

Информативность индикаторов силы дыхательных мышц в оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких при моделировании на основе искусственных нейронных сетей

Б.И.Гельцер¹, К.И.Шахгельдян^{1,2}, И.Г.Курпатов¹, А.Б.Кригер^{1, 2}, М.Ф.Киняйкин^{3,4}

- 1 – Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации: 690091, Приморский край, Владивосток, ул. Суханова, 8;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» Министерства образования и науки Российской Федерации: 690014, Приморский край, Владивосток, ул. Гоголя, 41;
- 3 – Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1»: 690091, Приморский край, Владивосток, ул. Алеутская, 57;
- 4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 690002, Владивосток, пр. Острякова, 2

Информация об авторах

Гельцер Борис Израйлевич – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор Департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 245-17-83; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru

Шахгельдян Карина Иосифовна – д. т. н., директор Института информационных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, заведующая лабораторией анализа больших данных в биомедицине и здравоохранении Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (924) 231-44-91; e-mail: carina.shahgeldyan@vvsu.ru

Курпатов Илья Геннадьевич – аспирант Департамента клинической медицины Школы биомедицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (423) 245-17-83; e-mail: kurpatov-i@mail.ru

Кригер Александра Борисовна – к. ф.-м. н., доцент Института информационных технологий Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Владивостокский государственный университет экономики и сервиса» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации; тел.: (904) 627-97-81; e-mail: aleksandra.kriger@vvsu.ru

Киняйкин Михаил Федорович – к. м. н., заведующий Краевым пульмонологическим центром Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1», доцент Института терапии и инструментальной диагностики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (423) 240-08-46; e-mail: 589014@bk.ru

Резюме

Сила дыхательных мышц (ДМ) является основным индикатором их функционального состояния, а ее исследование получает все большее распространение в клинической пульмонологии, в т. ч. у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Вместе с тем в классификации ХОБЛ показатели силы ДМ не рассматриваются как биомаркеры, характеризующие ее тяжесть, и не используются в качестве критериев для стратификации больных. **Целью** исследования явился анализ информативности показателей силы ДМ для оценки тяжести ХОБЛ на основе методов машинного обучения и искусственных нейронных сетей (ИНС). **Материал и методы.** Обследованы госпитализированные в стационар мужчины ($n = 115$) с ХОБЛ различной степени тяжести в стадии обострения. Регистрировались силовые индикаторы ДМ (максимальное инспираторное (МIP), экспираторное (MEP) и интраназальное (SNIP) давление) на аппарате MicroRPM (*CareFusion*, Великобритания), 9 антропометрических параметров, спирометрические и газометрические показатели, а также результаты тестирования по шкалам выраженности одышки (*modified Medical Research Council – mMRC*) и оценочного теста по хронической обструктивной болезни легких (*COPD Assessment Test – CAT*). Обработка данных проводилась с помощью тестов Манна–Уитни, Фишера, Тьюки, корреляционного анализа. Моделирование силы ДМ выполнялось методами линейной и нелинейной регрессии, а модели стратификации тяжести ХОБЛ – методом ИНС. **Результаты.** При помощи модели силы ДМ у здоровых лиц и больных ХОБЛ оценены суммарные эффекты влияния различных факторов на их функциональный статус. По данным сравнительного анализа «модельных» результатов верификации тяжести ХОБЛ с диагнозами экспертов-пульмологов отмечено, что повышение их точности с помощью ИНС достигается только при комбинации показателя объема форсированного выдоха за 1-ю секунду с другими индикаторами. Наиболее информативными из них явились показатели МIP, общей массы тела, парциального давления углекислого газа в артериальной крови и уровня фибриногена. При этом МIP выступал в качестве универсального предиктора, при помощи которого повышается точность всех моделей. **Заключение.** Перспектива внедрения диагностических моделей на основе ИНС в проекты телемедицины связана с совершенствованием их архитектуры и разработкой информационных сервисов, при помощи которых состояние больных будет оцениваться в реальном времени.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, сила дыхательных мышц, моделирование, искусственные нейронные сети.

Для цитирования: Гельцер Б.И., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г., Кригер А.Б., Киняйкин М.Ф. Информативность индикаторов силы дыхательных мышц в оценке тяжести хронической обструктивной болезни легких при моделировании на основе искусственных нейронных сетей. *Пульмонология*. 2019; 29 (5): 571–581. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-571-581

A value of respiratory muscle strength indicators to determine severity of chronic obstructive pulmonary disease using artificial neural networks

Boris I. Gel'tser¹, Karina I. Shakhgel'dyan^{1,2}, Ilya G. Kurpatov¹, Aleksandra B. Kriger^{1,2}, Mikhail F. Kinyaykin^{3,4}

- 1 – Far Eastern Federal University: ul. Sukhanova 8; Vladivostok, 690091, Russia;
- 2 – Vladivostok State University of Economics and Service: ul Gogolya 41, Vladivostok, 690014, Russia;
- 3 – Primorskaya Regional Teaching Hospital No.1: ul. Aleutskaya 57, Vladivostok, 690091, Russia;
- 4 – Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: pr. Ostryakova 2, Vladivostok, 690002, Russia

Author information

Boris I. Gel'tser, Doctor of Medicine, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Director of Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (423) 245-17-83; e-mail: Boris.Geltser@vvsu.ru (<http://orcid.org/0000-0002-9250-557X>)

Karina I. Shakhgel'dyan, Doctor of Engineering, Director of Institute of Informational Technologies, Vladivostok State University of Economics and Service, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (924) 231-44-91; e-mail: carina.shahgeldyan@vvsu.ru (<http://orcid.org/0000-0002-4539-685X>)

Il'ya G. Kurpatov, Postgraduate student, Department of Clinical Medicine, School of Biomedicine, Far Eastern Federal University; Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (423) 245-17-83; e-mail: kurpatov-i@mail.ru (<http://orcid.org/0000-0002-4031-2979>)

Aleksandra B. Kriger, Candidate of Physics & Mathematics, Associate Professor, Institute of Informational Technologies, Vladivostok State University of Economics and Service, Ministry of Science and Higher Education of Russia; tel.: (904) 627-97-81; e-mail: aleksandra.kriger@vvsu.ru (<http://orcid.org/0000-0002-1350-529X>)

Mikhail F. Kinyaykin, Candidate of Medicine, Head of Territorial Pulmonology Center, Primorskaya Regional Teaching Hospital No.1; Associate Professor, Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (423) 240-08-46; e-mail: 589014@bk.ru (<http://orcid.org/0000-0002-5498-9008>)

Abstract

The aim of the study was to analyze a diagnostic value of respiratory muscle (RM) strength indicators to assess severity of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using machine learning methods and artificial neural networks (ANN). **Methods.** One hundred and fifteen males with acute exacerbation of COPD were involved in the study. RM strength indicators (MEP, MIP, and SNIP), demographic parameters, spirometry, blood gases, dyspnea with mMRC and CAT scales were measured. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney's, Fisher's and Tukey's tests and correlation analysis. RM strength model was performed using linear and nonlinear regression analysis. COPD stratification model was performed using ANN. **Results.** RM strength models in healthy males and COPD patients allowed estimation the impact of different factors on the RM functional status. Comparison of COPD stratification for severity using the mathematical model or expert diagnosis showed that combination of FEV₁ with other indicators could increase the accuracy of ANN model. MIP, the total body mass, partial CO₂ tension in the arterial blood and serum fibrinogen concentration were the most valuable indicators. Moreover, MIP was considered as the universal predictor increasing the accuracy of all models. **Conclusion.** Practical application of ANN models in telemedicine projects is related to the improvement of ANN architecture and development of informational services which would allow a real-time assessment of the patient's condition.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, respiratory muscles strength, modelling, artificial neural networks.

For citation: Gel'tser B.I., Shakhgel'dyan K.I., Kurpatov I.G., Kriger A.B., Kinyaykin M.F. A value of respiratory muscle strength indicators to determine severity of chronic obstructive pulmonary disease using artificial neural networks. *Russian Pulmonology*. 2019; 29 (5): 571–581 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-5-571-581

Сила дыхательных мышц (ДМ) является основным индикатором их функционального состояния, а ее исследование получает все большее распространение в клинической практике в качестве дополнительного инструмента для комплексной оценки респираторных функций. Снижение сократительной способности ДМ является одним из важнейших предикторов развития или усугубления дыхательной недостаточности вне зависимости от патофизиологических механизмов, формирующих респираторно-мышечную дисфункцию. В зависимости от уровня повреждения различных контуров регуляции ДМ можно выделить 3 основных патогенетических варианта их дисфункции: центральный (корковый, подкорковый), транзиттерный (проводниковый, синаптический) и эффекторный (мышечный). При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в связи с прогрессирующим ремоделированием кондуктивного и респираторного отделов органов дыхания резистивная нагрузка на ДМ постоянно возрастает, что приводит к их гиперфункции, гипертрофии и последующей недостаточности. В этих случаях преобладает эффекторный механизм дисфункции. Вместе с тем данный механизм не является единственным для больных ХОБЛ, особенно в старших возрастных группах, когда доминируют различные формы кардиоваскулярной, цереброваскулярной, нейродегенеративной или метаболической коморбидности. В этих случаях утомление или слабость

ДМ ассоциируются не только с перегрузкой мышечного аппарата, но и с дисрегуляцией центрального или транзиттерного контуров управления «респираторной помпой», обеспечивающей легочную вентиляцию. Именно поэтому точная информация о функциональном статусе ДМ является необходимым условием для ранней диагностики его нарушений и своевременной коррекции.

В настоящее время все большее распространение для оценки силы ДМ получает метод измерения максимальных статичных давлений на уровне полости рта и носа, которые пациент создает при закрытых дыхательных путях во время максимального вдоха и выдоха – максимального инспираторного (MIP), экспираторного (MEP) и интраназального (SNIP) давления. MEP является индикатором силы экспираторных ДМ, а MIP – инспираторных. Показатель SNIP-теста тесно коррелирует с уровнем трансдиафрагмального давления, что позволяет использовать его в качестве маркера функциональной активности диафрагмы [1].

В ранних работах по исследованию показателей силы ДМ при ХОБЛ отмечено, что уровень MEP существенно не отличался от контрольных значений [2]. В работах [3–5] показано, что значение MEP достоверно снижалось только у 50 % больных ХОБЛ, в то время как уровень MIP сокращался у большинства из них, что объяснялось более тесной зависимостью этого показателя от выраженности легочной

гиперинфляции и уплощения диафрагмы. В ряде исследований указывалось на взаимосвязи показателей силы ДМ с вентиляционными и антропометрическими параметрами. Так, в некоторых работах выявлены тесные положительные корреляции не только между МІР и МЕР, но и между МІР и массой тела больных [6]. В других работах отмечены положительные корреляции МІР и МЕР с объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), ростом и массой тела пациентов [7–9]. Вместе с тем в исследовании [10] корреляции МЕР и МІР с ОФВ₁, ФЖЕЛ и индексом Генслера (ИГ) не подтвердилось. В исследованиях последних лет оценивалась динамика изменений силы ДМ в зависимости от тяжести ХОБЛ. Показано, что МЕР и МІР остаются в пределах нормы при легкой форме ХОБЛ, но заметно снижаются при средней и тяжелой стадии заболевания [11]. В других исследованиях зарегистрировано снижение МІР на всех стадиях ХОБЛ, а статистически значимые различия МЕР фиксировались только при III и IV стадиях [7]. По данным большинства работ отмечены различия силовых характеристик ДМ у больных ХОБЛ тяжелого течения по отношению к ХОБЛ более легкой формы. При этом степень снижения МІР и SNIP более точно соответствовала тяжести заболевания, чем МЕР [10]. Показано, что среди больных с обострением ХОБЛ уровень МІР значительно ниже, чем при ее стабильном течении [11].

В ряде исследований указывается на прогностическое значение силовых характеристик ДМ в оценке рисков развития дыхательной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений [12–13]. Вместе с тем в современной классификации ХОБЛ показатели силы ДМ не рассматриваются как индикаторы, характеризующие ее тяжесть, что побудило авторов данной работы к оценке их информативности и возможности применения в качестве дополнительных критериев, повышающих точность стратификации больных по стадиям заболевания.

В последние годы в биомедицинских исследованиях для моделирования физиологических функций, помимо методов линейной логистической регрессии, все чаще используются модели на основе искусственных нейронных сетей (ИНС), в т. ч. для моделирования респираторных функций. Показано, что при использовании этих подходов существенно повышается точность проводимых расчетов [14].

Целью данной работы явился анализ информативности показателей силы ДМ для оценки тяжести ХОБЛ на основе методов машинного обучения и ИНС.

Материалы и методы

В исследование включены мужчины с ХОБЛ ($n = 115$; возраст – 35–75 лет, в среднем – $59,5 \pm 8,7$ года) в стадии обострения, госпитализированные в Краевой пульмонологический центр Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Примор-

ская краевая клиническая больница № 1». Индекс курения (ИК) больных составлял 20–100 пачко-лет. Диагноз заболевания устанавливался на основании критериев, представленных в клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХОБЛ Российского респираторного общества [15]. Комплексная оценка клинического статуса больных проводилась по результатам спирографического исследования (*Spirolab III*, Италия), тестирования по шкалам Медицинского исследовательского центра – модифицированной шкале выраженности клинических симптомов при ХОБЛ (*Modified Medical Research Council – mMRC*) и оценочного теста по ХОБЛ (*COPD Assessment Test – CAT*) и регистрации частоты обострений за 1 год. Сатурация кислородом артериальной крови (SaO₂) фиксировалась на пульсоксиметре *Elera* (Великобритания). Парциальное напряжение кислорода (PaO₂) и углекислого газа (PaCO₂) в артериальной крови регистрировались на газоанализаторе *Easy Blood Gas* (MEDICA, США). Активность системного воспаления оценивалось по уровню фибриногена в сыворотке крови и расчетных лейкоцитарных индексов [16]. С учетом полученных данных пациенты были ранжированы на 4 группы, характеризующие тяжесть заболевания ХОБЛ – I ($n = 11$), II ($n = 42$), III ($n = 37$) и IV ($n = 25$) стадии. Контрольную группу составили здоровые некурящие мужчины ($n = 48$) того же возраста. Обследование выполнялось после подписания участниками информированного согласия.

У всех обследуемых регистрировались антропометрические показатели – рост, масса тела, окружность грудной клетки (ОГК), плеча (ОП), предплечья (ОПП), бедра (ОБ) и голени (ОГ). Средняя толщина кожно-жировых складок измерялась в 9 стандартных точках с помощью электронного цифрового калипера КЭЦ-100 (АО «Тулиновский приборостроительный завод», Россия). При использовании этих данных рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) и абсолютная масса скелетной мускулатуры (МСМ) по формуле И.Матейки [17]. Рассчитывались также отношение (%) величины МСМ к общей массе тела (ОМТ). Оценка силовых характеристик ДМ (МЕР, МІР, SNIP) выполнялась при помощи аппарата *MicroPRM (CareFusion*, Великобритания). С помощью дополнительного программного обеспечения *PUMA (Micro Medical*, Великобритания) определялась максимальная скорость подъема экспираторного (MRPD_{вд.}) и инспираторного (MRPD_{вд.}) давления в ротовой полости (*maximal rate of pressure development*). Регистрация данных величин у обследуемых проводилась в положении сидя после 3-кратного выполнения дыхательных маневров. При этом фиксировалась попытка с максимальным результатом.

С помощью теста Манна–Уитни и корреляционного анализа по Пирсону у здоровых и больных ХОБЛ оценивалось влияние некоторых модифицируемых и немодифицируемых факторов на силу ДМ. С учетом полученных данных были отобраны наиболее информативные предикторы, которые исполь-

зовались для моделирования МЕР, МIP, SNIP и MRPD у обследуемых этих категорий с помощью линейной и нелинейной регрессии. Точность моделей оценивалась с использованием ошибки первого рода (p), коэффициента детерминации (R^2) и средней относительной ошибки аппроксимации (ООА) [18]. Последняя рассчитывалась как отношение разности между фактически измеренными и предсказанными значениями показателей силы ДМ к их измеренной величине. С помощью тестов Фишера и Тьюки оценивалась информативность индикаторов силы ДМ для их дальнейшего использования в моделях ИНС. Разработка последних проводилась с применением R-пакета *nnet* (*R-studio v 1.0.153*) [19]. Точность модельных результатов стратификации ХОБЛ определялась путем их сравнения с диагнозами экспертов-пульмонологов, которые принимались за эталон.

Величина ошибки (M) соответствовала относительному числу случаев некорректной модельной стратификации на обучающей (ОВ) и тестовой (ТВ) выборках. ОВ была сформирована из $\frac{3}{4}$ больных, а ТВ – из $\frac{1}{4}$, что соответствует общепринятым подходам к валидации ИНС [20]. Обучение ИНС осуществлялось на ОВ, а проверка их точности – на ТВ.

Результаты и обсуждение

На 1-м этапе исследования проводилась оценка информативности потенциальных предикторов, участвующих в проектировании моделей силовых параметров ДМ. С помощью теста Манна–Уитни установлено, что у здоровых и больных ХОБЛ наиболее заметно различались между собой показатели МЕР, МIP и SNIP ($p < 0,001$), а различия MRPD_{вд.} и MRPD_{выд.} были менее выраженными ($p < 0,05$) (табл. 1). Эти данные указывают на то, что даже без учета тяжести заболевания усредненные значения индикаторов силы ДМ с высокой степенью достоверности отличают больных ХОБЛ от здоровых лиц. По результатам анализа силовых характеристик на различных стадиях заболевания с помощью тестов Фишера и Тьюки показано, что значения МЕР, МIP, SNIP и MRPD при ХОБЛ I стадии не отличаются от таковых у здоровых лиц. Их уровень по отношению

к контролю достоверно снижается только при ХОБЛ II стадии и в дальнейшем эти изменения нарастают. Наиболее заметными были различия показателей МIP и SNIP у больных ХОБЛ I стадии по сравнению с ХОБЛ III–IV стадии. В то же время достоверных отличий силовых показателей между I и II, а также III и IV стадиями заболевания не установлено.

В ряде работ доказана линейная зависимость показателей МЕР, МIP и SNIP у здоровых лиц от возраста [21, 22]. Наличие такой связи проиллюстрировано достоверными корреляциями и результатами расчетов должных величин силовых параметров через линейные регрессионные модели, в которых возраст использовался в качестве основного предиктора моделирования. В настоящем исследовании у здоровых лиц все индикаторы силы ДМ имели обратную зависимость средней интенсивности от возраста (табл. 2), а у больных ХОБЛ эта взаимосвязь либо отсутствовала совсем (с МЕР и MRPD), либо была очень слабой (с МIP и SNIP). Полученные данные свидетельствуют о том, что ремоделирование органов дыхания у больных ХОБЛ нивелирует возрастные различия в силе ДМ, в т. ч. за счет ускорения процессов естественной инволюции респираторной системы и скелетной мускулатуры. Предполагается, что морфофункциональные последствия инволютивных изменений имеют общие черты с некоторыми патофизиологическими механизмами ХОБЛ, а «сенильное» легкое является уникальной «платформой» для развития или прогрессирования данного заболевания [23].

По данным анализа взаимосвязей показателей силы ДМ с некоторыми скоростными параметрами внешнего дыхания показано наличие прямой зависимости высокой и средней интенсивности у большинства из них среди здоровых лиц и почти полное отсутствие корреляций – у больных ХОБЛ (табл. 3). Так, у здоровых лиц наиболее тесными были соотношения SNIP и МIP с ОФВ₁ и ФЖЕЛ, а взаимосвязи силовых характеристик ДМ с ИГ были менее заметными. Необходимо отметить, что ограничение корреляционных отношений между индикаторами бронхиальной проходимости и силы ДМ зафиксировано не только в общей когорте больных ХОБЛ, но и на различных стадиях заболевания. Прерывание

Таблица 1
Средние значения показателей силы дыхательных мышц у здоровых и больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 1
Mean respiratory muscle strength value in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатели силы ДМ	Здоровые лица (n = 48)		Больные ХОБЛ (n = 115)		p
	M ± SD	95%-ный ДИ	M ± SD	95%-ный ДИ	
МЕР, см вод. ст.	155 ± 62,7	134–177	110 ± 37,9	101,5–118,5	0,000091
МIP, см вод. ст.	99 ± 35,5	87–111	74 ± 22,9	68,8–79,1	0,000191
SNIP, см вод. ст.	100,5 ± 33	88,7–112	77,5 ± 23,1	72,2–82,7	0,000426
MRPD _{выд.} , см вод. ст. / с	1089 ± 839	800–1377	723 ± 510	609–838	0,0276
MRPD _{вд.} , см вод. ст. / с	599 ± 538	415–784	380,8 ± 212	333–428	0,0126

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДИ – доверительный интервал; МЕР – максимальное экспираторное, МIP – максимальное инспираторное, SNIP – максимальное интраназальное давление; MRPD (*maximal rate of pressure development*) – максимальная скорость подъема экспираторного (MRPD_{выд.}) и инспираторного (MRPD_{вд.}) давления в ротовой полости.

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между показателями силы дыхательных мышц и возрастом у здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 2

Relationships between respiratory muscle strength indicators and age of healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатели силы ДМ	Здоровые лица (n = 48)		Больные ХОБЛ (n = 115)	
	r	p	r	p
MEP	-0,6	0,00013	-0,15	0,18
MIP	-0,7	0,000003	-0,24	0,035
SNIP	-0,72	0,000004	-0,25	0,031
MRPD _{выд.}	-0,5	0,002	-0,07	0,53
MRPD _{вд.}	-0,42	0,012	-0,16	0,16

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; MEP – максимальное экспираторное, MIP – максимальное инспираторное, SNIP – максимальное интраназальное давление; MRPD (maximal rate of pressure development) – максимальная скорость подъема экспираторного (MRPD_{выд.}) и инспираторного (MRPD_{вд.}) давления в ротовой полости.

линейных взаимосвязей анализируемых параметров может свидетельствовать о дискоординации механизмов, обеспечивающих легочную вентиляцию, в т. ч. за счет ее мышечного компонента.

Оценка информативности других потенциальных факторов моделирования силовых характеристик ДМ проводилась по результатам корреляционного анализа MEP, MIP и SNIP с показателями роста, массы тела, ИМТ, МСМ, окружностью грудной клетки (ОГК), верхних и нижних конечностей. У здоровых мужчин установлена достоверная положительная взаимосвязь силовых параметров с абсолютной МСМ, ростом, а также с ОПП, ОП и ОБ, которые косвенно характеризуют объем мышечной массы. Вместе с тем в этой группе корреляций MEP, MIP и SNIP с ИМТ, ОГК и ОГ не зафиксировано (табл. 4). У больных ХОБЛ наиболее широкий спектр и интенсивность взаимосвязей с антропометрическими показателями имели MIP и SNIP, а их соотношения с MEP были менее заметными.

Полученные результаты указывают на определенные различия в качестве корреляционных отношений силовых характеристик и антропометрических данных у здоровых лиц и больных ХОБЛ. Так, например, показатель MEP у больных ХОБЛ значительно меньше зависел от мышечной массы, чем у здоровых. При этом отмечена его взаимосвязь с ОГК, которая отсутствовала у здоровых лиц. По сравнению с MEP зависимость показателей MIP и SNIP от «мышечного» фактора у больных ХОБЛ, наоборот, усиливалась, что указывает на возрастающую роль инспираторного, прежде всего диафрагмального компонента в преодолении резистивных респираторных нагрузок. Установлено также, что показатели MIP и SNIP у больных ХОБЛ имеют достоверную обратную зависимость от ИК, а связь последнего с MEP не фиксировалась.

Необходимо отметить, что отбор дополнительных факторов для моделирования показателей силы ДМ у здоровых лиц и больных ХОБЛ был связан с решением проблемы их мультиколлинеарности, обусловленной наличием тесных корреляционных связей между потенциальными предикторами.

Известно, что при использовании комбинаций коррелируемых факторов в одной модели существенно ухудшается ее качество [24]. По данным анализа показано наличие взаимосвязей между большинством антропометрических показателей. Так, у здоровых мужчин показатель ОП коррелировал с таковыми ОГК ($r = 0,43; p < 0,0001$), ИМТ ($r = 0,44; p < 0,0001$), ОМТ ($r = 0,46; p < 0,0001$), ОГ ($r = 0,48; p < 0,0001$), ОБ ($r = 0,57; p < 0,0001$), ОПП ($r = 0,62; p < 0,0001$), МСМ ($r = 0,71; p < 0,01$). Аналогичный уровень корреляции между антропометрическими показателями сохранялся и у больных ХОБЛ ($0,53 < r < 0,83; p < 0,001$). Некоторые из антропометрических показателей были также взаимосвязаны с возрастом, например, отмечена отрицательная корреляция с ним ОП и МСМ ($r = -0,36$ и $r = -0,42; p < 0,05$). Таким образом, в модели расчета показателей силы ДМ для здоровых лиц, помимо возраста, можно включать только 1 антропометрический пока-

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между показателями силы дыхательных мышц и внешнего дыхания у здоровых лиц и больных хронической обструктивной болезнью легких

Table 3

Relationships between respiratory muscle strength indicators and lung function in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатели силы ДМ	ОФВ ₁		ФЖЕЛ		ИГ	
	здоровые лица	больные ХОБЛ	здоровые лица	ХОБЛ	здоровые лица	больные ХОБЛ
MEP	0,59***	-0,02	0,56***	-0,015	0,24	0,04
MIP	0,69***	0,3	0,65***	0,2	0,32	0,3*
SNIP	0,78***	0,28	0,69***	0,18	0,49**	0,29*
MRPD _{вд.}	0,52**	-0,02	0,56***	0	-0,01	0,05
MRPD _{выд.}	0,43**	-0,13	0,39*	-0,12	0,24	-0,02

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ИГ – индекс Генслера; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ДИ – доверительный интервал; MEP – максимальное экспираторное, MIP – максимальное инспираторное, SNIP – максимальное интраназальное давление; MRPD (maximal rate of pressure development) – максимальная скорость подъема экспираторного (MRPD_{выд.}) и инспираторного (MRPD_{вд.}) давления в ротовой полости; достоверность корреляций: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Note. The relationship was considered as statistical significant if: *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$.

Таблица 4
Коэффициенты корреляции силовых индикаторов дыхательных мышц
(максимального инспираторного, экспираторного и интраназального давления)
с некоторыми антропометрическими показателями и индексом курения
Table 4
Relationships between respiratory muscle strength indicators (maximal inspiratory pressure, maximal expiratory pressure, and maximal intranasal pressure) and some demographic parameters and smoking history

Показатели	MEP		MIP		SNIP	
	здоровые лица	больные ХОБЛ	здоровые лица	больные ХОБЛ	здоровые лица	больные ХОБЛ
ОП	0,6***	0,35*	0,34*	0,5***	0,48**	0,5***
Рост	0,32	-0,005	0,3	0,12	0,46**	0,08
ОГК	0,21	0,35*	0,03	0,3**	0,22	0,17
ИМТ	0,25	0,2	0,07	0,23*	0,25	0,23
ОМТ	0,4*	0,19	0,23	0,28*	0,47**	0,27*
МСМ	0,53**	0,1	0,4*	0,37*	0,56**	0,38*
ОГ	0,33	0,05	0,22	0,33**	0,37	0,31
ОПП	0,36*	0,2	0,25	0,42***	0,31	0,44***
ОБ	0,46**	-0,1	0,45*	0,11	0,59***	0,13
ИК	-	-0,19	-	-0,35*	-	-0,34*

Примечание: ОП – окружность плеча; ОГК – окружность грудной клетки; ИМТ – индекс массы тела; ОМТ – общая масса тела; МСМ – масса скелетной мускулатуры; ОГ – окружность голени; ОПП – окружность предплечья; ОБ – окружность бедра; ИК – индекс курения; достоверность корреляций: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.
 Note. The relationship was considered as statistical significant if: * , $p < 0.05$; ** , $p < 0.01$; *** , $p < 0.001$.

затель, не коррелирующий с другими предикторами модели. У больных ХОБЛ из моделей расчета силовых характеристик исключался не коррелирующий с ними фактор возраста, но применялся только один из антропометрических параметров, имеющий наиболее интенсивные взаимосвязи с одним из силовых показателей (табл. 4, 5). Для моделирования последних у больных ХОБЛ использовался также ИК, который имел обратную зависимость от силы инспираторных мышц ($r = -0,35$; $p < 0,01$).

На 2-м этапе исследования проводился анализ точности разработанных моделей силы ДМ с использованием ООА. Последняя показывает, на сколько процентов модельные значения отличаются от фактически измеренных. При этом ООА $\leq 15\%$ демонстрирует высокую точность моделей [25]. Этому уровню соответствовал только ООА для модели

SNIP у здоровых лиц, а в остальных случаях диапазон его размаха составлял от 17,2 до 55,8 %, что указывало на отклонение расчетных величин от рекомендованных стандартов точности. Именно поэтому показатели $MRPD_{вд}$ и $MRPD_{выд}$ с максимальными значениями ООА в дальнейшем были исключены из процесса моделирования. Коэффициент детерминации (R^2) характеризует степень влияния предикторов, используемых в моделях, на показатели силы ДМ. Установлено, что для приемлемых моделей его уровень не должен быть $< 0,5$ [18]. В настоящем исследовании в моделях MEP, MIP и SNIP у здоровых лиц показатель R^2 составлял от 0,52 до 0,64, что свидетельствовало о наличии причинно-следственной зависимости между переменными. Вместе с тем эти данные указывают на то, что даже у здоровых лиц влияние возраста и индикаторов мышечной

Таблица 5
Регрессионные модели силы дыхательных мышц у здоровых лиц
и больных хронической обструктивной болезнью легких
Table 5
Regression models of respiratory muscle strength in healthy volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease

Показатель силы ДМ	Здоровые лица			Больные ХОБЛ		
	модель	R^2	ООА, %	модель	R^2	ООА, %
MEP	$-2,26 \times \text{Возраст} + 8,13 \times \text{ОП} - 23,12$	0,52	23,7	$1,61 \times \text{ОГК} - 42,37$	0,123	25,8
MIP	$-2,04 \times \text{Возраст} + 211,39$	0,54	22,6	$0,001 \times \text{ОП}^3 - 0,53 \times \text{ИК} + 59,59$	0,37	18,4
SNIP	$-1,53 \times \text{Возраст} + 1,62 \times \text{ОБ} + 100,84$	0,64	14,4	$0,000258 \times \text{МСМ}^3 - 52,06 \times \log_{10}(\text{ИК}) + 146,66$	0,278	17,2
$MRPD_{выд}$	$\text{exp}(-0,032 \times \text{Возраст} + 8,5)$	0,29	55,8	-	-	-
$MRPD_{вд}$	$\text{exp}(-59,6 / \text{Возраст} + 5)$	0,17	52,0	-	-	-

Примечание: ДМ – дыхательные мышцы; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; R^2 – коэффициент детерминации; ООА – относительная ошибка аппроксимации; ОП – окружность плеча; ОГК – окружность грудной клетки; ИК – индекс курения; ОБ – окружность бедра; МСМ – масса скелетной мускулатуры; MEP – максимальное экспираторное, MIP – максимальное инспираторное, SNIP – максимальное интраназальное давление; $MRPD$ (maximal rate of pressure development) – максимальная скорость подъема экспираторного ($MRPD_{выд}$) и инспираторного ($MRPD_{вд}$) давления в ротовой полости; * – не включались в моделирование из-за высокого уровня относительной ошибки аппроксимации.
 Note. *, not included in the models due to a high risk of approximation relative bias.

массы на силу экспираторных и инспираторных ДМ составляет только 52–64 % от суммарного эффекта всех потенциальных факторов, определяющих их функциональный статус. При этом оставшаяся часть дисперсии может объясняться другими причинами, например, индивидуальным профилем энергетического метаболизма скелетной мускулатуры, генетическими, эпигенетическими и другими факторами. У больных ХОБЛ показатель R^2 был ниже в 1,5–4,2 раза, чем у здоровых лиц. Показано, что при данном заболевании «разрывается» связь силовых характеристик с возрастом и скоростными параметрами легочной вентиляции больных, а ИК приобретает качества предиктора для оценки силы инспираторных мышц. Резкое снижение уровня R^2 в этих случаях свидетельствует о доминирующем влиянии на силу ДМ неverified факторов, связанных с клинико-патогенетическими особенностями различных вариантов ХОБЛ и не вошедших по этой причине в проектируемые модели.

На 3-м этапе исследования осуществлялось проектирование ИНС для стратификации тяжести ХОБЛ с использованием 5 групп факторов. К 1-й из них относились ОФВ₁, ФЖЕЛ и ИГ, ко 2-й – mMRC, САТ и частота обострений заболевания в течение 1 года (N), а к 3-й – возраст, ИК и антропометрические данные. В 4-ю группу вошли газометрические параметры (SaO₂, PaO₂, PaCO₂), в 5-ю – показатели системного воспаления (лейкоцитарные индексы и фибриноген), в 6-ю – МЕР, МIP, SNIP. Предварительный статистический анализ с использованием тестов Фишера и Тьюки позволил отобрать из каждой группы по одному наиболее информативному фактору, что исключало проблему мультиколлинеарности [24]. К ним относились ОФВ₁, mMRC, ОМТ, PaCO₂, фибриноген и МIP. При этом в качестве базового предиктора во всех моделях использовался ОФВ₁.

Поиск более совершенных моделей осуществлялся за счет последовательного включения в их структуру предикторов из других групп. Информативность МIP как предиктора стратификации ХОБЛ определялась путем сравнения качества моделей, включающих и не включающих данный индикатор. Всего проанализировано 120 моделей, 10 из которых отличались более высокой точностью (табл. 6). Архитектура разработанных ИНС была одноуровневой с числом нейронов от 2 до 19 (см. рисунок). Синаптические веса в разных моделях на первом шаге обучения сети выбирались на основе случайного числа. Для поиска оптимальной сети случайное число увеличивалось в цикле до 100 тыс. раз. При этом наилучшей признавалась сеть с минимальной ошибкой прогноза на ТВ. Уровень ошибки во всех случаях характеризовал степень отклонения предсказанного результата верификации тяжести ХОБЛ от эталонного. Последний являлся результатом интегральной оценки состояния больных ХОБЛ экспертами-пульмонологами, учитывающей, помимо спирометрических параметров, данные клинкорентгенологических, функциональных и лабораторных исследований.

Таблица 6
Сравнительный анализ точности моделей стратификации хронической обструктивной болезни легких на основе искусственных нейронных сетей

Table 6
A comparison of model accuracy for stratification of chronic obstructive pulmonary disease using artificial neuronal networks

Предикторы модели	Количество нейронов	Ошибка прогноза, %	
		ОВ (n = 86)	ТВ (n = 29)
ОФВ ₁	(1)	9	30
ОФВ ₁ + МIP	(2)	15	20
ОФВ ₁ + ОМТ	(3)	9	18,8
ОФВ ₁ + ОМТ + МIP	(4)	12	6
ОФВ ₁ + ОМТ + фибриноген	(5)	12	12,7
ОФВ ₁ + ОМТ + фибриноген + МIP	(6)	13	6,3
ОФВ ₁ + ОМТ + PaCO ₂	(7)	15	20
ОФВ ₁ + ОМТ + PaCO ₂ + МIP	(8)	15	0
ОФВ ₁ + ОМТ + mMRC	(9)	12	6,3
ОФВ ₁ + ОМТ + mMRC + МIP	(10)	9	3,2

Примечание: ОВ – обучающая, ТВ – тестовая выборки; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; МIP – максимальное инспираторное давление; ОМТ – общая масса тела; PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови; mMRC (Modified Medical Research Council) – модифицированная шкала выраженности клинических симптомов при ХОБЛ.

Полученные данные указывают на то, что при использовании для «машинной» стратификации тяжести ХОБЛ только показателя ОФВ₁ ошибка результатов моделирования достигает 30 %. При дополнении ИНС такими факторами, как ОМТ, mMRC, PaCO₂ и фибриноген улучшается качество верификации, а при включении в разрабатываемые модели МIP во всех случаях их точность повышалась в 1,5–5 раз. При этом при использовании комбинации ОФВ₁, ОМТ, PaCO₂ и МIP полностью исключалась ошибка стратификации. Существенное влия-

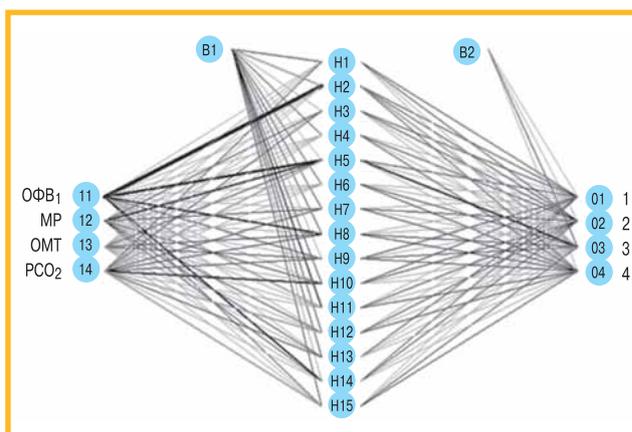


Рисунок. Архитектура искусственных нейронных сетей с 15 нейронами для стратификации тяжести хронической обструктивной болезни легких

Примечание: I1–I4 – предикторы модели (входной слой); H1–H11 – нейроны скрытого слоя; O1–O4 – прогнозируемая тяжесть хронической обструктивной болезни легких (выходной слой); B1–B2 – свободные веса.
Figure. Architecture of artificial neuronal network with 15 neurons for severity stratification of chronic obstructive pulmonary disease
Notes. I1–I4, model predictors (the input layer); H1–H11, hidden layer neurons; O1–O4, predicted severity of chronic obstructive pulmonary disease (output layer); B1–B2, free weight.

ние на качество моделей оказывал показатель ОМТ — ошибка стратификации при его сочетании с ОФВ₁ и МІР снижалась до 6 %.

ДМ выполняют функцию эффекторного звена в сложной структуре регуляции дыхания, которая реализуется за счет создания отрицательного давления в грудной полости на вдохе и положительного — на выдохе. Инспирация и экспирация воздушных потоков является главной, но не единственной задачей ДМ. Им отводится важная роль в качестве метаболического регулятора, эффекты которого опосредуются через спектр продуцируемых миокинов, а также в обеспечении локомоторной, позно-тонической и речевой функций. Механизмы управления ДМ подразделяют на автономный, поведенческий и адаптационный [26]. За счет автономного механизма регулируется газообмен в условиях апноэ. Поведенческий контур позволяет осознанно управлять своим дыханием и произвольно изменять его стереотипы. Адаптационная регуляция ДМ согласует их деятельность с другими двигательными актами, фонацией или с увеличенной нагрузкой на дыхательную систему.

Дисфункция ДМ проявляется дискоординацией сократительной деятельности мышечных групп различной функциональной принадлежности. При этом выделяются фазы ее субкомпенсации, проявляющейся в биоэлектрической дискоординации, и декомпенсации, которая характеризуется тотальным снижением электромиографической активности ДМ [27]. Специфический паттерн их дисфункции проявляется усилением центральной инспираторной активности, рекрутированием вспомогательных ДМ, а при нарастающей дыхательной недостаточности — усилением тахипноэ, торакоабдоминальным асинхронизмом, альтернирующим дыханием и гиперкапнией [28]. Оценка функционального статуса ДМ связана с выяснением их вклада в развитие дыхательной недостаточности, определением компенсаторных резервов различных мышечных групп и способов коррекции сократительной функции. Однако по мнению различных исследователей, уникальная роль респираторно-мышечного компонента при патологии органов дыхания является недооцененной [29]. Так, например, до настоящего времени отсутствует общепринятая клинкопатогенетическая классификация дисфункции ДМ, в которой учитывались бы различные аспекты этого состояния, а индикаторы их силы не включены в стандарты обследования больных ХОБЛ. Именно поэтому предпринята попытка оценить информативность этих показателей в оценке тяжести данного заболевания с использованием методов машинного обучения и ИНС.

По результатам исследования показано, что в отличие от здоровых лиц, у больных ХОБЛ «стирается» возрастная динамика изменений силовых характеристик ДМ. Показано, что у здоровых сила ДМ возрастает от молодого возраста к среднему и снижается — от пожилого к старческому [22]. Нивелирование возрастной динамики силовых

индикаторов указывает на то, что при ХОБЛ воздействие патогенетических факторов заболевания на ДМ ухудшает их сократительную функцию вне зависимости от возраста больных, что ярче всего проявляется в период обострения [30]. Более сложной является интерпретация относительно слабых взаимосвязей силовых индикаторов с показателями бронхиальной проходимости, которые фиксировались у большинства больных ХОБЛ. Это может объясняться фенотипическими особенностями ХОБЛ у обследованного контингента, связанными с преобладанием эмфизематозного варианта ремоделирования органов дыхания, при котором основным механизмом развития дисфункции ДМ является легочная гиперинфляция, а роль бронхиальной обструкции менее заметна [11]. При моделировании силы ДМ у здоровых лиц показано, что ее основными предикторами являются возраст и некоторые индикаторы общей мышечной массы, доля влияния которых на исследуемую функцию ограничивалась 52 % для МЕР и 64 % — для SNIP. У больных ХОБЛ информативность используемых предикторов моделирования существенно снижается, а доля неверифицированных факторов, воздействующих на ДМ, резко возрастает, что может объясняться значительным расширением их спектра за счет медиаторов воспалительных реакций, продуктов окислительного стресса и избыточного протеолиза, бактериальных агентов, их токсинов и других физиологически активных веществ [26]. Общее влияние этих факторов на силу экспираторных мышц составило 87,7 %, а инспираторных — 63 %. При этом вклад антропометрических индикаторов и ИК ограничивался 12,3 и 37 % соответственно.

Заключение

Таким образом, использование математических моделей позволило более точно оценить суммарные эффекты воздействия на ДМ различных факторов, определяющих их функциональный статус, у здоровых и больных ХОБЛ.

По данным сравнительного анализа «модельных» результатов верификации тяжести ХОБЛ с эталонными показано, что повышение их точности с помощью ИНС достигается только при комбинации ОФВ₁ с другими индикаторами. К наиболее информативным из них относились МІР, ОМТ и фибриноген. При включении последнего в модель (3) ее точность повышалась в 1,5 раза (с 18,8 % — в модели (3) до 12,5 % — в модели (5)). При включении показателя РаСО₂ также улучшалось качество стратификации, что было особенно заметно при его сочетании с МІР и ОМТ в модели (8) (см. табл. 6). Во всех случаях МІР выступал в качестве универсального предиктора, существенно повышающего качество моделей, что доказывает целесообразность его применения в качестве дополнительного критерия при оценке тяжести больных ХОБЛ.

Перспектива внедрения диагностических моделей на основе ИНС в проекты телемедицины свя-

зана с совершенствованием их архитектуры и разработкой информационных сервисов, которые позволят в реальном времени оценивать состояние больных.

Конфликт интересов

Конфликт интересов отсутствует. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 18-29-03131.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest. The study was supported by the Russian Foundation of Basic Research within the framework of the Research Project No.18-29-03131.

Список сокращений

ДИ – доверительный интервал
 ДМ – дыхательные мышцы
 ИГ – индекс Генслера
 ИК – индекс курения
 ИМТ – индекс массы тела
 ИНС – искусственные нейронные сети
 МСМ – масса скелетной мускулатуры
 ОБ – окружность бедра
 ОВ – обучающая выборка
 ОГ – окружность голени
 ОГК – окружность грудной клетки
 ОМТ – общая масса тела
 ООА – относительная ошибка аппроксимации
 ОП – окружность плеча
 ОПП – окружность предплечья
 ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду
 ТВ – тестовая выборка
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 САТ (*COPD Assessment Test*) – оценочный тест по хронической обструктивной болезни легких
 МЕР – максимальное экспираторное давление
 МІР – максимальное инспираторное давление
 МІР – максимальное инспираторное давление
 mMRC (*Modified Medical Research Council*) – модифицированная шкала выраженности клинических симптомов при ХОБЛ
 MRPD (*maximal rate of pressure development*) – максимальная скорость подъема давления в ротовой полости
 MRPD_{вд.} – максимальная скорость подъема инспираторного давления в ротовой полости
 MRPD_{выд.} – максимальная скорость подъема экспираторного давления в ротовой полости
 РаСО₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови
 РаО₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
 R₂ – коэффициент детерминации
 SNIP – максимальное интраназальное давление

Литература

1. Kaminska M., Noel F., Petrof B.J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLoS One*. 2017; 12 (5): e0177723. DOI: 10.1371/journal.pone.0177723.
2. Byrd R.B., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968; 98 (5): 848–856.
3. Rochester D.F., Braun N.M., Arora N.S. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119 (2, Pt 2): 151–154.
4. Decramer M., Demedts M., Rochette F. et al. Maximal transrespiratory pressures in obstructive lung disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980; 16 (4): 479–490.
5. Morrison N.J., Richardson J., Dunn L., Pardy R.L. Respiratory muscle performance in normal elderly subjects and patients with COPD. *Chest*. 1989; 95 (1): 90–94.
6. Rochester D.F., Braun N.M.T. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Crit. Care*. 1986; 1 (1): 61–62. DOI: 10.1016/s0883-9441(86)80138-1.
7. Terzano C., Ceccarelli D., Conti V. et al. Maximal respiratory static pressures in patients with different stages of COPD severity. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 8. DOI: 10.1186/1465-9921-9-8.
8. Hafez M.R., Elsheikh R.M. Assessment of the Respiratory Muscles Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Egypt. J. Hosp. Med.* 2012; 49: 661–671.
9. Formiga M.F., Campos M.A., Cahalin L.P. et al. Sustained maximal inspiratory pressure is significantly related to mortality risk in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA2007. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2007.
10. Khalil M., Wagih K., Mahmoud O. Evaluation of maximum inspiratory and expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2014; 63 (2): 329–335. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2014.01.010.
11. Kim N.S., Seo J.H., Ko M.H. et al. Respiratory muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Rehabil. Med.* 2017; 41 (4): 659–666. DOI: 10.5535/arm.2017.41.4.659.
12. van der Palen J., Rea T.D., Manolio T.A. et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax*. 2004; 59 (12): 1063–1067. DOI: 10.1136/thx.2004.021915.
13. Volaklis K.A., Halle M., Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2015; 26 (5): 303–310. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.013.
14. Гельцер Б.И., Котельников В.Н., Шахгельдян К.И., Курпатов И.Г. Результаты моделирования должных величин силы дыхательных мышц на основе метода искусственных нейронных сетей. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова*. 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058.
15. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54.
16. Филипенко П.С., Шутко И.С. Оценка степени интоксикации при деструктивной пневмонии и остром абсцессе легкого. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2010; 20 (4): 14–16. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-stepeni-intoksikatsii-pri-destruktivnoy-pnevmonii-i-ostrom-abstsesse-legkogo/viewer>

17. Щанкин А.А. Связь конституции человека с физиологическими функциями. М. – Берлин: Директ-Медиа Паблишинг; 2015.
18. Hyndman R.J., Athanasopoulos G. Forecasting: principles and practice. Sydney: OTexts; 2013.
19. Le Cessie S., van Houwelingen J.C. Ridge estimators in logistic regression. *J. Royal Stat. Soc.* 1992; 41 (1): 191–201. DOI: 10.2307/2347628.
20. Воронцов К.В. Комбинаторный подход к оценке качества обучаемых алгоритмов. В кн.: Лупанов О.Б., ред. Математические вопросы кибернетики. М.: Физматлит; 2004. Т. 13: 5–36.
21. Evans J.A., Whitelaw W.A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir. Care.* 2009; 54 (10): 1348–1359.
22. Гельцер Б.И., Курпатов И.Г., Котельников В.Н. Силовые характеристики дыхательных мышц у здоровых лиц: возрастные, гендерные и конституциональные особенности. *Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.* 2017; 103 (12): 1425–1433.
23. Абросимов В.Н., Пономарева И.Б., Осычная Н.А. Респираторная мышечная дисфункция и ее диагностика у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Клиническая геронтология.* 2008; 14 (6): 38–43. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornaya-myshechnaya-disfunktsiya-i-ee-diagnostika-u-bolnyh-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer>
24. Кабаков Р.И. Р в действии. Анализ и визуализация данных на языке R. Пер. с англ. П.Д.Волковой. М.: ДМК Пресс; 2014.
25. Мун С.А., Глушов А.Н., Штернис Т.А. и др. Регрессионный анализ в медико-биологических исследованиях. Кемерово: КемГМА; 2012.
26. Александрова Н.П., Бреслав И. С. Дыхательные мышцы человека: три уровня управления. *Физиология человека.* 2009; 35 (2): 103–111.
27. Artuğ N.T., Goker I., Bolat B. et al. New features for scanned bioelectrical activity of motor unit in health and disease. *Biomed. Signal Proces. Control.* 2018; 41: 109–128. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.11.011.
28. Fernandes M., Cukier A., Ambrosino N. et al. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2007; 67(4): 209–216.
29. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (9): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373st.
30. Tudorache V., Oancea C., Mladinescu O.F. Clinical relevance of maximal inspiratory pressure: determination in COPD exacerbation. *Intern. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010; 5: 119–123 DOI: 10.2147/copd.s9194.
3. Rochester D.F., Braun N.M., Arora N.S. Respiratory muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1979; 119 (2, Pt 2): 151–154.
4. Decramer M., Demedts M., Rochette F. et al. Maximal transrespiratory pressures in obstructive lung disease. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.* 1980; 16 (4): 479–490.
5. Morrison N.J., Richardson J., Dunn L., Pardy R.L. Respiratory muscle performance in normal elderly subjects and patients with COPD. *Chest.* 1989; 95 (1): 90–94.
6. Rochester D.F., Braun N.M.T. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Crit. Care.* 1986; 1 (1): 61–62. DOI: 10.1016/s0883-9441(86)80138-1.
7. Terzano C., Ceccarelli D., Conti V. et al. Maximal respiratory static pressures in patients with different stages of COPD severity. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 8. DOI: 10.1186/1465-9921-9-8.
8. Hafez M.R., Elsheikh R.M. Assessment of the Respiratory Muscles Function in Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Egypt. J. Hosp. Med.* 2012; 49: 661–671.
9. Formiga M.F., Campos M.A., Cahalin L.P. et al. Sustained maximal inspiratory pressure is significantly related to mortality risk in COPD. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (Suppl. 61): PA2007. DOI: 10.1183/1393003.congress-2017.PA2007.
10. Khalil M., Wagih K., Mahmoud O. Evaluation of maximum inspiratory and expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt. J. Chest Dis. Tuberc.* 2014; 63 (2): 329–335. DOI: 10.1016/j.ejcdt.2014.01.010.
11. Kim N.S., Seo J.H., Ko M.H. et al. Respiratory muscle strength in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Rehabil. Med.* 2017; 41 (4): 659–666. DOI: 10.5535/arm.2017.41.4.659.
12. van der Palen J., Rea T.D., Manolio T.A. et al. Respiratory muscle strength and the risk of incident cardiovascular events. *Thorax.* 2004; 59 (12): 1063–1067. DOI: 10.1136/thx.2004.021915.
13. Volaklis K.A., Halle M., Meisinger C. Muscular strength as a strong predictor of mortality: a narrative review. *Eur. J. Intern. Med.* 2015; 26 (5): 303–310. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.013.
14. Gel'tser B.I., Kotel'nikov V.N., Shakhgel'dyan K.I., Kurpatov I.G. [Results of modeling of predicted values for respiratory muscle strength using artificial neuronal networks]. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M.Sechenova.* 2018; 104 (9): 1065–1074. DOI: 10.7868/S0869813918090058 (in Russian).
15. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. Federal Clinical Guidelines on Diagnosis and Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pul'monologiya.* 2014; (3): 15–54. DOI: 10.18093/0869-0189-2014-0-3-15-54 (in Russian).
16. Filipenko P.S., Shutko I.S. [An assessment of toxication severity in patients with cavitating pneumonia and acute lung abscess]. *Meditinskiiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2010; 20 (4): 14–16. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-stepeni-intoksikatsii-pri-destruktivnoy-pnevmonii-i-ostrom-abstsesse-legkogo/viewer> (in Russian).
17. Shchankin A.A. [An association between body composition and physiological functions]. Moscow – Berlin: Direkt-Media Publishing; 2015 (in Russian).
18. Hyndman R.J., Athanasopoulos G. Forecasting: principles and practice. Sydney: OTexts; 2013.
19. Le Cessie S., van Houwelingen J.C. Ridge estimators in logistic regression. *J. Royal Stat. Soc.* 1992; 41 (1): 191–201. DOI: 10.2307/2347628.

Поступила 24.07.18

References

1. Kaminska M., Noel F., Petrof B.J. Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLoS One.* 2017; 12 (5): e0177723. DOI: 10.1371/journal.pone.0177723.
2. Byrd R.B., Hyatt R.E. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968; 98 (5): 848–856.

20. Vorontsov K.V. [A combinatory approach to quality assessment of machine learning]. In.: Lupanov O.B., ed. *Matematicheskie voprosy kibernetiki*. Moscow: Fizmatlit; 2004. Vol. 13: 5–36 (in Russian).
21. Evans J.A., Whitelaw W.A. The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respir. Care*. 2009; 54 (10): 1348–1359.
22. Gel'tser B.I., Kurpatov I.G., Kotel'nikov V.N. Parameters of respiratory muscle strength in healthy persons: age-related, gender and constitutional features. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M.Sechenova*. 2017; 103 (12): 1425–1433 (in Russian).
23. Abrosimov V.N., Ponomareva L.B., Osychnaya N.A. [Respiratory muscle dysfunction and its diagnosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2008; 14 (6): 38–43. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/respiratornaya-myshechnaya-dysfunktsiya-i-ee-diagnostika-u-bolnyh-s-hronicheskoy-obstruktivnoy-boleznyu-legkih/viewer> (in Russian).
24. Kabakov R.I. [Data analysis and visualization using the R language]. Translation from English – Volkova P.D. Moscow: DMK Press; 2014 (in Russian).
25. Mun S.A., Glushov A.N., Shternis T.A. et al. [Regression analysis in medical and biological studies]. Kemerovo: KemGMA; 2012 (in Russian).
26. Aleksandrova N.P., Breslav I.S. [Human respiratory muscles: three levels of the control]. *Fiziologiya cheloveka*. 2009; 35 (2): 103–111 (in Russian).
27. Artuğ N.T., Goker I., Bolat B. et al. New features for scanned bioelectrical activity of motor unit in health and disease. *Biomed. Signal. Proces. Control*. 2018; 41: 109–128. DOI: 10.1016/j.bspc.2017.11.011.
28. Fernandes M., Cukier A., Ambrosino N. et al. Respiratory pattern, thoracoabdominal motion and ventilation in chronic airway obstruction. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 2007; 67(4): 209–216.
29. Maltais F., Decramer M., Casaburi R. et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update on limb muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014; 189 (9): e15–62. DOI: 10.1164/rccm.201402-0373st.
30. Tudorache V., Oancea C., Mlădinescu O.F. Clinical relevance of maximal inspiratory pressure: determination in COPD exacerbation. *Intern. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2010; 5: 119–123 DOI: 10.2147/copd.s9194.

Received July 24, 2018