

Энцефалометрические особенности строения черепа у больных с ахондроплазией и статистические методы экспертной постановки диагноза

О.В. Климов, И.П. Гайдышев

Encephalometric features of cranial structure in patients with achondroplasia, and statistical methods of expert diagnostics

O.V. Klimov, I.P. Gaidyshev

Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. акад. Г.А.Илизарова» Минздрава России, г. Курган
(директор – д.м.н. А.В. Губин)

Цель. Выявление диагностически значимых и статистически достоверных антропометрических особенностей строения черепа у пациентов с ахондроплазией. На основе полученных результатов изучить возможность применения методов математической статистики, для дифференциальной диагностики с другими видами дисплазий скелета по антропометрическим характеристикам головы. **Материалы и методы.** Изучены фотографии 25 пациентов с ахондроплазией и 15 пациентов с гипохондроплазией, проходивших лечение в РНЦ «ВТО» с 2007 по 2012 г., а также 25 здоровых лиц, которые составили контрольную - эталонную группу. Все исследуемые были представителями европеоидной расы. Математический анализ полученных данных с целью изучения возможности компьютерной дифференциальной диагностики заболеваний был проведен с использованием двух статистических методов, реализованных в программе анализа данных «AtteStat». Для исследований были выбраны стандартные энцефалометрические точки, которые достаточно четко могут презентоваться на голове человека, в том числе и на фотографии. **Результаты.** Впервые получены данные об антропометрических особенностях строения головы у больных ахондроплазией. На основе проведенных измерений получены цефалометрические индексы, среди которых методами математической статистики выявлены наиболее диагностически значимые показатели. **Заключение.** Анализ выявленных показателей методом множественной логистической регрессии позволил получить параметрическое значение, отражающее вероятность наличия заболевания для конкретного пациента с данным набором антропометрических характеристик.

Ключевые слова: ахондроплазия, удлинение конечностей, системные заболевания скелета, диагностика, статистический анализ, цефалометрические индексы, метод множественной логистической регрессии.

Purpose. To reveal the diagnostically significant and statistically reliable anthropometric features of cranial structure in patients with achondroplasia. To study the possibility of using the methods of mathematical statistics based on the results for differential diagnostics versus skeletal dysplasias of other types by the head anthropometric characteristics. **Materials and Methods.** The photos of 25 patients with achondroplasia, and 15 patients with hypochondroplasia treated at RISC RTO in the period of 2007-2012 studied, as well as those of 25 normal subjects who were included in the control (reference) group. All the subjects were Caucasians. Two statistical methods realized in «AtteStat» special program used for mathematical analyzing the data in order to study the possibility of differential computed diagnosing the diseases. Standard encephalometric points which can be rather clearly presented on human head, the photo including, were selected for the study. **Results.** The data of anthropometric features of the head structure in patients with achondroplasia have been obtained for the first time. The cephalometric indexes obtained based on performed measurements among which the most diagnostically significant values revealed by the methods of mathematical statistics. **Conclusion.** The analysis of the values revealed by the method of multiple logistic regression made it possible to obtain a parametric value reflecting the probability of the disease presence in a particular patient with a given set of anthropometric characteristics.

Keywords: achondroplasia, limb lengthening, systemic skeletal diseases, diagnostics, statistical analysis, cephalometric indexes, the method of multiple logistic regression.

ВВЕДЕНИЕ

В данной работе мы изучили некоторые аспекты диагностики такого симптомокомплекса как ахондроплазия. Диагностика данного заболевания, как правило, не вызывает трудностей, но при этом некоторые весьма ценные диагностические признаки подвергаются лишь качественной субъективной оценке. В данном случае параметрическими методами объективного обследования, как правило, фиксируют только укорочение верхних и нижних конечностей, а оценка других клинических симптомов носит описательный характер. При этом стоит отметить, что целый ряд системных заболеваний формально подходит под стандартный набор таких параметрических клинических признаков ахондроплазии как укорочение, деформации конечностей и разболтанность коленных суставов. Тем не менее, любой человек, а тем более врач, который хоть раз видел лицо пациента с классической формой ахондроплазии, легко поставит диагноз по его лицу, даже не обследуя пациента.

Такая ситуация возможна в виду того, что пациенты данной нозологической группы обладают характерными чертами лица (habitus), обусловленными этиологией и патогенезом заболевания. Наиболее явные от-

личия пропорций головы показаны на сравнительном рисунке ниже, из которого следует, что у пациентов с ахондроплазией наиболее укорочена носовая часть лица и изменены некоторые пропорции мозговой части черепа (рис. 1). Таким образом, очевидно, что особенности строения головы пациента могут представлять определенный диагностический интерес.

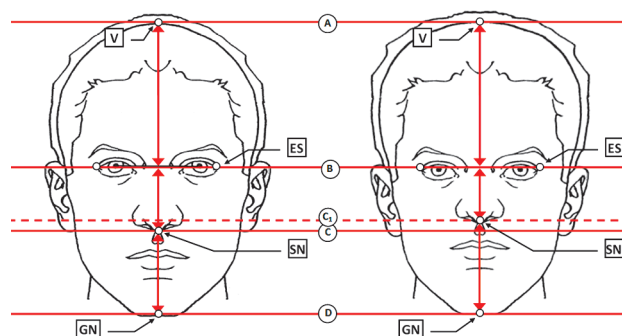


Рис. 1. Визуальные различия пропорций и особенности строения головы больных с ахондроплазией в прямой проекции

Другой аспект проведенного исследования состоял в изучении возможности использования полученных сведений для дифференциальной диагностики системных заболеваний скелета, сходных по этиологии и патогенезу с ахондроплазией, а также дистанционной компьютерной диагностики заболевания по фотографии. Таким образом, разработав алгоритм обследования и критерии оценки полученных результатов, мы получаем возможность объективной параметрической оценки и документирования проведенного диагностического исследования независимо от опыта и навыков исследователя.

Данное исследование нам представляется возможным, исходя из положения об однотипности нарушений роста скелета, обусловленного патогенезом заболевания,

при котором нарушен рост длинных трубчатых костей и костей основания черепа. Именно однотипность нарушений формирует узнаваемый габитус у больных данной нозологической группы, энцефалометрические параметры которого можно подвергнуть статистическому анализу и использовать для диагностики заболевания.

Целью нашего исследования явилось выявление диагностически значимых и статистически достоверных антропометрических особенностей строения черепа у пациентов с ахондроплазией. На основе полученных результатов изучить возможность применения методов математической статистики, для дифференциальной диагностики с другими видами дисплазий скелета по антропометрическим характеристикам головы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены фотографии 25 пациентов с ахондроплазией и 15 пациентов с гипохондроплазией, проходивших лечение в РНЦ «ВТО» с 2007 по 2012 г., а также 25 здоровых лиц, которые составили контрольную – эталонную группу. Все исследуемые были представителями европеоидной расы. Математический анализ полученных данных с целью изучения возможности компьютерной дифференциальной диагностики заболеваний был проведен с использованием двух статистических методов, реализованных в программе анализа данных «AtteStat».

Для исследования были выбраны стандартные энцефалометрические точки, которые достаточно четко могут презентоваться на голове человека, в том числе и на фотографии (рис. 2) [1, 2].

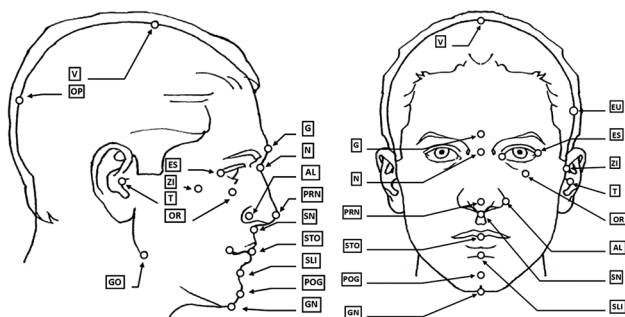


Рис. 2. Расположение основных энцефалометрических точек в боковой и прямой проекции головы, где al – alare, v – vertex, g – glabella, n – nasion, prn – pronasale, sn – sottanasale, pog – pogonion, gn – gnathion, or – orbitale, zi – zygion, t – tragon, op – opistocranium, eu – eurion

Для некоторых графических построений в качестве ориентиров мы также использовали стандартные цефалометрические плоскости и определяющие их цефалометрические точки – ориентиры, приведенные ниже (рис. 3) [3, 5].

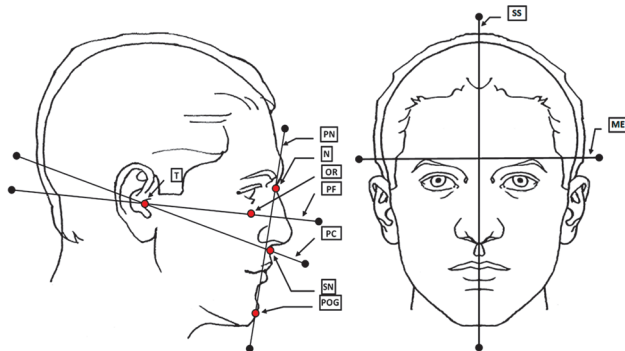


Рис. 3. Графическое изображение цефалометрических плоскостей и цефалометрические точки, определяющие их характеристики: носо-ушная линия или Камперовская горизонталь (PC), Франкфуртская горизонталь (PF), срединная плоскость лица (ME), срединно-сагиттальная плоскость (SS), носовая плоскость (Pn)

Для математического анализа полученных данных с целью изучения возможности компьютерной дифференциальной диагностики заболеваний было последовательно использовано два статистических метода. Суть анализа заключалась в выявлении диагностически ценных показателей (индексов) с использованием алгоритма Фаррара-Глаубера [4] с последующей оценкой выявленных показателей методом множественной логистической регрессии [4].

Алгоритм Фаррара-Глаубера статистически исследует проявления мультиколлинеарности. Согласно методу для каждого вектора вычисляется коэффициент детерминации:

$$R_k^2 = 1 - 1/c_{kk}, k = 1, 2, \dots, m,$$

где c_{kk} , $k = 1, 2, \dots, m$, – диагональный элемент матрицы С.

Также для каждого вектора вычисляется статистика:

$$F_k = (c_{kk} - 1) \frac{n-m}{m-1}, k = 1, 2, \dots, m.$$

Статистики F_k , $k = 1, 2, \dots, m$, подчиняются F -распределению со степенями свободы $n-m$ и $m-1$.

При значимых F -статистиках есть основание предположить коллинеарность данного вектора с некоторыми или всеми остальными векторами. Согласно данной методике вычисления, такие векторы (в задаче распознавания образов соответствующие параметрам распознавания) следует исключить из матрицы исходных данных.

Исключение данных параметров помогает сократить объем вычислений и интерпретировать результат распознавания образов с привлечением существенно меньшего числа параметров.

После исключения неактуальных параметров вышеописанным способом для решения задачи дифференциальной диагностики заболевания нами использовался логит-анализ (множественная логистическая регрессия), а отклик эксперимента был представлен в бинарном виде (1 – наличие заболевания, 0 – отсутствие заболевания).

Множественная логистическая регрессия может быть представлена в виде следующей модельной формулы:

$$P_j(B) = \text{Logit}(X_j B) = \frac{1}{1 + e^{-X_j B}}, j = 1, 2, \dots, n,$$

где $P_j(B)$, $i = 1, 2, \dots, n$, – выход модели, $B = \{b_i\}$, $i = 1, 2, \dots, m$, – вектор-столбец весовых коэффициентов, $X_j = \{x_i\}$, $i = 1, 2, \dots, m$; $j = 1, 2, \dots, n$, – вектор-строка параметров объекта j , измеренных в эксперименте, $X_j B$, $j = 1, 2, \dots, n$, – множественная линейная регрессия (замечание о модели со свободным членом см. ниже),

m – количество измеряемых в эксперименте параметров объекта, n – численность обучающей выборки (число объектов).

Значение $Pj(.)$ может быть интерпретировано как вероятность получения логитом значения 1 при подстановке в уравнение определенного вектора Xj , $j = 1, 2, \dots, n$,

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В своей работе мы старались придерживаться традиционных методик краниометрического обследования, насколько это позволяли нам специфичность поставленной задачи и исходный материал для исследования (фотографии из научного архива). Учитывая, что фотометрические исследования проводятся по архивным фотографиям, масштаб изображения на которых неизвестен, все наши измерения, за исключением угловых величин, имеют относительные значения в виде индексов. В процессе исследования получено множество энцефалометрических параметров, на основании которых вычислено 17 индексов.

На первом этапе статистического анализа данных антропометрического исследования, используя описанный выше алгоритм Фаррара-Глаубера, из 17 индексов выявлено 6 представленных ниже, которые обладают наибольшей диагностической ценностью.

Индекс № 1. Основой для данного анализа профилограммы лица был взят метод Симона (Simon P., 1919) в сочетании с методикой исследования по Канторовичу (Kantorowicz A., 1932), согласно которому проводят также линию от глабеллярной точки перпендикулярно горизонтали (PF). В дополнение к традиционной схеме мы проводим параллельные линии также из точек nasion – (N) и orbitale – (OR). Математическая формула для данного индекса имеет вид $i1 = ([DC] \times 100) / [BC]$ (рис. 4).

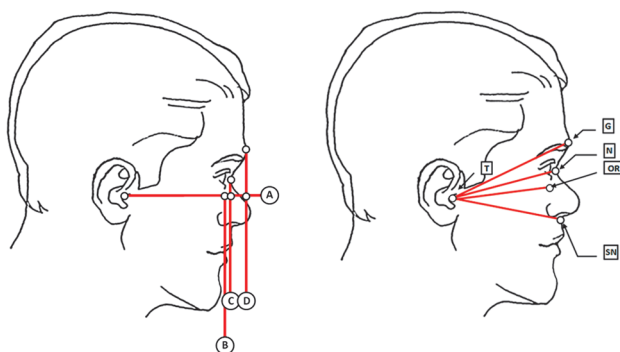


Рис. 4. Энцефлографическая схема вычисления индекса № 1

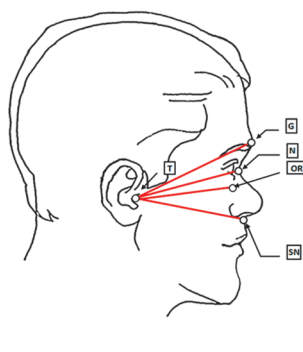


Рис. 5. Энцефлографическая схема вычисления индекса № 2

Результаты проведенного исследования и коэффициент регрессии для данного и всех последующих индексов приведены в сводной таблице 1.

Индекс № 2. В данной графической схеме мы анализируем профильную форму носовой части лица, для описания которой сравниваем отношение длины нескольких отрезков, общим началом которых является козелковая точка (T) – трагион (рис. 5). В нашем исследовании мы определили следующую формулу отношений:

$$i2 = ([TG] - [TN]) / ([TN] - [TOR]).$$

Индекс № 3, 4. Также для характеристики профильной формы лиц нами предложен индекс седловидности носа, который рассчитывается по двум формулам:

измеренного в эксперименте. Данный метод предназначен для выбора решающих правил (этап обучения) отношения того или иного обследованного пациента к группе больных либо к группе здоровых (этап распознавания). Итогом проведенных вычислений является вероятность диагноза у конкретного больного.

$$i3 = ([NA] \times 100) / ([TN])$$

$$\text{и } i4 = ([NA] \times 100) / ([GPN]),$$

а графическая формула для его расчета приведена ниже на рисунке 6.

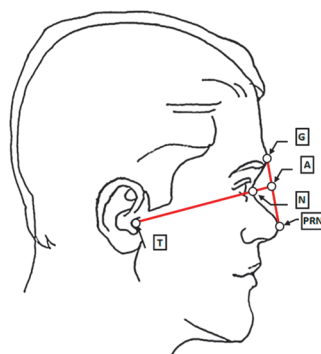


Рис. 6. Энцефлографическая схема вычисления индекса № 4

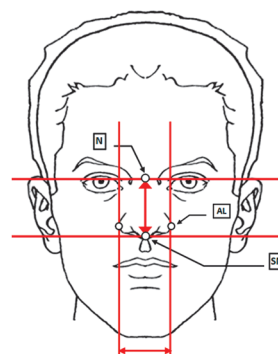


Рис. 7. Энцефлографическая схема вычисления индекса № 5

Индекс № 5. Назальный индекс является стандартом для подобного рода исследований, также имеет весьма характерные значения у пациентов с ахондроплазией. Схема получения исходных значений и формула расчета показателя приведены ниже: $Ni = ([NSN] \times 100) / ([ALAL])$ (рис. 7).

Индекс № 6. Как показал предварительный анализ проведенных исследований, классические антропометрические индексы головы также вполне отчетливо могут отражать некоторые особенности формирования скелета головы. Наиболее явные признаки ахондроплазии отражает лицевой индекс без учета высоты нижней челюсти. Расчет показателя осуществляется по формуле: $Fi = ([NSN] \times 100) / ([ZIZI])$, а графическая схема измерений отражена на рис. 8.

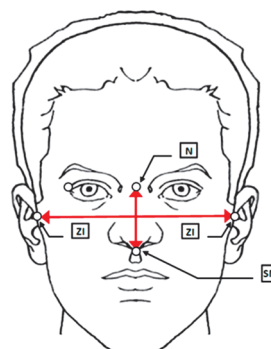


Рис. 8. Энцефлографическая схема вычисления индекса № 6

Анализ полученных результатов вычислений показал, что индексы в целом весьма объективно отражают результаты визуальной оценки пропорций головы в исследуемых группах. Согласно этим данным, наибольшие антропометрические особенности строения головы наблюдаются в размерах и форме носовой части лица, а также в соотношении размеров мозговой и лицевой части черепа.

Представленные на лепестковой диаграмме результаты наглядно демонстрирует область распределения полученных данных для каждой из изучаемых групп (рис. 9). При построении диаграммы для некоторых данных был применен индекс пропорциональности, отраженный в таблице 1.

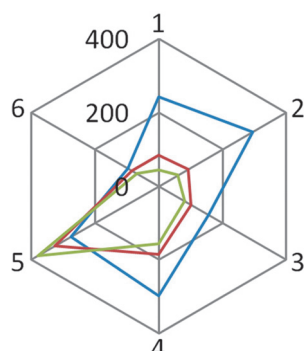


Рис. № 9. Диаграмма распределения полученных данных по 6 наиболее достоверным головным индексам

Как следует из приведенной диаграммы, наибольшие отклонения антропометрических показателей от нормы наблюдаются у больных ахондроплазией. У пациентов с гипохондроплазией полученные индексы стремятся к норме. Подобную ситуацию хорошо иллюстрирует тот факт, что по фотографии головы даже специалисту практически невозможно определить, болен данный человек гипохондроплазией или это фотография здорового человека.

Согласно поставленным задачам, после исключения неактуальных параметров, на втором этапе анализа данных для решения задачи компьютерной диагностики заболевания нами использовался логит-анализ (множественная логистическая регрессия), а отклик эксперимента был представлен в бинарном виде (1 – наличие заболевания, 0 – отсутствие заболевания).

Результаты логистического анализа приведены в таблице 2. Согласно полученным данным, площадь под ROC кривой составила 0,94, оптимальный порог отсечения 0,44, а чувствительность и специфичность, выраженные в %, соответственно 96,43 % и 90 %. Качество логистической регрессии проверено с помощью ROC-анализа (рис. 10).

Таким образом, предложенный метод постановки диагноза показал достоверность полученных результатов и достаточную надежность распознавания антропометрических показателей, характерных для каждой нозологической группы.

Таблица 1

Статистические параметры фотометрического исследования головы

Индекс	1	2	3	4	5	6
Ахондроплазия	241,2	2,9	15,5	29,7	27,6	97,2
Гипохондроплазия	84,2	0,9	10,2	18,5	32,5	84,2
Контрольная группа	44,2	0,6	8,2	15,6	37,9	69,1
Индекс пропорциональности	0	100	10	10	10	0

Таблица 2

Результаты обработки данных методом множественной логистической регрессии

Индекс	Коэффициенты регрессии	Стандартная ошибка	Значимость
1	0,043829	0,00021	0,001256
2	0,022794	0,02936	0,447086
3	0,010039	0,000331	0,29044
4	-0,29936	0,034875	0,054463
5	0,008992	0,004358	0,445827
6	0,003785	0,001593	0,007629

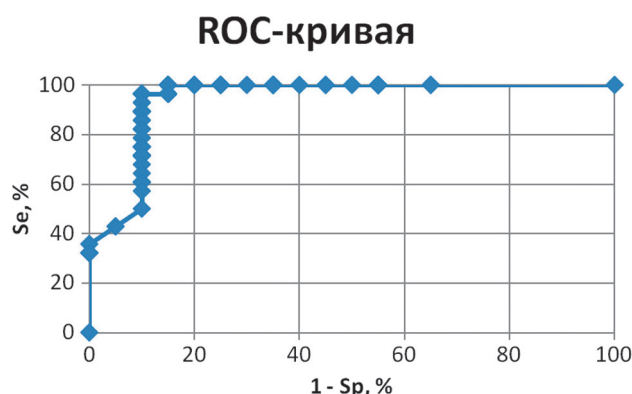


Рис. 10. ROC-анализ качества логистической регрессии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведенное исследование доказывает, что в каждой из исследованных групп пациентов имеется характерный набор антропометрических показателей головы. Использование для анализа полученных данных описных выше методик позволяет вычислить вероятность диагноза у конкретного больного с данным на-

бором антропометрических показателей.

Таким образом, используя вычисленный программой порог отсечения, на этапе распознавания вновь введенных показателей пациентов, данные которых не использовались при обучении статистической модели, возможна однозначная постановка диагноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.П., Дебец Г.Ф. Краниометрия. Методика антропологических исследований. М. : Наука, 1964. 130 с.
Alekseev V.P., Debets G.F. Kraniometriia. Metodika antropologicheskikh issledovaniy [Cranimetry. The technique of anthropological studies]. M.: Nauka, 1964. 130 s.
2. Гаврилов Е.И., Щербаков А.С. Ортопедическая стоматология. 3-е изд., перераб. и доп. М. : Медицина, 1984. 576 с.
Gavrilov E.I., Shcherbakov A.S. Ortopedicheskaia stomatologiya [Orthopaedic stomatology]. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsina, 1984. 576 s.
3. Звягин В.Н. Методика краниоскопической диагностики пола человека. // Судебно-мед. экспертиза. 1983. Т. 26, № 3. С. 15-17.
Zviagin V.N. Metodika kranioskopicheskoi diagnostiki pola cheloveka [The technique of human gender cranioscopic diagnostics]. Sudebno-med. Ekspertiza. 1983;26(3):15-17.
4. Наконечный С.И., Терещенко Т.А., Романюк Т.П. Эконометрика: Учебное пособие. Киев: КНЕУ, 1998.
Nakonechnyi S.I., Tereshchenko T.A., Romaniuk T.P. Ekonometrika: Uchebnoe posobie [Econometrics: A manual]. Kiev: KNEU, 1998.
5. Фадеев Р.А., Кузакова А.В. Клиническая цефалометрия : учеб. пособие по диагностике в ортодонтии. СПб : МЕДИ издательство, 2009. 564 с.
Fadeev R.A., Kuzakova A.V. Klinicheskaya tsefalometriia: ucheb. posobie po diagnostike v ortodontii [Clinical cephalometry: a textbook on the diagnostics in orthodontics]. SPb.: MEDI izdatel'stvo, 2009. 564 s.
6. Hosmer D.W., Lemeshow S. Applied logistic regression. New York, NY: John Wiley & Sons, 2000.

Рукопись поступила 06.08.2013.

Сведения об авторах:

1. Климов Олег Владимирович – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, заведующий лабораторией информационных технологий в травматологии и ортопедии, к. м. н.
2. Гайдышев Игорь Павлович – ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. акад. Г.А. Илизарова» Минздрава России, руководитель группы компьютерного обеспечения.