MASARYKOVA UNIVERZITA

Přírodovědecká fakulta

Matematická biologie

Fenotypy ve vztahu k plicním funkcím u pacientů s CHOPN

Vypracovali:
Anna Klechová
Barbora Lakotová
Hoa Vu Thu

Vedoucí práce:
RNDr. Michal Svoboda

Týmový projekt

Jaro 2017

PODĚKOVÁNÍ

Tímto bychom chtěly vřele poděkovat panu RNDr. Michalovi Svobodovi, vedoucímu našeho týmového projektu, za odborné vedení, za trpělivost a čas, který nám věnoval a také za podporu a velmi cenné rady, které nám poskytl.

OBSAH

1 ZADÁNÍ A CÍLE 5

1.1 Zadání projektu 5

1.2 Cílem týmového projektu 5

1.3 Zadání analýzy 5

2 TEORETICKÉ POZADÍ 7

2.1 Typy CHOPN 7

2.1.1 Chronická bronchitida 8

2.1.2 Emfyzém 8

2.2 Etiopatogeneze 8

2.2.1 Vnější faktory 8

2.2.2 Vnitřní faktory 8

2.3 Klinický obraz 9

2.4 Jak je možné předcházet CHOPN? 9

2.5 Diagnostika 9

2.6 Léčiva 10

2.6.1 Bronchodilatancia 10

2.6.2 Kortikosteroidy 10

2.7 Klasifikace 10

3 ČIŠTĚNÍ A DEFINICE SOUBORU 12

3.1 Popis datového souboru 12

3.2 Kontrola, čištění a úprav dat 12

3.3 Popisná statistika 13

4 VZTAH PLICNÍCH FUNKCÍ K FENOTYPU 18

4.1 FEV_1 18

4.2 FVC 19

4.3 FEV_1/FVC 20

4.4 TL_{CO} 21

4.5 6MWD 22

4.6 Porovnání 23

5 KOMORBIDITY 24

5.1 Arteriální hypertenze 24

5.2 ICHS 25

5.3 Diabetes mellitus 26

5.4 Porovnání 27

6 ZÁKLADNÍ PARAMETRY 28

6.1 Vztah fenotypů k demografickým parametrům 28

6.2 Vliv fenotypu na úmrtnost 29

6.3 Kaplan–Meierova křivka 30

ZÁVĚR 32

OBRÁZKY 33

TABULKY 34

ZDROJE 35

1 ZADÁNÍ A CÍLE

1.1 Zadání projektu

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je onemocnění, které je charakterizováno omezeným průtokem vzduchu dolními cestami dýchacími (průduškami). Toto chronické omezení, nazývané též bronchiální obstrukce, je způsobeno postižením malých cest dýchacích (obstrukční bronchiolitida) a destrukcí parenchymu plic (emfyzém). Užitečným krokem diagnózy CHOPN je funkční vyšetření plic – spirometrické vyšetření. Dle pozorovaných veličin dělíme spirometrii na statickou (pozorovanými veličinami jsou objemy a kapacity dýchacího systému) a již zmíněnou funkční (vyšetření usilovného nádechu a výdechu). V dnešní době lze pacienty s CHOPN klasifikovat na základě výskytu symptomů a tíže onemocnění do 4 disjunktních skupin, fenotypů.

Data k týmovému projektu pocházejí z české multicentrické databáze pacientů s CHOPN. Na sběru dat se podílí 14 center z celé České republiky. V dnešní době je již nábor pacientů ukončen. V registru se nacházejí jedinci s těžší formou CHOPN. Data, která budou studenty analyzována, obsahují demografické charakteristiky pacientů (pohlaví, datum narození, datum diagnózy, BMI aj.), parametry spirometrického vyšetření, dále informace o výskytu komorbidit a léčbě pacientů a v neposlední řadě i informaci, zda pacient žije, či zemřel.

1.2 Cílem týmového projektu

- Určit fenotyp, který se vyskytuje u pacientů s nejhoršími plicními funkcemi
- Zjistit, zda má kategorizace dle fenotypů vliv na úmrtí pacientů

1.3 Zadání analýzy

Zahrnuje tyto úkony:

- Nadefinovat u pacientů s CHOPN jejich fenotyp
- Zkontrolovat a vyčistit data před analýzou
- Popsat jednotlivé proměnné v datovém souboru
- Zjistit rozložení kvantitativních proměnných
    - Graficky
    - Otestovat normalitu těchto proměnných
- Zjistit rozdíly v plicních funkcích pacientů s CHOPN ve vztahu k fenotypům

- Zjistit rozdíly v demografických parametrech ve vztahu k fenotypům
- Zjistit rozdíly ve výskytu komorbidit (a jejich počtu) ve vztahu k fenotypům
- Určit, zda mají fenotypy vliv na úmrtí pacientů (poměr šancí, relativní riziko)
- Interpretovat zjištěné vztahy

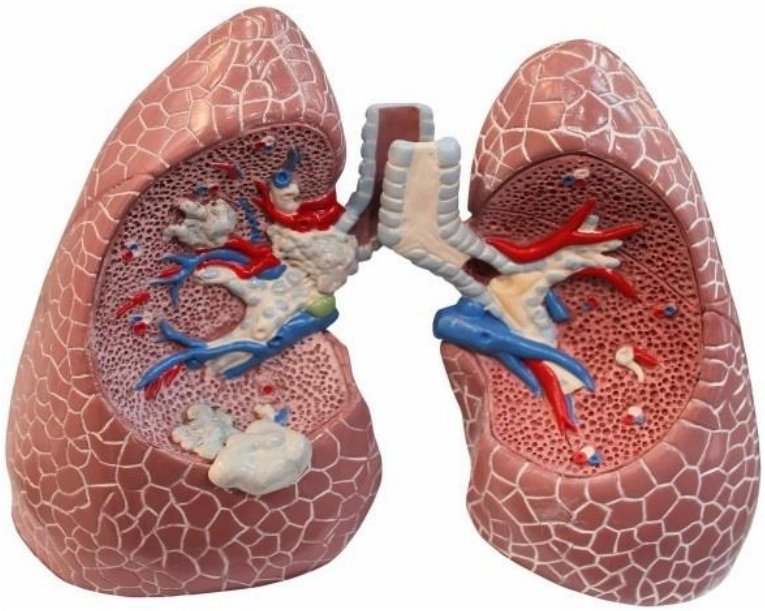
2 TEORETICKÉ POZADÍ

Chronická (= dlouhotrvající) obstrukční pulmonální (= plicní) nemoc (dále jako CHOPN)

Obstrukční plicní nemoc je chronické onemocnění, které se projevuje expektorací sputu (vykašlávání hlenu) a dušností (lapání po dechu). Vzniká na podkladě abnormální zánětlivé reakce na škodlivé látky a plyny ve vdechovaném vzduchu a postihuje dýchací cesty, periferní průdušky, plicní parenchym a plicní cévy. Zhoršuje značně kvalitu života a snižuje fyzickou kondici. Není možné onemocnění zcela vyléčit, lze ale předejít exacerbaci (zhoršení stavu). Každoročně umírá v ČR přibližně 2000 lidí na CHOPN. [1]

Iniciativa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) vydala v roce 2011 nový dokument pro léčbu a prevenci CHOPN, který přinesl novou klasifikaci a terapeutické postupy.

Na obrázku 1 lze pro srovnání spatřit postiženou plíci (nalevo) a zdravou (napravo).



Obrázek 1: Porovnaní plic

2.1 Typy CHOPN

Chronickou plicní obstrukci dělíme na 2 typy: chronická bronchitida a emfyzém.

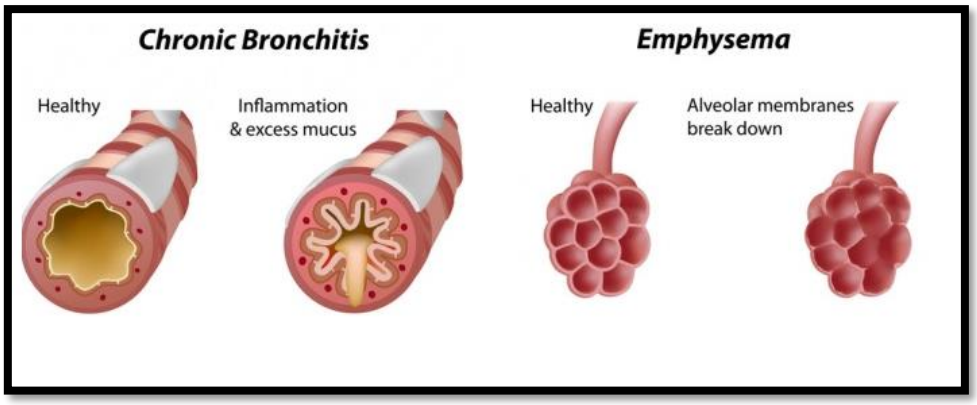
2.1.1 Chronická bronchitida

Pulmonální bronchioly jsou postiženy zánětem, což způsobuje nadměrnou produkci sputu (hlenu). Ve snaze o vyčištění dýchacích cest se u pacientů vyvine chronický kašel, kdy dochází k expektoraci sputu (vykašlání hlenu).

2.1.2 Emfyzém

Emfyzém neboli rozedma plic je onemocnění, při kterém dochází k poškození a úbytku plicní tkáně. Ztráta plicní elasticity vede k uvěznění vzduchu v plicích.

Na obrázku 2 je přehledné zobrazení plicních bronchů (nalevo) a alveol (zprava).



Obrázek 2: Chronická bronchitida a emfyzém

2.2 Etiopatogeneze

Faktory, které mají vliv na výskyt daného onemocnění, lze rozdělit na vnější a vnitřní působení.

2.2.1 Vnější faktory

Nejzásadnějším faktorem způsobujícím chronickou obstrukční plicní chorobu je kouření. Bylo zjištěno, že vliv má jakékoliv opakované vdechování tabáku (cigarety, vodní dýmka i pasivní kouření), protože tabákový kouř obsahuje přes 4000 škodlivých chemikálií (dehet, kyanovodík, amoniak, oxid uhelnatý, metan, sirovodík, aj.). Kouření tabáku omezuje přirozené „čištění“ dýchacích cest, zrychluje pokles plicních funkcí, zvyšuje riziko infekcí cest a vzniku rakoviny plic. Mezi další faktory patří znečištěné ovzduší, špatné pracovní prostředí nebo teplotní kolísavé přechody. CHOPN podporují i nedoléčená či přechodní onemocnění.

2.2.2 Vnitřní faktory

Hlavní roli v tomto onemocnění hraje pohlaví. Častěji jsou pacienti muži než ženy a to ve věkové kategorii nad 60 let.

CHOPN je možné získat i v genetickém kódu. Dědičný deficit α_1-antitrypsinu je nedílnou součástí etiopatogeneze. Protein α_1-antitrypsin je tvořen v játrech a uvolňován do krevního řečiště pro ochranu plic.

2.3 Klinický obraz

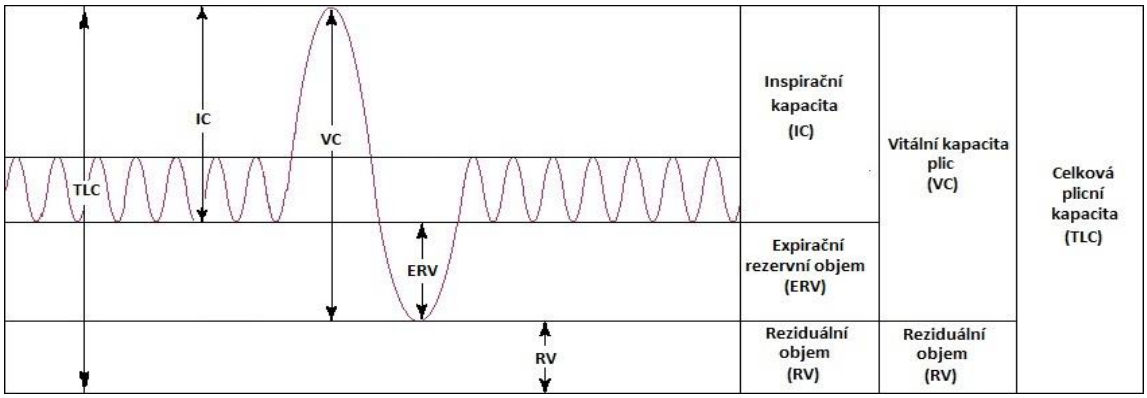
Nejpozorovanější diagnostikou je chronický kašel, který se objevuje v počátečním stádiu spolu s namáhavou dušností. U pacientů s exacerbací bylo pozorováno prohloubení dušnosti společně se zhoršenou expektorací. K pozdějšímu stádiu se připojují spánkové poruchy, hubnutí, tachypnoe (zrychlené dýchání), cyanóza – zmodrání rtů či nehtů v důsledku špatného prokrvení a v neposlední řadě i mentální retardace způsobená nedostatečným okysličení mozku. Pacienti jsou náchylnější k nachlazení – chřipka, pneumonie. Vzhledem k tomu, že pacienti CHOPN jsou kuřáci, je zde zvýšené riziko pro rakovinu.

2.4 Jak je možné předcházet CHOPN?

Zásadní pro správnou léčbu je zbavit se zlozvyků tj. kouření a snažit se nepobývat v zakouřených prostorách. Důležitá je i správná životospráva, pravidelný pohyb a stravování.

2.5 Diagnostika

Zhodnocení CHOPN se provádí pomocí spirometrických vyšetření. FEV_1 je usilovně vydechnutý objem za 1 sekundu a FVC je maximálně vydechnutý objem plic po maximálním nádechu. Často se používá poměr FEV_1/FVC nazvaný Tiffeneaův index, který demonstruje procentuální podíl vydechnutého vzduchu. Měřená je i maximální vitální kapacita plic (VC_{max}), která je složena ze součtů inspirační kapacity (IC) a expiračního (výdechového) rezervního objemu (ERV), jak ilustruje obrázek 3. Tedy maximální nádech a maximální výdech. RV označuje reziduální objem, který nejsme nikdy schopní vydechnout. Celková kapacita TLC je potom součet vitální kapacity a reziduálního objemu. Jako TL_{CO} označujeme rychlost úbytku CO z alveolárního plynu. Kromě plicních vyšetření se provozuje i test šestiminutové chůze (6MWD = six minute walk distance), kde v průběhu 6 minut pacient chodí po chodbě dlouhé alespoň 50 metrů a měří se délka trasy, kterou ušel.



Obrázek 3: Diagnostické testy

2.6 Léčiva

Protože je CHOPN nevyléčitelná nemoc, lze alespoň příznaky potlačit pomocí diagnostické léčby. Využívá se různých druhů léků, které se podle způsobu působení dělí na inhalační beta$_2$ agonistické, které uvolňují dýchací cesty a inhalační anticholergetika, která napomáhají relaxaci dýchacích svalů.

2.6.1 Bronchodilatancia

Tyto léky způsobují relaxaci svalů dýchacích cest. Pomáhají ulevit od dušnosti a kašle. Mají různou délku působení: krátkodobé, mezi které patří léky SABA, SAMA a dlouhodobé, které zahrnují léky LABA a LAMA

2.6.2 Kortikosteroidy

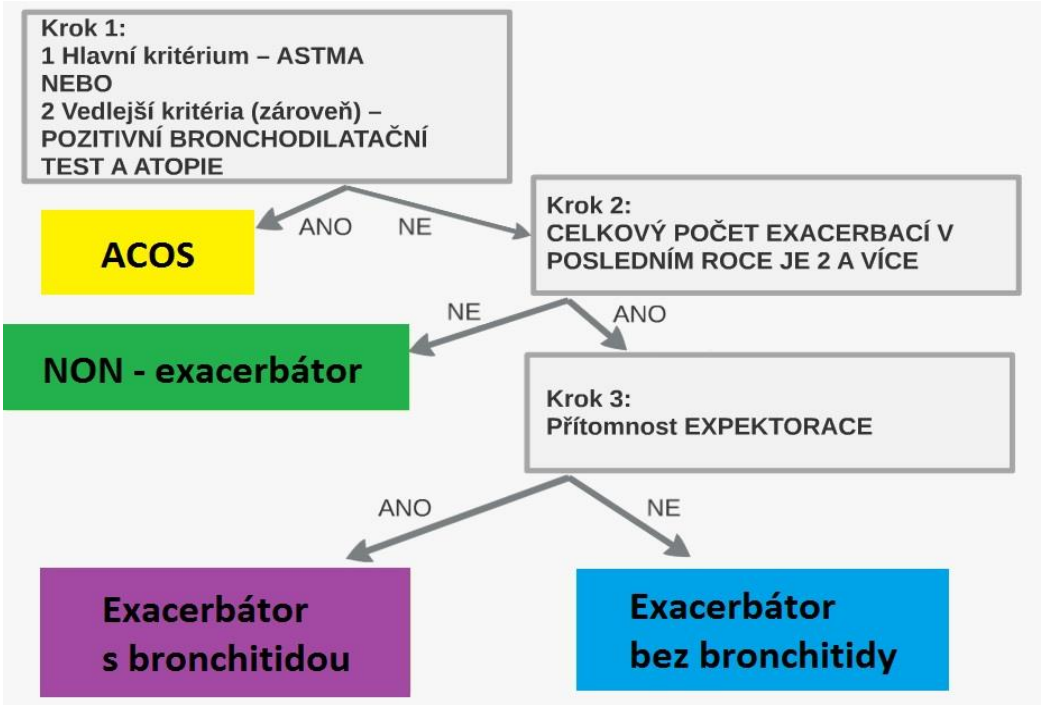
Léky označované jako IKS podávané pomocí inhalátorů, jejž zmírňují zánět v dýchacích cestách a předcházejí zhoršení stavu.

K podávanému léku se připojují léčebné procesy jako oxygenoterapie, což je inhalace kyslíku, program plicní rehabilitace, substituce α_1-antitrypsinu a v neposlední řadě i transplantace plic či redukce plicní kapacity.

2.7 Klasifikace

Nejdůležitější rozdělení je podle španělských fenotypů [2], které jsou zobrazené v následujícím obrázku 4. Jedná se o čtyři skupiny, které se nepřekrývají. V případě výskytu astmatu nebo atopie a zároveň pozitivního bronchodilatačního testu byl pacient přiřazen do skupiny ACOS (Asthma – COPD Overlap Syndrome). U pacientů, u nichž ACOS nebyl potvrzen, se postupuje podle dalšího kroku, v němž se pacienti dělí podle počtu exacerbací na exacerbátory a non – exacerbátory (NON – AE – Non-acute exacerbator). Pacienti s exacerbací

se dále dělí podle expektorace sputu na exacerbátory s bronchitidou (AE – CB – Acute exacerbator with chronic bronchitis) a exacerbátory bez bronchitidy (AE NON – CB – Acute exacerbator without chronic bronchitis) neboli emfyzematický fenotyp.



Obrázek 4: Rozřazení do španělských fenotypů

3 ČIŠTĚNÍ A DEFINICE SOUBORU

3.1 Popis datového souboru

Anonymizovaný datový soubor byl autorkám poskytnut od vedoucího týmového projektu a to ve formátu .xlsx (Excel) a .sav (SPSS). V tomto souboru bylo 616 pacientů s 66 sloupci, které charakterizovaly danou problematiku. Nacházely se v něm základní údaje, symptomy, přidružené choroby (dále jako komorbidity), léky, diagnostické testy a informace o tom, zda pacient zemřel (s dobou úmtrí). U pacientů, co nezemřeli je zapsána doba poslední kontroly.

Sesbírané údaje pocházejí z registru CHOPN [3], který začal svou činnost v roce 2013. Po celé České republice je nyní 14 pracovišť, což je možné pozorovat na obrázku 5.

Obrázek 5: Zapojené pracoviště

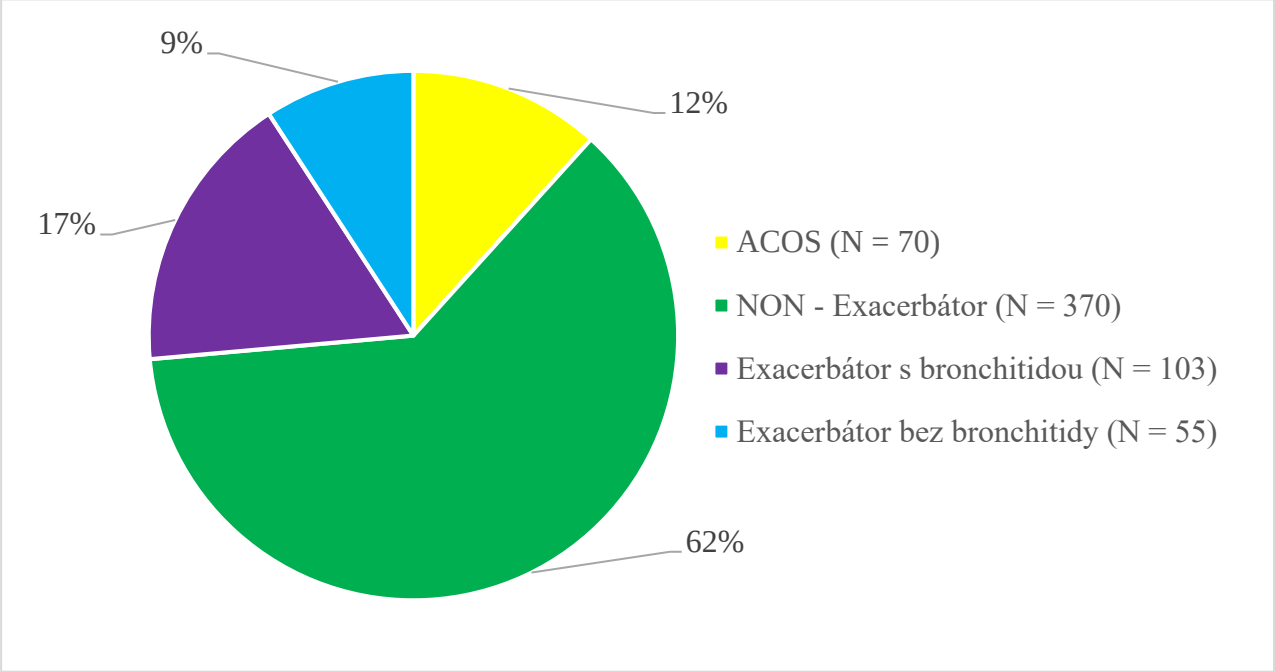
3.2 Kontrola, čištění a úprav dat

Po prvním náhledu do dat jsme se jednoznačně shodly, že pacienti bez vyplněného data vstupu do studie nebudou pro náš projekt přínosní. Hlavní podstatou zadaného úkolu bylo rozřazení pacientů do tzv. španělských fenotypů podle vyplněných informací. Pacienti, kteří tyto informace uvedené neměli, nemohli být zařazení do fenotypu, proto byli z našich dat

odstraněni. Byla kontrolována též data narození a úmrtí, ale žádná chyba nebyla identifikována. Celkový počet pacientů po smazání dat činil: $616 - 18 = 598$.

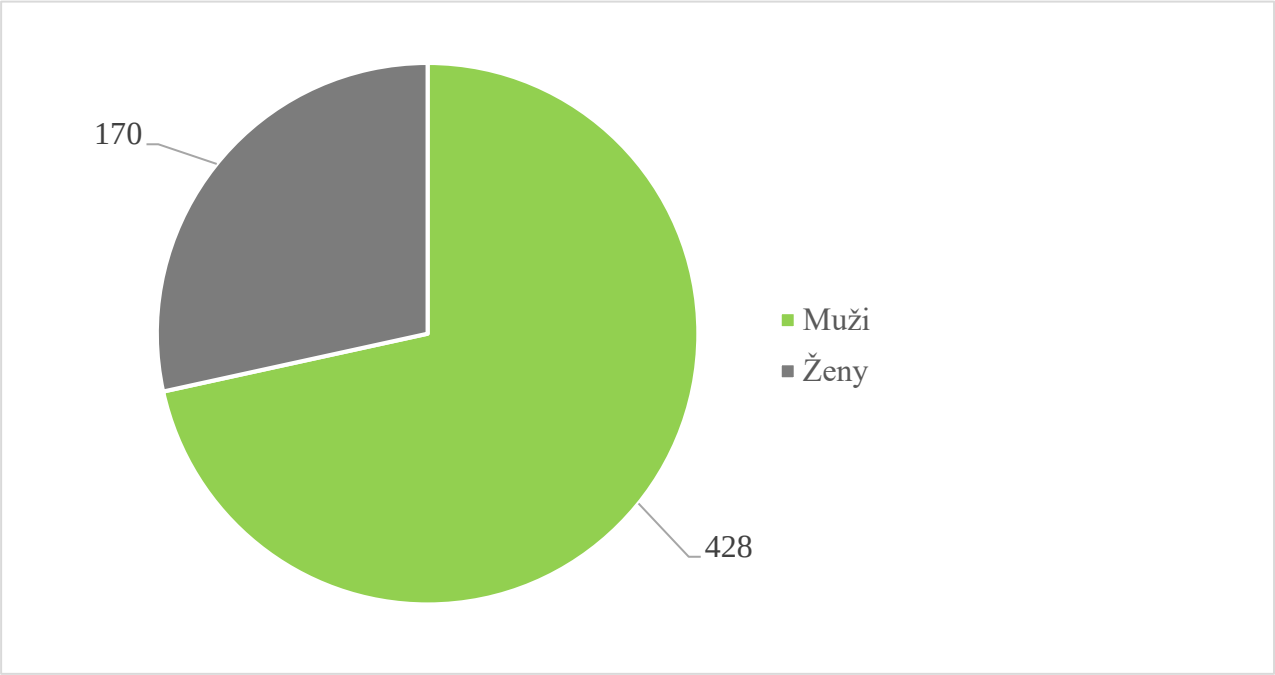
3.3 Popisná statistika

Jak již bylo uvedeno výše, pacienti byli rozděleni do španělských fenotypů podle obrázku 4. Četnosti čtyř skupin jsou znázorněny v následujícím koláčovém grafu (obrázek 6).



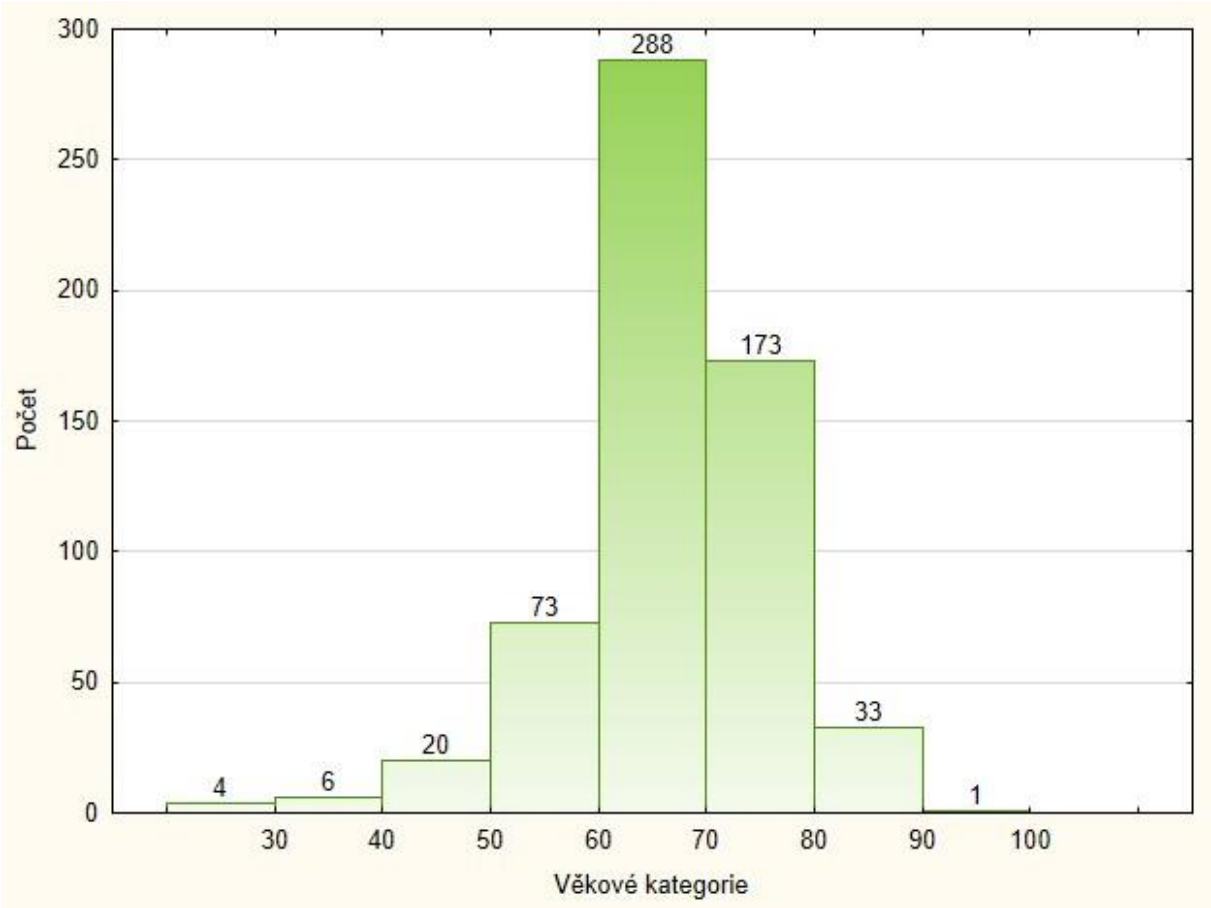
Obrázek 6: Španělské fenotypy

Jak již bylo uvedeno v teoretické části, CHOPN častěji postihuje muže než ženy. Potvrzují to i naše data, muži trpí tímto onemocněním téměř třikrát více než ženy.



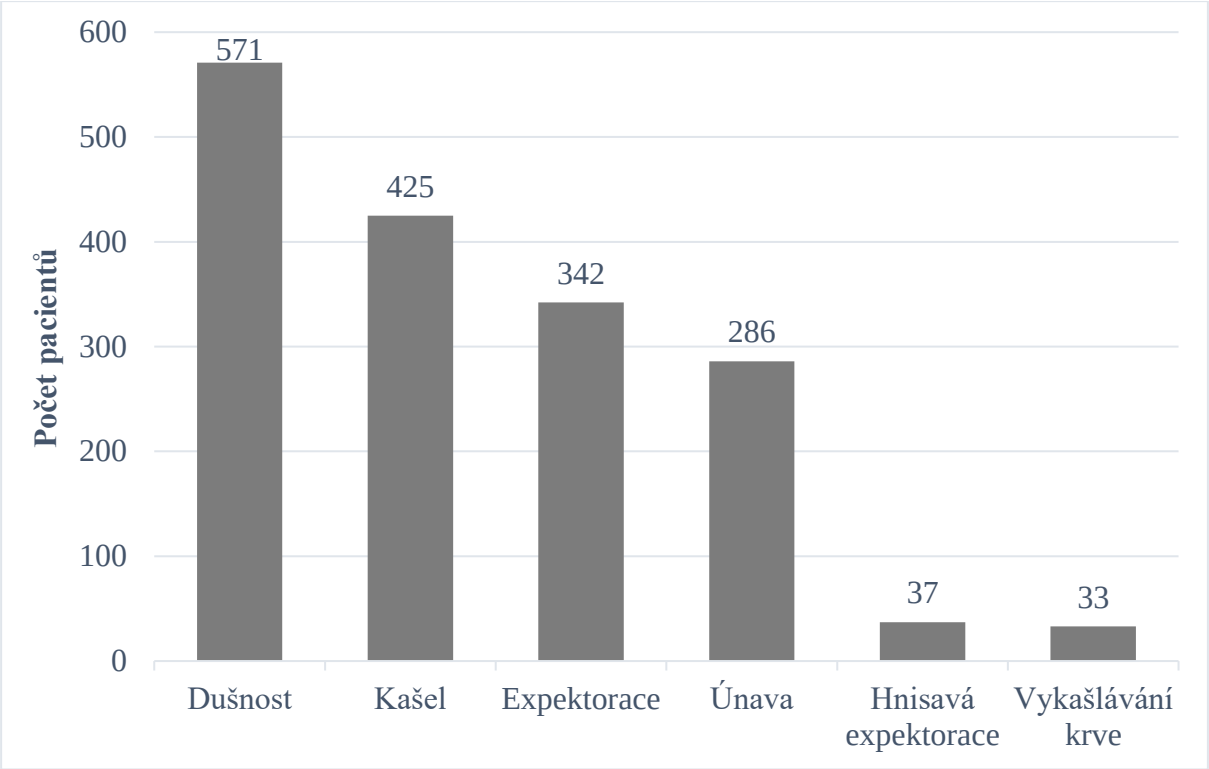
Obrázek 7: Rozdělení pacientů podle pohlaví

Podle volně dostupných informací nejpočetnější zasaženou věkovou skupinou jsou pacienti nad šedesátým rokem života. Průměrný věk pacientů při vstupu do registru byl 66,5 let. Nejmladší pacient neměl ani 22 let a nejstarší měl téměř 92 let.



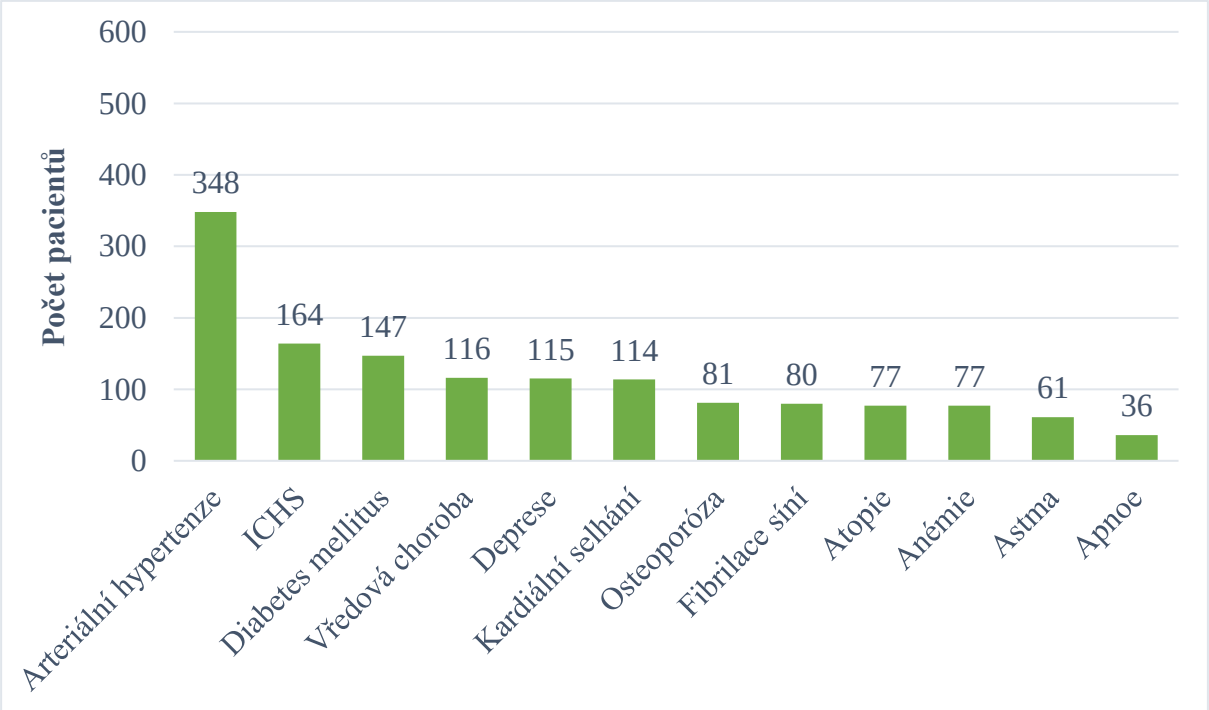
Obrázek 8: Věkové kategorie

Podstatnou součástí zdravotního stavu pacienta je znalost jeho symptomů a komorbidit. Vzhledem k tomu jsme prozkoumaly naše údaje a dospěly jsme k následujícím výsledkům. Drtivá většina našich pacientů trpí dušností, vice jako dvě třetiny kašlem a nadpoloviční většina expektorací, jak lze vyčíst z následujícího obrázku 9.



Obrázek 9: Symptomy pacientů

Nejčastější přidruženou chorobou je v našem případě arteriální hypertenze následovaná ICHS (ischemická choroba srdce) a DM (diabetes mellitus).



Obrázek 10: Komorbidity pacientů

Neodmyslitelnou součástí diagnostiky CHOPN jsou plicní testy. V 2. kapitole byly testy teoreticky popsány a zde jsou uvedeny výsledky z našeho datového souboru, většina těchto parametrů se uvádí v % teoretické hodnoty dané plicní funkce, která je kalkulována pomocí rovnice pro pohlaví, věk a výšku pacienta. Tato standardizace je provedena za účelem lepšího srovnání plicních funkcí mezi jednotlivými pacienty.

	Průměr	Medián	5. Percentil	95. Percentil
FEV_1 (%)	44,3	46,0	24,6	59,0
FVC (%)	67,9	67,0	39,0	100,0
VC_{MAX} (%)	72,4	71,0	45,0	101,0
FEV_1/FVC	0,53	0,53	0,33	0,73
FEV_1/VC_{max}	0,49	0,49	0,30	0,67
RV (%)	185,5	183,9	98,0	293,0
TLC (%)	110,7	110,5	68,0	156,0
RV/TLC	66,1	63,4	44,0	94,0
IC/TLC	41,3	33,0	17,0	79,3
TL_{CO} (%)	52,5	51,0	22,0	96,0
K_{CO} (%)	69,4	68,0	30,0	116,0
FeNO (ppb)	18,0	13,0	3,0	49,0
6MWD (m)	334,2	360,0	120,0	529,0

Tabulka 1: Plicní funkce

4 VZTAH PLICNÍCH FUNKCÍ K FENOTYPU

Podle rozdělení pacientů do čtyř skupin podle fenotypů (ACOS, NON – AE, AE CB a AE NON – CB) bylo zkoumáno, zda se od sebe statisticky liší v hodnotách plicních funkcí. Byly vybrány testy, které jsou pro diagnostiku plicních funkcí nejpodstatnější: FEV_1, FVC, FEV_1/FVC, TL_{CO} a 6MWD, který sice není možné považovat za plicní test, avšak pro diagnózu CHOPN je nezbytný.

Fenotypy ze statistického hlediska představují nezávislé vzorky, proto bylo nejprve ověřováno normální rozložení dat plicních funkcí, čímž bylo zaručeno správné použití statistických testů – při nezamítnutí normálního rozložení dat (H_0) parametrické, při zamítnutí neparametrické. Výsledky testování a následné určení testu jsou uvedeny v tabulce 3. Každá analýza byla testovaná na hladině významnosti 0,05.

	P-hodnota	H_0	Testy	Typ testu
FEV_1	< 0,001	Zamítáme	Neparametrické	Kruskal-Wallis
FVC	0,104	Nezamítáme	Parametrické	ANOVA
FEV_1/FVC	0,001	Zamítáme	Neparametrické	Kruskal-Wallis
TL_{CO}	< 0,001	Zamítáme	Neparametrické	Kruskal-Wallis
6MWD	< 0,001	Zamítáme	Neparametrické	Kruskal-Wallis

Tabulka 2: Testovaní normality

4.1 FEV_1

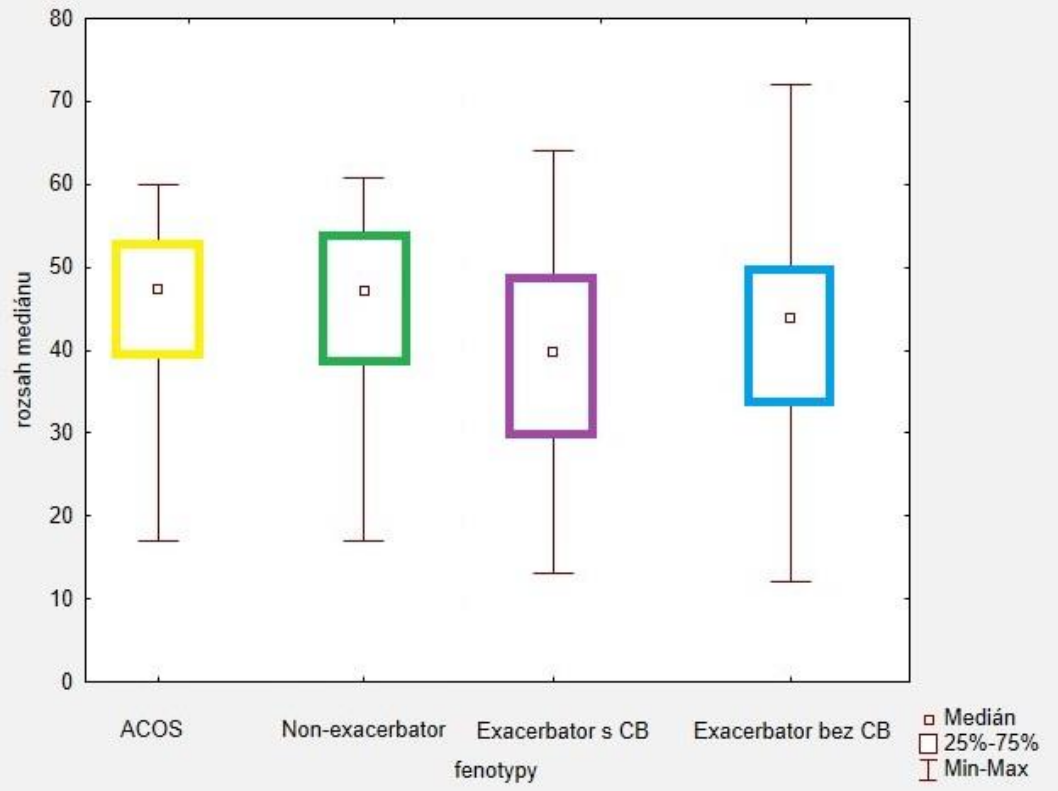
Při ověření normality dat pro tento test, byla nulová hypotéza zamítnuta, proto byl aplikován neparametrický Kruskalův-Wallisův test na hladině významnosti 0,05. Nulová hypotéza pro další testování byla, zda se hodnoty distribuční funkce jednotlivých fenotypů rovnají, proti H_1, která tvrdí přesný opak.

V níže sestavené tabulce je uveden medián doplněn o 5. a 95. percentil fenotypových rozdělení a indexy. Pomocí indexů jsou demonstrovány fenotypy, které se statisticky liší. Statisticky významný rozdíl se prokázal u dvojic ACOS s AE CB (indexy A a C) a NON-AE a AE CB (indexy B a C).

	ACOS (N = 70)	NON – AE (N = 370)	AE CB (N = 103)	AE NON – CB (N = 55)	P-hodnota
Medián (5. – 95. percentil)	47,5 (30,0 - 60,0) C	47,2 (26,0 - 59,0) C	40,0 (23,0 - 59,0) A, B	44,0 (19,0 - 61,0)	< 0,001
Indexy	A	B	C	D	

Tabulka 3: FEV_1

Z tabulky 3 vyplývá, že p-hodnota je řádově menší než hladina významnosti, proto se zamítá shoda o tvaru distribučních funkcí. Výsledky testu je možné interpretovat pomocí krabicových grafů.



Obrázek 11: Boxplot FEV_1

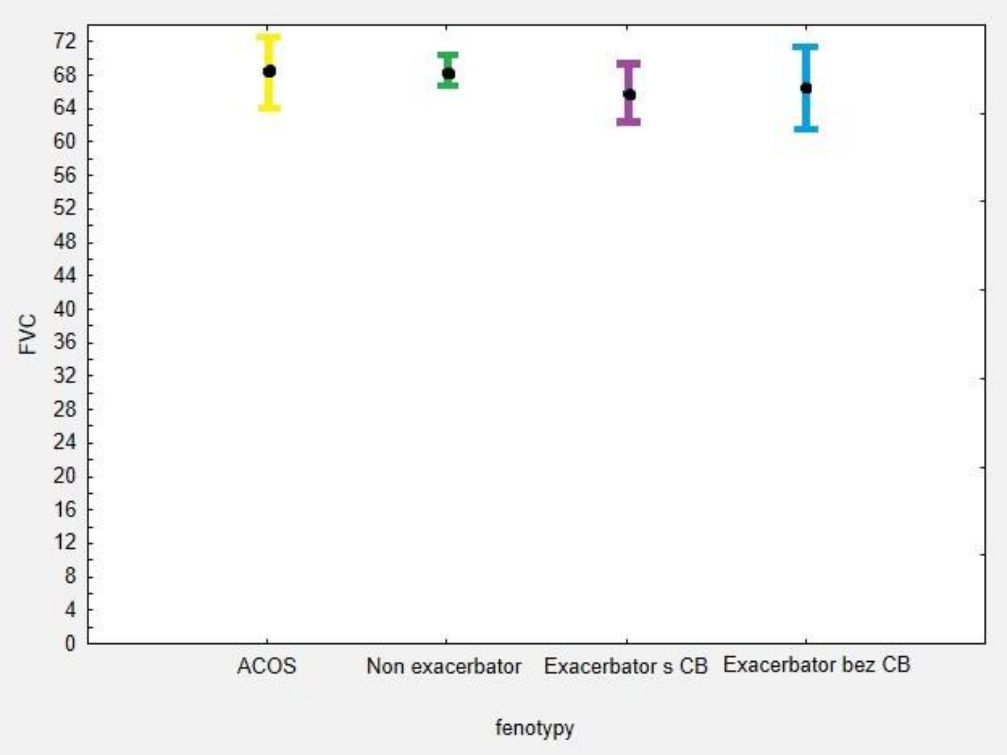
4.2 FVC

Jenom jedinkrát, kde nebyla zamítnuta nulová hypotéza o normalitě dat, byl plicní test FVC. Nebyl tedy v tomto případě aplikován Kruskalův-Wallisův test, ale parametrický test ANOVA s předpokladem stejných rozptylů. Ověřovala se rovnost středních hodnot fenotypů (H_0) nebo jejich nerovnost na hladině významnosti 0,05 (H_1). Výsledky jsou opět uvedeny v tabulce a grafu. P-hodnota je vyšší než hladina významnosti, nezamítá se tedy shoda o středních hodnotách na $\alpha = 0,05$ a tím nebyl prokázán rozdíl středních hodnot mezi fenotypy.

	ACOS (N = 70)	NON – AE (N = 370)	AE CB (N = 103)	AE NON – CB (N = 55)	P-hodnota
Průměr 95% IS	68,7 (64,7 - 72,6)	68,5 (66,8 - 70,2)	65,9 (61,9 - 69,9)	66,6 (61,3 - 71,9)	0,539
Indexy	A	B	C	D	

Tabulka 4: FVC

Na obrázku 12 jsou zobrazeny průměry jednotlivých fenotypů s jejími 95% IS.



Obrázek 12: FVC

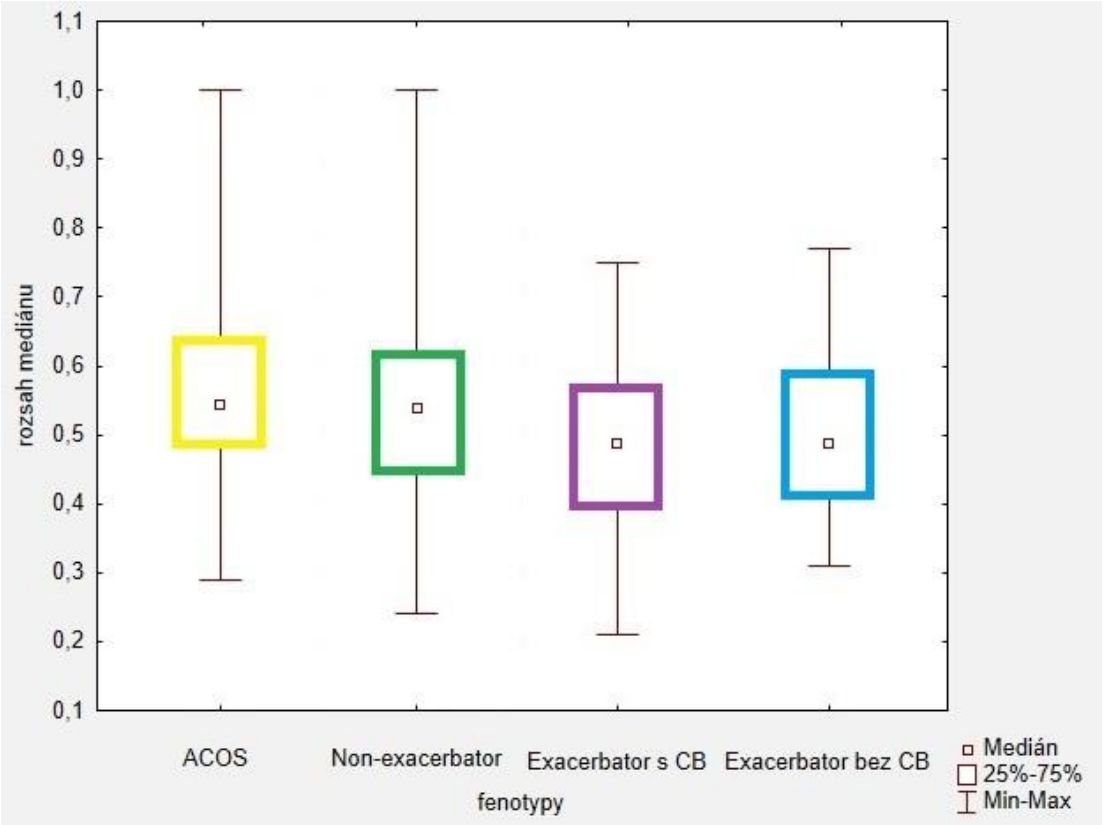
4.3 FEV_1/FVC

Podobně jako u FEV_1 i data plicního testu FEV_1/FVC se neřídí normálním rozložením, proto byla testována shoda distribučních funkcí (H_0) pomocí Kruskalova-Wallisova testu. Výsledky jsou zapsány v nadcházející tabulce 5. Díky nízké p-hodnotě se nulová hypotéza o shodě distribučních funkcí zamítá. Statisticky významné rozdíly lze spatřit mezi skupinami ACOS s AE CB a NON – AE opět s AE CB.

	ACOS (N = 70)	NON – AE (N = 370)	AE CB (N = 103)	AE NON – CB (N = 55)	P-hodnota
Medián (5. – 95. percentil)	0,55 (0,31 - 0,80) C	0,54 (0,34 - 0,74) C	0,49 (0,32 - 0,66) A, B	0,49 (0,33 - 0,73)	< 0,001
Indexy	A	B	C	D	

Tabulka 5: FEV_1/FVC

Pro grafické porovnání je zde uveden krabicový graf.



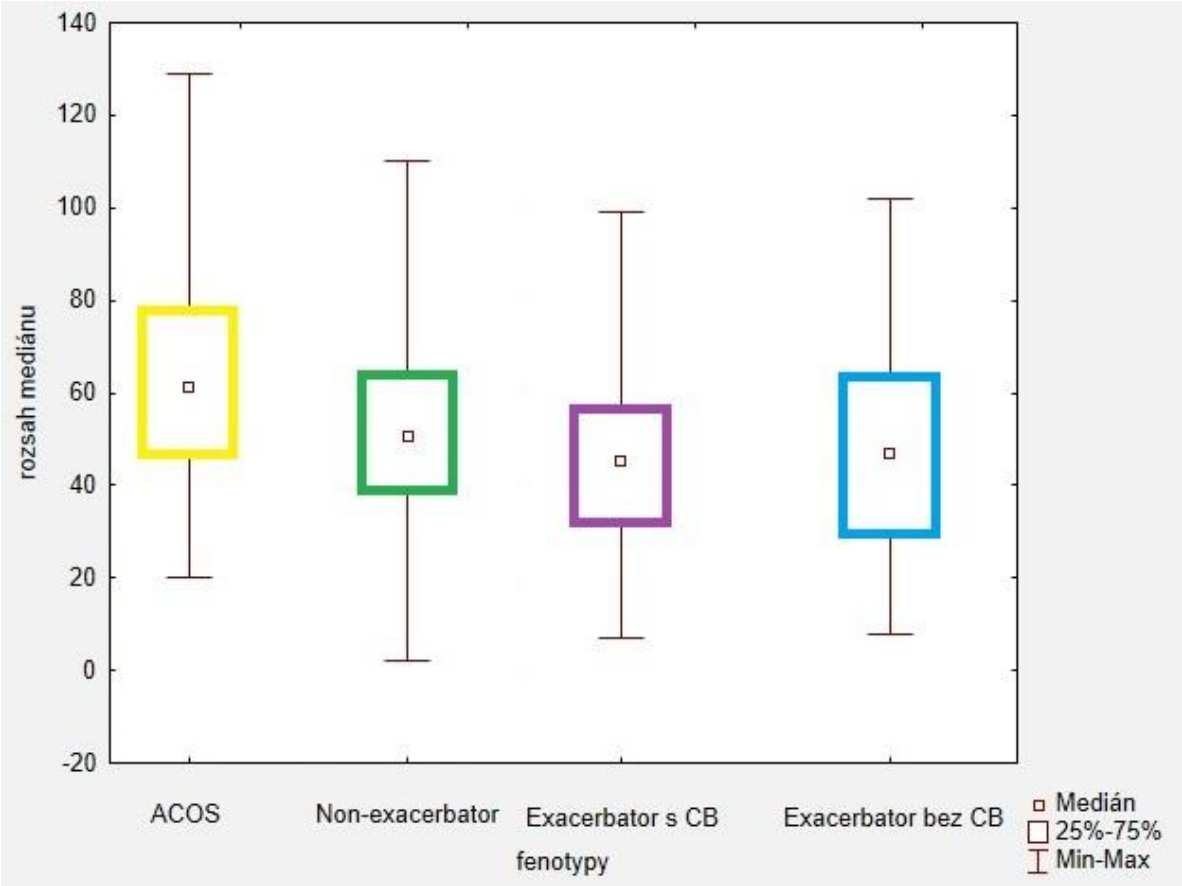
Obrázek 13: Boxplot FEV_1/FVC

4.4 TL_{CO}

Pro testování byl opět vybrán Kruskalův-Wallisův test na neměnné hladině významnosti 0,05. Zamítáme zde nulovou hypotézu o shodě distribučních funkcí díky p-hodnotě, která je nižší než stanovená hladina významnosti. Statisticky významný rozdíl vykazují fenotypy ACOS s AE CB. Pro grafické vyhodnocení je přidán krabicový graf.

	ACOS (N = 70)	NON – AE (N = 370)	AE CB (N = 103)	AE NON – CB (N = 55)	P-hodnota
Medián (5. – 95. percentil)	62,0 (26,0 – 100,0) C	51,0 (24,0 – 93,0)	46,0 (23,0 – 79,0) A	47,0 (17,0 – 98,0)	0,027
Indexy	A	B	C	D	

Tabulka 6: TL_{CO}



Obrázek 14: Boxplot TL_{CO}

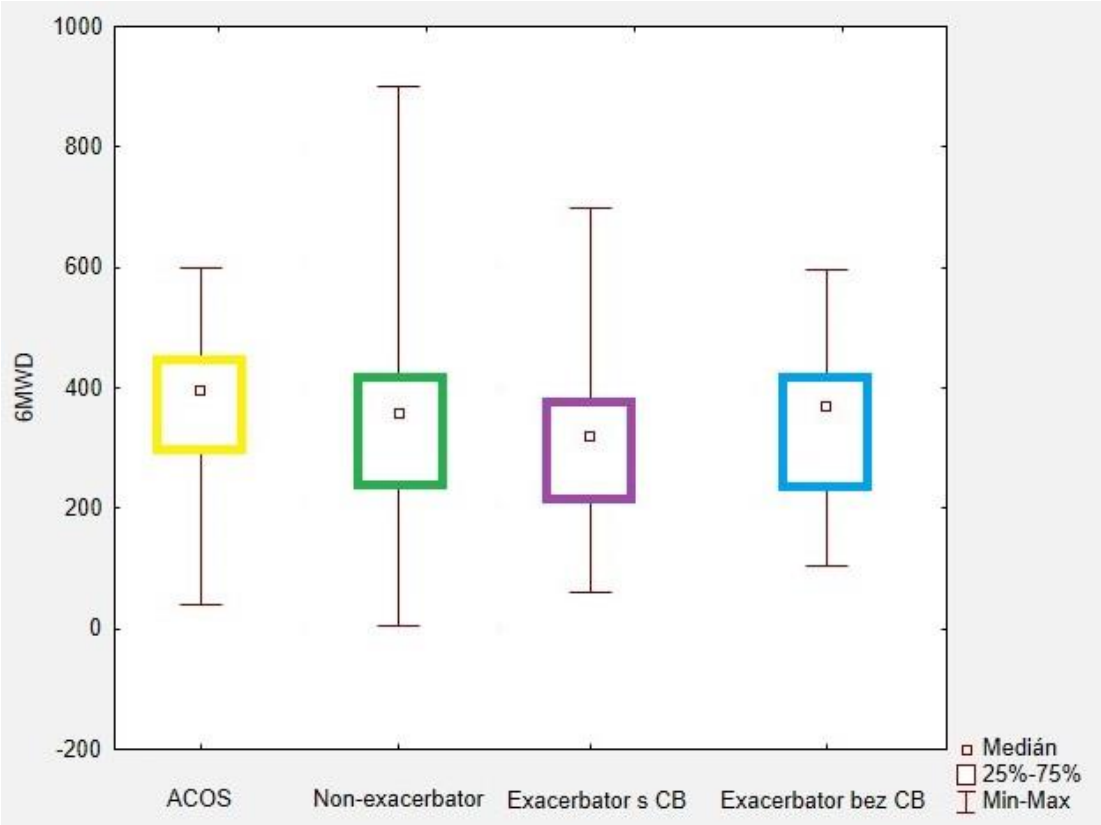
4.5 6MWD

Poslední neparametrické testování bylo provedeno pro 6MWD, kde byl opět použit Kruskalův-Wallisův test na 0,05 hladině významnosti. Byla zamítnuta shoda distribučních funkcí fenotypů, statisticky významný rozdíl byl pozorován mezi ACOS a AE CB.

	ACOS (N = 70)	NON – AE (N = 370)	AE CB (N = 103)	AE NON – CB (N = 55)	P-hodnota
Medián (5. – 95. percentil)	397,0 (120,0 – 530,0) C	360,0 (106,0 – 528,0)	320,0 (120,0 – 496,0) A	370,0 (135,0 – 530,0)	0,027
Indexy	A	B	C	D	

Tabulka 7: 6MWD

Pro vizualizaci fenotypových rozdílů je přiložen krabicový graf.



Obrázek 15: Boxplot 6MWD

4.6 Porovnání

Pro data, která se neřídí normálním rozdělením, byla zamítnuta nulová hypotéza o shodě tvaru distribučních funkcí podle fenotypů. Z toho plyne, že existuje vztah mezi plicními testy a fenotypovým rozdělením. U jediného testu (FVC), který byl analyzován parametricky, nebyl prokázán vztah mezi ním a jednotlivými fenotypy. Z výše uvedeného jasně vyplývá, že pacienti z fenotypu Exacerbátor s bronchitidou mají nejhorší výsledky plicních testů, tedy jejich postižení je nejzávažnější.

5 KOMORBIDITY

V třetí kapitole byl zkoumán celý datový soubor. V obrázku 5 je možné vyčíst přidružené choroby pacientů s CHOPN. Pro projekt byly vybrány 3 nejčastější onemocnění (arteriální hypertenze, ICHS a DM) a podrobně zkoumány, zda se jejich četnosti v rámci fenotypů statisticky liší. Pro testování vztahu byl aplikován Pearsonův test na hladině významnosti 0,05. U všech testovaných komorbidit byla stanovena nulová hypotéza (H_0), jestli existuje vztah mezi její četností u jednotlivých fenotypů.

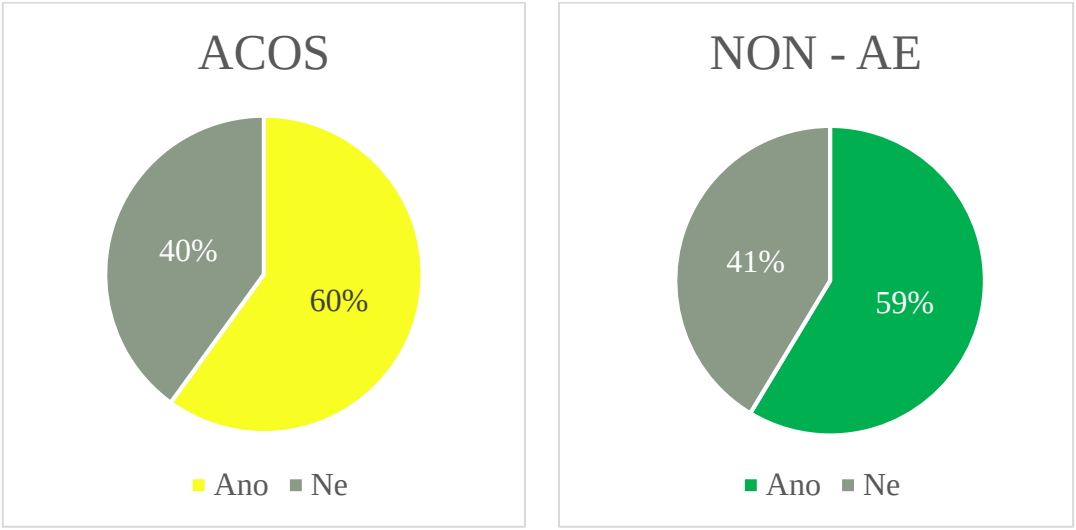
5.1 Arteriální hypertenze

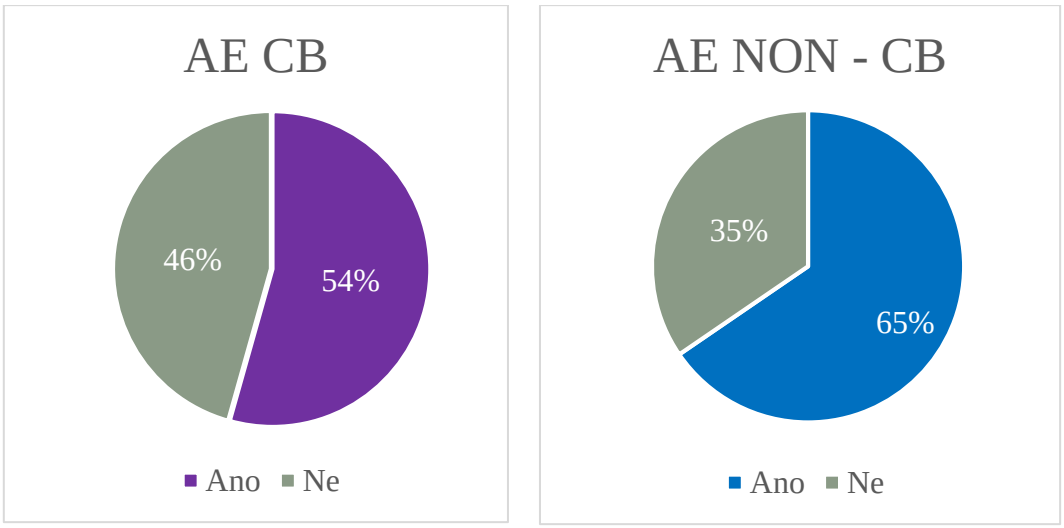
Výsledky byly vepsány do tabulky a zobrazené v koláčových grafech podle jednotlivých fenotypů. V závorce jsou uvedena celková procentuální zastoupení, aby bylo jasně demonstrované využití Pearsonova testu.

	ACOS	NON – AE	AE CB	AE NON – CB	Celkem	P-hodnota
Ano	42 (7,0 %)	214 (35,8 %)	56 (9,4 %)	36 (6,0 %)	348 (58,2 %)	0,588
Ne	28 (4,7 %)	156 (26,1 %)	47 (7,9 %)	19 (3,2 %)	250 (41,8 %)	
Celkem	70 (11,7 %)	370 (61,9 %)	103 (17,2 %)	55 (9,2 %)	598 (100,0 %)	

Tabulka 8: Arteriální hypertenze

Díky tomu, že p-hodnota je vyšší než hladina významnosti, nezamítáme nulovou hypotézu na $\alpha = 0,05$. Tedy nebyla prokázaná statistická významnost rozdílu výskytu arteriální hypertenze napříč fenotypy.





Obrázek 16: Koláčové grafy fenotypů pro arteriální hypertenzi

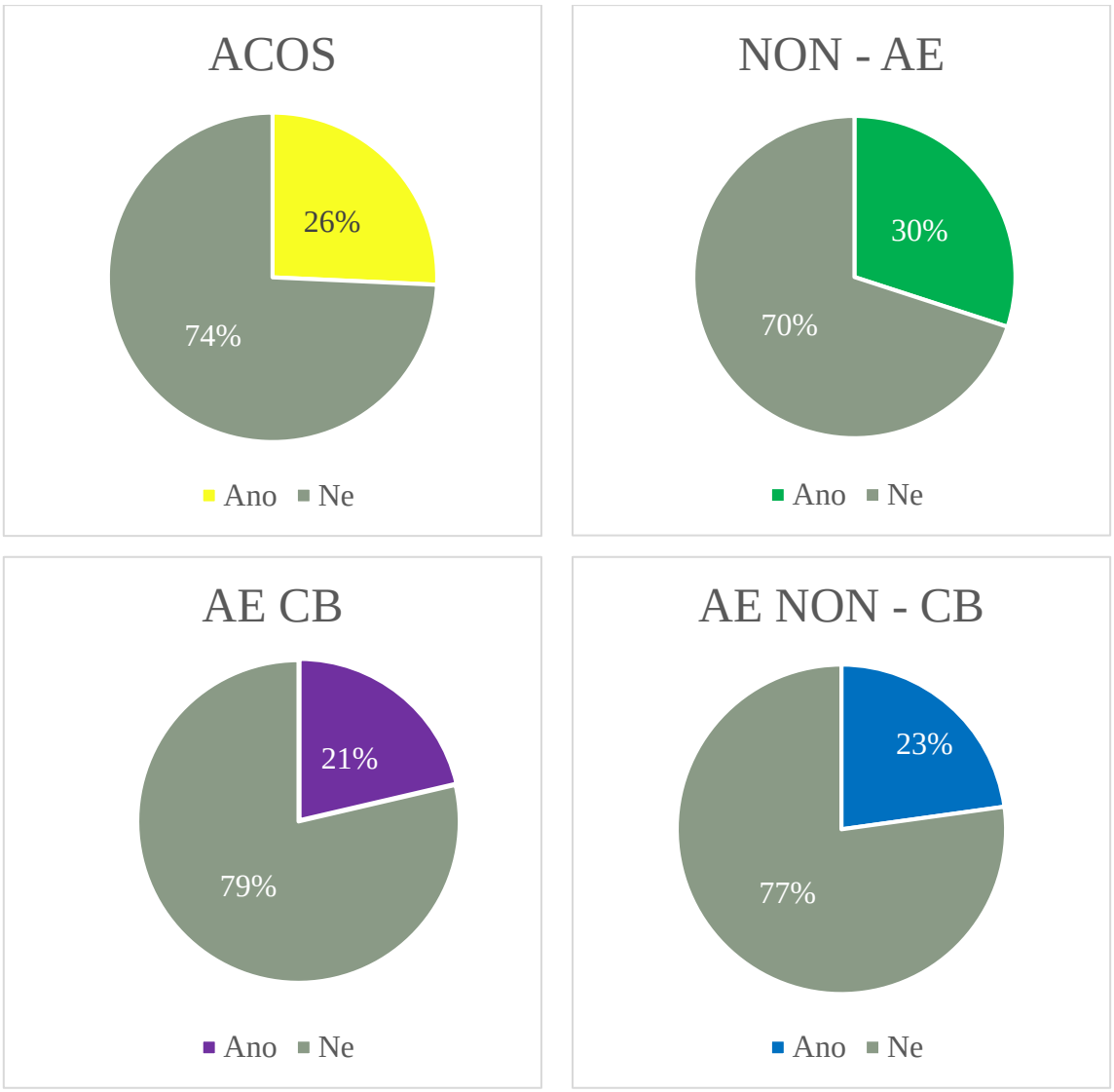
5.2 ICHS

Stejným způsobem byla vyhodnocena i ICHS. Výsledné hodnoty byly zaznamenány v tabulce a byly sestrojeny koláčové grafy pro lepší pozorování.

	ACOS	NON – AE	AE CB	AE NON – CB	Celkem	P-hodnota
Ano	18 (3,0 %)	111 (18,6 %)	22 (3,7 %)	13 (2,2 %)	164 (27,4 %)	0,304
Ne	52 (8,7 %)	259 (43,3 %)	81 (13,5 %)	42 (7,0 %)	434 (72,6 %)	
Celkem	70 (11,7 %)	370 (61,9 %)	103 (17,2 %)	55 (9,2 %)	598 (100,0 %)	

Tabulka 9: ICHS

Výsledná p-hodnota chí kvadrátu je sice menší než u arteriální hypertenze, ale pořád větší než hladina významnosti, proto nezamítáme nulovou hypotézu. Procentuálně nejčastěji trpí pacienti ICHS z fenotypu NON – AE a to 30 %, naopak nejméně trpí pacienti z fenotypu AE CB s relativní četností 21 %, avšak tento rozdíl není statisticky významný.



Obrázek 17: Koláčové grafy fenotypů pro ICHS

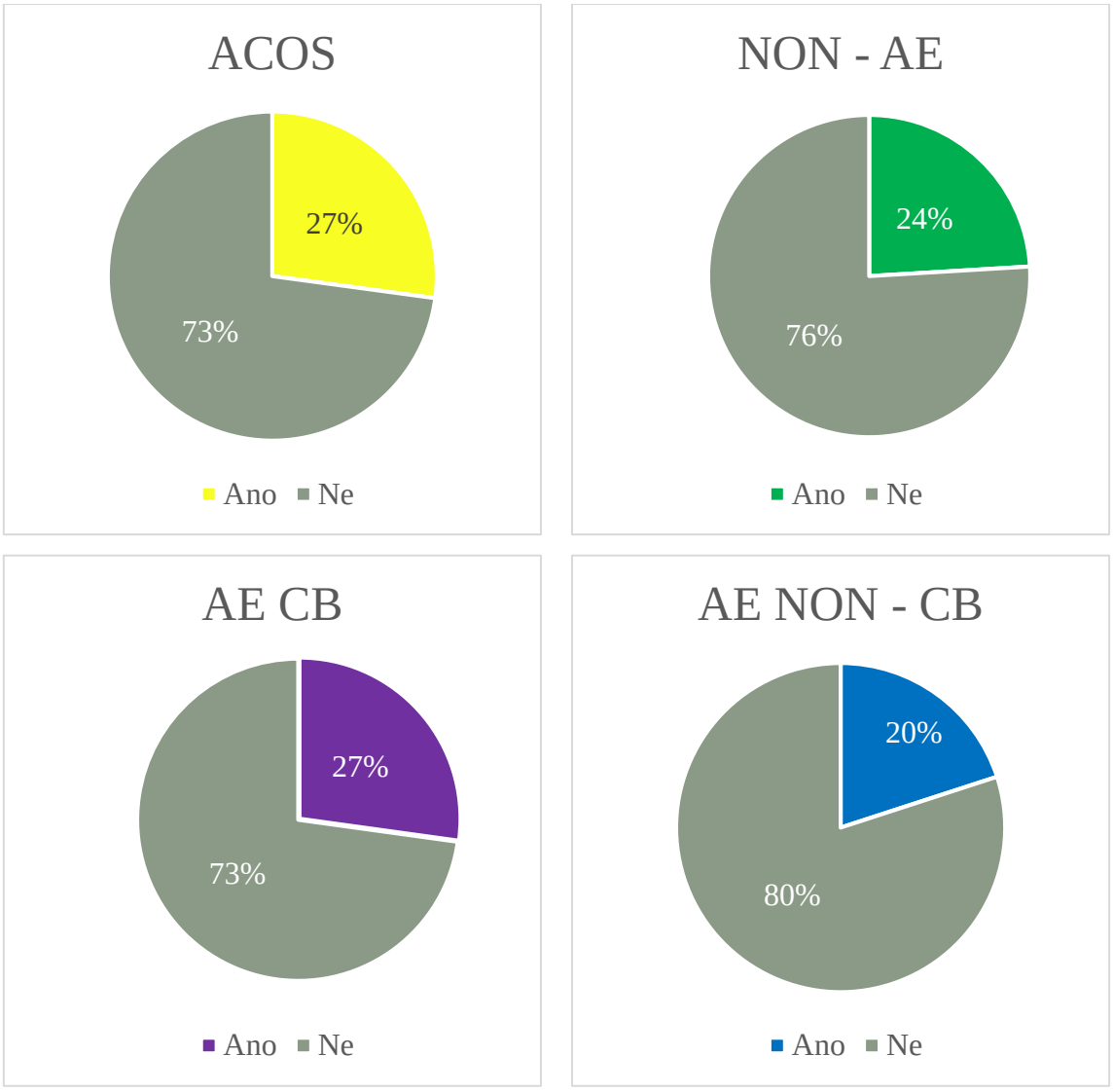
5.3 Diabetes mellitus

Podobně proběhlo testování pro komorbiditu DM. Nebyl důvod měnit interpretaci a teda pro čtenáře byly výsledky opět sepsány do přehledné tabulky a sestrojeny koláčové grafy pro jednotlivé fenotypy.

	ACOS	NON – AE	AE CB	AE NON – CB	Celkem	P-hodnota
Ano	19 (3,2 %)	89 (14,9 %)	28 (4,7 %)	11 (1,8 %)	147 (24,6 %)	0,729
Ne	51 (8,5 %)	281 (47,0 %)	75 (12,5 %)	44 (7,4 %)	451 (75,4 %)	
Celkem	70 (11,7 %)	370 (61,9 %)	103 (17,2 %)	55 (9,2 %)	598 (100,0 %)	

Tabulka 10: Diabetes mellitus

P-hodnota, která byla v tomto případě nejvyšší (0,729), opět převyšuje hladinu významnosti 0,05, čímž po třetí nezamítáme nulovou hypotézu o shodě četnosti diabetu mellitu u jednotlivých fenotypů.



Obrázek 18: Koláčové grafy fenotypů pro Diabetes mellitus

5.4 Porovnání

Při celkovém zhodnocení je možné tvrdit, že výskyt komorbidit u jednotlivých fenotypů je statisticky nevýznamný, protože p-hodnoty daných testů byly vyšší než daná hladina významnosti. A tedy nebylo prokázáno, že se výskyt u rozdělených fenotypů liší.

6 ZÁKLADNÍ PARAMETRY

V kapitole Čištění a definice souboru byl datový soubor zkoumaný z hlediska demografických parametrů (pohlaví a věk) jako celek. Tato kapitola se bude věnovat rozdíly mezi jednotlivými fenotypy. Byla sledovaná úmrtnost a její vztah mezi rozdělenými fenotypy.

6.1 Vztah fenotypů k demografickým parametrům

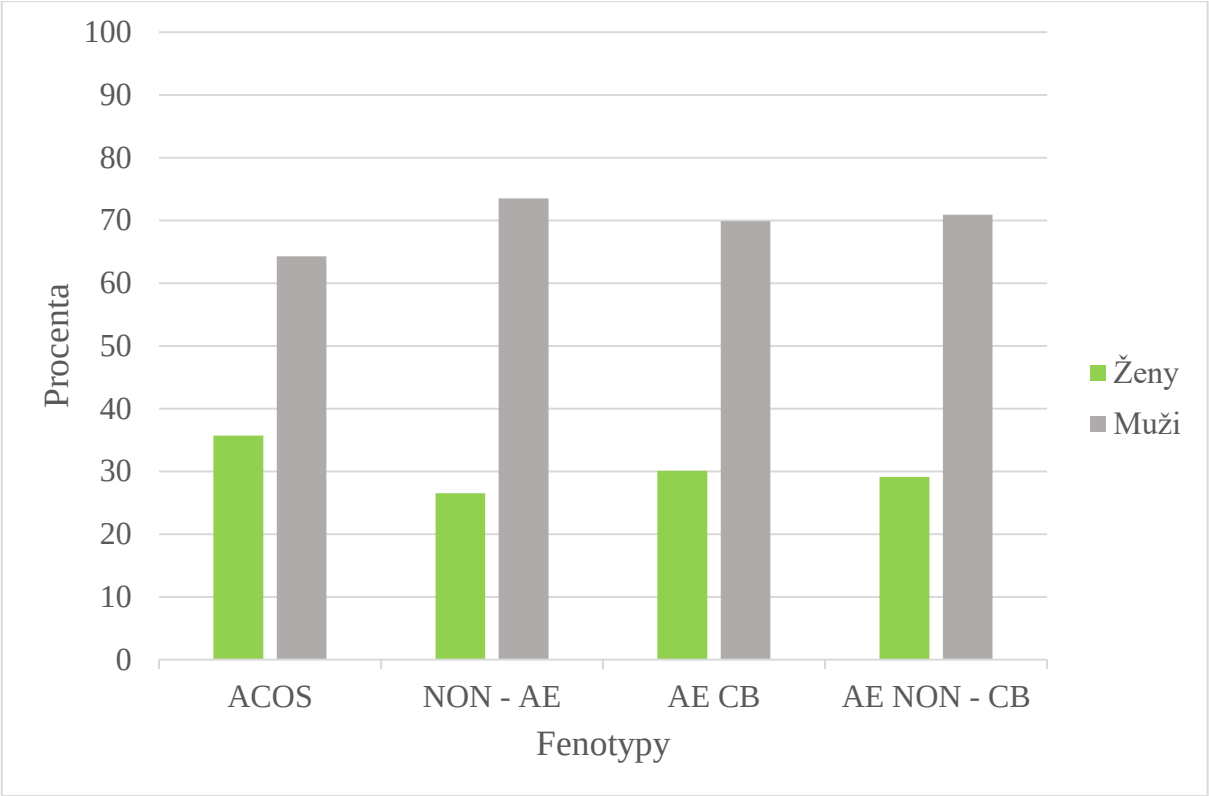
Základní parametry byly zapsané do tabulky spolu s procentuálním zastoupením ve fenotypech a následně zviditelněny ve sloupcovém grafu.

	Pohlaví		Věk
	Ženy	**Muži**	**Medián (5. – 95. percentil)**
ACOS	25 (35,7 %)	45 (64,3 %)	66,4 (42,2- 79,34)
NON – AE	98 (26,5 %)	272 (73,5 %)	67,1 (48,4 - 80,9)
AE CB	31 (30,1 %)	72 (69,9 %)	66,4 (56,0 - 81,3)
AE NON – CB	16 (29,1 %)	39 (70,9 %)	68,1 (50,7 - 79,5)
P-hodnota	0,446		0,277

Tabulka 11: Základní parametry fenotypového rozdělení

Pro existenci souvislostí mezi fenotypy a pohlavím, byl použit Pearsonův test. Protože se věk pacientů u těchto dat neřídí normálním rozložením, byl aplikován Kruskalův-Wallisův test. V obou případech byla stanovena hladina významnosti 0,05.

P-hodnota Pearsonova testu je vyšší než 0,05 a tím nezamítáme nulovou hypotézu o nezávislosti pohlaví a rozdělení fenotypů. Taktéž nebyla zamítnuta H_0 neparametrickým Kruskal-Wallisovým testem o nezávislém vztahu mezi fenotypy a věkem pacientů na zvolené hladině významnosti.



Obrázek 19: Fenotypy pohlaví

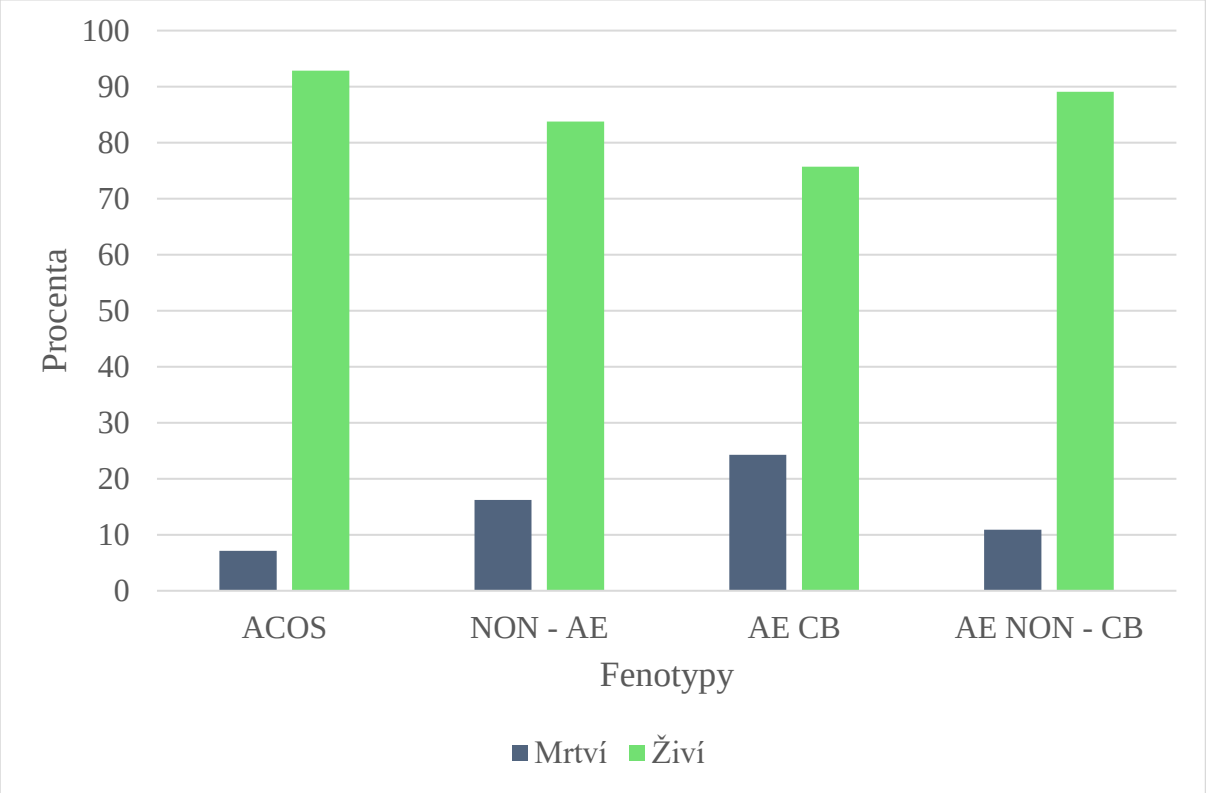
6.2 Vliv fenotypu na úmrtnost

Pro další charakteristiku španělských fenotypů byl sledován rozdíl úmrtí mezi španělskými fenotypy. V tabulce 12 je uvedeno procentuální zastoupení mrtvých a přeživších pacientů. Pro ověření statisticky významného rozdílu byl použit Pearsonův test na hladině významnosti 0,05. Nulová hypotéza byla stanovena tak, že se předpokládala stejná mortalita u všech fenotypů. P-hodnota byla nižší než hladina významnosti, proto byla nulová hypotéza zamítnuta. Tedy existuje vazba mezi fenotypovým rozdělením a úmrtností.

	Živí	Mrtví	RR	OR	P-hodnota
ACOS	65 (92,9 %)	5 (7,1 %)	Referenční skupina	Referenční skupina	0,016
NON – AE	310 (83,8 %)	60 (16,2 %)	2,27	2,52	
AE CB	78 (75,7 %)	25 (24,3 %)	3,40	4,17	
AE NON – CB	49 (89,1 %)	6 (10,9 %)	1,53	1,59	

Tabulka 12: Mortalita dle fenotypů

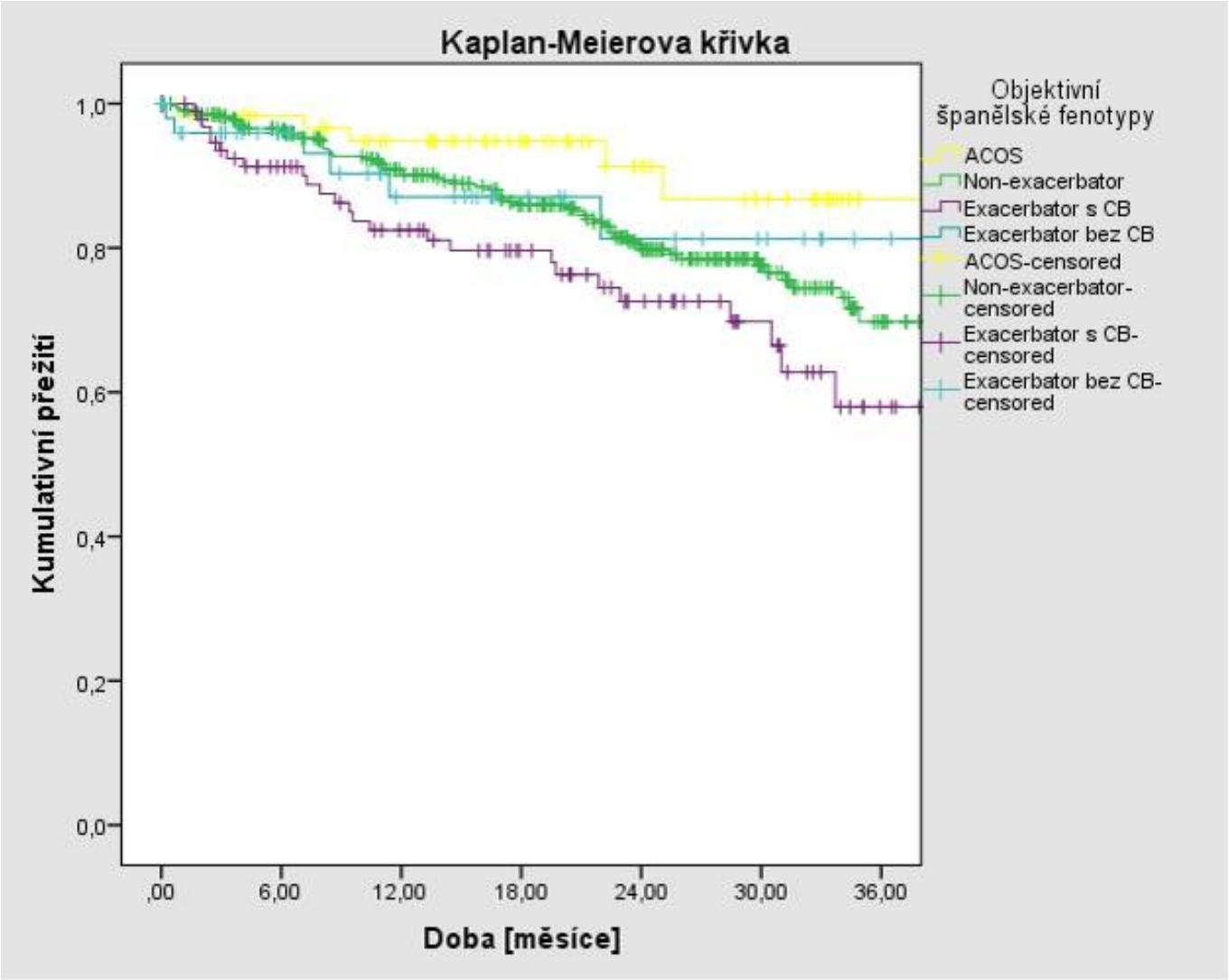
Protože se úmrtnost mezi fenotypy liší, bylo k dalšímu vyhodnocení použito relativní riziko (RR) a poměr šancí (OR). Jako referenční skupina byl vybrán fenotyp ACOS, protože jeho úmrtnost byla nejnižší. Z tabulky 12 například plyne, že riziko úmrtí fenotypu AE CB je 3,4krát vyšší než u ACOS. Pro vizualizaci mortality pacientů uvnitř fenotypů je uveden sloupcový graf.



Obrázek 20: Fenotypy ve vztahu s úmrtností

6.3 Kaplan–Meierova křivka

Pro sledování mortality byl použit Kaplan-Meierův odhad, který patří mezi neparametrické odhady křivky přežití. Umožňuje práci s cenzorovanými daty, které obsahují časové proměnné. Jeho princip spočívá v odhadnutí intervalu mezi dvěma časovými obdobími. V tomto případě je počáteční událost vstup do registru CHOPN a konečná událost úmrtí pacienta nebo datum posledního kontaktu pro pacienty, kteří nezemřeli.



Obrázek 21: Kaplan-Meierova křivka

Pacienti byli sledováni v průběhu 3 let (36 měsíců) podle rozdělení do fenotypů. V průběhu této doby zemřelo nejvíce pacientů fenotypu AE CB a nejméně u fenotypu ACOS, jak je zobrazeno na obrázku 21.

ZÁVĚR

Z obdržených dat byli pacienti rozřazeni do 4 fenotypů (ACOS, NON – AE, AE CB a AE NON – CB). V celé práci byly řešeny a testovány rozdíly těchto skupin.

Ve 4. kapitole byl prokázán vztah mezi diagnostickými testy a fenotypovým rozdělení. Je tedy možné usoudit, že závažnost onemocnění lze odstupňovat zmiňovaným rozdělením. Nejzávažnější stav CHOPN mají pacienti ve skupině Exacerbátor s bronchitidou a nejmírnější stav onemocnění mají pacienti ACOS. Vyplývá to též z testování, kde byl nejčastěji pozorován statisticky významný rozdíl. Méněkrát byl prokázán tento rozdíl mezi pacienty ve skupině Non exacerbátor a Exacerbátor s bronchitidou, čímž je pořadí fenotypů dle závažnosti následující: ACOS, NON – AE, AE NON – CB, AE CB.

Tři nejčetnější vybrané komorbidity nemají s fenotypy žádný prokazatelný vztah, pacienti ve fenotypech trpí přidruženou chorobou zcela náhodně. Zároveň neexistuje ani statisticky významný vztah mezi fenotypy a pohlavím či věkem pacientů.

Stupeň onemocnění byl také odvozen z relativního rizika a zkoumán pro mortalitu pacientů. Riziko úmrtí skupin oproti ACOS bylo 1,5krát vyšší u AE NON – CB, 2,3krát vyšší u NON – AE a až 3,4krát vyšší ve skupině AE CB. V tomto případě se mění pořadí závažnosti onemocnění, ale ACOS stále zůstává jako nejmírnější a AE CB jako nejzávažnější. Je možné, že výsledky jsou zde ovlivněny různým počtem pacientů v daných fenotypech.

Z výše uvedeného tedy plyne, že rozřazení do fenotypů zastává nezanedbatelnou úlohu při hodnocení míry postižení u pacientů s CHOPN, protože se jednotlivé skupiny od sebe vzájemně odlišují.

OBRÁZKY

Obrázek 1: Porovnaní plic 7

Obrázek 2: Chronická bronchitida a emfyzém 8

Obrázek 3: Diagnostické testy 10

Obrázek 4: Rozřazení do španělských fenotypů 11

Obrázek 5: Zapojené pracoviště 12

Obrázek 6: Španělské fenotypy 13

Obrázek 7: Rozdělení pacientů podle pohlaví 14

Obrázek 8: Věkové kategorie 15

Obrázek 9: Symptomy pacientů 16

Obrázek 10: Komorbidity pacientů 16

Obrázek 11: Boxplot FEV_1 19

Obrázek 12: FVC 20

Obrázek 13: Boxplot FEV_1/FVC 21

Obrázek 14: Boxplot TL_{CO} 22

Obrázek 15: Boxplot 6MWD 23

Obrázek 16: Koláčové grafy fenotypů pro arteriální hypertenzi 25

Obrázek 17: Koláčové grafy fenotypů pro ICHS 26

Obrázek 18: Koláčové grafy fenotypů pro Diabetes mellitus 27

Obrázek 19: Fenotypy pohlaví 29

Obrázek 20: Fenotypy ve vztahu s úmrtností 30

Obrázek 21: Kaplan-Meierova křivka 31

TABULKY

Tabulka 1: Plicní funkce 17

Tabulka 2: Testovaní normality 18

Tabulka 3: FEV_1 18

Tabulka 4: FVC 19

Tabulka 5: FEV_1/FVC 20

Tabulka 6: TL_{CO} 21

Tabulka 7: 6MWD 22

Tabulka 8: Arteriální hypertenze 24

Tabulka 9: ICHS 25

Tabulka 10: Diabetes mellitus 26

Tabulka 11: Základní parametry fenotypového rozdělení 28

Tabulka 12: Mortalita dle fenotypů 29

ZDROJE

[1] http://www.wikiskripta.eu/index.php/CHOPN

Obrázek 1 https://cs.medlicker.com/808-chronicka-obstrukcni-plicni-nemoc-chopn-priciny-priznaky-diagnostika-lecba-a-prevence

Obrázek 2 http://zaberou.blog.cz/1409/onemocneni-dychaciho-systemu-astma-chopn

[2] https://www.nature.com/articles/pcrj201316

[3] http://chopn.registry.cz/index.php

http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Fenotypy-chronicke-obstrukcni-plicni-nemoci-a-jejich-lecba/6-F-1II.magarticle.aspx

http://slideplayer.cz/slide/3043961/

https://cs.medlicker.com/808-chronicka-obstrukcni-plicni-nemoc-chopn-priciny-priznaky-diagnostika-lecba-a-prevence

http://www.copn.cz/dokumenty/webmenu2177/Jak_zit_s_chopn_27.pdf

http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/fenotypove-cilena-lecba-chopn-474114

http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/chopn-v-ceske-republice-v-roce-2013-469569