

Кластерный анализ как новый подход к фенотипированию гипермобильного синдрома

К.Э. Ахиярова¹, <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>, liciadesu@gmail.com

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

Г.Р. Шахмаметова³, <https://orcid.org/0000-0002-7742-793X>, shakhgouzel@mail.ru

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

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

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

³ Уфимский университет науки и технологий; 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

Резюме

Введение. Гипермобильность суставов (ГМС) представляет собой гетерогенное состояние, которое рассматривается как изолированное состояние, так и в сочетании с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), тем не менее пациенты с ГМС имеют высокие риски развития ассоциированных состояний, но не получают должного лечения и соответствующей профилактики из-за сложностей в диагностике и классификации.

Цель. Провести фенотипирование ГМС с целью оптимизации диагностики.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 262, в т.ч. молодых мужчин ($n = 35$) и женщин ($n = 227$), средний возраст составил $21,86 \pm 0,22$ года. ГМС определялась по 9-балльной шкале Beighton (1998 г.). Фенотипические признаки ДСТ – балльно-количественным методом (Т.И. Кадурина) были сформированы группы ГМС и контроля. Статистическая обработка данных осуществлялась в Microsoft Excel 2021, Statistica 13, среди R Studio. Поиски ассоциаций проводился с применением критерия Фишера χ^2 , с поправкой Йетса. Для проведения кластерного анализа (КА) использовалась среда R Studio, алгоритм k-medoids, функция «ram» в R, библиотеки «cluster», «tidyverse», «factoextra», «NbClust», для валидации «clValid».

Результаты. ГМС ассоциировалась с фенотипическими признаками ДСТ, такими как долихостеномелия, хруст в суставах, гиперкифозы / гиперlordозы, низкий индекс массы тела (ИМТ), гиперэластичность кожи, птозы внутренних органов, гипотензия, миопия тяжелой степени. Далее был проведен КА, в результате чего были выделены 3 кластера. Кластер №1 включал ГМС, гиперкифозы / гиперlordозы и низкий ИМТ; кластер №2 – ГМС, гиперэластичность кожи и низкий ИМТ, а №3 – обследуемые без ГМС, птозов, гиперэластичности кожи, гиперкифозов / гиперlordозов и с нормальным ИМТ.

Заключение. Обнаруженная путем КА неоднородность среди обследуемых с ГМС позволяет предположить, что фенотипы ГМС в общей выборке могут быть близки подтипам синдрома Элерса – Данлоса или представлять их неполные клинические формы.

Ключевые слова: гипермобильность суставов, ГМС, кластерный анализ, дисплазия соединительной ткани, ДСТ

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №25-75-00057 (<https://rscf.ru/project/25-75-00057>).

Для цитирования: Ахиярова КЭ, Хусаинова РИ, Шахмаметова ГР, Тюрин АВ. Кластерный анализ как новый подход к фенотипированию гипермобильного синдрома. Медицинский совет. 2025;19(22):190–196. <https://doi.org/10.21518/ms2025-300>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Cluster analysis as a new approach to the phenotyping of hypermobility syndrome

Karina E. Akhiiarov¹, <https://orcid.org/0000-0001-5965-2108>, liciadesu@gmail.com

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

Guzel R. Shakhmametova³, <https://orcid.org/0000-0002-7742-793X>, shakhgouzel@mail.ru

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

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

² Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

³ Ufa University of Science and Technology; 32, Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

Abstract

Introduction. Joint hypermobility (JH) is a heterogeneous condition that is considered as an isolated condition and in combination with connective tissue dysplasia (CTD), nevertheless, patients with JH have high risks of developing associated conditions, but do not receive proper treatment and appropriate prevention due to difficulties in diagnosis and classification.

Aim. Conduct phenotyping of the JH in order to optimize diagnostics.

Materials and methods. The study involved 262 young men ($n = 35$) and women ($n = 227$); the average age was 21.86 ± 0.22 years. JH was determined on a 9-point Beighton scale (1998). Phenotypic signs of CTD were determined by the point-quantitative method (T.I. Kadurina), JH and control groups were formed. Statistical data processing was carried out in Microsoft Excel 2021, Statistica 13, R Studio. The association search was carried out using the Fisher criterion X^2 , with the Yates correction. To perform cluster analysis (CA), the R Studio environment, the k-medoids algorithm, the "pam" function in R, the libraries "cluster", "tidyverse", "factoextra", "NbClust", for validation "clValid" were used.

Results. JH was associated with phenotypic signs of CTD, such as dolichostenomelia, joint crunch, hyperkyphosis/hyperlordosis, low body mass index (BMI), skin's hyperelasticity, ptosis of internal organs, hypotension, severe myopia. Next, a survey was conducted, as a result of which three clusters were identified. Cluster No. 1 included JH, hyperkyphosis/hyperlordosis, and low BMI. Cluster No. 2 includes JH, hyperelasticity of the skin and low BMI, and the third group includes subjects without JH, ptosis, hyperelasticity of the skin, hyperkyphosis/hyperlordosis and with a BMI >18.5 .

Conclusion. The heterogeneity found by CA among the subjects with JH suggests that the phenotypes of JH in the general sample may be close to subtypes of Ehlers-Danlos syndrome or represent their incomplete clinical forms.

Keywords: joint hypermobility, JH, cluster analysis, connective tissue dysplasia, CTD

Acknowledgment. The investigation has been conducted under Russian Science Foundation Grants № 25-75-00057 (<https://rscf.ru/project/25-75-00057>).

For citation: Akhiiarova KE, Khusainova RI, Shakhmametova GR, Tyurin AV. Cluster analysis as a new approach to the phenotyping of hypermobility syndrome. *Meditinskij Sovet*. 2025;19(22):190–196. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-300>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Гипермобильность суставов (ГМС) представляет собой гетерогенное состояние, которое клинически характеризуется наличием активных и/или пассивных движений в суставах с амплитудой, превосходящей среднестатистическую в популяции [1, 2]. Единого понимания природы и классификации ГМС на сегодняшний день нет [3]. ГМС рассматривается как изолированное состояние, так и в сочетании с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). ГМС может являться клиническим проявлением моногенных (наследственных) форм ДСТ (синдром Элерса – Данлоса (СЭД), несовершенный остеогенез, синдром Марфана) и формировать симптомокомплекс недифференцированной (многофакторной) ДСТ [4].

ГМС, моногенные и многофакторные формы ДСТ объединяют особенности метаболизма соединительной ткани, результатом которых является нарушение ее структуры, функции, а также изменение ключевых характеристик соединительной ткани – эластичности и прочности. Данные о патогенезе ГМС, учитывая гетерогенность этого состояния, и возможный ее вклад в патологию опорно-двигательного аппарата носят фрагментарный характер [3]. По данным литературы, ГМС ассоциируется у молодых лиц с более частыми травмами плеча [5], меньшей мышечной выносливостью [6–8], снижением силы мышц нижних конечностей [8–10], ранними дегенеративными изменениями в суставных хрящах [11, 12], недостижением пика костной массы и ранним остеопорозом [13]. Также ГМС часто сопровождается болевым синдромом в виде моноартралгий с вовлечением крупных суставов и дorsiалгий (торакалгии, люмбалгии), болями в области шеи [6, 14–16], имеющими тенденцию к хронизации, а также более низким порогом болевой чувствительности [17]. Кроме того, ГМС ассоциируется с нарушением конфигурации таза, физиологических изгибов позвоночника вследствие гиперэластичности его связочного аппарата [18]. На сегодняшний

день нет окончательного понимания классификации ГМС и определения степени риска развития ассоциированных состояний, в связи с чем молодые пациенты с ГМС не получают должного лечения и соответствующей профилактики. Для систематизации и структурирования данных все чаще применяются новые методы обработки данных, такие как полигенная оценка риска и машинное обучение [19]. Тем не менее все также остается актуальным поиск новых современных методов анализа клинических данных, позволяющих обнаруживать скрытые связи и классы, в частности для разработки новых подходов к классификации синдрома гипермобильности суставов. Одним из таких методов является кластерный анализ. Будучи разновидностью машинного обучения, данный метод позволяет получить новое, клинически важное понимание существующих данных и выявить ранее нераспознанные закономерности [20].

Целью данного исследования является фенотипирование ГМС для оптимизации диагностики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 262 молодых человека, в т.ч. 35 мужчин и 227 женщин, средний возраст составил $21,86 \pm 0,22$ года. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией и было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО БГМУ (протокол №10 от 15.12.2021). От каждого участника исследования получено письменное информированное согласие. Критериями исключения являлись: ГМС, ассоциированная с травмами и профессиональной деятельностью, острые травмы конечностей, острые инфекции, идентифицированные моногенные формы ГМС, обострение хронических заболеваний.

Гипермобильность суставов определялась по классической 9-балльной шкале Beighton 1998 г. Сумма баллов 4 и более означала наличие ГМС. Фенотипические признаки ДСТ были оценены балльно-количественным методом

по таблице Т.И. Кадуриной. После чего были сформированы группы ГМС и контроля. Основные характеристики групп представлены в *табл. 1*.

Статистическая обработка данных осуществлялась в Microsoft Excel 2021, Statistica 13, среде R Studio. Поиск ассоциаций проводился с применением критерия Фишера Х², с поправкой Йетса, размер эффекта оценивался в значениях показателя отношения шансов Odds ratio (OR). Все статистические тесты выполнялись для двухстороннего уровня значимости, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$; где p – уровень значимости критерия. Для проведения кластерного анализа использовалась среда R Studio, алгоритм k-medoids [21] применялись функции «рам», библиотеки «cluster», «tidyverse», «factoextra», «NbClust», для валидации «clValid». До создания кластеров использовалась статистика Хопкинса для оценки случайности распределения данных.

Этапы проведения кластерного анализа включали в себя:

1. Расчет матрицы расстояний, позволяющий определить сходство и несходство между точками наблюдений.
2. Выбор оптимального алгоритма кластеризации.
3. Определение оптимального количества кластеров.
4. Описательную статистику полученных кластеров, определение его клинической значимости.
5. Валидацию полученных результатов.

Кластеризация k-medoids назначает группы набора данных на основе расстояния до назначеннной центральной точки данных кластера. Для начала эти медоиды назначаются случайным образом, и алгоритм выполняет итерацию по выбору центроидов данных и группировок кластеров до тех пор, пока расстояние от центроида не будет минимизировано до всех остальных точек данных в кластере. Кластеризация k-medoids более надежна при наличии выбросов, чем другие алгоритмы кластеризации на основе центроидов, такие как k-means, поскольку выбранный центроид является наблюдаемой точкой данных. Подход k-medoids выбран потому, что он может быть более устойчивым к выбросам, так как в качестве опорной точки каждого кластера используется центр кластера вместо среднего значения точек в кластере. Использовался метод «локтя» в качестве критерия для определения оптимального количества кластеров.

Следующим этапом была проведена оценка качества кластеризации путем внутренней и внешней валидации. Внутренняя валидация проводилась с применением пакета «clValid», был проведен расчет индекса Данна, а также был оценен параметр «ширина силуэта». Индекс Данна рассчитывался в несколько этапов. Для каждого кластера было вычислено расстояние между каждым объектом в кластере и объектами в других кластерах, найден минимум парного расстояния в качестве межкластерного разделения (min.separation). Далее было рассчитано расстояние между объектами в одном кластере, максимальное внутрикластерное расстояние (т.е. максимальный диаметр) принималось в качестве внутрикластерной компактности (индекс Данна (D)). Также с целью валидации была проведена оценка ширины силуэта для каждого кластера и общей средней ширины силуэта.

■ **Таблица 1.** Характеристики групп сравнения

■ **Table 1.** Characteristics of comparator groups

Группа	n	Средний возраст
Общая выборка	262	$21,86 \pm 0,22$
ГМС+	154	$20,86 \pm 0,30$
ГМС-	108	$23,87 \pm 0,72$

Примечание. ГМС – гипермобильность суставов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Ранее нами были получены данные, согласно которым ГМС ассоциировалась с такими признаками ДСТ, как долихостеномелия ($p = 0,010$), хруст в суставах ($p = 0,009$) и гиперкифозы / гиперплордозы ($p = 0,003$), с низким индексом массы тела (ИМТ) ($p = 0,0001$), гиперэластичность кожи ($p = 0,0001$), птозами внутренних органов ($p = 0,038$), ГЭРБ ($p = 0,021$), гипотензия ($p = 0,0001$) и миопией тяжелой степени ($p = 0,000006$) [22].

Учитывая гетерогенность ГМС, с целью анализа структуры пациентов с ГМС с учетом вовлеченности соединительной ткани был проведен кластерный анализ. Для кластеризации первоначально были отобраны фенотипические признаки ДСТ, которые были статистически значимо ассоциированы с ГМС по результатам попарных сравнений, такие как птозы внутренних органов, гиперэластичность кожи, гиперкифозы / гиперплордозы, низкая масса тела, долихостеномелия, гипотензия, хруст в суставах, ГЭРБ. По результатам предварительной обработки данных в анализ были включены только те признаки, которые в совокупности формировали адекватное разделение по кластерам, были интерпретируемые и показывали наилучшие значения тестов внутренней и внешней валидации.

Далее для определения оптимального числа кластеров был применен метод «локтя» (*рис. 1*). Оптимальное число кластеров было определено как 3. Для получения данных о кластерах был применен алгоритм k-medoids, с использованием функции «рам». Были получены 3 четко дифференцированных кластера. Характеристики кластеров представлены в *табл. 2*. Полученные медоиды кластеров представлены в *табл. 3*.

В кластер №1 вошли обследуемые с ГМС, гиперкифозами / гиперплордозами и низким ИМТ и не вошли лица с гиперэластичностью кожи. В кластер №2 – обследуемые с ГМС, гиперэластичностью кожи и низким уровнем ИМТ, а в 3-й – подавляющее большинство обследуемых без ГМС, птозов, гиперэластичности кожи, гиперкифозов / гиперплордозов и с ИМТ > 18,5 (*рис. 2*).

Обнаруженная неоднородность среди обследуемых с ГМС, а также фенотипические признаки, которые были ассоциированы с принадлежностью к определенному кластеру, позволяют предположить, что выделенные фенотипы (кластеры) ГМС могут быть близки подтипам СЭД. В частности, в соответствии с критериями F. Malfait et al. 2017 г., первый кластер может соответствовать кифосколиотическому, а второй – классическому подтипу [23].

Следующим этапом была проведена оценка качества кластеризации. Внутренняя валидация проводилась

Таблица 2. Характеристики полученных кластеров**Table 2.** Characteristics of clusters obtained

Кластер	ГМС		ГЭК		ГК / ГЛ		Птозы		Низкий ИМТ	
	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0
1 (n = 87)	70 (0,80)	17 (0,20)	0	87 (1,00)	56 (0,64)	31 (0,36)	18 (0,21)	69 (0,79)	81 (0,93)	6 (0,07)
2 (n = 70)	67 (0,96)	3 (0,04)	70 (1,00)	0 (0,00)	33 (0,47)	37 (0,53)	7 (0,10)	63 (0,90)	59 (0,84)	11 (0,16)
3 (n = 105)	19 (0,18)	86 (0,82)	6 (0,94)	99 (0,06)	10 (0,10)	95 (0,90)	4 (0,04)	101 (0,96)	24 (0,23)	81 (0,77)

Примечание. 1 – наличие признака, 0 – отсутствие признака, ГЭК – гиперэластичность кожи, ГК / ГЛ – гиперкифозы / гиперлордозы.

Таблица 3. Медоиды полученных кластеров**Table 3.** Medoids of clusters obtained

Кластер	ГМС	ГЭК	ГК / ГЛ	Птозы	Низкий ИМТ
1 (n = 87)	0,82	-0,64	1,28	-0,35	0,77
2 (n = 70)	0,82	1,56	-0,78	-0,35	0,77
3 (n = 105)	-1,21	-0,64	-0,78	-0,35	-1,29

Примечание. Положительные значения соответствуют принадлежности к кластеру.

с применением пакета «clValid», был проведен расчет индекса Данна, а также был оценен параметр «ширина силуэта». Индекс Данна рассчитывался в несколько этапов. Для каждого кластера было вычислено расстояние между каждым объектом в кластере и объектами в других кластерах, найден минимум парного расстояния в качестве межкластерного разделения (min.separation). Далее было рассчитано расстояние между объектами в одном кластере, максимальное внутрикластерное расстояние (т.е. максимальный диаметр) принималось в качестве внутрикластерной компактности. Индекс Данна (D) рассчитывался по формуле: $(D) = \text{минимальное расстояние} / \text{максимальный диаметр}$; и составил 0,5 (табл. 4). Если набор данных содержит компактные и хорошо разделенные кластеры, ожидается, что диаметр кластеров будет небольшим, а расстояние между кластерами – большим.

Таким образом, индекс Данна должен быть максимизирован, т.е. стремиться к 1. Значение 0,5 соответствует удовлетворительной кластеризации.

Также с целью валидации была проведена оценка ширины силуэта для каждого кластера и общей средней ширины силуэта (рис. 3). Анализ силуэта измеряет, насколько качественно наблюдения кластеризованы, и оценивает среднее расстояние между кластерами.

График силуэта отображает меру того, насколько близко каждая точка в одном кластере находится к точкам в соседних кластерах. Средняя ширина силуэта, близкая к 1, указывает на идеальные кластеры, а средняя ширина силуэта около 0 указывает на то, что кластеры расположены близко друг к другу.

Отрицательная же ширина силуэта указывала бы на то, что точка данных могла быть неправильно классифицирована.

Таблица 4. Внутренняя валидация сформированных кластеров**Table 4.** Internal validation of clusters formed

Кластер	max_diss	av_diss	diameter	separation	Dunn Index	Ширина силуэта	Средняя ширина силуэта
1 (n = 87)	3,8	1,7	4,3	2	0,5	0,43	0,36
2 (n = 70)	3,8	1,6	4,3	2		0,25	
3 (n = 105)	3,8	1,2	4,8	2		0,43	

Примечание. max_diss – максимальное различие между наблюдениями в скоплении и медоидом этого скопления, av_diss – среднее различие между наблюдениями в скоплении и медоидом этого скопления, diameter – диаметр кластера, separation – разделение.

Обращает на себя внимание отсутствие отрицательных значений ширины силуэта, что указывает на то, что все точки наблюдений были верно классифицированы. Также средняя ширина силуэта составила 0,36, а ширина 2-го и 3-го кластеров 0,40 и 0,42 соответственно, что больше средней ширины силуэта, что также указывает на удовлетворительное качество кластеризации.

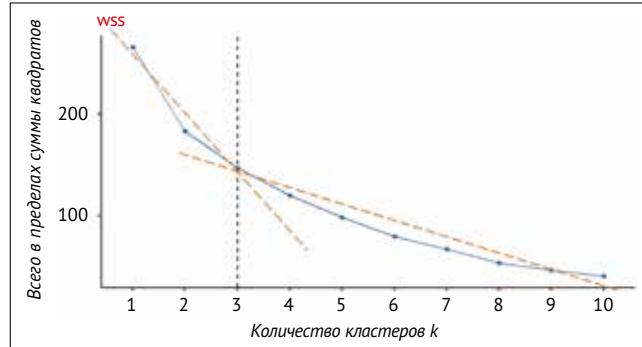
ОБСУЖДЕНИЕ

Кластерный анализ представляет собой сравнительно новый инструмент для анализа клинических данных. Он позволяет идентифицировать более гомогенные группы внутри больших когорт пациентов с различными заболеваниями как хроническими, так и острыми, в рамках одной нозологии, что облегчает клиническую практику [24]. Более того, как один из методов машинного обучения кластерный анализ служит важным этапом в создании систем поддержки принятия клинических решений и разработке экспертных систем и находит свое применение в различных областях клинической медицины. V. Danesh et al. в 2023 г. применили кластерный анализ с алгоритмом k-medoids для 441 пациента с постковидным синдромом в выборке взрослых среднего возраста с легкой (амбулаторное лечение), средней (госпитализация) и тяжелой формой COVID-19 (лечение в отделении интенсивной терапии) и обнаружили, что симптомы группируются в 2 отдельных кластера: нейропсихические (субъективная когнитивная дисфункция, головокружение, проблемы с памятью) и легочные (одышка, кашель). Таким образом,

путем применения машинного обучения, авторами были выделены группы симптомов, которые были наиболее значимы для лечения и реабилитации пациентов после COVID-19 [25]. С.Е. Coombes et al. в 2020 г. также путем кластерного анализа определили фенотипы выживаемости пациентов с хроническим лимфолейкозом ($n = 47$). Лучшая выживаемость была в кластере с мутированным статусом гена вариабельной области тяжелой цепи иммуноглобулина (IGHV), отсутствием экспрессии Zap 70, женским полом и более молодым возрастом [26]. Н. Zohdi et al. в 2022 г. смогли оценить путем кластерного анализа с применением алгоритма k-medoids в небольшом исследовании ($n = 32$) среди молодых обследуемых влияние цветного света на цереброваскулярную гемодинамику при выполнении заданий на бегловую речь [27]. В другом исследовании были проанализированы данные 350 067 пациентов, в котором были выявлены 5 кластеров пациентов с хронической болезнью почек: с ранним началом, поздним началом, ассоциированный с онкологией, метаболический и кардиометаболический, а также проведена оценка прогноза, при этом наихудший прогноз оказался для кардиометаболического кластера. В данном исследовании применялись 7 различных алгоритмов кластеризации, в том

■ **Рисунок 1.** График «локоть», определяющий оптимальное число кластеров

■ **Figure 1.** The elbow graph to determine the optimal number of clusters



■ **Рисунок 2.** Распределение признаков по кластерам

■ **Figure 2.** Feature distribution by cluster



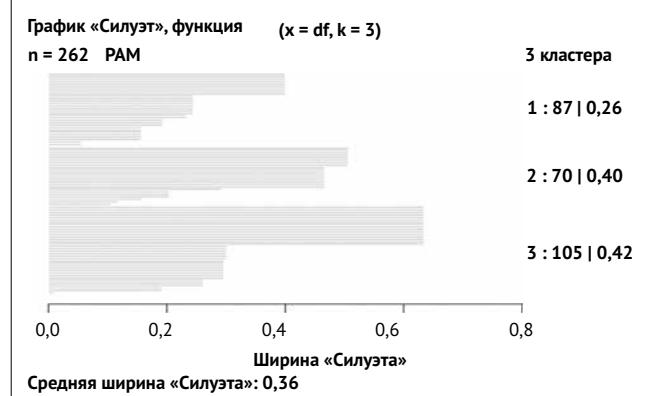
Примечание. 1 – наличие признака, 0 – отсутствие признака. СЭД – синдром Элерса – Данлоса, ГМС – гипермобильность суставов, ГЭК – гиперэластичность кожи, ГК / ГЛ – гиперкифозы / гиперлонгозы.

числе метод k-medoids [28]. М.К. Ross et al. в 2022 г. изучали гетерогенность астмы среди 598 школьников. В данном исследовании были применены иерархическая кластеризация, метод k-medoids и латентный классовый анализ, были идентифицированы 4 кластера относительно ОФВ1/ФЖЕЛ и NO выдыхаемого воздуха. Результаты данного кластерного анализа позволили спрогнозировать уровень контроля астмы в будущем у данных пациентов [29]. А.М. Leis et al. в 2023 г. проводили кластерный анализ методом k-medoids ($n = 242$) среди госпитализированных пациентов с диагностированным гриппом, а также оценивалась эффективность вакцин и противовирусных препаратов. Авторами были выделены 3 клинически значимые группы. Результаты данного исследования позволили выявить, что гипергликемия и более низкая сатурация кислорода при поступлении ассоциировались с более высоким риском неблагоприятных внутрибольничных исходов. Таким образом, выявленные когорты представляют интерес для дальнейшего изучения эффектов вакцин или противовирусных препаратов [30].

Метод кластеризации в нашем исследовании позволил выделить 2 гомогенных клинических фенотипа ГМС: кифосколиотический и классический. Исследования

■ **Рисунок 3.** Анализ ширины «Силуэта»

■ **Figure 3.** Silhouette width analysis



с применением кластерного анализа ГМС, СЭД в российской и зарубежной литературе единичны. Тем не менее, метод кластерного анализа приобретает все большую популярность в медицине, т. к. позволяет обнаружить ранее неизвестные закономерности, но результат зачастую заранее сложно спрогнозировать. Так, M. Ritelli et al. в 2022 г. провели анализ данных клеточного фенотипа и профиль экспрессии генов дермальных фибробластов среди контроля, ГМС и гипермобильного подтипа СЭД (ГСЭД) ($n = 100$) и обнаружили, что ГМС и ГСЭД имеют общие звенья патогенеза в виде дезорганизации внеклеточного матрикса, измененную и схожую дифференцировку миофибробластов, а также нарушение регуляции генов, и входят в единый кластер, несмотря на то, что ГМС не соответствовала критериям гипермобильного подтипа СЭД [31], что не противоречит нашим результатам. J.R. Schubart et al. в 2019 г. провели анализ данных 175 пациентов с СЭД. Авторы применяли метод иерархической кластеризации с применением метода Уорда и выделили 3 кластера: с высокими значениями боли, с большим количеством симптомов и с высокой умственной

устомляемостью и дневной сонливостью. Подгруппы соответствовали клиническим наблюдениям гетерогенной природы СЭД, с перекрывающимися симптомами между подтипами и широкими различиями в проявлении симптомов внутри подтипов [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Кластерный анализ позволяет выделить неочевидные на первый взгляд закономерности. Обнаруженная путем кластерного анализа неоднородность среди обследуемых с ГМС, а также фенотипические признаки, которые были ассоциированы с принадлежностью к определенному кластеру, позволяет предположить, что фенотипы ГМС в общей выборке могут быть близки подтипу СЭД или представлять их неполные клинические формы, что требует проведения более тщательной диагностики, в том числе – с применением методов молекулярно-генетического анализа.

Поступила / Received 14.11.2024

Поступила после рецензирования / Revised 03.02.2025

Принята в печать / Accepted 27.06.2025



Список литературы / References

- Мартынов АИ, Нечаева ГИ. Национальные рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2016;11(1):2–76. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>.
- Martynov A, Nechaeva G. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News of North Caucasus*. 2016;11(1):2–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.14300/mnnc.2016.11001>.
- Sundemo D, Senorski EH, Karlsson L, Horvath A, Juul-Kristensen B, Karlsson J et al. Generalised joint hypermobility increases ACL injury risk and is associated with inferior outcome after ACL reconstruction: a systematic review. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2019;5(1):e000620. <https://doi.org/10.1136/bmjssem-2019-000620>.
- Ахиярова КЭ, Хусаинова РИ, Ялаев БИ, Тюрин АВ. Полиморфные варианты гена ADAMTS5 – новые маркеры гипермобильности суставов. *Современная ревматология*. 2023;17(1):45–50. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-1-45-50>.
- Akhiiarova KE, Khusainova RI, Yalaev BI, Tyurin AV. Polymorphic Variants of the ADAMTS5 Gene as New Markers of Joint Hypermobility. *Sovremennaya Revmatologiya*. 2023;17(1):45–50. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2023-1-45-50>.
- Nadyrshina D, Zaripova A, Tyurin A, Minniakhmetov I, Zakharova E, Khusainova R. Osteogenesis Imperfecta: Search for Mutations in Patients from the Republic of Bashkortostan (Russia). *Genes*. 2022;13(1):124. <https://doi.org/10.3390/genes13010124>.
- Liaghat B, Pedersen JR, Young JJ, Thorlund JB, Juul-Kristensen B, Juul CB. Joint hypermobility in athletes is associated with shoulder injuries: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021;22(1):389. <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04249-x>.
- Scheper MC, de Vries JE, Juul-Kristensen B, Nollet F, Engelbert RH. The functional consequences of generalized joint hypermobility: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:243. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-243>.
- Reddy RS, Tedla JS, Alshahrani MS, Asiri F, Kakaraparthi VN. Comparison and correlation of cervical proprioception and muscle endurance in general joint hypermobility participants with and without non-specific neck pain—a cross-sectional study. *PeerJ*. 2022;10:e13097. <https://doi.org/10.7717/peerj.13097>.
- Van Meulenbroek T, Huijnen I, Stappers N, Engelbert R, Verbunt J. Generalized joint hypermobility and perceived harmfulness in healthy adolescents; impact on muscle strength, motor performance and physical activity level. *Physiother Theory Pract*. 2021;37(12):1438–1447. <https://doi.org/10.1080/09595985.2019.1709231>.
- Jensen BR, Sandfeld J, Melcher PS, Johansen KL, Hendriksen P, Juul-Kristensen B. Alterations in neuromuscular function in girls with generalized joint hypermobility. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):410. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1267-5>.
- Jindal P, Narayan A, Ganeshan S, MacDermid JC. Muscle strength differences in healthy young adults with and without generalized joint hypermobility: a cross-sectional study. *BMC Sports Sci Med Rehabil*. 2016;8:12. <https://doi.org/10.1186/s13102-016-0037-x>.
- Хусаинова РИ, Тюрин АВ, Шаповалова Да, Хуснутдинова ЭК. Генетические маркеры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Генетика*. 2017;53(7):816–926. <https://doi.org/10.7868/S0016675817060078>.
- Khusainova RI, Tyurin AV, Shapovalova DA, Khusnutdinova EK. Genetic markers of osteoarthritis in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Russian Journal of Genetics*. 2017;53(7):816–926. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S0016675817060078>.
- Ахиярова КЭ, Садретдинова ЛД, Ахметова АМ, Гантсева ХХ, Тюрин АВ. Исследование качественного и количественного состава тела у лиц молодого возраста с гипермобильностью суставов. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2020;15(3):91–93. Режим доступа: <https://repo.bashgmu.ru/article?id=6099>.
- Akhiiarova KE, Sadretdinova LD, Akhmetova AM, Gantseva KhKh, Tyurin AV. Study of qualitative and quantitative body composition in young people with joint hypermobility. *Bashkortostan Medical Journal*. 2020;15(3):91–93. (In Russ.) Available at: <https://repo.bashgmu.ru/article?id=6099>.
- Ахииарова К, Кусаинова Р, Минниахметов И, Мокрышева Н, Тюрин АВ. Peak Bone Mass Formation: Modern View of the Problem. *Biomedicines*. 2023;11(11):2982. <https://doi.org/10.3390/biomedicines1112982>.
- Akkaya KU, Burak M, Erturan S, Yildiz R, Yildiz A, Elbasan B. An investigation of body awareness, fatigue, physical fitness, and musculoskeletal problems in young adults with hypermobility spectrum disorder. *Musculoskeletal Sci Pract*. 2022;62:102642. <https://doi.org/10.1016/j.msksp.2022.102642>.
- Тихомирова НЮ, Елисеева ЛН. Особенности суставного болевого синдрома у девушки с признаками дисплазии соединительной ткани. *Пермский медицинский журнал*. 2015;32(4):37–42. Режим доступа: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/3367>.
- Tikhomirova NJ, Eliseeva LN. Peculiar features of articular pain syndrome in girls with connective tissue dysplasia signs. *Perm Medical Journal*. 2015;32(4):37–42. (In Russ.) Available at: <https://permmedjournal.ru/PMJ/article/view/3367>.
- Санеева ГА, Ягода АВ. Состояние минеральной плотности костной ткани при синдроме гипермобильности суставов. *Архивъ внутренней медицины*. 2014;(5):62–65. Режим доступа: https://www.medarchive.ru/jour/article/view/339?locale=ru_RU.
- Saneeva GA, Yagoda AV. State of bone mineral density in joint hypermobility syndrome. *Russian Archive of Internal Medicine* 2014;(5):62–65. (In Russ.) Available at: https://www.medarchive.ru/jour/article/view/339?locale=ru_RU.
- Кенис ВМ, Салоговский АВ, Дмитриева АЮ. Оценка гипермобильности суставов и порога болевой чувствительности у детей с мобильным плоскостопием. В: *Современные достижения травматологии и ортопедии*. СПб.: Российский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена (Санкт-Петербург); 2018. С. 116–117. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/wndfw>.
- Хайбуллина ДХ, Максимов ЮН, Хайбуллина АР, Мансуров ДМ. Боль в спине и синдром гипермобильности суставов (клиническая характеристика). *Российский журнал боли*. 2019;17(S1):66. Режим доступа: <https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/SE%2019.pdf>.

- Khaibullina DH, Maksimov YN, Khaibullina AR, Mansurov DM. Back pain and joint hypermobility syndrome (clinical characteristics). *Russian Journal of Pain*. 2019;17(51):66. (In Russ.) Available at: <https://painrussia.ru/pdf/web/viewer.html?file=/russian-Journal-of-Pain/SE%2019.pdf>.
19. Yalaev B, Tyurin A, Prokopenko I, Karunas A, Khusnutdinova E, Khusainova R. Using a Polygenic Score to Predict the Risk of Developing Primary Osteoporosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10021. <https://doi.org/10.3390/ijms231710021>.
20. Ghazi L, Ahmad T, Wilson FP. A Clinical Framework for Evaluating Machine Learning Studies. *JACC Heart Fail.* 2022;10(9):648–650. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2022.07.002>.
21. Kaufman L, Rousseeuw PJ. *Finding Groups in Data—An Introduction to Cluster Analysis*. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1990. <https://doi.org/10.1002/9780470316801>.
22. Ахиярова К.Э., Ганцева ХХ, Хусаинова РИ, Тюрин АВ. Фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани у лиц с гипермобильностью суставов. *Медицинский совет*. 2022;16(21):156–161. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-156-161>.
- Akhiiarova KE, Gantseva KhKh, Khusainova RI, Tyurin AV. Phenotypic manifestations of connective tissue dysplasia in individuals with joint hypermobility. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(21):156–161. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-156-161>.
23. Malfait F, Francomano C, Byers P, Belmont J, Berglund B, Black J et al. The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2017;175(1):8–26. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31552>.
24. Coombes CE, Liu X, Abrams ZB, Coombes KR, Brock G. Simulation-derived best practices for clustering clinical data. *J Biomed Inform.* 2021;118:103788. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2021.103788>.
25. Danesh V, Arroliga AC, Bourgeois JA, Boehm LM, McNeal MJ, Widmer AJ et al. Symptom Clusters Seen in Adult COVID-19 Recovery Clinic Care Seekers. *J Gen Intern Med.* 2023;38(2):442–449. <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07908-4>.
26. Coombes CE, Abrams ZB, Li S, Abruzzo LV, Coombes KR. Unsupervised machine learning and prognostic factors of survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Am Med Inform Assoc.* 2020;27(7):1019–1027. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocaa060>.
27. Zohdi H, Natale L, Scholkmann F, Wolf U. Intersubject Variability in Cerebrovascular Hemodynamics and Systemic Physiology during a Verbal Fluency Task under Colored Light Exposure: Clustering of Subjects by Unsupervised Machine Learning. *Brain Sci.* 2022;12(11):1449. <https://doi.org/10.3390/brainsci12111449>.
28. Dashtban A, Mizani MA, Pasea L, Denaxas S, Corbett R, Mamza JB et al. Identifying subtypes of chronic kidney disease with machine learning: development, internal validation and prognostic validation using linked electronic health records in 350,067 individuals. *EBioMedicine*. 2023;89:104489. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104489>.
29. Ross MK, Eckel SP, Bui AAT, Gilliland FD. Asthma clustering methods: a literature-informed application to the children's health study data. *J Asthma.* 2022;59(7):1305–1318. <https://doi.org/10.1080/02770903.2021.1923738>.
30. Leis AM, McSpadden E, Segaloff HE, Lauring AS, Cheng C, Petrie JG et al. K-medoids clustering of hospital admission characteristics to classify severity of influenza virus infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023;17(3):e13120. <https://doi.org/10.1111/irv.13120>.
31. Ritelli M, Chiarelli N, Cinquina V, Zoppi N, Bertini V, Venturini M, Colombi M. RNA-Seq of Dermal Fibroblasts from Patients with Hypermobility Ehlers-Danlos Syndrome and Hypermobility Spectrum Disorders Supports Their Categorization as a Single Entity with Involvement of Extracellular Matrix Degrading and Proinflammatory Pathomechanisms. *Cells.* 2022;11(24):4040. <https://doi.org/10.3390/cells11244040>.
32. Schubart JR, Schaefer E, Hakim AI, Francomano CA, Bascom R. Use of Cluster Analysis to Delineate Symptom Profiles in an Ehlers-Danlos Syndrome Patient Population. *J Pain Symptom Manage.* 2019;58(3):427–436. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.05.013>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Тюрин, К.Э. Ахиярова

Написание текста – К.Э. Ахиярова, А.В. Тюрин

Сбор и обработка материала – К.Э. Ахиярова

Обзор литературы – Р.И. Хусаинова, Г.Р. Шахмаметова

Редактирование – Р.И. Хусаинова, Г.Р. Шахмаметова

Утверждение окончательного варианта статьи – К.Э. Ахиярова, А.В. Тюрин, Р.И. Хусаинова, Г.Р. Шахмаметова

Contribution of authors:

Concept of the article – Anton V. Tyurin, Karina E. Akhiiarova

Text development – Karina E. Akhiiarova, Anton V. Tyurin

Collection and processing of material – Karina E. Akhiiarova

Literature review – Rita I. Khusainova, Gyuzel R. Shakhmametova

Editing – Rita I. Khusainova, Gyuzel R. Shakhmametova

Approval of the final version of the article – Karina E. Akhiiarova, Anton V. Tyurin, Rita I. Khusainova, Gyuzel R. Shakhmametova

Согласие пациентов на публикацию: пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.**Basic patient privacy consent:** patients signed informed consent regarding publishing their data.**Информация об авторах:****Ахиярова Карина Эриковна**, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; liciadesu@gmail.com**Хусаинова Рита Игоревна**, д.б.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; главный научный сотрудник кафедры персонализированной и трансляционной медицины (ПиТМ), лаборатория геномной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии; 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ritakh@mail.ru**Шахмаметова Гюзель Радикова**, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой вычислительной математики и кибернетики, Уфимский университет науки и технологий; 450076, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32; shakhgouzel@mail.ru**Тюрин Антон Викторович**, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой внутренних болезней и клинической психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450008, Россия, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, д. 3; anton.bgmu@gmail.com**Information about the authors:****Karina E. Akhiiarova**, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Internal Diseases and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; liciadesu@gmail.com**Rita I. Khusainova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Professor of the Department of Internal Diseases and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Leader Researcher of the Department of Personalized and Translational Medicine (PiTM), Laboratory of Genomic Medicine, Endocrinology Research Centre; 11, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia; ritakh@mail.ru**Gyuzel R. Shakhmametova**, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Computational Mathematics and Cybernetics, Ufa University of Science and Technology; 32, Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia; shakhgouzel@mail.ru**Anton V. Tyurin**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Clinical Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; anton.bgmu@gmail.com