-karpova@inbox.ru](mailto:elena-karpova@inbox.ru)

**Шнайдер Наталья Алексеевна** — д.м.н., профессор; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; eLibrary SPIN: 6517-0279; e-mail: [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

## Information about the authors

\***Olga B. Borzykh** — MD, Cand. Sci. (Med.); address: 1 Partizana Zheleznyaka street, 660022, Krasnoyarsk, Russia; ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-3651-4703>; eLibrary SPIN: 3822-8576; e-mail: [kurumchina@mail.ru](mailto:kurumchina@mail.ru)

**Marina M. Petrova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8493-0058>; eLibrary SPIN: 3531-2179; e-mail: [stk@yandex.ru](mailto:stk@yandex.ru)

**Elena I. Karpova** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0510-1022>; eLibrary SPIN: 2091-7363; e-mail: [elena-karpova@inbox.ru](mailto:elena-karpova@inbox.ru)

**Natalia A. Shnyder** — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2840-837X>; eLibrary SPIN: 6517-0279; e-mail: [NASchnaider@yandex.ru](mailto:NASchnaider@yandex.ru)

Статья поступила в редакцию: 13.03.2021

Принята к публикации: 21.06.2021

Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 13.03.2021

Accepted: 21.06.2021

Published: 20.02.2022