

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ**  
**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ**

---

Доц. д-р Евгени Витков Меков, дм

**ИЗКУСТВЕН ИНТЕЛЕКТ И МАШИННО**  
**ОБУЧЕНИЕ ПРИ ПРОГНОЗИРАНЕ НА**  
**ЧЕСТОТА НА ЕКЗАЦЕРБАЦИИ И**  
**ЕДНОГОДИШНА СМЪРТНОСТ ПРИ**  
**ПАЦИЕНТИ С ХОББ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на научна степен „Доктор на науките“

Направление „Медицина“

Докторска програма „Белодробни болести“

София, 2024 г.

Дисертационният труд съдържа 328 страници и е онагледен с 139 фигури и 80 таблици. Библиографията обхваща 484 литературни източника.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Катедра по белодробни болести, МФ, МУ-София на 13.06.2024 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 22.10.2024 г. от 13:30 ч. в Аудитория №3 на УМБАЛ „Свети Иван Рилски“ ЕАД, гр. София, бул. „Акад. Иван Гешов” №19 пред научно жури в състав:

1. Проф. д-р Росен Емилов Петков, дм
2. Проф. д-р Димитър Темелков Костадинов, дм
3. Проф. д-р Венцислава Пенчева Пенчева-Генова, дм
4. Проф. д-р Благой Иванов Маринов, дм
5. Проф. д-р Димо Митев Димов, дм
6. Доц. д-р Динко Генчев Вълев, дм
7. Доц. д-р Милена Димитрова Енчева, дм

Резервни членове:

1. Проф. д-р Гергана Петрова Стоянова, дм
2. Доц. д-р Павлина Цветкова Николова-Глоговска, дм

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в КББ, УМБАЛ „Св. Иван Рилски” ЕАД, бул. „Акад. Иван Гешов” №19, както и на интернет страницата на МУ-София: <http://career.mu-sofia.bg/>.

## Съдържание

<b>Списък на използваните съкращения</b> .....	7
<b>1. Въведение</b> .....	11
<b>2. Литературен обзор</b> .....	13
2.1. Въведение.....	13
2.2. Демографски характеристики и характеристики на заболяването .....	13
2.2.1. Анамнестични данни .....	14
2.2.2. Честота на предходни екзацербации.....	16
2.2.3. Спиروметрични показатели .....	21
2.2.4. Качество на живот и симптоми .....	25
2.2.5. Хематологични показатели .....	29
2.2.6. Ехокардиографски показатели .....	52
2.2.7. Ехографски показатели .....	60
2.2.8. Електрокардиографски (ЕКГ) показатели.....	69
2.2.9. Оценка на физическия капацитет.....	71
2.3. Изкуствен интелект и машинно обучение .....	88
2.3.1. Общ преглед .....	88
2.3.2. ХОББ и КТ .....	94
2.3.3. ХОББ и функционално изследване на дишането .....	95
2.3.4. ХОББ и екзацербации.....	96
2.3.5. ХОББ и лечение.....	97
2.3.6. Бъдещи насоки.....	99
<b>3. Цел и задачи</b> .....	102
3.1. Цел .....	102
3.2. Задачи .....	102
<b>4. Материали и методи</b> .....	104
4.1. Анамнестични данни.....	105

4.2.	Спирометрични показатели.....	106
4.3.	Екзацербации на ХОББ.....	107
4.4.	Качество на живот и симптоми.....	108
4.4.1.	MMRC скала на задуха.....	108
4.4.2.	CAT (COPD Assessment Test) въпросник .....	109
4.4.3.	Симптоми.....	111
4.5.	Хематологични показатели .....	111
4.6.	Ехокардиографски показатели.....	112
4.7.	Ехографски показатели.....	113
4.8.	Електрокардиографски показатели .....	114
4.9.	Оценка на физическия капацитет .....	114
4.10.	Проследяване .....	115
4.11.	Статистическа обработка .....	115
4.12.	Описание на алгоритмите за машинно обучение .....	118
4.12.1.	Линейна регресия.....	119
4.12.2.	Логистична регресия .....	121
4.12.3.	Метод на <i>K</i> -най-близки съседни (K-nearest neighbors, KNN).....	122
4.12.4.	Дърво на решението (Decision Tree) .....	125
4.12.5.	Random Forest модел.....	127
4.12.6.	Naïve Bayes алгоритъм .....	128
4.12.7.	Поддържаща векторна машина (Support Vector Machine, SVM)	129
4.12.8.	Невронни мрежи (Neural Networks) .....	131
4.12.9.	XGBoost .....	133
4.12.10.	CatBoost.....	137
4.12.11.	Ансамблов модел.....	138
4.13.	Методи за алтернативен подбор на извадката (Resampling) .....	139

4.13.1.	Кръстосано валидиране (Cross-validation).....	140
4.13.2.	Bootstrap .....	141
4.14.	Неконтролирано обучение (Unsupervised machine learning).....	143
4.14.1.	Метод на главните елементи (principal components analysis, PCA) 144	
4.14.2.	Методи за клъстеризация .....	145
<b>5.</b>	<b>Резултати</b> .....	<b>155</b>
5.1.	Дескриптивна статистика .....	156
5.1.1.	Анамнестични показатели.....	156
5.1.2.	Честота на предходни екзацербации.....	167
5.1.3.	Спирометрични показатели .....	170
5.1.4.	Качество на живот и симптоми .....	173
5.1.5.	Хематологични показатели .....	176
5.1.6.	Ехокардиографски показатели .....	184
5.1.7.	Ехографски показатели .....	205
5.1.8.	Електрокардиографски показатели.....	214
5.1.9.	Оценка на физическия капацитет.....	217
5.1.10.	Едногодишно проследяване.....	220
5.2.	Машинно обучение за прогнозиране на екзацербации .....	223
5.2.1.	Наличие на екзацербация .....	223
5.2.2.	Риск по GOLD .....	234
5.2.3.	Честота на екзацербации (непрекъсната променлива).....	247
5.2.4.	Честота на екзацербации (категорийна променлива).....	254
5.3.	Фенотипизиране .....	265
5.3.1.	Метод на главните елементи (principal components analysis, PCA) 265	
5.3.2.	Метод на <i>K</i> -средните (K-Means Clustering).....	268

5.3.3. Йерархична клъстеризация (Hierarchical Clustering).....	277
6. <b>Дискусия</b> .....	286
6.1. Избор на най-добър модел за прогнозиране наличие на екзацербация 299	
6.2. Избор на най-добър модел за прогнозиране на риск по GOLD.....	300
6.3. Избор на най-добър модел за честота на екзацербации (непрекъсната променлива).....	300
6.4. Избор на най-добър модел за честота на екзацербации (категорийна променлива).....	301
7. <b>Заключение</b> .....	302
8. <b>Приноси</b> .....	304
ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА.....	306
9. <b>Използвана литература</b> .....	309

## **Списък на използваните съкращения**

### На български език:

БЕК - брой на еозинофили в кръвта

БТЕ – белодробна тромбемболия

ДК – дясна камера

ДО - дихателен обем

ЕКГ – електрокардиография, електрокардиографски

ЗСЛК - задна стена на лява камера

ИИ – изкуствен интелект

ИКС – инхалаторни кортикостероиди

ИТМ - индекс на телесна маса

КС – кортикостероиди

КТ – компютърна томография

ЛК - лява камера

МНМК - метод на най-малките квадрати

МО – машинно обучение

ОКС – орални кортикостероиди

ОО – остатъчен обем

ПКК - пълна кръвна картина

ПХ – пулмонална хипертония

СН – сърдечна недостатъчност

ТДР - теледиастолен размер

ТСР - телесистолен размер

ФВК – форсиран витален капацитет

ФЕО1 – форсиран експираторен обем за първата секунда

ФИ - фракция на изтласкване

ФИД - функционално изследване на дишането

ФОК - функционален остатъчен капацитет  
ФС - фракция на съкращение  
ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

На английски език:

6MWT - шестминутен тест с ходене  
А – А вълна (ехокардиография)  
AATD -  $\alpha$ 1-антитрипсинов дефицит  
АСО – астма-ХОББ припокриване  
ВМІ - индекс на телесна маса  
САТ - тест за оценка на ХОББ  
СРЕТ - кардиопулмонален тест с натоварване  
CRP - С-реактивен протеин  
CRQ - въпросник при хронични белодробни заболявания  
DT – децелерационно време  
Е – Е вълна (ехокардиография)  
EDV - краен диастолен обем  
EF - фракция на изтласкване  
ELR - съотношение еозинофили/лимфоцити  
ESV – краен систолен обем  
ESWT - совалков тест за издръжливост с ходене  
ЕТ-1 - ендотелин 1  
GOLD - Глобална инициатива за хронична обструктивна белодробна болест  
HPV - хипоксична пулмонална вазоконстрикция  
HRQoL - качество на живот, свързано със здравето  
EBR - съотношение еозинофили/базофили  
EHR - електронни здравни досиета (Electronic Health Records)

ICS - инхалаторни кортикостероиди  
IL – интерлевкин  
ISWT - инкрементален совалков тест с ходене  
KNN - метод на k-най-близките съседи (K-nearest neighbors)  
LABA – дългодействащи бета2-агонисти  
LAMA – дългодействащи мускаринови антагонисти  
LAP - налягане в ляво предсърдие  
LVSD - систолна дисфункция на лявата камера  
MCS – оценка на менталния компонент  
MPV - среден тромбоцитен обем  
NLR – отношение неутрофили/лимфоцити  
NO - азотен оксид  
PAPm - средно налягане в пулмоналната артерия  
PCA - метод на главните елементи (principal components analysis)  
PCS – оценка на физическия компонент  
PDW – ширина на тромбоцитното разпределение  
PEF - върхов експираторен дебит  
PGI2 - простагландин I2, простаглицин  
PLR - съотношение тромбоцити/лимфоцити  
PVR - белодробна съдова резистентност  
QTcd - дисперсия на коригирания QT интервал  
QTd - QT продължителност  
RDW – ширина на еритроцитното разпределение  
RMSE - корен от средната квадратична грешка  
ROC - площ под кривата на работната характеристика  
RPA - диаметър на дясна пулмонална артерия  
S' - систолна скорост на латералния трикуспидален пръстен

SF-36 - кратък въпросник с 36 елемента

SGRQ - въпросник на болница Сейнт Джордж

SpO<sub>2</sub> - кислородна сатурация

SVM - поддържаща векторна машина (Support Vector Machine)

TAPSE - систолно изместване на трикуспидалния клапен пръстен

TNF – туморен некротичен фактор

## 1. Въведение

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е често срещано, предотвратимо и изискващо лечение заболяване, което се характеризира с постоянни респираторни симптоми и ограничение на въздушния поток. Понастоящем ХОББ е третата водеща причина за смърт в световен мащаб с прогноза за увеличаване на тежестта ѝ през следващите десетилетия поради продължаващата експозиция на рискови фактори за ХОББ и застаряването на населението.

Приложението на изкуствен интелект (ИИ) в медицината и в частност - в белодробната медицина, придобива все по-голяма популярност. Машинното обучение (МО) е част от ИИ, при което компютрите използват статистически методи за самообучение без да са изрично програмирани. В областта на респираторната медицина са проведени няколко проучвания с акцент обструктивни заболявания и белодробна фиброза по отношение на диагноза, стадиране, екзацербации и преживяемост.

Извършването на информирана клинична преценка въз основа на съществуващите данни е в основата на медицината, базирана на доказателствата. МО може да бъде следващата стъпка в персонализираната медицина при ХОББ чрез изчисляване на точния риск (например риск от обостряне, смърт) на всеки пациент (въз основа на наличните параметри като белодробна функция, клинични данни, демографски данни, предходни обостряния и т.н.), като по този начин предоставя прогноза/риск на ниво пациент въз основа на индивидуалните характеристики (индивидуален подход).

Настоящият научен труд изследва възможностите на изкуствения интелект и машинното обучение при пациенти с ХОББ върху прогнозирането на клинично значими крайни точки и анализира резултатите спрямо

настоящите ръководства. След провеждане на литературен обзор върху рисковите фактори, свързани с влошаване на прогнозата при ХОББ (екзацербации, смърт) е проведена детайлна дескриптивна статистика върху широк набор от параметри, включващ анамнестични данни (демографски показатели), спирометрични показатели, качество на живот, хематологични, ехокардиографски, ехографски и електрокардиографски (ЕКГ) показатели при пациенти с ХОББ преди и след физическо усилие (6-минутен тест с ходене).

Създаването на модели с машинно обучение, използвайки единични характеристики и впоследствие - съвкупност от параметри за прогнозирането на риска при пациенти с ХОББ, анализ и сравнение на резултатите от създадените модели и спрямо настоящите препоръки, където е възможно, демонстрират възможностите на този вид методология. Не на последно място, проведеният фенотипен анализ посредством три метода (метод на главните елементи, K-means клъстеризация и йерархична клъстеризация) очертава насоките при групиране на пациентите с ХОББ.

## **2. Литературен обзор**

### **2.1. Въведение**

Литературният обзор се фокусира върху рисковите фактори, свързани с влошаване на прогнозата при хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). В тази връзка е проведено обширно литературно търсене в световноизвестни и български бази данни (PubMed, Cochrane Library, Google Scholar, Централна Медицинска Библиотека). Включените проучвания представляват публикуваните статии с висока значимост в тази област. Ключовите думи за търсене включват ‘COPD’, ‘exacerbations’, ‘risk factors’, ‘prognosis’, ‘machine learning’, ‘artificial intelligence’, ‘mortality’, „ХОББ“, „екзацербации“, рискови фактори“, „прогноза“, „смъртност“, „машинно обучение“, „изкуствен интелект“.

Съществуват редица потенциални фактори които са свързани с висок риск от екзацербация на ХОББ и смърт. Идентифицирането на тези фактори и преоценката на клиничния подход спрямо тях може потенциално да намали броя и тежестта на обострянията и да намали смъртността. Разгледаните рискови фактори са систематизирани по следния начин: демографски показатели, честота на предходни екзацербации, спирометрични показатели, качество на живот и симптоми, хематологични показатели, ехокардиографски показатели, ехографски показатели, електрокардиографски (ЕКГ) показатели, оценка на физическия капацитет. Във втората част на обзора са обобщени резултатите от публикуваните статии, изследващи приложението на изкуствен интелект и машинно обучение в белодробната медицина.

### **2.2. Демографски характеристики и характеристики на заболяването**

### 2.2.1. Анамнестични данни

Понастоящем Глобалната инициатива за хронична обструктивна белодробна болест (GOLD) не включва демографска информация в оценката на риска. Въпреки това възрастта, анамнезата за тютюнопушене (настоящ статус и брой пакетогодини), продължителността на заболяването и дори фактори като социално-икономически статус са свързани с екзацербациите (1). Полът и сърдечната честота в покой също биха могли да оказват влияние в тази връзка (2,3). Голямо ретроспективно проучване показва, че освен броят на предходните екзацербации, женският пол и тежестта на задуха, някои коморбидности като астма, депресия, тревожност, сърдечна недостатъчност и карцином са рискови фактори за екзацербация (4). В друго проучване обаче женският пол е отчетен като протективен фактор за хоспитализация (5).

В проучването ECLIPSE предходна тежка екзацербация на ХОББ е факторът, свързан с най-висок риск от нова тежка екзацербация (HR 2,71; 95% CI, 2,24-3,29;  $P < 0.001$ ) и смърт ( $p < 0.001$ ) (6). Същото проучване обаче отчита демографски рискови фактори като влошен здравен статус и напреднала възраст като рисков фактор за екзацербация. 90-дневният риск от рехоспитализация показва силна връзка с демографски фактори като възрастта, Charlson индексът на коморбидност, наличието на захарен диабет и предходни хоспитализации (7).

Най-широко изследваната и най-често използваната схема за оценка на съпътстващите заболявания в медицината е индексът на Charlson (8). Индексът на Charlson представлява лесен за употреба показател за количествено определяне на ефекта на съпътстващите заболявания, включващ тежестта на определено заболяване (например диабет без усложнения срещу диабет с увреждане на крайните органи), който отчита общия ефект на множество съпътстващи болестни процеси върху клиничния

изход, най-често смъртността. *Echave-Sustaeta et al.* (9) показват, че оценката на Charlson индекса предоставя значителна прогностична информация при пациенти с ХОББ. Включването на сърдечно-съдови съпътстващи заболявания и хронична бъбречна недостатъчност към съществуващите прогностични инструменти като GOLD и BODE подобряват прогностичната способност (10).

Систематичен преглед на литературата идентифицира няколко демографски рискови фактори за хоспитализация или рехоспитализация на пациенти с ХОББ (11). Сред тях попадат влошеният здравен статус и липсата на рутинна физическа активност (5,12,13). Пациентите с ХОББ, които имат относително висока физическа активност в ежедневието си, показват значимо намален риск от рехоспитализация поради екзацербация (14,15). Физическите упражнения тренират сърдечно-съдовата система и подпомагат за по-ефективно доставяне на кислород до дихателните мускули. Освен това тренировките за издръжливост могат да намалят предизвиканата от усилие лактатна ацидоза и да подобрят оксидативния капацитет на мускулите при пациенти с умерена до тежка ХОББ. По този начин тези мускули биха били по-способни да понесат екзацербация на ХОББ, в сравнение с нетренирани мускули.

Заслужава да се отбележи, че в едно проучване настоящите пушачи имат по-нисък риск за хоспитализация при ХОББ (OR 0,30,  $p=0,0222$ ) (15). Отрицателната зависимост между активното тютюнопушене и честотата на хоспитализациите е обяснена от *Anthonisen et al.* с факта, че много тежко болни пациенти с ХОББ спонтанно отказват цигарите в отговор на симптомите и уврежданията си, едновременно обяснявайки и тежкото здравословно състояние след отказа от тютюнопушене (16). По тази причина проучванията на пациенти с дългогодишно заболяване често не показват

намаляване на броя на хоспитализациите при преустановяване от тютюнопушенето.

Ниският индекс на телесна маса (ИТМ, ВМІ) е свързан с хоспитализациите само в еднофакторен анализ, но предиктивната му стойност изчезва в многофакторен анализ (15,17). ИТМ и промяната в теглото по време на хоспитализацията са значимо свързани с непланирана ранна рехоспитализация (18). Други проучвания обаче не установяват значима връзка между ИТМ и риска от рехоспитализация (19–21).

Напредналата възраст е свързана с по-високата степен на инвалидност и съпътстващи заболявания и е рисков фактор за хоспитализация (5,22) и рехоспитализация (14), но не във всички проучвания (17,23).

### **2.2.2. Честота на предходни екзацербации**

Поради голямата тежест на екзацербациите, превенцията им е основна цел на настоящите стратегии за лечение на ХОББ. В няколко съвременни ръководства за ХОББ наблюдаваната честота на екзацербации от предходната година се използва за определяне на фенотип на честите екзацербатори, който от своя страна е водещ при избора на първоначално и последващо лечение. Например, Глобалната инициатива за хронична обструктивна белодробна болест (GOLD) препоръчва употреба на инхалаторни кортикостероиди (ICS) при пациенти, които са „чести екзацербатори“, въз основа на праг от  $\geq 2$  умерено-тежки екзацербации или  $\geq 1$  тежка екзацербация през предходните 12 месеца (24). Канадските насоки следват подобна дефиниция за фенотипа „чести екзацербатори“ (25).

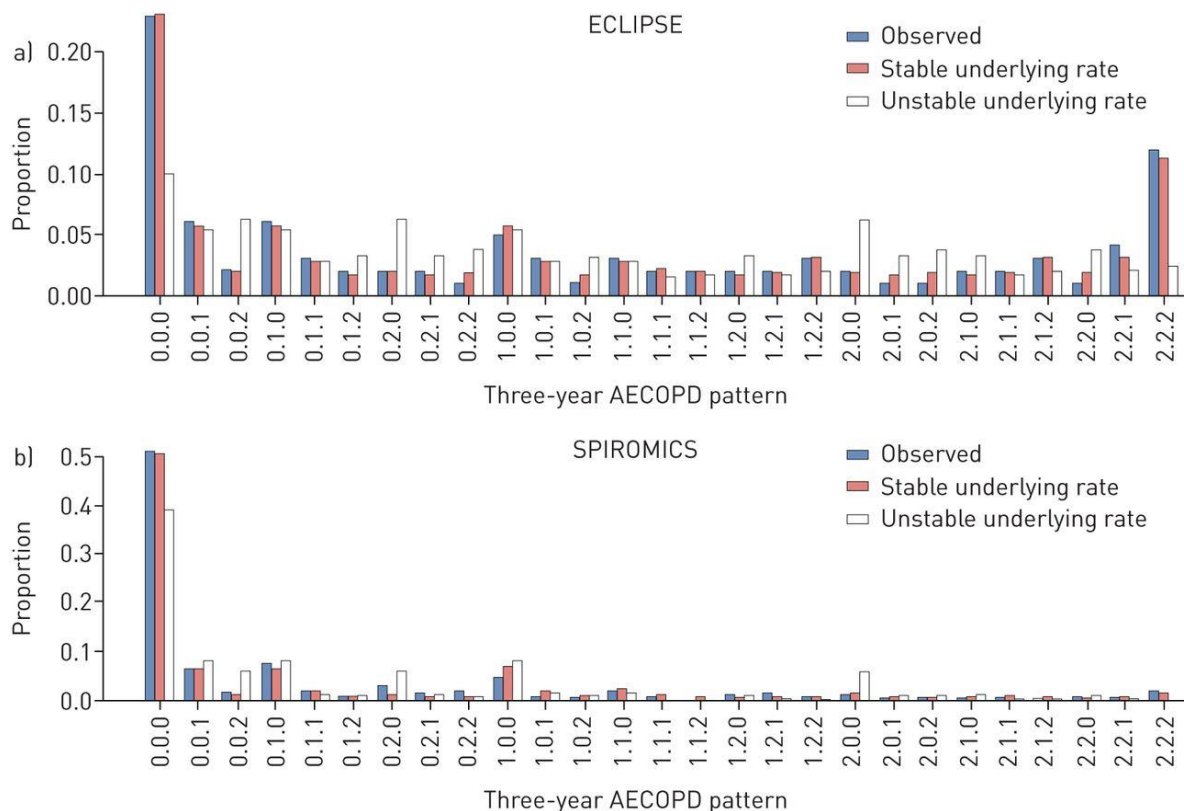
Като се има предвид централната роля при избора на терапия, фенотипът на честите екзацербатори трябва да бъде стабилен във времето, за да може да се използва за предоставяне на логични и последователни

препоръки за лечение на пациентите. Няколко автори изследват стабилността на този фенотип в лонгитудинални кохорти на ХОББ (26–30). Две често цитирани проучвания са ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) (26) и кохортите в SPIROMICS (SubPopulations and Intermediate Outcomes in COPD Study) (27). За всяка от тези кохорти изследователите са използвали сходни методи, за да определят стабилността на фенотиповете на честите и нечестите екзацербатори в продължение на 3 години. Трябва да се отбележи, че заключенията са различни. Изследователите от ECLIPSE стигат до заключението, че „ХОББ с чести екзацербации е отделен фенотип“ и „фенотипът с чести екзацербации може да бъде идентифициран въз основа на анамнезата на екзацербациите“. От друга страна, изследователите в SPIROMICS достигат до заключението, че „честотата на екзацербациите е силно вариабилна във времето“ и „фенотипът на честия екзацербатор, определен от  $\geq 2$  екзацербации всяка година, е подчертано необичаен“. Като се имат предвид тези противоречиви заключения, дискусиата относно значението (и дори съществуването) на фенотипа на честите и нечестите екзацербатори в клиничната практика и следователно неговото прилагане в насоките за клинична практика все още е отворена (31).

Независима група изследователи провежда повторен анализ на наблюдаваните модели на екзацербации в ECLIPSE и SPIROMICS, за да се определи дали основната честота на екзацербации остава стабилна във времето (32). ECLIPSE и SPIROMICS са две независими, неинтервенционални, многоцентрови, 3-годишни проспективни кохортни проучвания (33,34). Целта на ECLIPSE е да оцени подтиповете на ХОББ и предиктивните фактори за прогресия на заболяването, докато SPIROMICS има за цел да идентифицира отделни подгрупи пациенти с ХОББ за насочено

включване в бъдещи клинични проучвания и да открие и валидира междинни крайни точки. И двете проучвания предварително са определили множество крайни точки, като екзацербациите са специфична крайна точка и се оценяват по време на всяко от посещенията за проследяване.

Наблюдаваните тригодишни модели на екзацербации за двете кохорти, както и прогнозираните модели с нестабилна и стабилна основна честота, са дадени на Фигура 1. Моделът с нестабилна основна честота за броя на екзацербациите води до прогнозирани относителни честоти, които се различават значително от относителните честоти, отчетени в ECLIPSE и SPIROMICS. От друга страна, резултатите са много по-близки до наблюдаваните относителни честоти и в двете кохорти при модела със стабилна основна честота. Средното разминаване (т.е. средната абсолютна разлика между наблюдавания и прогнозиран дял на пациентите във всяка от 27-те категории) е с 83% по-ниско за модела със стабилна основна честота в сравнение с нестабилния модел в ECLIPSE. Съответната стойност е 63% в SPIROMICS. Коефициентът на Бейс е  $<0,001$ , което показва значима подкрепа за модела със стабилна основна честота. По този начин данните от ECLIPSE и SPIROMICS потвърждават наличието на индивидуално-специфична стабилна основна честота на екзацербации, като наблюдаваният им брой е случайна променлива с Поасоново разпределение (32).

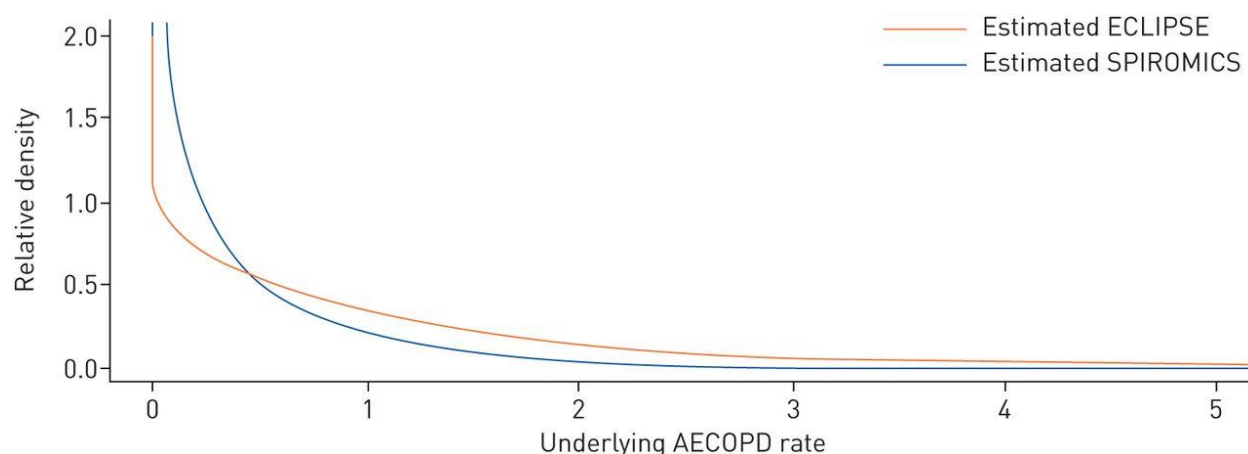


**Фигура 1. Наблюдавано спрямо прогнозирано отношение на пациентите в 27 тригодишни модели за честота на екзацербациите при ХОББ (AECOPD) в (a) проучването Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) и (b) проучването SubPopulations and Intermediate Outcomes In COPD Study (SPIROMICS) (по (32)).**

Означенията по оста X се отнасят до тригодишния модел за екзацербации (напр. 0,0,0 се отнася до дела на пациентите, които са имали нулеви (без) екзацербации през всяка от трите години, докато 1,2,0 се отнася до дела на пациентите, които са имали една екзацербация през първата година, две или повече екзацербации през втората година и „0“ екзацербации през третата година). Средната абсолютна разлика между наблюдаваната и прогнозираната честота е както следва: 0,022 (ECLIPSE: нестабилна основна честота), 0,004 (ECLIPSE: стабилна основна честота), 0,015 (SPIROMICS: нестабилна основна честота) и 0,006 (SPIROMICS: стабилна основна честота).

Съкращения: COPD: хронична обструктивна белодробна болест.

Противоречивите заключения относно стабилността на фенотипа на честия екзацербатор от изследователите на ECLIPSE и SPIROMICS могат да се обяснят с разпределението на основните честоти на екзацербации. Както е показано на Фигура 2, разпределението на основните честоти на екзацербации при пациентите е много по-хетерогенно в ECLIPSE в сравнение със SPIROMICS, като в първия случай е налице дълга „опашка“, показваща наличието на пациенти, които са склонни към много чести обостряния. Оцененият по модела дял на пациентите с чести обостряния (пациенти с основна честота на екзацербации  $\geq 2$ ) е 18,7% в ECLIPSE, но само 3,5% в SPIROMICS. Следователно в SPIROMICS няма достатъчно участници в групата на честите екзацербатори. Тези разлики в разпределението на основните честоти на екзацербации между двете проучвания вероятно отразяват различни стратегии в дизайна им (тъй като лицата с GOLD I не са включени в ECLIPSE). Това се потвърждава емпирично от средния годишен брой на екзацербациите през първата година, който е 0,38 в SPIROMICS и 1,21 в ECLIPSE.



**Фигура 2. Изчислена честота на екзацербации на ХОББ (AECOPD) за проучванията Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive**

## **Surrogate Endpoints (ECLIPSE) и SubPopulations and Intermediate Outcomes In COPD Study (SPIROMICS) (по (32)).**

Съкращения: COPD: хронична обструктивна белодробна болест.

**В този контекст разпределението на екзацербациите на локално ниво може да не следва данните от проучванията, върху които се базират настоящите препоръки и следователно да не са най-оптималният прогностичен параметър.**

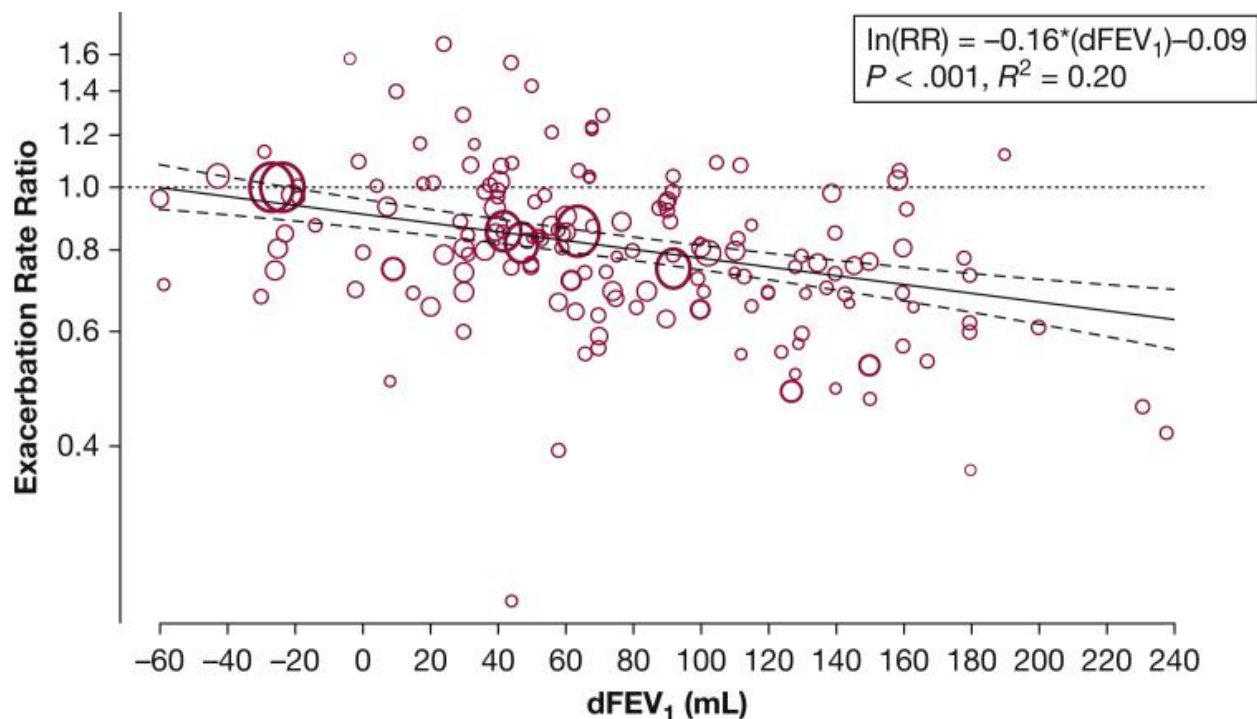
### **2.2.3. Спирометрични показатели**

По отношение на оценката на тежестта на заболяването, най-често използваният параметър е форсираният експираторен обем за първата секунда (ФЕО1). В продължение на дълги години ХОББ се класифицира като лека (ФЕО1  $\geq$ 80% от предвиденото), умерено-тежка (ФЕО1 между 50-80%), тежка (30-50%) и много тежка (ФЕО1  $<$ 30%). Понастоящем GOLD не използва ФЕО1 като насока за лечение, а до 2022 г. разделя пациентите на 4 групи (GOLD A, B, C, D) в зависимост от симптомите (настоящо състояние) и предходни обостряния (бъдещ риск). През 2023 г. GOLD обединява групите C и D в една група, наречена "E", за да подчертае клиничното значение на екзацербациите (35). Въпреки това белодробната функция е силен предиктор за екзацербация (36).

Размерът на взаимовръзката показва приблизително 10% намаление на риска от непосредствено обостряне на състоянието за всеки 100 ml подобрене на преbronходилататорния ФЕО1 (36). По този начин размерът на ефекта е сравнително нисък и само малка част от намаляването на риска от екзацербация се дължи на промяна във ФЕО1. Това може да е свързано отчасти с вариабилността на измерванията на ФЕО1 (37), но също така

подчертава, че за намаляването на риска от екзацербация са важни и други фактори, а не само подобрието на белодробната функция. Така например противовъзпалителните медикаменти като ICS имат ограничен ефект върху ФЕО1 при пациенти с ХОББ, но значително могат да намалят риска от екзацербация (38–40).

Връзката между белодробната функция и риска от екзацербация е последователна в редица големи проучвания на комбинирано лечение с ICS/LABA. Освен това силата на връзката между ФЕО1 и екзацербациите е сходна при всички терапевтични рамена (будезонид, формотерол, будезонид/формотерол и плацебо), когато се оценява поотделно. Това се подкрепя и от метаанализите, направени от *Zider et al.* (41) и *Ribbing et al.* (42), които идентифицират сходна степен на зависимост (Фигура 3).



**Фигура 3. Влияние на dFEV1 върху RR от екзацербация. Всяко сравнение е представено с кръг, а регресионната линия е в пътен черен**

**цвят с показани 95% CI. Оста Y представлява естественият логаритъм на RR. Единицата на dFEV1 в регресионното уравнение е 100 ml.**

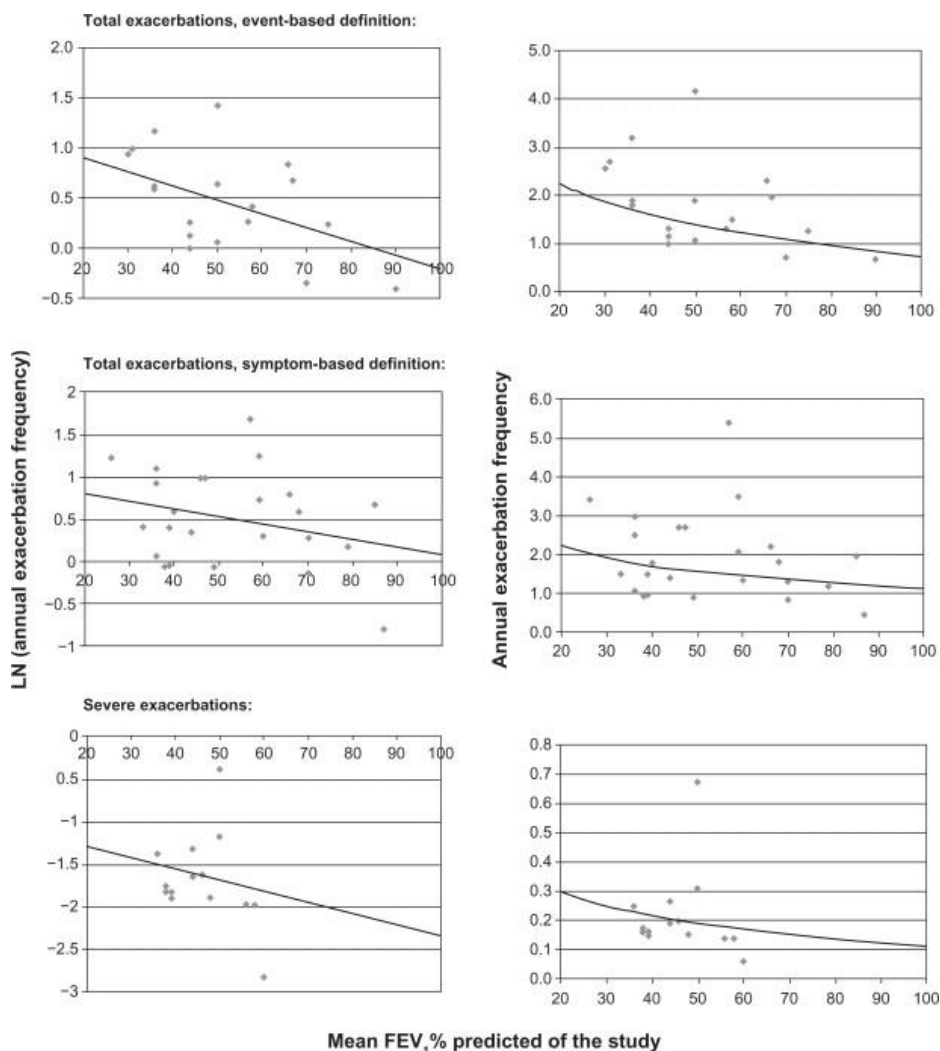
Съкращения: dFEV1 = разлика между групите в промяната на предозовия ФЕО1 от началото до края на проучването; RD = разлика в честотата.

Систематичен преглед на литературата идентифицира рандомизирани контролирани проучвания и кохортни проучвания, съобщаващи за честотата на екзацербациите при пациенти, получаващи обичайни грижи или плацебо (43). Извършени са търсения в MEDLINE, EMBASE и базата данни Cochrane. Проучванията са включени, ако са публикувани след 1990 г., имат проследяване от поне три месеца, използват дефиниция за екзацербация, базирана на събитие или симптом, и включват група пациенти, които са получавали или обичайни грижи, или плацебо (например плацебо рамото на проучване за дългодействащ бронходилататор или проучване за комбинирано лечение). Изключени са проучвания, които включват подгрупа пациенти с ХОББ, подбрани въз основа на критерии, различни от белодробната функция (напр. проучвания, включващи само хоспитализирани пациенти или пациенти с екзацербация в началото на лечението).

При прегледа на литературата са открити 86 препратки към клинични и кохортни проучвания. От тези 86 позовавания са изключени 44 проучвания, тъй като не представят честотата или броя на обострянията ( $n = 13$ ), базирани са на селективна подгрупа пациенти с ХОББ ( $n = 11$ ), базирани са на срезово проучване или на административни данни или данни от искове ( $n = 8$ ), имат проследяване по-малко от три месеца ( $n = 9$ ) или използват различно определение за екзацербация ( $n = 3$ ). Останалите 42 препратки се отнасят до 37 уникални проучвания. Обобщени са 43 резултата за общата честота на екзацербациите и 14 резултата за честотата на тежките екзацербации. От 43-

те резултата за общата честота на екзацербациите, в 19 случая е използвано определение, основано на събития, а в 24 случая - определение, основано на симптоми.

Графиките А, С и Е на Фигура 4 показват логаритъма на годишната честота на общите и тежките екзацербации спрямо средния изчислен ФЕО1% за всяко проучване, както и оценената зависимост между двете, получена от регресионните анализи.



**Фигура 4. Честота на общ брой и тежки екзацербации в зависимост от ФЕО1 (по (43))**

Вляво: Логаритъм на годишната честота на общия брой и тежките екзацербации спрямо средния изчислен форсиран експираторен обем за първата секунда (FEV1) в % за проучването, Линията представлява изчислена корелация, получена от логаритмичната регресия. Вдясно: Годишната честота на общия брой и тежките екзацербации спрямо средния изчислен FEV1% за проучването. Линията представлява изчислена корелация, основана на ретрансформираната честота на екзацербации.

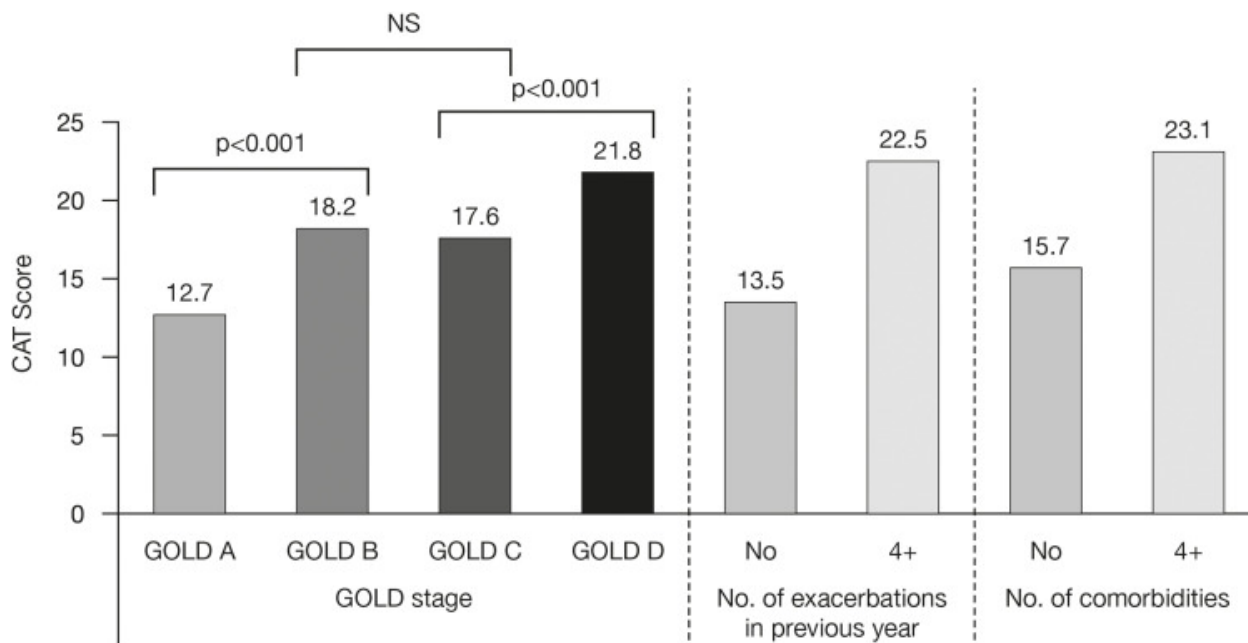
Белодробната функция е предиктор с гранична значимост ( $P = 0,053$ ) само за екзацербации, основани на събития ( $P = 0,19$  за екзацербации, основани на симптоми;  $P = 0,50$  за тежки екзацербации). Окончателната корелация между ФЕО1 и честотата на екзацербациите след логаритмична ретрансформация в честота с нормално разпределение на екзацербациите са показани на трите десни графики на Фигура 4. При употреба на дефиниция, базирана на събития, общата честота на екзацербациите е значимо по-висока при пациенти с ФЕО1 под 50% в сравнение с пациентите с ФЕО1 над 50%. Въз основа на изчисленото уравнение, окончателните оценки на общата честота на екзацербации за всеки стадий на тежест по GOLD, като се използва дефиницията, основана на събития, са: 0,82 за лека (ФЕО1  $\geq 80\%$ ), 1,17 за умерено-тежка ( $80\% > \text{ФЕО1} \geq 50\%$ ), 1,61 за тежка ( $50\% > \text{ФЕО1} \geq 30\%$ ) и 2,10 за много тежка (ФЕО1  $< 30\%$ ) ХОББ.

#### **2.2.4. Качество на живот и симптоми**

Качеството на живот е основен показател за заболяването и предиктор за хода му. Данните от обширен систематичен преглед показват, че пациентите с умерено-тежки до тежки екзацербации или с анамнеза за екзацербация имат по-ниско качество на живот, свързано със здравето (HRQoL) в сравнение с пациентите със стабилна ХОББ, които нямат такива събития. Освен това броят на екзацербациите и честотата на хоспитализациите са свързани с влошаване на HRQoL (44).

В проучване на *Lopez-Campos et al.* са използвани групи по GOLD, определени по степента на задух по MRC, за да се изследва връзката между групата по GOLD и HRQoL (резултат на теста за оценка на ХОББ [CAT]) (45). Резултатът по CAT е най-висок при пациентите в GOLD D (висока тежест на симптомите /висок риск от екзацербация: 21,8), следван от GOLD B (висока тежест на симптомите/нисък риск от екзацербация: 18,2;  $p < 0,001$  спрямо GOLD D), GOLD C (ниска тежест на симптомите/висок риск от екзацербация: 17,6) и GOLD A (ниска тежест на симптомите/нисък риск от екзацербация: 12,7;  $p < 0,001$  спрямо GOLD B; Фигура 5). Това показва, че както тежестта на симптомите, така и рискът от екзацербация имат отрицателно въздействие върху HRQoL (45). Пациентите, които преминават от GOLD B към D, са имали значимо по-висок общ резултат на въпросника на болница Сейнт Джордж (SGRQ) и CAT в началото, отколкото пациентите, които остават в групата GOLD B (общ резултат по SGRQ 50,0 спрямо 40,1,  $p = 0,019$ ; резултат по CAT 21,0 спрямо 14,0,  $p = 0,006$ ), което показва влошаване на HRQoL. При едногодишно проследяване пациентите, които са преживели умерено-тежка или тежка екзацербация и преминават към GOLD D, съобщават за значимо по-висок CAT резултат от тези без екзацербация (20,0 срещу 15,5,  $p = 0,018$ ), което предполага, че екзацербациите увеличават тежестта на симптомите и намаляват HRQoL (46). Пациентите с висока тежест на симптомите (GOLD B и D), имат по-високи общи резултати на SGRQ в сравнение с тези с ниска тежест на симптомите (GOLD A и C), отново подчертавайки въздействието върху HRQoL (47). В допълнение, при оценка с помощта на въпросника при хронични белодробни заболявания (CRQ), HRQoL е значимо по-добро при пациентите в GOLD A и C в сравнение с GOLD B и D (48). Потвърдено е също така, че GOLD B пациентите имат по-ниски средни стойности на краткия въпросник с 36

елемента (SF-36) както на оценката на физическия компонент (PCS), така и на оценката на менталния компонент (MCS) в сравнение с GOLD C пациентите (49), което предоставя допълнителни доказателства, че пациентите с повече симптоми имат намалено HRQoL в сравнение с пациентите с ниска тежест на симптомите.



**Фигура 5. Средни стойности на САТ според стадия по GOLD, броя на екзацербациите и съпътстващите заболявания (по (45)).**

Аналогично, резултатите от САТ са силно свързани с годишната честота на екзацербациите (Фигура 5) (45,50). Въпреки това резултатът от САТ не е свързан с повишен риск от хоспитализация (51). Началната тежест на ограничението на въздушния поток е независим фактор за увеличаване на резултата от САТ по време на тежка екзацербация ( $p=0,013$ ), а пациентите с чести хоспитализации показват по-бавно възстановяване при 3-месечен период на наблюдение (52). *Fernández-García et al.* съобщават, че пациентите

с болничен престой  $\geq 7$  дни имат по-висок САТ резултат в сравнение с пациентите с болничен престой  $< 7$  дни (20,1 срещу 18;  $p=0,02$ ) (53).

*Bourbeau et al.* оценяват пациенти с умерено-тежка до много тежка ХОББ (средна стойност на ФЕО1 преди бронходилататор 45%), за да оценят въздействието на екзацербациите върху HRQoL (54). Наличието на екзацербация, без значение от тежестта, е свързано със статистически значимо намаляване на средните промени в домейните за активност и въздействие на SGRQ в началото, през първата и втората седмица след екзацербацията. Клинично значимо влошаване на резултатите по SGRQ (увеличение с  $\geq 4$  точки спрямо изходното ниво) се наблюдава при 71% от пациентите в началото на екзацербацията, като намалява до 55% през първата седмица след екзацербация и отново до 37% през втората седмица след екзацербация (54).

Честотата на хоспитализациите е свързана с намаляване на качеството на живот, отчетено както чрез специфични за заболяването въпросници, така и чрез такива, които не са специфични за заболяването. Резултатът по SGRQ е силно свързан с броя на хоспитализациите, като по-ниският резултат корелира с по-малък брой хоспитализации през предходната година (55). В 5-годишно проучване не са наблюдавани промени в HRQoL при пациентите, които не са хоспитализирани поради екзацербация на ХОББ (56). За разлика от тях, при пациентите с  $\geq 3$  тежки екзацербации по време на петгодишното проследяване се наблюдава значим спад в HRQoL (57). По същия начин най-големи промени се наблюдават при пациенти с  $\geq 3$  хоспитализации, което се определя от голямото намаление на резултата по SF-36 PCS. Въпреки това хоспитализацията след екзацербация води до намаляване на HRQoL, независимо от първоначалната тежест на заболяването (57). По отношение на смъртността пациентите, които не са преживели петгодишния период на

проследяване (27,2%), са имали по-висок общ резултат по SGRQ (средно  $47,3 \pm 16,1$  спрямо  $38,2 \pm 18,2$ ,  $p < 0,0001$ ) и по-висока честота на тежко ограничение на въздушния поток (15,7% спрямо 3,2%) в началото в сравнение с живите пациенти (57).

След коригиране по ФЕО1, възраст, съпътстващи заболявания и изходно ниво на HRQoL, хоспитализациите остават независим предиктор за промяната в HRQoL, когато се оценява по SGRQ (резултат 4,9 при 1-2 хоспитализации,  $p = 0,01$  срещу 15,3 при  $\geq 3$  хоспитализации,  $p < 0,0001$ ). При използване на въпросника SF-36 спадът във физическия компонент показва независима корелация с честотата на хоспитализациите (-2,7 при 1-2 хоспитализации [ $p = 0,004$ ]; -5,2 при  $\geq 3$  хоспитализации [ $p = 0,0005$ ] спрямо липса на хоспитализации), докато спадът в психичния компонент е независим предиктор само при пациенти, преживели  $\geq 3$  хоспитализации (-5,0 спрямо липса на хоспитализации,  $p = 0,01$ ) (57).

### **2.2.5. Хематологични показатели**

Проучват се и са установени редица биомаркери, които да помогнат в оценката на различни аспекти на болестта. Тяхното измерване обаче в повечето случаи изисква време и ресурси. Все по-голям интерес представляват рутинно изследвани показатели.

Основна характеристика на ХОББ е неутрофилното възпаление (58), но 20-40% от пациентите демонстрират еозинофилен фенотип (59–62). Последният се характеризира с експресия на тип 2 медиатори в дихателните пътища, които са характерни за бронхиалната астма (63). Съществуват дори и смесени (неутрофилни и еозинофилни) фенотипи, при които отделните компоненти са застъпени в различни съотношения. Така профилът на белодробното възпаление при ХОББ и астма може да бъде сходен, като

разликите между еозинофилния и нееозинофилния фенотип не зависят от заболяването.

Еозинофилите участват във възпалителния отговор при ХОББ. Еозинофилната инфилтрация настъпва, когато възпалителни сигнали стимулират експресия и/или активация на адхезионни молекули върху бронхиалния съдов ендотел и епител. Възпалителни стимули привличат еозинофили в белите дробове, където редица хемокини (CCL5, CCL11, CCL13), цитокини (интерлевкин [IL]-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12, IL-13, IL-16, IL-25) и цитотоксични продукти усилват възпалението (64–68). Еозинофилният възпалителен отговор все още не е напълно проучен, но може да улесни възникването на екзацербации (69). Най-вероятните причини за увеличената честота на екзацербации при еозинофилно възпаление са оток, ремоделиране на дихателните пътища, производство на мукус и промяна на геометрията на дихателните пътища (70).

Нарушената функция на макрофагите за унищожаване на апоптозни еозинофили при ХОББ води до освобождаване на вътреклетъчни проинфламаторни цитокини и е свързана с увеличена тежест и честота на екзацербациите (71). Тимусният стромален лимфопоетин и IL-33, секретирани от епителните клетки, водят до привличането и активацията на Th2 и T2 лимфоидни клетки (72). Те произвеждат редица Th2 цитокини като IL-4, IL-5 и IL-13. IL-5 стимулира диференциацията на еозинофили от костномозъчните прекурсори и удължава живота им в дихателните пътища (58). Както пациентите с астма, така и тези с ХОББ, имат увеличена експресия на IL-33 в бронхиалната мукоза в сравнение със здравни контроли (73). В допълнение, установена е по-висока концентрация на IL-33 в храчка и кръв при пациенти с ХОББ и висок еозинофилен брой в храчка (74).

Броят на еозинофилите варира в различните белодробни отдели и съответно има различни референтни стойности (индуцирана храчка, бронхиална биопсия, БАЛ) (75). Еозинофилията в храчка обичайно е дефинирана като  $\geq 3\%$  от всички неепителни клетки (76), докато в БАЛ е приета гранична стойност от  $\geq 1\%$  (77). Липсва обаче корелация между еозинофилите в индуцирана храчка, БАЛ и бронхиална биопсия (75,78,79).

Еозинофилният фенотип на ХОББ представлява ХОББ с устойчив еозинофилен брой в периферна кръв  $\geq 2\%$  (4%),  $\geq 150$  ( $\geq 300$ ) клетки/ $\mu\text{L}$  и/или еозинофили в храчка  $\geq 2\%$  ( $\geq 3\%$ ). Той обхваща 32-40% от пациентите (61,80–82). Данните за потенциалните разлики в клиничните характеристики при пациенти с ХОББ и еозинофилно и неутрофилно възпаление са ограничени, а резултатите – разнопосочни. Някои автори установяват по-висок ФЕО1 при „нееозинофилни“ пациенти в сравнение с пациенти с висок еозинофилен брой в периферна кръв (61,83). Други проучвания обаче не намират разлика в тежестта на обструкцията (80,84). Установено е значимо по-висок дял на еозинофили в храчка при пациенти с висока обратимост на обструкцията (увеличение на ФЕО1  $>15\%$  и  $>400$  ml) (84), но не и при гранични стойности за увеличение на ФЕО1  $>12\%$  и  $>200$  ml (84,85).

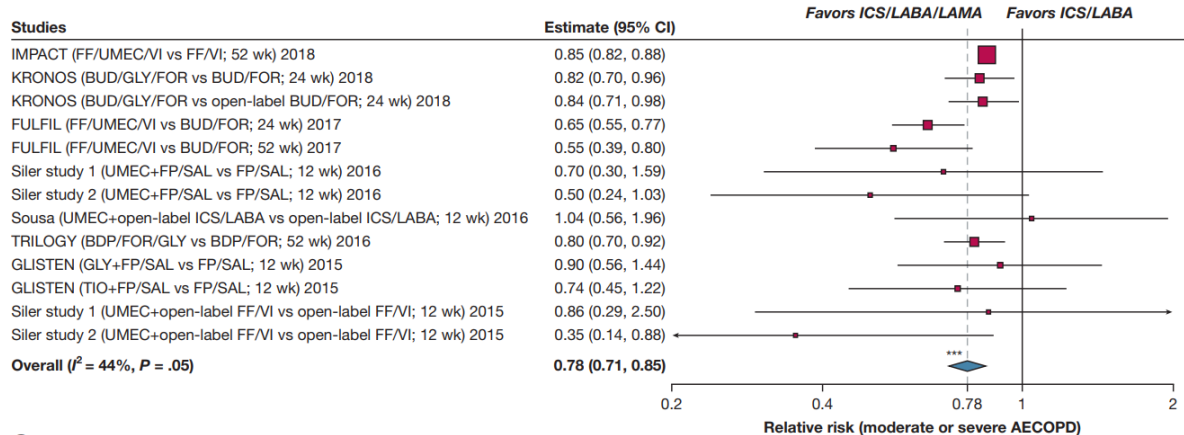
Нивото на еозинофилите в кръвта не показва връзка с тежестта на симптомите (79,86). Едно проучване обаче установява правопрпорционално подобрене в качеството на живот при пациенти с висок еозинофилен брой и лечение с ICS/LABA (87).

Като цяло пациентите с  $\geq 2\%$  еозинофилен брой са по-възрастни, предимно мъже, бивши пушачи, имат по-висок ФЕО1 и по-нисък резултат на скалата на задуха и BODE (62,88,89).

Еозинофилният брой може да прогнозира отговора към ICS. Ефектът на ICS нараства правопрпорционално с увеличаване на еозинофилния брой

(69,90–92). GOLD препоръчва гранична точка за брой на еозинофили в кръвта  $\geq 300$  клетки/ $\mu\text{L}$  като прогностичен маркер за отговор към терапия с ICS, или  $\geq 100$  клетки/ $\mu\text{L}$  при пациенти с поне две средно-тежки или една тежка екзацербация при липса задоволителен контрол от терапията с бронходилататори. Рандомизирани проучвания показват правопрпорционално намаление на еозинофилния брой в честотата на екзацербациите при терапия с ICS/LABA спрямо LABA (86,91,93,94). Тъй като тези гранични стойности попадат в референтните граници за показателя, лечението с ICS следва да бъде съобразено с честотата на екзацербациите (80,95–97). Така например проучването FLAME показва, че комбинацията LAMA/LABA е по-ефективна в намаляването на честотата на екзацербациите и забавяне на първата екзацербация спрямо ICS/LABA при пациенти с висок ( $\geq 2\%$ ) и нисък ( $< 2\%$ ) еозинофилен брой (98,99), но ефектът намалява с нарастване на еозинофилния брой (99). Трябва да се отбележи, че в това проучване са изключени пациенти с еозинофили  $> 600$  клетки/ $\mu\text{L}$ , а 80% от пациентите са имали само 1 екзацербация в предходната година (98).

Два метаанализа изследват ефикасността на тройната терапия срещу двойна терапия (ICS/LABA, LAMA/LABA) и монотерапия (LAMA, LABA) (Фигура 6, Фигура 7). Еозинофилният брой не е предиктор за ефикасността на тройната комбинация в сравнение с ICS/LABA (100). От друга страна добавяне на ICS е свързано с намаляване на честотата на екзацербациите при пациентите с повишени еозинофили (101).

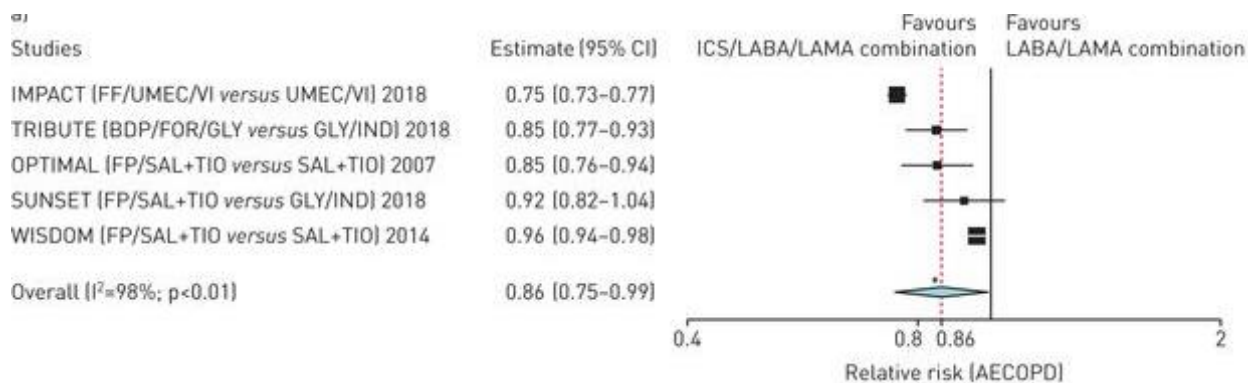


**Фигура 6. Форест плот на ефекта от ICS/LABA/LAMA спрямо комбинацията ICS/LABA върху риска от умерена или тежка екзацербация на ХОББ (AECOPD) (по (100)).**

Забележка: Проучванията са подредени по година на публикуване.

\*\*\* $P < .001$  спрямо комбинацията ICS/LABA.

Съкращения: BDP - beclomethasone dipropionate; BUD - budesonide; FOR - formoterol fumarate; FF - fluticasone furoate; FP - fluticasone propionate; GLY - glycopyrronium bromide; SAL - salmeterol; TIO - tiotropium bromide; UMEC - umeclidinium bromide; VI - vilanterol.

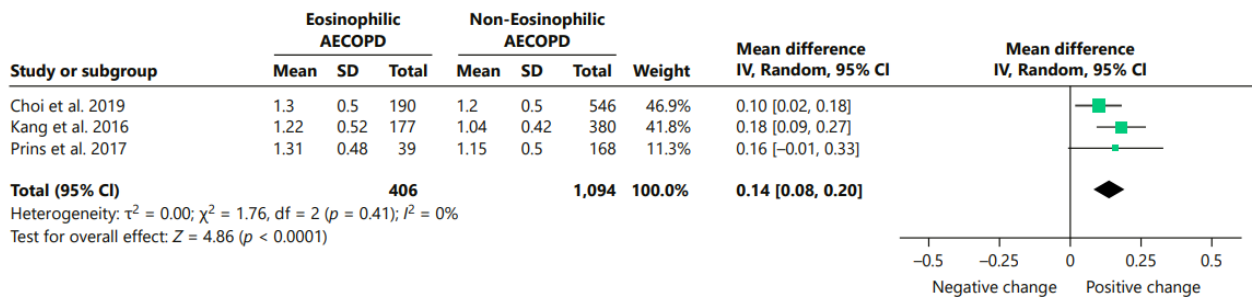
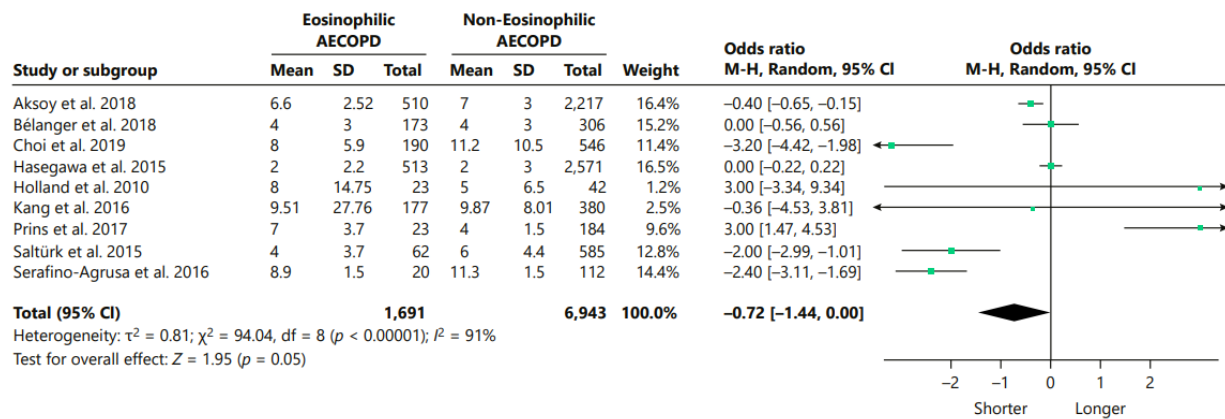


**Фигура 7. Форест плот на ефекта на комбинирана терапия с инхалаторен кортикостероид (ICS)/дългодействащ  $\beta$ 2-агонист (LABA)/дългодействащ мускаринов антагонист (LAMA) спрямо комбинирана терапия с LABA/LAMA**

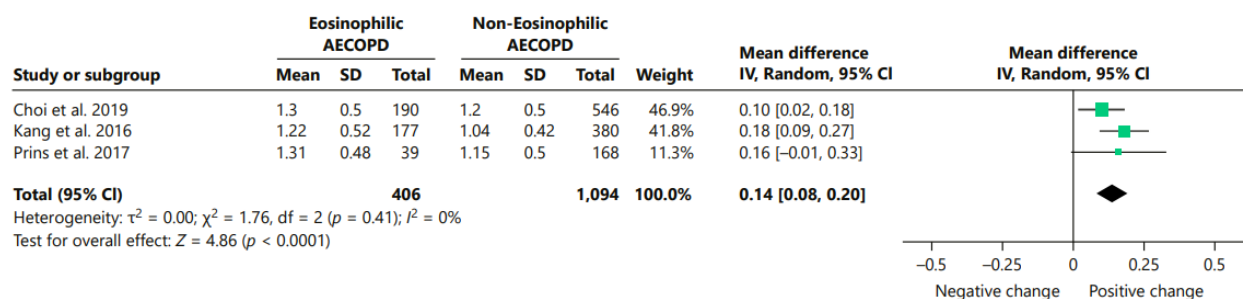
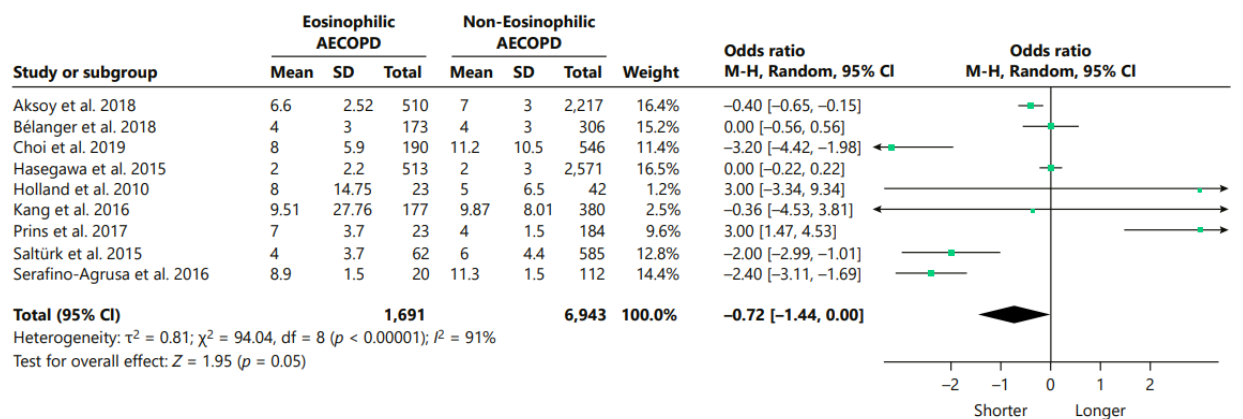
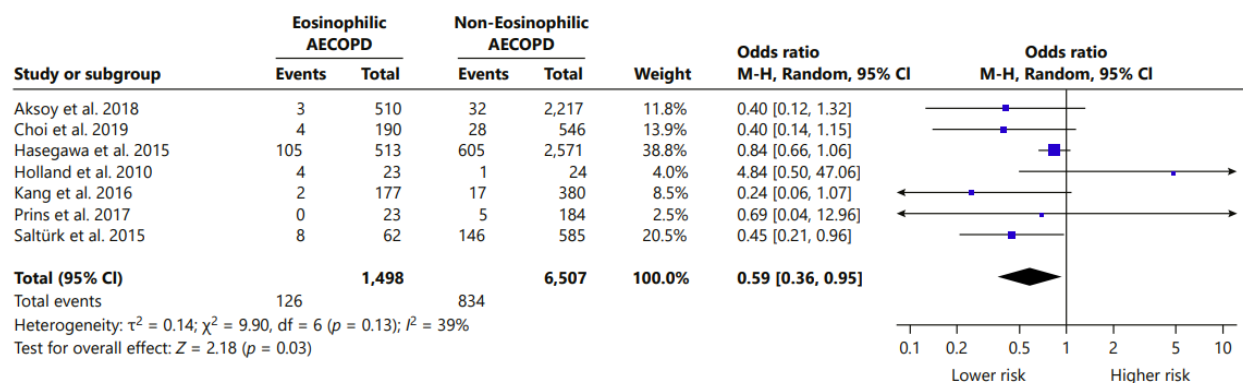
Забележка: Проучванията са подредени по сила на ефекта.

Съкращения: FF: fluticasone furoate; UMEC: umeclidinium bromide; VI: vilanterol; BDP: beclometasone dipropionate; FOR: formoterol fumarate; GLY: glycopyrronium bromide; IND: indacaterol; FP: fluticasone propionate; SAL: salmeterol; TIO: tiotropium bromide; BUD: budesonide.

Трети метаанализ показва, че пациентите с висок еозинофилен брой имат по-добра прогноза по отношение на болничен престой, вътреболнична смъртност, ФЕО1 и риск от аритмии (



Фигура 8) (102).



**Фигура 8. Форест плот на проучвания, сравняващи еозинофилна с неоеозинофилна екзацербация по отношение на: (А) риска за вътреболнична смъртност; (В) продължителността на болничния престой; (С) промяната на ФЕО1 (по (102)).**

Съкращения: EOS - еозинофилен; AECOPD - остра екзацербация на хронична обструктивна белодробна болест; OR - отношение на вероятностите; CI - доверителен интервал.

Пациентите с ХОББ и висок еозинофилен брой в стабилно състояние имат по-висока честота на екзацербации. Същевременно „еозинофилните“

екзацербации са свързани с по-бързо възстановяване и по-висок терапевтичен успех при лечение със системни кортикостероиди (КС) (103–105), а ниският еозинофилен брой е свързан с влошена прогноза (69,106,107). Острите екзацербации на ХОББ с еозинофилия  $\geq 300$  клетки/ $\mu\text{L}$  имат сигнификантно (105):

- по-кратък болничен престой (5 срещу 7 дни);
- по-нисък терапевтичен неуспех (10.3% срещу 27.4%);
- по-добър терапевтичен отговор към системни кортикостероиди, инхалаторни кортикостероиди и бронходилататори;
- по-висока честота на рехоспитализация (72% срещу 42.2%).

Голям систематичен анализ на 11 рандомизирани проучвания не показва връзка между еозинофилния брой и риска от екзацербация (108). Повишеният еозинофилен брой в кръвта е рисков фактор за екзацербация в някои проучвания (109–111), но други автори не потвърждават тези резултати (112,113). Това най-вероятно е свързано с характеристиките на популацията (липса на екзацербации в предходната година) и лечение с ICS, които могат да намалят честотата на екзацербациите в началото на проучването, особено при пациенти с висок еозинофилен брой. Връзката между честотата на екзацербациите и еозинофилния брой е най-силна при пациенти с  $\geq 2$  екзацербации в предходната година (111). Същевременно, премахване на ICS от терапията при пациенти с висок еозинофилен брой в кръвта увеличава значимо честотата на екзацербациите, особено при чести екзацербатори (114–118). В проучването IMPACT намалението на честотата на екзацербациите при тройна терапия спрямо LAMA/LABA обаче не зависи от еозинофилния брой (119).

Броят на еозинофилите в кръвта показва зависимост не само с отговора към ICS, но и към орални кортикостероиди (ОКС), риска за екзацербация,

смъртността и продължителността на болничния престой (69,103,106,109,120). Терапията с ОКС намалява еозинофилния брой средно със 71 клетки/ $\mu\text{L}$  (121), докато за ICS данните са смесени (121–123). Наличието на спад в броя на еозинофилите след двуседмично лечение с ОКС е предиктор за полза от ICS (намаление на честотата на екзацербациите) (124). Това предполага ефективност на ICS само при пациенти с намаление на еозинофилния брой след терапия с ОКС.

Въпреки че ползите от ICS при показани пациенти са значителни, рискът от пневмония трябва да се вземе под внимание дори при пациенти с висок еозинофилен брой (125,126). Рискът от пневмония при терапия с ICS не зависи от нивото на еозинофилите (127). Друго проучване показва повишен риск от пневмония при еозинофили  $\geq 340$  клетки/ $\mu\text{L}$  и ФЕО1  $< 50\%$ , но само при пациентите с ICS терапия (128). В допълнение, при пациентите с ФЕО1  $\geq 50\%$  и висок еозинофилен брой се наблюдава намаляване на риска от пневмонии, предполагащо протективна роля на еозинофилите (129). Някои автори смятат, че терапията с ICS е оправдана само при пациенти с еозинофилен брой  $\geq 4\%$  (127). В противен случай LAMA притежава сходна ефективност спрямо ICS/LABA (130).

Броят на еозинофилите в кръвта (БЕК) показва вариабилност както в хода на заболяването, така и в периоди на обостряне, и еднократното му измерване не е надежден предиктор за отговора към ICS. Въпреки че съществува корелация между еозинофилния брой в храчка и в кръв, БЕК не може надеждно да прогнозира еозинофилния брой в храчка (83). По време на екзацербация обаче тази корелация е висока (95,103).

37.4% от пациентите трайно запазват стойности  $\geq 2\%$  БЕК при тригодишно проследяване (62), докато други обсервационни проучвания установяват моментна честота съответно 70% за стойности  $> 2\%$  (131) и 75%

за  $\geq 150$  клетки/ $\mu\text{L}$  (89). Персистиращият висок еозинофилен брой ( $>300$  клетки/ $\mu\text{L}$ ) не показва връзка с честотата на екзацербациите, но е свързан с по-ниска смъртност (132,133). Стабилността на стойностите е по-висока при пациенти с нисък еозинофилен брой спрямо тези с висок (132,134–136) и се влияе от лечение с кортикостероиди, антибиотици, възраст и пол (93,98,135,136). Външни фактори като физическа активност и тютюнопушене също могат да повлияят нивото на еозинофилите, но ролята им при ХОББ не е добре проучена (137,138). Полуживотът на еозинофилите е кратък и съществува вариация в рамките на деня, с най-високи стойности вечер. В тази връзка се препоръчва изследването им в едно и също време от деня (137,139).

Няма консенсус за употребата на абсолютния (клетки/ $\mu\text{L}$ ) и/или относителния еозинофилен брой (%). Въпреки това съществува силна корелация между двата параметъра ( $r=0.92$ ) при гранични точки съответно 150 клетки/ $\mu\text{L}$  и 2% (62).

Ширината на еритроцитното разпределение (Red cells distribution width, RDW) е рутинен лабораторен параметър, който показва вариабилността в размера на циркулиращите еритроцити. Освен основната си употреба при диференциалната диагноза на микроцитна анемия, той е мощен предиктор за смъртност в общата популация и възрастни хора (140,141). RDW може да се използва като прогностичен маркер за системно възпаление при ХОББ, тъй като последното води до деформация на еритроцитната мембрана и промяна в еритропоезата (142).

Белодробното и системното възпаление са добре известни при ХОББ (143,144). ХОББ се характеризира с увеличени маркери на възпаление като IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , С-реактивен протеин (CRP) и фибриноген (145–147). От своя страна е установена зависимост между фибриногена и честотата на

екзацербациите и смъртността - концентрацията на фибриноген е свързана с тежестта на заболяването, но не е предиктор за ускорен спад на белодробната функция (148). Високото ниво на фибриноген е свързано с чести екзацербации и повече симптоми и в други проучвания (149,150).

Екзацербациите на ХОББ са често срещано явление при  $\alpha$ 1-антитрипсинов дефицит (AATD). Съществува обаче значителна хетерогенност във времето до и честотата на екзацербациите както при AATD, така и при ХОББ. Честотата на екзацербациите при AATD се оценява само от няколко проучвания. Голяма едногодишна кохорта установява обостряния при 54% от пациентите със средна продължителност 14 дни, които са свързани с промени в дифузията. Анамнезата за астма, хроничен бронхит и пневмония са независимо свързани с ФЕО1 и с риска от тежка обструкция с ФЕО1<50% в едно проучване (151). Забавянето на лечението на екзацербацията е свързано с продължителността ѝ, а пациентите с по-лоша белодробна функция са имали по-кратко забавяне (152).

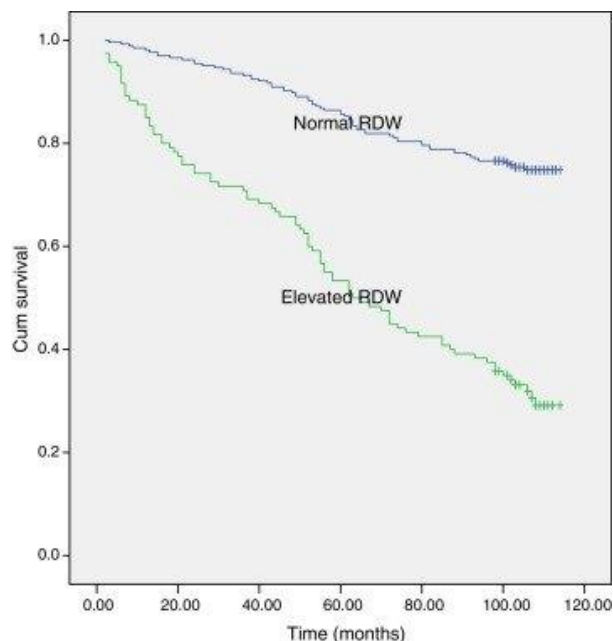
Екзацербациите са свързани с привличане на неутрофилни левкоцити в белия дроб. Активираните неутрофили освобождават продукти, пропорционално на бактериалното натоварване на дихателните пътища (153,154). *Lieberman et al.* изследват пациенти на аугментационна терапия за AATD. 56 от 74 пациента смятат, че аугментацията е повлияла благоприятно на състоянието им, като обясняват тази полза с намаляването на броя на белодробните инфекции от средно 3-5 годишно на 1-2 годишно след едногодишна аугментационна терапия (155). В проспективното рандомизирано проучване EXACTLE честотата на обострянията за 2 години не се различава значимо на аугментационна терапия или плацебо, въпреки че *posthoc* анализ показва по-малка тежест на обострянията.

Екзацербациите на ХОББ при ААТД често се свързват с микробиологични причинители, като най-често изолираният вид е *H. influenzae*. *P. aeruginosa* също е важен патоген и се наблюдава при ААТД в около 5-10% от екзацербациите при авансирала ХОББ.

Възпалителните цитокини потискат зреенето на еритроцитите, позволявайки на незрели еритроцити да навлязат в кръвообращението, което увеличава анизоцитозата и съответно RDW (156). Стойностите на RDW са по-високи при пациенти с ХОББ в сравнение с контролна група (157,158) и допълнително се повишават при екзацербация (159). В едно проучване 40% от пациентите и 11% от контролната група имат RDW >15.5%. Стойности на RDW >15.5% са свързани с повишени CRP и PaCO<sub>2</sub> и понижен ФЕО1, както и по-висока честота на деснокамерна дисфункция, пулмонална хипертония и сърдечно-съдови заболявания. Гранична стойност на RDW от 16.9% определя наличието на деснокамерна дисфункция с чувствителност 78% и специфичност 88.7%. В аналогично проучване RDW е прогностичен маркер за деснокамерна СН (OR 2.1), като гранична стойност >17.7% определя чувствителност 70% и специфичност 93.1% (158). Друго проучване установява правопрпорционална зависимост между средната стойност на RDW и тежестта на ХОББ (13.5% при стадий I, 13.9% при стадий II, 14.4% при стадий III и 15.7% при стадий IV, p<0.001), възрастта и BODE индекса и обратнопропорционална връзка с 6-минутния тест с ходене и кислородната сатурация (160).

Връзката между RDW и смъртността не е напълно ясна. Увеличените стойности на RDW могат да се дължат на анемия вследствие недохранване, придружаващи заболявания, хематологични нарушения и нарушена бъбречна функция в хода на хронично белодробно заболяване и нискостепенното системно възпаление (161–164). Това води до промяна в еритропоезата,

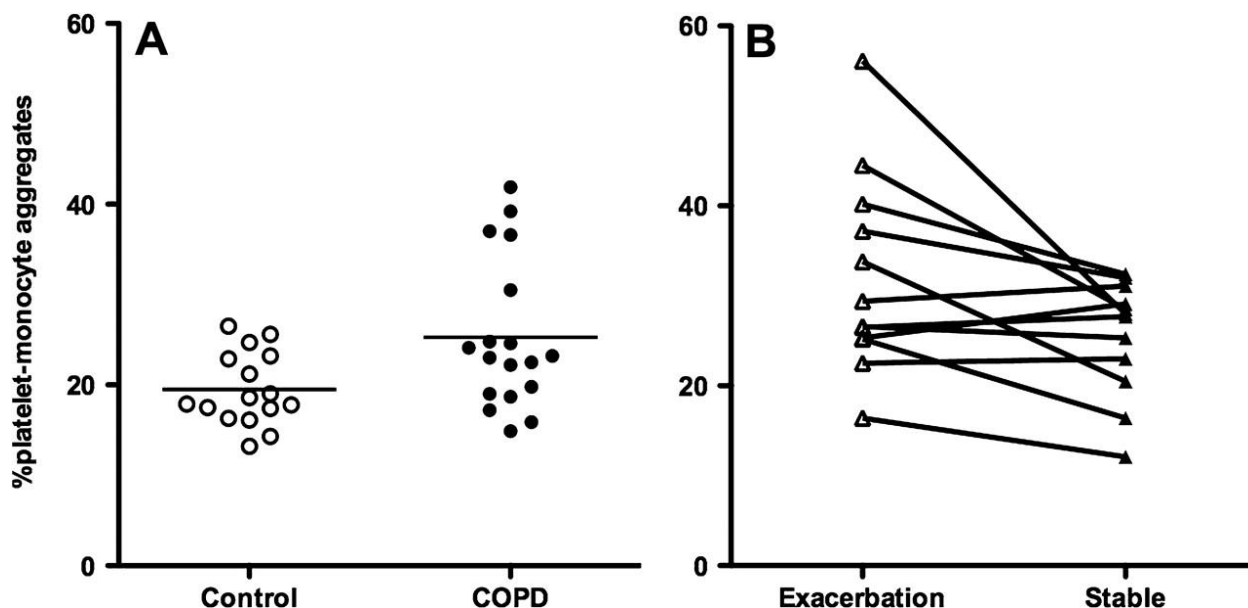
полуживота на еритроцитите и деформация на еритроцитната мембрана (162). Петгодишната преживяемост при пациентите с  $RDW >15.5$  е 19% в сравнение със 70% при  $RDW \leq 15.5$  ( $p < 0.001$ ) (162), а 9-годишната преживяемост е 75% при нормална  $RDW (\leq 14.3\%)$  и 31% при пациенти с увеличена  $RDW (>14.3\%)$  (Фигура 9) (160).



**Фигура 9. Крива на Каплан-Майер за дългосрочната преживяемост в зависимост от ширината на еритроцитното разпределение (RDW) ( $p < 0,001$ ).**

Тромбоцитите играят важна роля в редица системни възпалителни заболявания като секретират цитокини и медиатори, регулиращи активирането на имунни клетки и тяхната адхезия към ендотелната бариера (165). Пациентите с ХОББ имат повишени циркулиращи тромбоцитно-моноцитни агрегати в сравнение с контролна група (средна стойност  $\pm SD$   $25,3 \pm 8,3\%$  спрямо  $19,5 \pm 4,0\%$ ,  $p = 0,01$ ). Тромбоцитно-моноцитната агрегация е допълнително увеличена по време на екзацербация в сравнение с периода

на възстановяване ( $32,0 \pm 11,0\%$  спрямо  $25,5 \pm 6,4\%$ ,  $p=0,03$ ) (Фигура 10) (166). Експресията на Р-селектин в тромбоцитите и разтворимия Р-селектин, които имат активна роля в модулиране на възпалителния имунен отговор, не се различава между групите.



**Фигура 10. (А) Пациентите с ХОББ имат повишени тромбоцитно-моноцитни агрегати в сравнение със съчетани контроли ( $p=0,01$ ). (В) Пациентите с екзацербация на ХОББ имат повишена тромбоцитно-моноцитна агрегация в сравнение с тези със стабилно заболяване ( $p=0,03$ ) (по (166)).**

Забележка: Линиите представляват медианните стойности на групите.

Ширината на тромбоцитното разпределение (PDW) е рутинно изследван показател в пълната кръвна картина. PDW е индекс за хетерогенност на тромбоцитния обем, който нараства при активацията им (167). Активирането на тромбоцитите води до морфологични промени като образуване на псевдоподи, което увеличава PDW (168). Псевдоподите от

своя страна улесняват адхезията и взаимодействието между тромбоцитите (кохезия) (169).

Активираните тромбоцити показват корелация със сърдечно-съдовата смъртност (170). Хиперкоагулацията играе значима роля за преживяемостта при ХОББ, особено при наличие на други рискови фактори като остър миокарден инфаркт и исхемична болест на сърцето (171,172). Увеличението на PDW с увеличаване на тежестта на ХОББ може да е свързано с повишен атеротромботичен риск и значимо системно възпаление (173,174). Той е допълнително повишен при наличие на БТЕ (175) и сънна апнея (174). От своя страна лечението с антиагреганти подобрява преживяемостта при пациенти с ХОББ и ХДН (176).

Пациентите с повишени стойности на PDW имат намален FEF<sub>25-75</sub> и върхов експираторен дебит (PEF) и по-ниска преживяемост (HR 4.59, 743 срещу 1,305 дни,  $p=0.025$ ). Поради факта, че FEF<sub>25-75</sub> отразява експираторния поток в периферните дихателни пътища, докато PEF зависи от силата на експираторната мускулатура, по-високите стойности на PDW като маркер за възпаление и хиперкоагулация могат да се свържат с наличието на белодробно възпаление и саркопения.

PDW може да се използва и като маркер за екзацербации (177). Белодробното възпаление при екзацербация на ХОББ създава протромботично състояние (178,179). Редица проучвания показват повишен брой на тромбоцитите и повишена активация при стабилно състояние, които допълнително се покачват при екзацербация (180,181).

Пациенти със стабилна ХОББ нямат повишена PDW спрямо контроли (182), но PDW и RDW са повишени при пациенти с ХОББ в групи C и D по GOLD спрямо пациентите в групи A и B (183). PDW нараства значимо във всяка група от A до D, а RDW и PDW са независими предиктори за наличие

на тежка ХОББ (групи С и D). Гранична стойност 14.85% за PDW установява наличие на тежка ХОББ с чувствителност 85% и специфичност 86% (AUC 0.946), а гранична стойност 14.45% за RDW установява наличие на тежка ХОББ с чувствителност 90% и специфичност 87% (AUC 0.948).

Средният тромбоцитен обем (MPV) показва средния размер на тромбоцитите, а стойността корелира правопрпорционално с тяхната активност (184). Така отклоненията в MPV отразяват промени в образуването или активирането на тромбоцитите (185). MPV се използва като маркер за тромбоцитна функция (активност) при възпалителни заболявания като ХОББ (186). В същото време MPV показва значима положителна корелация с CRP и PDW (съответно  $r = 0,346$ ,  $P < 0,001$ ;  $r = 0,510$ ,  $P < 0,001$ ) и отрицателна корелация с броя на тромбоцитите ( $r = -0,294$ ,  $P = 0,002$ ) при пациенти с ХОББ (187) (Фигура 11). Няколко проучвания показват отклонения в MPV при пациенти със стабилна ХОББ (180,182).



**Фигура 11. Корелация между CRP, PDW, броя на тромбоцитите и MPV при пациенти с ХОББ (по (176)).**

MPV е значимо по-висок при пациенти с ХОББ спрямо пушачи (182) и корелира с броя на левкоцитите, но не и с тежестта на ХОББ. Някои автори намират намалени стойности на MPV по време на екзацербация (188–190), докато други не установяват значима разлика (191). Гранична стойност от 8.2 fL разграничава наличието на екзацербация с чувствителност 80% и специфичност 76% (188). Освен това MPV корелира значимо с С-реактивния протеин и броя на левкоцитите и неутрофилите по време на екзацербация. Авторите заключават, че MPV може да се използва за установяване на пациенти с повишен риск за екзацербация. От друга страна възпалението при ХОББ може реактивно да повиши MPV чрез повишаване на броя на големите тромбоцити (144,192). В тази връзка *Erden et al.* установяват повишени стойности на MPV при екзацербация, но разликата не достига статистическа значимост (191).

Отношението неутрофили/лимфоцити (NLR) в периферна кръв е показател, който в последните години все повече се проучва като маркер на системно възпаление, особено като се има предвид, че той е бърз, широкодостъпен и с ниска себестойност.

Абсолютният брой на участващи в имунологичната функция клетки в периферната кръв и техните отношения може точно да отрази хроничното и обостреното възпаление (193–195). NLR обхваща неутрофилията като маркер за възпаление и лимфопенията като маркер за намалена имунна компетентност или влошено здравословно състояние и дава информация за тежестта и активността на ХОББ в по-голяма степен спрямо двата компонента по отделно (196). Неутрофилите също така играят роля в увреждането на белия дроб и прогресията при емфизем и ХОББ (197,198).

*Furutate et al.* установяват значима корелация между NLR от една страна и характеристики на ХОББ като ФЕО1, VODE индекса, CRP, BMI, 6-минутния тест с ходене и скалата на задуха от друга, но не и с индекса за коморбидност на Charlson (199). Стойностите на NLR са значимо по-високи при екзацербация в сравнение със стабилно заболяване. NLR показва обратнопропорционална зависимост с тежестта на бронхиалната обструкция (ФЕО1) и правопрпорционална зависимост със скалата на задуха и в други проучвания (200,201).

*Lee et al.* (196) установяват обратнопропорционална зависимост на NLR с качеството на живот, 6-минутния тест с ходене, спирометричните показатели и правопрпорционална зависимост с тежестта на симптомите. Няма обаче значима разлика в стойностите на NLR в зависимост от честотата на коморбидностите, което насочва, че промените в NLR се дължат основно на самото белодробно заболяване. Тези данни се потвърждават и от друго проучване, според което NLR показва правопрпорционална връзка с тежестта на ХОББ (бронхиална обструкция), възрастта и екзацербациите, а гранична стойност от 2.7 показва най-голяма точност при прогнозиране на екзацербация (202).

През 2014 г. *Gunay et al.* съобщават за значима разлика в NLR между здрави контроли, пациенти с ХОББ в стабилно състояние и пациенти с екзацербация (средни стойности съответно 1.71, 2.59 и 4.28) (203). Авторите обаче не откриват връзка с тежестта на заболяването.

В друго проучване на *Lee et al.* (204) се установява значимо по-високи стойности на NLR при пациенти в екзацербация спрямо пациенти в стабилно състояние и здрави контроли (съответно 12.4, 2.4 и 1.4). Авторите определят  $NLR \geq 2.8$  като независим показател за хоспитализация (OR 2.08,  $p=0.079$ ). Резултатите от аналогично проучване са съответно 12.6, 2.5 и 1.3 с гранична

стойност на NLR 2.9 като предиктор за хоспитализация (205). Тази стойност в други проучвания обаче е близка до стойността на здравите участници, което може да затрудни приложението ѝ в клиничната практика.

*Taylan et al.* потвърждават превъзходството на NLR спрямо CRP, броя на левкоцитите и СУЕ като предиктор за екзацербация (206). Средните стойности на NLR в тяхното проучване при контролна група, пациенти със стабилна ХОББ и в екзацербация са съответно 1.7, 3.1 и 7.1 ( $p < 0.001$ ). Гранична стойност на NLR от 3.29 в това проучване показва 80.8% чувствителност и 77.7% специфичност като предиктор за екзацербация. Сходни са и резултатите от проучването на *Yousef et al.* – NLR при стабилна ХОББ е значимо по-високо спрямо здрави контроли (2.36 срещу 1.45) и корелира с CRP, СУЕ и левкоцитния брой (200). Също така при екзацербация се наблюдава значимо нарастване (4.44 срещу 2.36), а гранична стойност 3.12 има чувствителност 86.7% и специфичност 76.7% за установяване на екзацербация.

Три последващи проучвания потвърждават по-високите стойности на NLR при екзацербация спрямо стабилно заболяване, като пациентите със стабилно заболяване имат по-високи стойности спрямо здрави контроли (207–209). Във всички проучвания NLR корелира правопрпорционално с CRP, като граничната стойност за прогнозиране на екзацербация е 3.3.

Според друго проучване по-висока гранична стойност на NLR (7.3) има прогностична стойност за екзацербация с чувствителност 76.8% и специфичност 73.1%, като потвърждава по-високите стойности на NLR при екзацербация спрямо стабилно заболяване и контролна група (210).

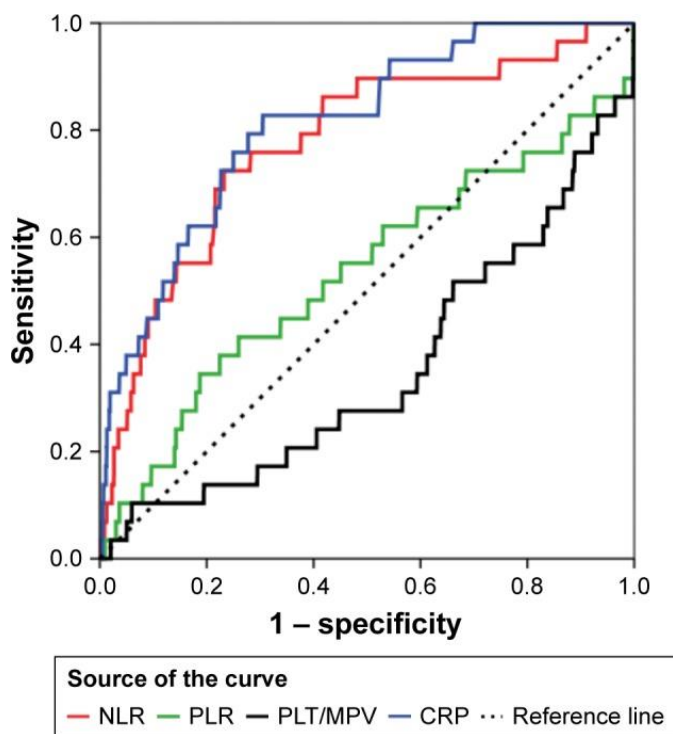
Стойностите на NLR са значимо по-високи при пациенти с бактериална екзацербация (211). Гранична стойност 11.5 като предиктор за бактериална инфекция има чувствителност 61% и специфичност 58%. *Van de Geijn et al.*

установяват по-високи стойности на NLR при пациенти с бактериална екзацербация спрямо тези с небактериална етиология (установена чрез изследване на храчка или трахеален аспират) (212). Тези проучвания показват, че при екзацербациите, дължащи се на инфекция, се наблюдава по-високо NLR като израз на по-силен възпалителен отговор на неутрофилите спрямо лимфоцитите.

Други проучвания изследват NLR като предиктор за смъртност. Едно проучване показва по-високи стойности при починалите пациенти в болница спрямо тези, които са дехоспитализирани (213). В допълнение, смъртността при  $NLR \geq 4$  е по-висока спрямо пациентите с  $NLR < 4$  (чувствителност 87% и специфичност 40%).

*Aksoy et al.* установяват, че възпалителните маркери NLR, CRP и съотношението тромбоцити/лимфоцити (PLR), но не и съотношението тромбоцити/MPV при пациенти с еозинофилен (еозинофили в периферната кръв  $\geq 2\%$ ) и неутрофилен ендотип (еозинофили в периферната кръв  $< 2\%$ ) на екзацербация на ХОББ се увеличават значимо в зависимост от тежестта на заболяването (214). Увеличението на NLR е много по-високо при неутрофилен тип екзацербация в сравнение с еозинофилна екзацербация. В зависимост от тежестта на заболяването, съотношението тромбоцити/MPV намалява при пациентите с екзацербация, като NLR и CRP са по-добри предиктори на вътреболнична смъртност в сравнение с другите възпалителни маркери. Пациентите с неутрофилна ХОББ в това проучване ( $n=6\ 536$ , 62%) са имали повишени възпалителни маркери в сравнение с пациентите с еозинофилна ХОББ ( $n=4\ 056$ , 38%); медианната стойност на NLR е 5,11 спрямо 2,62 ( $P<0,001$ ), на PLR: 175,66 спрямо 130,00 ( $P<0,001$ ), а на CRP: 11,6 спрямо 7,7 mg/dL ( $P<0,001$ ). Всички стойности се увеличават спрямо условията на лечение - амбулатория, вътрешно отделение или интензивно

отделение: медианата на NLR е съответно 3,20, 6,33 и 5,94, медианата на PLR е съответно 140,43, 208,46 и 207,39, а медианата на CRP е съответно 6,4, 15,0 и 22,8 mg/dL. Медианата на NLR при пациентите се увеличава аналогично и при неутрофилните и еозинофилните ендотипове: съответно 4,21/7,57/8,60 ( $P < 0,001$ ) и 2,50/3,43/3,42. CRP показва подобен модел на повишение в зависимост от тежестта на ендотиповете на екзацербацията (Фигура 12).



**Фигура 12. ROC криви на възпалителните маркери за прогнозиране на преживяемостта при хоспитализирани пациенти с екзацербация на ХОББ (по (214)).**

Съкращения: ROC - площ под кривата на работната характеристика; PLR - отношение тромбоцити/лимфоцити; PLT/MPV - отношение тромбоцити/среден обем тромбоцити; CRP - С-реактивен протеин; NLR - отношение неутрофили/лимфоцити.

По-високи стойности на NLR при починали пациенти се наблюдават и в друго проучване (215). Гранична стойност 6.24 има 81.1% чувствителност и

69.2% специфичност за вътреболнична смъртност, като NLR превъзхожда като предиктивен маркер CRP и отношението тромбоцити/лимфоцити по отделно или в комбинация.

*Xiong et al.* също откриват по-високи стойности на NLR при пациенти с ХОББ спрямо контролна група (съответно 2.98 срещу 2.02) като при двугодишно проследяване NLR е значимо по-високо при починалите пациенти (216). Авторите заключават, че NLR е самостоятелен предиктор за смъртност при гранична стойност 3.3 (чувствителност 85.8% и специфичност 89.7%) и превъзхожда BODE индекса и предходния брой екзацербации (OR 3.58 срещу 3.16 и 2.36 съответно), а в допълнение, пациентите с NLR <3.3 са имали значимо по-малко екзацербации.

*Kumar et al.* също установяват по-високи стойности на NLR при починали пациенти (13 срещу 7), но за разлика от другите проучвания NLR не показва корелация с 90-дневната смъртност след дехоспитализация (217).

Интерес представлява приложението на NLR като предиктор в подгрупи пациенти. *Salturk et al.* откриват по-ниски стойности на NLR при пациенти с >2% еозинофили в кръвта, хоспитализирани в интензивно отделение (4.6 срещу 13.0) (218). Сходни резултати се наблюдават и преди дехоспитализация като разликата в NLR е по-голяма в нееозинофилната група. В това проучване NLR >16 е и независим предиктор за смъртност. Тази стойност е значимо по-висока от използваните в други подобни проучвания и вероятно е свързана с тежестта на екзацербацията (интензивно отделение).

Друго проучване също установява по-високи стойности на NLR в нееозинофилната група (6.0 срещу 3.73), при пациентите с повторна хоспитализация (5.8 срещу 4.9) и при починалите, като NLR  $\geq 7$  корелира значимо с 6-месечната смъртност (219).

Няколко проучвания изследват влиянието на коморбидностите върху NLR. NLR е значимо по-високо при съпътстващ белодробен карцином (2.92 срещу 2.35) (220) и метаболитен синдром (3.4 срещу 2.07) (201). За разлика от резултатите на *Lee et al.* (196), тези проучвания показват, че коморбидностите могат да повлияят NLR.

GOLD препоръчва лечение с инхалаторни кортикостероиди при чести екзацербации и при повишен еозинофилен брой ( $>300/\mu\text{L}$ ) (35). При 10-годишно проследяване NLR има по-ниски стойности при пациенти без лечение с кортикостероиди (2.83 срещу 5.79) и показва значима правопрпорционална връзка със смъртността при тях (221).

В последните години се наблюдава нарастващ интерес към показатели, които да бъдат използвани в ежедневната практика - лесни за приложение, с ниска себестойност и широка достъпност. NLR показва добра корелация с други показатели за тежест на ХОББ и е добър предиктор за екзацербация, прогресия и преживяемост, особено при подгрупи пациенти като тези с повишени еозинофили.

Най-много екзацербации се наблюдават при пациентите с най-високи стойности на NLR. Нещо повече, прогностичната способност на NLR за екзацербация при едногодишно проследяване е по-висока от тази на броя на левкоцитите и неутрофилите. Това показва, че комбинацията от различните клетъчни популации, обхващани чрез NLR, в по-голяма степен отразяват възпалението при ХОББ.

Все пак трябва да бъде споменат ретроспективният характер на повечето проучвания, което не позволява да се даде категорична препоръка за приложение на NLR в рутинната практика. Нужни са и допълнителни изследвания относно влиянието на прилаганата терапия върху NLR. Това

изисква и определяне и валидиране на гранични стойности на NLR за диагноза, прогресия, отговор към терапията и прогноза.

Нееозинофилните екзацербации при ХОББ са свързани с по-тежки инфекции и по-дълъг болничен престой (218). От друга страна, базофилите са свързани с възпалителните реакции при имунни заболявания (222). Употребата на съотношението еозинофили/базофили (EBR) като биомаркер при ХОББ е изследвано в няколко проучвания. По-високото EBR е свързано с по-ниска честота на екзацербации и по-добра преживяемост (216). Аналогично, в друго проучване честите екзацербатори са свързани с по-ниско EBR (3.6 срещу 5.0,  $p = 0.023$ ) (223). Най-високо EBR е наблюдавано при пациенти с АСО, които имат и по-високи нива на еозинофили. Това предполага, че повишеното еозинофилно възпаление при ХОББ и съответно - EBR е показател за по-добра прогноза в сравнение с други фенотипове на заболяването (214,224).

Няма много данни за предиктивната стойност на съотношението еозинофили/лимфоцити (ELR). Тъй като хроничното възпаление на дихателните пътища при екзацербация на ХОББ с увеличен брой възпалителни клетки като неутрофили, еозинофили, макрофаги и лимфоцити са отговор на различни локализации на белия дроб и водят до структурни промени, то специфичните типове възпалителни клетки на дихателните пътища отразяват различни фенотипи на възпаление на дихателните пътища. *Gao et al.* показват увеличено ELR в периферна кръв при екзацербации на ХОББ със смесен гранулоцитен и еозинофилен подтип (225).

### **2.2.6. Ехокардиографски показатели**

При ХОББ се наблюдават значителни структурни промени в белодробната циркулация. Сърдечните нарушения при ХОББ могат да се

дължат на хронична хипоксемия, водеща до нарушена миокардна релаксация, свръхраздуване на белите дробове, водещи до повишена ригидност на париеталната плеврата и по този начин на стената на сърдечната фосоа, което води до допълнително натоварване на камерата, а също и поради камерна взаимозависимост. Това нарушава функцията на лявата камера при пациенти с ХОББ (226,227).

Честотата на левокамерна систолна дисфункция при пациентите с ХОББ е 4–32% (228–231). Едно проучване показва 74% честота на диастолната дисфункция на лява камера при пациенти с ХОББ, като честотата ѝ е по-висока при пациенти с влошена белодробна функция (232).

По отношение на обструкцията на дихателните пътища, по-ниският ФЕО1 корелира с по-ниско ранно (Е) децелерационно време (dt), което предполага връзка между съпротивлението на дихателните пътища и диастолното налягане на лявата камера и релаксацията ѝ. Освен това положителното интраторакално налягане по време на издишване, съчетано с удължено време на издишване, може да поддържа повишено интраторакално налягане за по-голяма част от дихателния цикъл, като по този начин намалява венозното връщане и нарушава вентрикуларното пълнене и сърдечния дебит (233).

Пулмоналната хипертония (ПХ) представлява повишение на средното налягане в пулмоналната артерия (РАРm)  $\geq 20$  mmHg в покой, измерено при десностранна сърдечна катетеризация (234). Вторичната ПХ при ХОББ попада в трета група по класификацията от Ница 2013 г. и според последния консенсус от 2022 г. – пулмонална хипертония поради белодробно заболяване и/или хипоксия, подгрупа 3.1 – Обструктивно белодробно заболяване или емфизем (234,235). ПХ е често срещана при ХОББ като влошава симптомите и намалява физическия капацитет.

Честотата на вторичната ПХ при ХОББ зависи от определението, изучаваната популация и диагностичния метод (ехокардиография или десностранна сърдечна катетеризация). Няма точни данни за честотата на ПХ при пациенти с лека ХОББ. При пациенти с умерено-тежка и тежка ХОББ честотата на ПХ е 10-91%, като е правопрпорционална на тежестта (236–241). *Hilde et al.* установяват честота на ПХ 5%, 27% и 53% съответно при ХОББ стадий II, III и IV (242). Подобни проучвания установяват честота 17-83% и 25-68% (243,244). За разлика от тях обаче *Katiyar et al.* не откриват зависимост с тежестта на заболяването (39.6%, 40.3%, 35.1% и 38%, съответно в стадий I, II, III и IV), тежестта на бронхиалната обструкция и наличието на полицитемия (245).

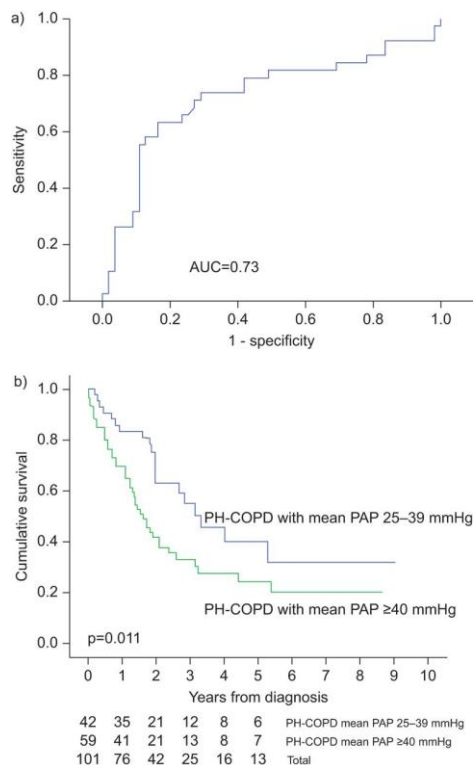
ПХ обичайно е лека до умерено-тежка (РАРm 25-35 mmHg), докато тежка ПХ (РАРm  $\geq$ 35 mmHg или среден сърдечен индекс  $<$ 2.0 L/min/m<sup>2</sup>) се наблюдава рядко (246,247). *Thabut et al.* (240) установяват РАРm  $>$ 25 mmHg при 50% от пациентите с ХОББ, които са в списъка за трансплантация или обем-редуцираща хирургия. Честотата на леката (РАРm 26-35 mmHg), умерено-тежката (РАРm 36-45 mmHg) и тежката (РАРm  $>$ 45 mmHg) ПХ в друго проучване е съответно 36.7%, 9.8% и 3.7% (240).

Лека до умерено-тежка ПХ е установена при 30.4% от пациентите с тежка ХОББ, докато тежка ПХ – при 4% (248). Последната е по-честа при пациенти с тежка ХОББ, като РАРm показва зависимост с DLco и хипоксията, но не и с тежестта на бронхиалната обструкция (249). Дори при пациенти с ХОББ и ХДН тежка ПХ (РАРm  $>$ 40 mmHg) се установява едва в 2.7% (237). В друго проучване 91% от пациентите с емфизем (среден ФЕО1 27%) имат РАРm  $>$ 20 mmHg, докато РАРm  $>$ 35 mmHg имат само 5% (236). Ниската честота се обяснява с изключване на пациентите с тежка хипоксемия и хиперкапния в покой.

Тежестта на ПХ при ХОББ нараства с  $<1$  mmHg годишно, като може да се наблюдава и при леките степени на заболяването (240,246,250). Дори такава бавно нарастване обаче оказва съществено влияние върху протичането на болестта и прогнозата.

РАРm и белодробната съдова резистентност (pulmonary vascular resistance, PVR) корелират правопрпорционално със смъртността (246,251–253). Увеличение на РАРm с 10 mmHg в покой увеличава смъртността четирикратно (242). Освен това РАРm е по-точен показател за преживяемост от ФЕО1 и параметрите на КГА. РАРm  $>18$  mmHg значимо увеличава риска от екзацербация при пациенти с ХОББ (17), а увеличеният диаметър на а. pulmonalis, измерен чрез КТ, е рисков фактор за тежка екзацербация (254).

По-стари проучвания показват повишена болестност и смъртност дори при РАРm  $>20$  mmHg (236,237,250), а според някои автори вторична ПХ при ХОББ е налице при РАРm  $>20$  mmHg още преди да влязат в сила актуалните препоръки (245). 4-годишната преживяемост в едно проучване при РАРm  $>20$  mmHg е 49% спрямо 72% при РАРm  $<20$  mmHg (250). 5-годишната преживяемост при пациенти на домашна кислородотерапия и РАРm  $>25$  mmHg е 36% в сравнение с 62% при РАРm  $<25$  mmHg (253). 1- и 3-годишната преживяемост при тежка ПХ са съответно 70% и 33%, докато при лека и умерено-тежка ПХ – 83% и 55% (Фигура 13) (255).



**Фигура 13. А) Анализ на площта под кривата на работната характеристика за двугодишна преживяемост в зависимост от средното пулмонално артериално налягане (РАР) при пулмонална хипертония, свързана с ХОББ; В) кумулативна преживяемост от датата на диагностициране на пулмоналната хипертония, свързана с ХОББ, според средното РАР (по (255)).**

Съкращения: AUC: площ под кривата.

ПХ при ХОББ обичайно започва при сън и усилие, след което прогресира във времето и накрая е налична и в покой. При до 90% от пациентите с ХОББ може да се наблюдава двукратно повишение на РАР<sub>m</sub> при усилие, което да причини временна ПХ (236,249). Значението на ПХ при усилие не е добре проучено, поради което употребата на този показател не се препоръчва (256).

По време на сън, в REM фазата, кислородната сатурация при пациенти с тежка ХОББ може да спадне с до 30% поради намалена активност на междуребрните мускули, намалена активност на моторния неврон, увеличено дихателно съпротивление, влошаване на отношението вентилация/перфузия, при което пулмоналното налягане може да нарасне с повече от 20 mmHg. Въпреки, че тези епизоди по време на сън протичат на фона на персистираща ПХ, данните са противоречиви (257–259). PAr<sub>m</sub> може да се повиши и по време на екзацербация с до 20 mmHg с последващо възстановяване до началните нива (257,260,261).

Подобни чести събития ускоряват спада на белодробната функция и влошават прогнозата, а при вторична ПХ се увеличава както честотата, така и тежестта им. Въпреки че връзката им с естествения ход на ПХ при ХОББ не е напълно ясна, предполага се, че временното повишение на PAr може да доведе до перманентна ПХ (257,260).

Патогенезата включва хипоксична пулмонална вазоконстрикция и съдово ремоделиране (260). Патогенетично се наблюдават белези на хипоксия, механичен стрес и възпалителна реакция (262).

Хипоксията е важен, но не и единствен фактор за развитие на ПХ при ХОББ (247). Острата хипоксия причинява хипоксична пулмонална вазоконстрикция (HPV) на гладката мускулатура на малките белодробни артерии (<500  $\mu$ m), което увеличава PVR и PAr.

HPV трае секунди и е защитен механизъм, който намалява перфузията в участъци с намалена или липсваща вентилация, пренасочва кръвния ток към участъци с по-добра вентилация и поддържа нивото на кислород като възстановява V/Q баланса (263). Може да се появи при екзацербация на ХОББ, при усилие или при транзиторна ПХ по време на сън (260).

Хроничната хипоксия води до съдово ремоделиране и ПХ (247,264). Това се постига като синтезът и освобождаването на ендотелин 1 (ЕТ-1) се увеличава, а на азотен оксид (NO) и простагландин I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) – намалява. Като последица се увеличава тонуса на а. pulmonalis, а системният възпалителен отговор и VEGF улесняват ангиогенезата (265). Увеличеният IL-6 вследствие на хипоксия улеснява ремоделирането, като ускорява клетъчната пролиферация на съдовия ендотел, гладката мускулатура и фибробластите (265). В допълнение, компенсаторната полицитемия увеличава вискозитета на кръвта и PVR (266), а повишеното отстраняване на NO води до HPV (267). За разлика от хипоксичната вазоконстрикция, която е обратим процес, белодробното ремоделиране при хронична хипоксия до голяма степен е необратимо.

Поради обичайно ниската скорост на прогресия на ПХ при пациенти с ХОББ, дясната камера (ДК) има достатъчно време за адаптация към нарастването на налягането. Последното води до ДК хипертрофия, а впоследствие и до дилатация с увеличаване на крайния диастолен и систолен обем и евентуално намаление на фракцията на изтласкване (ФИ) (257,260). В допълнение, деснокамерната дилатация може да измести междукамерния септум към лявата камера (ЛК), намалявайки левокамерното пълнене и сърдечния дебит (268). От друга страна обаче увеличеното систолно налягане в ДК може да съхрани ФИ на лява камера като подпомага систолната ѝ функция (269).

Често пациентите с ХОББ имат ПХ при усилие, дори такава да липсва в покой, а рискът за развитие на ПХ в покой е по-голям при пациенти с ПХ при усилие (270). Същото проучване установява бавната прогресия на ПХ (0.4 mmHg/година) и корелацията ѝ с PaO<sub>2</sub>.

Механизмите, отговорни за ПХ при усилие, включват увеличение на сърдечния дебит, хипоксична вазоконстрикция, намалено капилярно русло (поради емфизем) и намалени ендотел-зависими релаксиращи фактори (257). Причините за пулмонална вазоконстрикция включват хипоксия, симпатикусова стимулация и намалено рН. В допълнение, намаленият експираторен поток при усилие води до динамично свръхраздуване и повишава алвеоларното налягане. По подобен начин интраторакалното налягане варира в различните белодробни участъци. Това може да намали сърдечния дебит поради намаляване на венозното пълнене или увеличаване на следнатоварването (257). Така при пациенти с авансирала ХОББ и лека ПХ (25-30 mmHg) в покой, с нарастване на сърдечния дебит при умерено усилие, се наблюдава значимо нарастване на PAP (50-60 mmHg), което показва загуба на съдова еластичност и/или невъзможност за съдова компенсация (247). Подобни усилия са сходни с тези, извършвани при ежедневни дейности, и следователно значима преходна ПХ може да възниква и при тях (260).

Трансторакалната ехокардиография е неинвазивен метод за диагностика и проследяване на прогресията на ПХ. Той дава директни и индиректни белези за повишено налягане в *a. pulmonalis* и етиологията за това. Те обаче могат да не са налични в ранните стадии на заболяването. В допълнение, ехографският образ може да не е добър поради свръхраздутите бели дробове и десностранната ротация на сърцето. Позитивната предиктивна стойност в сравнение с десностранна сърдечна катетеризация е 68%, а негативната – 67% (235). Метаанализ показва 83% чувствителност и 72% специфичност в сравнение с десностранна катетеризация (271,272), като повечето от разликите са при пациенти с много високи налягания (273).

Влошаване на систолната функция на ДК се наблюдава при хронично повишено налягане на ДК при ПХ, ДК дилатация (базален диаметър >42 mm,

среден диаметър  $>35$  mm, деснопредсърден диаметър  $>44$  mm, дължина  $>53$  mm, площ  $>18$  cm<sup>2</sup>), ДК хипертрофия (диаметър на свободна стена  $>5$  mm), задебеляване на междукамерния септум, отношение междукамерен септум/дебелина на задна стена  $>1$ . Това води до промени в движението и формата на междукамерния септум. ЛК нормално има овална форма, която запазва през целия си работен цикъл. При повишаване на налягането в ДК нормалният контур на септума се изглажда и ЛК придобива D-форма. При още по-голямо налягане септумът допълнително се измества към ЛК и остава в това положение през целия сърдечен цикъл като движението му намалява (274). Систолната функция на ДК може да бъде оценена с помощта на няколко параметъра: TAPSE (сistolно изместване на трикуспидалния клапен пръстен), S' (сistolна скорост на латералния трикуспидален пръстен), RV-FAC (фракция на промяна на ДК площ). S' скорост  $<10$  cm/sec, RV-FAC  $<35\%$  и TAPSE  $<16$  mm показват систолна дисфункция на ДК (274).

Систолното, диастолното и средното налягане в *a. pulmonalis* могат да се измерят с помощта на Доплер като към трикуспидалния и пулмоналния регургитационен ток се добави изчисленото налягане в дясно предсърдие. Очакваното налягане в дясно предсърдие е между 5 и 20 mmHg, но точната оценка на трикуспидалната регургитация при пациенти с ХОББ може да е затруднена поради свръхраздутия бял дроб (260,275).

### **2.2.7. Ехографски показатели**

Пациентите с ХОББ имат намален физически капацитет, което е последица както от нарушената белодробна функция (276), така и от екстрапулмоналните (системни) ефекти на заболяването - загуба на телесно тегло и мускулна слабост.

Свърхраздуването на белия дроб затруднява механичната работа на мускулите и води до парадоксални торакоабдоминални дихателни движения. Дихателната мускулатура адаптира своята функция чрез компенсаторни механизми като скъсяване на диафрагмалната мускулна дължина, преминаване към друг тип мускулни влакна, които са по-устойчиви на умора, увеличаване на митохондриалната аеробна функция и неврологично стимулиране на дихателната функция (277,278).

Дисфункцията на скелетната и дихателната мускулатура се счита за основен ефект, който влияе на прогресията на болестта (279,280). Системното възпаление, обездвижването, оксидативният стрес, нарушенията в храненето, сърдечната недостатъчност, хипоксемията и хиперкапнията водят до загуба на мускулна тъкан (281). Дългосрочната употреба на кортикостероиди (дори в ниски дози), използвани за лечението на ХОББ, също може да допринесе за дисфункцията на дихателната мускулатура, в частност на диафрагмата (282,283).

Диафрагмата е основният дихателен мускул. Пациентите с ХОББ, особено тези с изразен емфизем показват големи промени по отношение на масата, дебелината и площта на диафрагмата (284–286).

### *Патофизиологични промени при обструктивни белодробни заболявания*

#### Ограничение на експираторния поток

При бронхообструктивните състояния (ХОББ, астма) водещ феномен е ограничението на експираторния поток (ЕП), резултат от:

- обструкция на дихателните пътища (спазъм на малките дихателни пътища, оток на бронхиална стена, мукусна хипер- и дискриния, ремоделиране и фиброза на бронхиалната стена);
- паренхимно увреждане с нарушаване на еластичните сили.

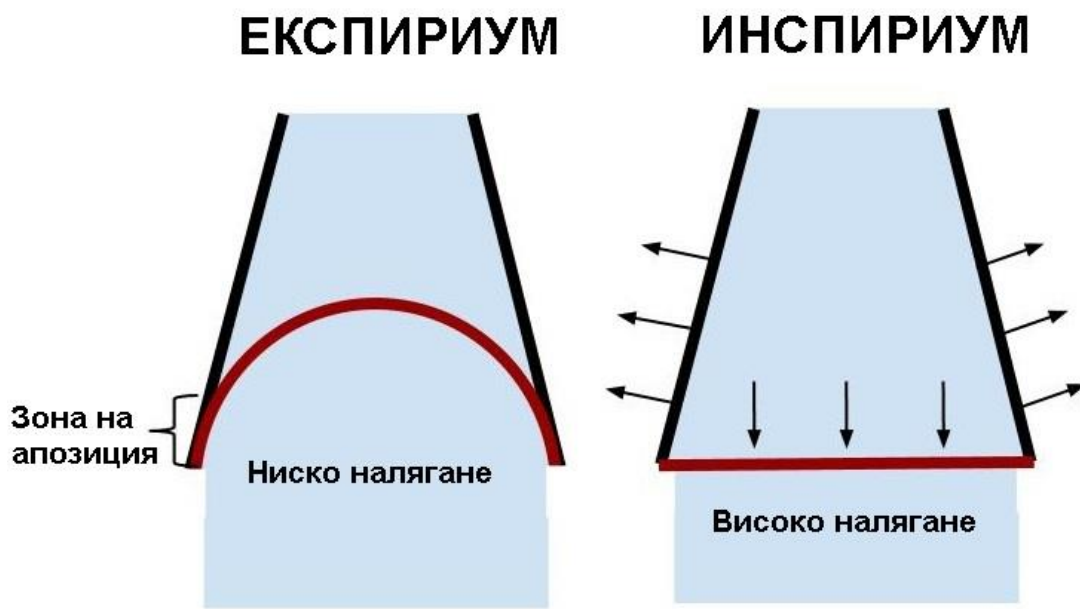
## Динамична хиперинфлация и авто-PEEP (позитивно крайно експираторно налягане)

Обструкцията на дихателните пътища, редуцираните еластични сили на паренхима (експираторен колапс на малки дихателни пътища с авто-PEEP), високият вентилаторен стимул и скъсеното експираторно време (тахипнея) водят до увеличаване на блокирания обем въздух (air trapping) и динамична хиперинфлация (свръхраздуване) на белия дроб. Наличието на авто-PEEP повишава работата на дишането и налага упражняване на по-високо инспираторно налягане за преодоляването му при реализиране на дихателния обем (ДО). Това води до развитие на дихателна умора и слабост на инспираторната мускулатура, вентилация при малки ДО, висока респираторна честота, увеличени функционален остатъчен капацитет (ФОК) и остатъчен обем (ОО) (бързо и повърхностно дишане). Скъсяването на инспираторното време ( $T_i$ ) води до компенсаторно повишен инспираторен поток ( $ДО/T_i$ ). За реализирането му се изисква значително повишение на инспираторното налягане, генериращо вдишването ( $P_{br}$ ) до стойности, близки до максимално възможните ( $P_{imax}$ ). Хиперинфлацията и увеличените обеми в края на издишването също повишават работата на дишането. Допълнително усилие е необходимо и за да се преодолее повишената еластичност на гърдната стена и белодробния паренхим, тъй като вдишването започва при вече разгъната анатомична конфигурация на торакса.

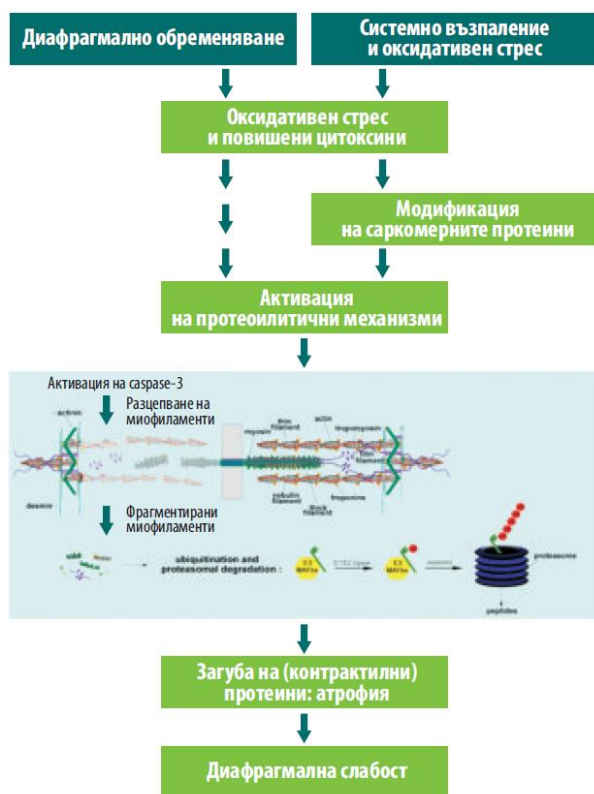
Пациентите с тежка обструкция реализират вентилацията си в покой при условия, близки до тези на максимално усилие на дихателната си мускулатура. Това значително повишава работата на дишането, което в

крайна сметка води до мускулна умора и слабост, структурна увреда и асинхрония в работата на интеркосталната и диафрагмална мускулатура.

Повечето от проучванията за инспираторната мускулна слабост при ХОББ естествено са фокусирани върху диафрагмата, тъй като тя е главният инспираторен мускул. Пулмоналната хиперинфлация, при която диафрагмите се спускат надолу и стават по-плоски, променя геометрията на торакса. Това намалява площта, която е в контакт с гръдната стена (т.нар. „зона на апозиция“) (Фигура 14) (287,288). По този начин диафрагмата е по-близо до залавното си място, което ограничава значително амплитудата на движение и генерира по-малко трансдиафрагмално налягане в сравнение със здрави контроли. При пациентите с ХОББ са налице данни за вътрешна увреда на диафрагмалния мускул (Фигура 15), което е резултат от атрофия (289), хипоксемия и ацидоза (290), хормонален дисбаланс (291) и възпаление (292,293). Телесният хабитус и индексът на телесната маса (ВМІ) не отразяват адекватно загубата на мускулна маса при ХОББ. *Guerri et al.* установяват, че при аксиален компютър-томографски (КТ) срез, по-малката напречна площ на интеркосталната и абдоминална мускулатура е свързана с по-висока честота на екзацербации на ХОББ (294). *Marquis et al.* показват, че напречната площ на средната трета на бедрото е независим прогностичен белег за преживяемост (295).



Фигура 14. Зона на апозиция. Диафрагмата е в червен цвят.



Фигура 15. Патогенеза на диафрагмалната дисфункция при ХОББ.

При пациенти с ХОББ е налице повишено натоварване на диафрагмата в условията на системно възпаление и повишен оксидативен стрес (повишени нива на свободни радикали и цитокини - IL6, TNF). Тези агенти увреждат саркомерните протеини, активира се каспаза-3–медирано разцепване на миофиламентите. Фрагментите миофиламенти се включват в т.н. убиквитин–протеозомен път на разграждане. Деграцията и загубата на контрактилни протеини води до диафрагмална атрофия и слабост (модифицирано по (296)).

Диафрагмата при здрав човек има средна екскурзия (амплитуда на движение) 63 mm, докато при пациенти с ХОББ – 23 mm, като това намаление е правопрпорционално на ФЕО1 (297). В допълнение, свръхраздуването води до изместване от оптималната позиция, което намалява генерираното налягане при работа.

Скъсяването на дължината на диафрагмалния мускул е адаптивен механизъм при пациенти с ХОББ, възстановяващ оптималната позиция на мускулните влакна и тяхната кранио-каудална ориентация спрямо гръдната стена (298). Зоната на апозиция при пациенти с ХОББ е намалена наполовина спрямо здрави контроли на ниво функционален остатъчен капацитет и остатъчен обем (288,299). Това се дължи на свръхраздутия бял дроб и скъсената дължина на диафрагмата. При еднакви белодробни обеми обаче зоната на апозиция при пациенти с ХОББ е по-голяма, показвайки компенсаторна промяна във формата на диафрагмата (изглаждане на централната част) и гръдната клетка (намаляване на напречния размер на долния ръб на ребрата). „Бъчвовидната“ форма на гръдния кош при пациенти с ХОББ увеличава аксиалната срезова повърхност в гръдната клетка (300). Това, заедно със скъсяването на диафрагмалните мускулни влакна, запазва краниокаудалната им ориентация в зоната на апозиция, а от там се потенцира възможността за генериране на инспираторно налягане.

Несъответствието между белите дробове и гръдния кош е основен фактор за влошената дихателна механика при пациенти с ХОББ.

Свърхраздуването възпрепятства разширението на гръдната стена. Чувството на задух при усилие е зависимо от намалението на инспираторния капацитет (301) и се нарича праг на O'Donnell (302). Пациентите с ХОББ имат намален инспираторен капацитет в покой поради бронхиалната обструкция, а минутната вентилация при усилие допълнително се намалява от динамичното свърхраздуване. По този начин инспираторният капацитет прогресивно намалява от нарастващия краен експираторен обем. Чувството на задух при усилие нараства значимо, когато дихателният обем нарасне над 70% от инспираторния капацитет (303). Намаленият инспираторен резерв е свързан и с намалена физическа активност при пациенти с ХОББ (304).

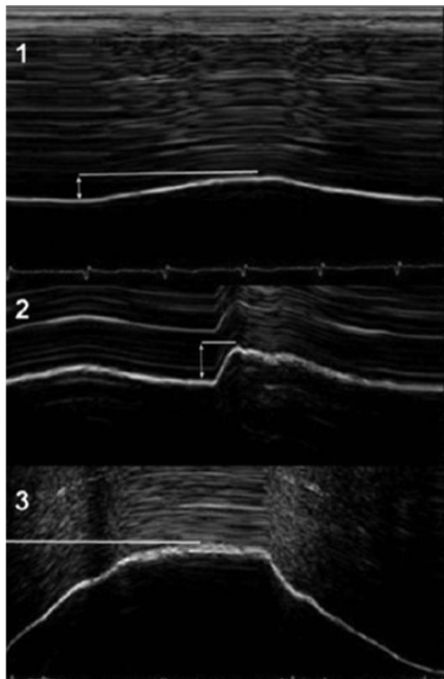
Асинхронните дихателни движения са по-чести при пациенти с ХОББ като е наблюдавана и зависимост от позицията на тялото - парадоксално намаление в обема на абдоминалната клетка при вдишване в седнала позиция (признак на Hoover), което изчезва в изправена позиция (305). Движението на коремната стена при усилие води до нарастване на тези асинхронни дихателни движения, което намалява движението на гръдната клетка (306,307). Признакът на Hoover при някои пациенти с тежка ХОББ се наблюдава, когато латералната абдоминална част на гръдния кош парадоксално се придърпва навътре, особено в началото на вдишването (308,309). Честотата му при стабилни пациенти с ХОББ е 45% и нараства с прогресията на заболяването (310).

Най-подходящата терапия при пациенти с ХОББ и дисфункция на скелетната и дихателната мускулатура си остава белодробната рехабилитация, която намалява задуха, умората и подобрява психоемоционалното им състояние (311,312).

Ехографска оценка на диафрагмалната дисфункция

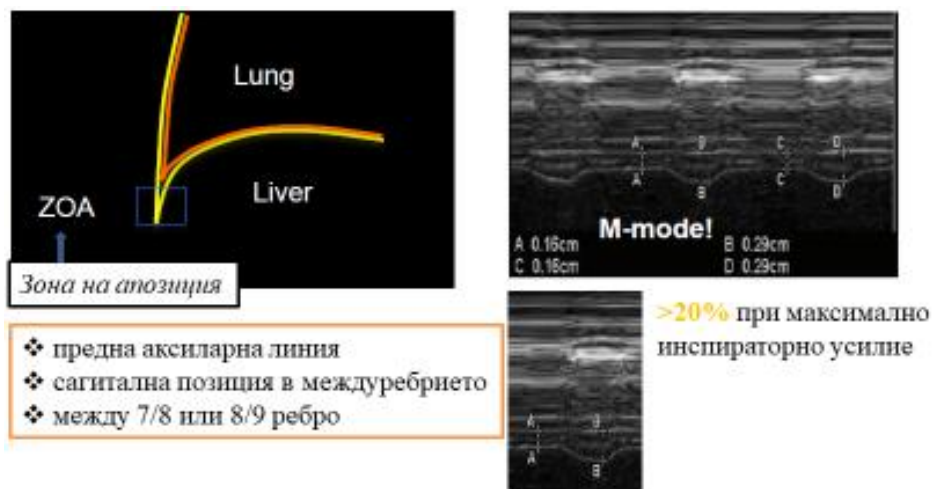
Изследването на диафрагмата е ключово в оценката на пациентите с тежка ХОББ. То може да се извърши чрез ЯМР, изследване на проводимостта на *n. phrenicus*, както и чрез инвазивна оценка на трансдиафрагмалното налягане (313–315). Неинвазивната оценка на диафрагмалната функция чрез ехографско измерване на движението на диафрагмата (316,317) и нейната дебелина при различни белодробни обеми (318) може да допринесе за оценка на тежестта на заболяването.

За изследване на инспираторната подвижност на диафрагмата се използва конвексен трансдюсер с честота 2 до 6 MHz, през трансхепатален прозорец в дясно и транслиенален в ляво (Фигура 16). Инспираторното задебеляване и фракцията на инспираторно задебеляване се измерват в зоната на апозиция, посредством високочестотен трансдюсер (7.5-18 MHz) в M-mode режим (Фигура 17).



**Фигура 16. M-mode изследване на диафрагмална подвижност.**

Измерването на респираторната диафрагмална подвижност започва от позицията на нормално издишване. 1 – при обичайно вдишване диафрагмалната екскурзия (ДЕ) е >0.9 cm при жени и >1 cm при мъже (средно 1.2-2.0 cm); 2 – при Sniff тест нормалната ДЕ е >1.6 cm при жени и >1.8 cm при мъже (средно 2.5-3.0 cm); 3 – при дълбоко вдишване нормалната ДЕ е >3.7 cm при жени и >4.7 cm при мъже.



### Фигура 17. Измерване на инспираторното задебеляване и фракцията на инспираторно задебеляване на диафрагмата

Инспираторното задебеляване и фракцията на инспираторно задебеляване (TF) се измерват в зоната на апнозия (ZOA), посредством високочестотен трансдюсер (7.5-18 MHz) в M-mode режим (A - краен експираторен размер, B - краен инспираторен размер на диафрагмата).  $TF = (B - A)/A \times 100\%$

Статичното свръхраздуване оказва влияние върху задебеляването на диафрагмата при вдишване (192). Налице е обратна зависимост между статичното свръхраздуване и задебеляването на диафрагмата при максимално вдишване (319). Други проучвания показват много силна корелация между амплитудата на диафрагмалните екскурзии и ФЕО1 ( $r=0.83$  и  $r=0.71$ ) (320,321). Малко проучване ( $n=12$ ) показва значима промяна в диафрагмалните екскурзии и дебелината на диафрагмата при дехоспитализация спрямо данните при хоспитализация (322). От друга страна ФЕО1 корелира и с радиуса на диафрагмалната извивка (индекс на диафрагмално изглаждане) (323). Ултразвуковото изследване на дебелината

на диафрагмата не показва разлика между здрави участници и пациенти с ХОББ (324). Пациентите с повече симптоми и по-висок риск от екзацербация нямат данни за повишена дебелина на диафрагмата, оценена ехографски (n=53), но се наблюдава зависимост с възрастта (325). Не бива да се забравят и ограниченията на метода, тъй като тези оценки предполагат разграничаване на размери от порядъка на 1 mm.

Пациентите с ХОББ (n=44) имат по-малка амплитуда на диафрагмалните екскурзии в сравнение с контролна група (36 mm спрямо 46 mm), като е налице зависимост с изминатото разстояние при шестминутния тест с ходене (326). Друго проучване обаче не намира разлика в диафрагмалните екскурзии при пациенти с ХОББ (n=10) спрямо здрави контроли (327).

Т. нар. “sniff“ тест позволява бърза и лесна оценка в реално време на диафрагмалните екскурзии (328). Находките при диафрагмална дисфункция включват липса на каудално движение на диафрагмата по време на вдишване или парадоксално движение.

### **2.2.8. Електрокардиографски (ЕКГ) показатели**

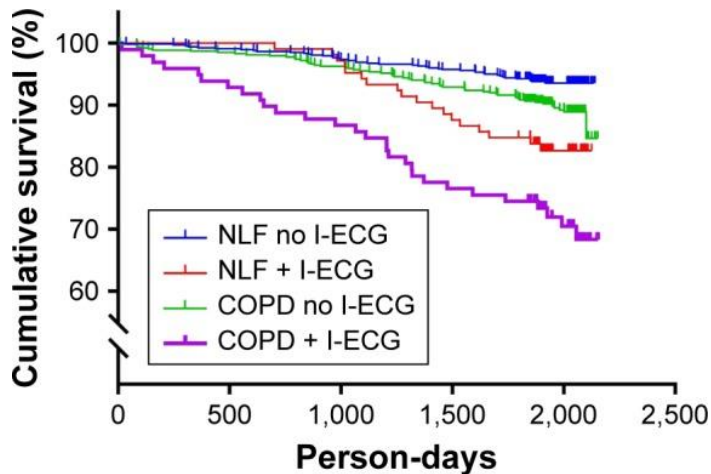
Електрокардиографията (ЕКГ) е широко достъпен и неинвазивен диагностичен инструмент, който обикновено се използва за оценка на електрическата активност на сърцето. През последните години редица проучвания изследват прогностичната стойност на ЕКГ при ХОББ.

Още през 1975 г. Kok-Jensen съобщава, че електрична QRS ос на ЕКГ от +90 до +180° и/или амплитуда на P-II  $\geq 0,20$  mV при пациенти с тежка хронична бронхиална обструкция е свързана с лоша преживяемост (329). В началото на 80-те години на миналия век *Smit et al.* предполагат, че р-амплитудата в отвеждане II е един от най-добрите предиктори за петгодишна

преживяемост при пациенти с ХОББ (330). Вариабилността на сърдечната честота, възстановяването на сърдечната честота, QT интервалът и увеличената QT продължителност (QTd) представляват други важни прогностични ЕКГ находки при ХОББ. Авторите обясняват тези данни с трайната симпатикова свръхактивност, която е свързана със сърдечни аритмии, включително ПМ, камерни тахикардии и внезапна сърдечна смърт.

Хипоксемията при пациенти с ХОББ, особено тези с парасимпатикова автономна невропатия, може да удължи QTc интервала, което се свързва с повишен риск от смърт (331). Увеличената QTd при пациенти с ХОББ е свързана с развитието на камерни аритмии (332). В същото време QTd и дисперсията на коригирания QT интервал (QTcd) показват значима връзка с дихателните функционални параметри, докато максималният QT интервал, QTcd и QTd са независими предиктори за обща, сърдечно-съдова и белодробна смъртност (333).

Ишемичните ЕКГ находки са чести при пациенти с ХОББ и са свързани с неблагоприятен клиничен изход, независимо от ФЕО1 (Фигура 18) (334,335). Заслужава да се отбележи, че честотата на ЕКГ отклоненията се увеличава успоредно с тежестта на ХОББ (336). Увеличеното дясно предсърдие, деснокамерната хипертрофия, ДББ, ротацията на сърцето (левостранна и десностранна), QS модел в отвеждания III и aVF, проводните аномалии, предсърдните екстрасистоли и суправентрикуларните тахиаритмии са значително по-често срещани при пациенти с тежка ХОББ в сравнение с лека или умерено-тежка ХОББ (336).



**Фигура 18. Криви на Каплан-Майер за преживяемост при NLF и ХОББ със и без исхемични ЕКГ аномалии (I-ECG);  $P < 0,001$  (по (335)).**

Съкращения: NLF - нормална белодробна функция.

ЕКГ отклоненията са изключително чести при пациенти с екзацербация на ХОББ – при 8% от пациентите се наблюдава ST-депресия, 37% имат промени в Т-вълната; 17% - проводно нарушение, а 6% - новопоявили се отклонения (337). Според друго проучване 23,6% от участниците имат ЕКГ отклонения, най-често срещаните от които са уголемено дясно предсърдие и деснокамерна хипертрофия (338).

Като цяло ЕКГ може да има прогностична стойност при ХОББ, като отклоненията в ЕКГ могат да показват повишен риск от смърт, по-тежка степен на заболяване и наличие на сърдечносъдови съпътстващи заболявания.

### **2.2.9. Оценка на физическия капацитет**

Съществуват няколко метода за обективна оценка на функционалния капацитет при физическо усилие. Някои от тях осигуряват много подробна оценка на всички системи, участващи в изпълнението на физическата

активност (високотехнологични), докато други предоставят основна информация, но са нискотехнологични и са по-прости за изпълнение. Използваният метод трябва да бъде избран въз основа на клиничния въпрос и на наличните ресурси. Най-популярните клинични тестове за физическо натоварване, подредени по реда на нарастващата сложност, са изкачване на стълби, шестминутен тест с ходене (6MWT), совалков тест с ходене (shuttle-walk test), сърдечно-съдов стрес тест (например протокол на Брус) и кардиопулмонален тест с натоварване (339,340).

Базисната оценка на функционалния капацитет традиционно се извършва само чрез задаване на анамнестични въпроси към пациентите като: "Колко стъпала можете да изкачите или колко метра можете да извървите на равен терен?" Пациентите обаче могат да допуснат грешка в припомнянето и да съобщят за надценяване или подценяване на истинския си функционален капацитет. В този смисъл обективните измервания обикновено са по-добри от получените от анамнезата отговори.

В началото на 60-те години на XX век Valke разработва прост тест за оценка на функционалния капацитет чрез измерване на изминатото разстояние за определен период от време (341). След това е разработен 12-минутен полеви тест за оценка на нивото на физическа издръжливост на здрави лица (342). Тестът с ходене е адаптиран и за оценка на инвалидността при пациенти с хроничен бронхит (343). В опит да се приспособят към пациентите с респираторни заболявания, за които ходенето 12 минути е твърде изтощително, е установено, че изследване на изминатото разстояние за 6 минути ходене носи сходна информация в сравнение с 12-минутното ходене (344). Систематичен преглед показва, че 6MWT е лесен за приложение, по-добре поносим и отразява в по-голяма степен дейностите от ежедневиия живот, отколкото другите тестове с ходене (345).

### **2.2.9.1. Шестминутен тест с ходене**

6MWT е практичен и лесен за приложение тест, който изисква коридор с дължина 100 фута (30 метра), но не изисква тренировъчно оборудване или значително обучение за изпълнителите. Ходенето е дейност, която се извършва ежедневно от всички пациенти, с изключение на най-тежко увредените. С този тест се измерва разстоянието, което пациентът може да измине бързо по равна, твърда повърхност за период от 6 минути (6MWD). С него се оценяват глобалните и интегрираните реакции на всички системи, участващи по време на физическо натоварване, включително белодробната и сърдечносъдовата система, системното кръвообращение, периферното кръвообращение, кръвта, нервно-мускулните единици и мускулния метаболизъм. Той не предоставя специфична информация за функцията на всеки от различните органи и системи, участващи в дейността, или за механизма на ограничение на физическото натоварване, което е възможно при тестване с максимална кардиопулмонална тренировка. 6MWT оценява субмаксималното ниво на функционален капацитет. Повечето пациенти не постигат максимален капацитет на физическо натоварване по време на 6MWT. Вместо това те сами избират интензивността на физическото натоварване, като им се позволява да спират и да почиват по време на теста. Въпреки това, тъй като повечето дейности от ежедневието се изпълняват при субмаксимални нива на натоварване, 6MWD може да отразява по-добре функционалното ниво на натоварване при ежедневните физически дейности.

Най-честата индикация за 6MWT е измерване на ефекта от медицински интервенции при пациенти с умерено до тежко сърдечно или белодробно заболяване. 6MWT се използва и като измерител за функционалното

състояние на пациентите, както и като предиктор на заболяемостта и смъртността (Таблица 1).

**Таблица 1. Показания за шестминутен тест с ходене**

<b>Сравнение преди и след лечение</b>
Белодробна трансплантация (345,346)
Резекция на белия дроб (347)
Обем-редуцираща хирургия на белия дроб (348,349)
Белодробна рехабилитация (350,351)
ХОББ (352–354)
Пулмонална хипертония
Сърдечна недостатъчност (355,356)
<b>Функционално състояние (еднократно измерване)</b>
ХОББ (357,358)
Муковисцидоза (359,360)
Сърдечна недостатъчност (361–363)
Периферно съдово заболяване (364,365)
Фибромиалгия (366)
По-възрастни пациенти (367)
<b>Предиктор на болестност и смъртност</b>
Сърдечна недостатъчност (368,369)
ХОББ (17,370)
Първична пулмонална хипертония (346,371)

Стандартизираното кардиопулмонално тестване с натоварване дава възможност за цялостна оценка на отговора към физическо натоварване, обективно определяне на функционалния капацитет и засягането му, определяне на подходящата интензивност, необходима за извършване на продължително физическо натоварване, количествено определяне на

факторите, ограничаващи физическото натоварване, и определяне на основните патофизиологични механизми, като например приноса на различните органи и системи, участващи във физическото натоварване. С 6MWT не се определя пиковата кислородна консумация, не се диагностицира причината за диспнеята при усилие, нито се оценяват причините или механизмите на ограничение на физическото натоварване (339,340). Информацията, предоставена от 6MWT, трябва да се разглежда като допълваща кардиопулмоналното тестване с натоварване, а не като негов заместител. Въпреки разликата между тези два функционални теста, съществуват някои корелации между тях. Например при пациенти с белодробни заболявания в последен стадий е отчетена значителна корелация ( $r = 0,73$ ) между 6MWD и пиковата кислородна консумация (371).

В някои клинични ситуации 6MWT предоставя информация, която може да бъде по-добър показател за способността на пациента да извършва ежедневни дейности, отколкото пиковата кислородна консумация. Например 6MWD корелира по-добре с утвърдените показатели за качеството на живот (372). Промените в 6MWD след терапевтични интервенции корелират със субективното подобрение на диспнеята (373,374). Възпроизводимостта на 6MWD (с коефициент на вариация от приблизително 8%) също е по-добра от възпроизводимостта на ФЕО1 при пациенти с ХОББ (344,373,375–377). В същото време резултатите от използваните въпросници за функционалното състояние имат по-голяма краткосрочна вариабилност (22-33%), отколкото 6MWD (372).

Совалковият тест с ходене е подобен на 6MWT, но при него се използва аудиосигнал от устройство за ръководене на темпото на ходене на пациента напред-назад по 10-метрова дистанция (378–380). Скоростта на ходене се увеличава на всяка минута и тестът приключва, когато пациентът

не може да достигне точката на обръщане в рамките на необходимото време. Това е подобно на ограничено от симптомите максимално натоварване при тест с постепенно натоварване на бягаща пътека. Предимство на совалковия тест с ходене е по-добрата корелация с пиковата кислородна консумация, отколкото 6MWD (381,382). Недостатъците включват по-ниската степен на валидиране, по-слабото разпространение и по-големия потенциал за сърдечносъдови нежелани събития.

Абсолютните противопоказания за 6MWT включват нестабилна стенокардия през предходния месец и инфаркт на миокарда през предходния месец. Относителните противопоказания включват сърдечна честота в покой над 120/min, систолно артериално налягане над 180 mmHg и диастолно артериално налягане над 100 mmHg. Пациентите с някоя от тези находки трябва да бъдат насочени за индивидуална клинична оценка относно провеждането на теста. ЕКГ в покой, направена през последните 6 месеца, също трябва да бъде прегледана преди теста. Стабилната стенокардия при усилие не е абсолютно противопоказание за 6MWT, но пациентите с тези симптоми трябва да извършат теста след употреба на коронарни вазодилататори, а спасителни нитратни медикаменти трябва да са на разположение.

Пациентите с гореспоменатите рискови фактори могат да бъдат изложени на повишен риск от аритмия или сърдечносъдов колапс по време на изследването. Въпреки това всеки пациент сам определя интензивността на упражненията, като липсват сериозни нежелани събития при възрастни хора (367,383) и пациенти със сърдечна недостатъчност или кардиомиопатия (368,384,385). Изброените противопоказания са използвани въз основа на мнението за обща безопасност на 6MWT и желание за свеждане на риска до минимум, но не е известен рискът от възникване на нежелани събития при

тестване на подобни пациенти. Поради това те са посочени като относителни противопоказания.

Трябва да бъдат спазвани следните съображения за безопасност:

- Тестът трябва да се извършва на място, където е възможна бърза и адекватна реакция в случай на нежелано събитие с бърз достъп до спешен шкаф/медикаменти;
- консумативите, които трябва да са на разположение, включват кислород, сублингвален нитроглицерин, аспирин и албутерол/салбутамол (инхалатор с дозирано действие или небулизатор). Трябва да има телефон или друго средство, което да позволява повикване на помощ.

Присъствието на лекар не е задължително. Ако пациентът е на кислородотерапия, кислородът трябва да се прилага в стандартен режим според указанията на лекаря или протокола.

Причините за незабавно прекратяване на 6MWT включват: (1) болка в гърдите, (2) непоносима диспнея, (3) крампи в краката, (4) замаяване, (5) диафореза и (6) пребледняване или пепеляв вид.

Ако тестът бъде спрял по някоя от тези причини, пациентът трябва да седне или да легне, в зависимост от тежестта на събитието и оценката на изследователя за тежестта на събитието и риска от синкоп. Необходимо е да се обективизира артериалното налягане, пулсовата честота, кислородната сатурация и да се извърши оценка на състоянието от лекар.

6MWT трябва да се провежда на закрито, в дълъг, равен, прав, затворен коридор с твърда повърхност, по който рядко се преминава. В някои случаи, ако времето е благоприятно, тестът може да се проведе на открито. Трасето за ходене трябва да е с дължина 30 m. Дължината на коридора трябва да се маркира на всеки 3 m. Местата за обръщане трябва да се маркират с конус

(например оранжев конус за движение). Стартовата линия, която бележи началото и края на всяка 60-метрова обиколка, трябва да се маркира на пода с помощта на ярко оцветена лента.

По-къс коридор изисква от пациентите да отделят повече време за по-честа смяна на посоката, което намалява 6MWD. В повечето проучвания е използван 30-метров коридор (386), но в някои са използвани 20- или 50-метрови коридори (387,388). Многоцентрово проучване не установява значим ефект на дължината на коридора, варираща от 15 до 50 m, но пациентите са изминали по-голямо разстояние по непрекъснати (овални) коридори (средно с 28 m) (389).

Използването на бягаща пътека за определяне на 6MWD може да спести място и да позволи постоянно наблюдение по време на теста, но не се препоръчва. Пациентите не са в състояние сами да определят темпото си на бягаща пътека. В едно проучване на пациенти с тежко белодробно заболяване средното разстояние, изминато на бягаща пътека за 6 минути (със скорост, регулирана от пациентите), е с 14% по-малко в сравнение със стандартното 6MWD с използване на 30-метров коридор (390). Поради широкия диапазон на разликите, резултатите от тестовете на бягаща пътека не са взаимозаменяеми със стандартно провеждан тест в коридор.

По отношение на подготовката на пациента също има няколко препоръки:

- препоръчва се да се носят удобни дрехи и обувки;
- пациентите трябва да използват обичайните си помощни средства за ходене по време на теста (бастун, проходилка и др.);
- обичайният медицински режим на пациента трябва да продължи;
- лека храна е приемлива преди тестовете рано сутрин или рано следобед;

- пациентите не трябва да са имали интензивна физическа активност в рамките на 2 часа преди началото на теста;
- повторните тестове трябва да се извършват по едно и също време на деня, за да се сведе до минимум вариабилността в рамките на деня;
- не трябва да се провежда „загряване“ преди теста;
- пациентът трябва да седи в покой на стол, разположен в близост до изходното положение, в продължение на поне 10 минути преди началото на теста. През това време трябва да се проверят наличието на противопоказания, пулса и кръвното налягане, облеклото и обувките;
- пулсовата оксиметрия не е задължителна. Ако тя се извършва, трябва да се измерят и запишат изходните стойности на сърдечната честота и кислородната сатурация (SpO<sub>2</sub>) и да се следват инструкциите на производителя, за да се увеличи сигнала и да се сведе до минимум артефактите от движението (391). Показанията трябва да са стабилни.

Измерването на кислородната сатурация е препоръчително при наличие на такава възможност. Въпреки че изминатото разстояние е основната крайна мярка, подобрението по време на серийни оценки може да се прояви или чрез увеличаване на разстоянието, или чрез намаляване на симптомите при същото изминато разстояние (374). SpO<sub>2</sub> не трябва да се наблюдава постоянно по време на теста, а провеждащият теста не трябва да ходи с пациента, за да наблюдава SpO<sub>2</sub>. Ако се носи по време на ходене, пулсоксиметърът трябва да е лек и да се държи на едно място (например застопоряване с щипка), така че да не се налага пациентът да го държи или стабилизира и да не влияе на ходенето. Трябва да се отбележи възможността за значителни артефакти от движението, които пречат на точното отчитане по време на ходене (392).

В началото на теста пациентът трябва да се изправи и да оцени изходното си състояние на задух и обща умора, като използва скалата на Борг (Таблица 2).

**Таблица 2. Скала на Борг**

0	Никакъв
0.5	Много много лек (едва забележим)
1	Много лек
2	Лек
3	Умерен
4	Умерен към тежък
5	Тежък
6	
7	Много тежък
8	
9	
10	Много много тежък (максимален)

Пациентът трябва да получи стандартизирани инструкции за изминаване на възможно най-голямо разстояние в продължение на 6 минути, а по време да теста да му бъде съобщавано оставащото време на всяка минута. Пациентът може да спре да върви по време на теста, ако има нужда от почивка, но без да се спира таймерът. Ако пациентът спре преди изтичането на шестте минути и откаже да продължи (или наблюдаващият реши, че не трябва да продължи), тестът се прекратява, като се отбелязва разстоянието, времето на което е спрял, и причината за преждевременното спиране.

След тестът трябва да се отбележи нивото на задух и умора по скалата на Борг. Ако се използва пулсоксиметър, SpO<sub>2</sub> и пулсовата честота трябва да се измери при завършване на теста. След това се изчислява общото изминато разстояние, като се закръглява до най-близкия метър.

Съществуват много източници на вариабилност на 6MWD (Таблица 3).

**Таблица 3. Източници на вариабилност на 6MWD**

<b>Фактори, намаляващи 6MWD</b>	<b>Фактори, увеличаващи 6MWD</b>
По-нисък ръст	По-висок ръст (по-дълги крака)
Напреднала възраст	Мъжки пол
По-високо телесно тегло	Висока мотивация
Женски пол	Пациент, който вече е провеждал теста
Нарушено възприятие	Някои медикаменти за инвалидизиращо заболяване, приети непосредствено преди теста
По-къс коридор (повече завои)	Кислородотерапия при пациенти с хипоксемия, предизвикана от физическо натоварване
Белодробно заболяване (ХОББ, астма, муковисцидоза, интерстициална белодробна болест)	
Сърдечно-съдово заболяване (стенокардия, инфаркт на миокарда, сърдечно-съдова болест, инсулт, транзиторна исхемична атака, периферно съдово заболяване, поставен пейсмейкър)	
Скелетно-мускулни заболявания (артрит, травми на глезена, коляното или тазобедрената става, мускулна загуба и др.)	

В заключение, 6MWT е полезен измерител за функционален капацитет, предназначен за хора с поне умерено-тежки увреждания. Тестът се използва широко за предоперативна и следоперативна оценка и за измерване на отговора към терапевтични интервенции при белодробни и сърдечни заболявания. Настоящите насоки предоставят стандартизиран подход за извършване на 6MWT и позволяват както директни сравнения между различните проучвания, така и в динамика при отделните индивиди.

### **2.2.9.2. Кардиопулмонален тест с натоварване (СРЕТ)**

Кардиопулмоналният тест с натоварване (СРЕТ) влиза в употреба при оценката на лица с хронични белодробни заболявания, тъй като може да помогне за:

- 1) разпознаване на физиологичните фактори, ограничаващи физическата активност (със или без наличието на психогенни ограничаващи фактори);
- 2) идентифициране на тези фактори като потенциални терапевтични цели;
- 3) количествено определяне на степента на увреждане;
- 4) оценка на ефектите от интервенцията;
- 5) предоставяне на прогностична информация (393–399).

Освен това СРЕТ е често използвана процедура в научните изследвания. В тази връзка с цел сравняване на резултатите от СРЕТ с нормативни данни или при проследяване, за сравняване на групи пациенти и за оценка на въздействието на интервенции, е необходима строга стандартизация на процедурите на СРЕТ (400).

*Показания/противопоказания за тестване с натоварване*

СРЕТ влиза в употреба при широк спектър от индикации в клиничната практика и е ценен инструмент при вземането на клинични решения при белодробни заболявания (401–403). Като цяло СРЕТ се използва за поставяне на диагноза, определяне на прогноза, избор на лечение, оценка на отговора от лечение и проследяване (396). Показанията за провеждане на СРЕТ при хронични белодробни заболявания включват:

- 1) оценка на “непропорционална” (спрямо функционалното увреждане в покой) диспнея при натоварване и ограничен толеранс към физическа активност (395);
- 2) предоперативна оценка (напр. хирургична резекция на белия дроб, хирургична и бронхоскопска обем-редуцираща интервенция на белия дроб, трансплантация на бял дроб и сърце-бял дроб) (397);
- 3) оценка на индикации за пулмонална рехабилитация (398);
- 4) оценка на функционалността/уврежданията, прогнозата и отговора от лечението при пациенти с ХОББ, пулмонална артериална хипертония, белодробно съдово заболяване, интерстициална белодробна болест или муковисцидоза (393,394,404–407);
- 5) оценка на десатурацията, предизвикана от физическо натоварване, и основните етиопатологични механизми (408).

СРЕТ е сравнително безопасна процедура (409), като честотата на смъртните случаи при пациенти е 2-5/100 000 клинични теста с натоварване (402). Въпреки това потенциалните рискове от СРЕТ трябва да бъдат претеглени спрямо информацията, която се очаква от теста.

Абсолютни противопоказания са (402,410):

- 1) Неконтролирани сърдечно-съдови състояния (остър инфаркт на миокарда, стеноза на лявата коронарна артерия или неин еквивалент, нестабилна стенокардия, умерена или тежка стенотична клапна болест на сърцето,

симптоматични неконтролирани аритмии, включително предсърдно мъждене с неконтролирана камерна честота, тежка нелекувана артериална хипертония, синкопни тахиаритмии/брадиаритмии, активен ендокардит, атриовентрикуларен блок от висока степен, остър миокардит или перикардит, хипертрофична кардиомиопатия, неконтролирана сърдечна недостатъчност, съмнение за дисекираща аневризма, дълбока венозна тромбоза на долните крайници);

2) неконтролирани респираторни състояния (белодробна емболия, белодробен оток, тежка пулмонална артериална хипертония, неконтролирана астма);

3) неконтролирани некардиореспираторни състояния, които влияят на или се влошават от физическо натоварване (напр. инфекция, бъбречна недостатъчност, тиреотоксикоза, остро кървене, електролитни нарушения);

4) напреднала или усложнена бременност.

Относителните противопоказания включват:

1) Кислородна сатурация (SpO<sub>2</sub>) в покой  $\leq 85\%$  на атмосферен въздух;

2) ортопедично увреждане, което компрометира изпълнението на физическото натоварване;

3) умствено или когнитивно увреждане, водещо до невъзможност за съдействие.

Устното съгласие за провеждане на теста е достатъчно в повечето ситуации, но в някои случаи може да се изисква писмено съгласие за провеждане на СРЕТ.

*Физиологични реакции при тест с велоергометър в сравнение с бягаща пътека*

Обикновено СРЕТ се извършва с велоергометър или бягаща пътека, като всяко от тях има своите предимства и ограничения. Повечето проучвания за СРЕТ използват велоергометър. Въпреки че ходенето е основна дейност и поради това натоварването на бягаща пътека се доближава повече до дейностите от ежедневиия живот (411), по-честата употреба на велоергометър вероятно е свързана с други предимства (412): работната скорост е по-лесна за количествено определяне и контрол; интензивността на нарастване на активността при използване на фиксиран протокол с велоергометър е по-лесно да се определи при пациенти с различно телесно тегло; позволява по-удобни процедури в рамките на теста като вземане на кръвни проби и мониторинг на кръвното налягане, като същевременно има по-малка вероятност за падане. Освен това велоергометърът обикновено е с по-ниска себестойност и изисква по-малко пространство от бягащата пътека.

Колоезденето и ходенето предизвикват различни физиологични адаптации (413–415). В този контекст информацията за пряко сравнение между велоергометрия и ергометрия с бягаща пътека е оскъдна, а интерпретацията ѝ е сложна поради различната линейност в модела на  $V'O_2$  отговора, дължаща се на различните стъпки на натоварване, прилагани при всяка от формите (416). Въпреки този недостатък е документирано, че бягащата пътека в сравнение с велоергометрията води до:

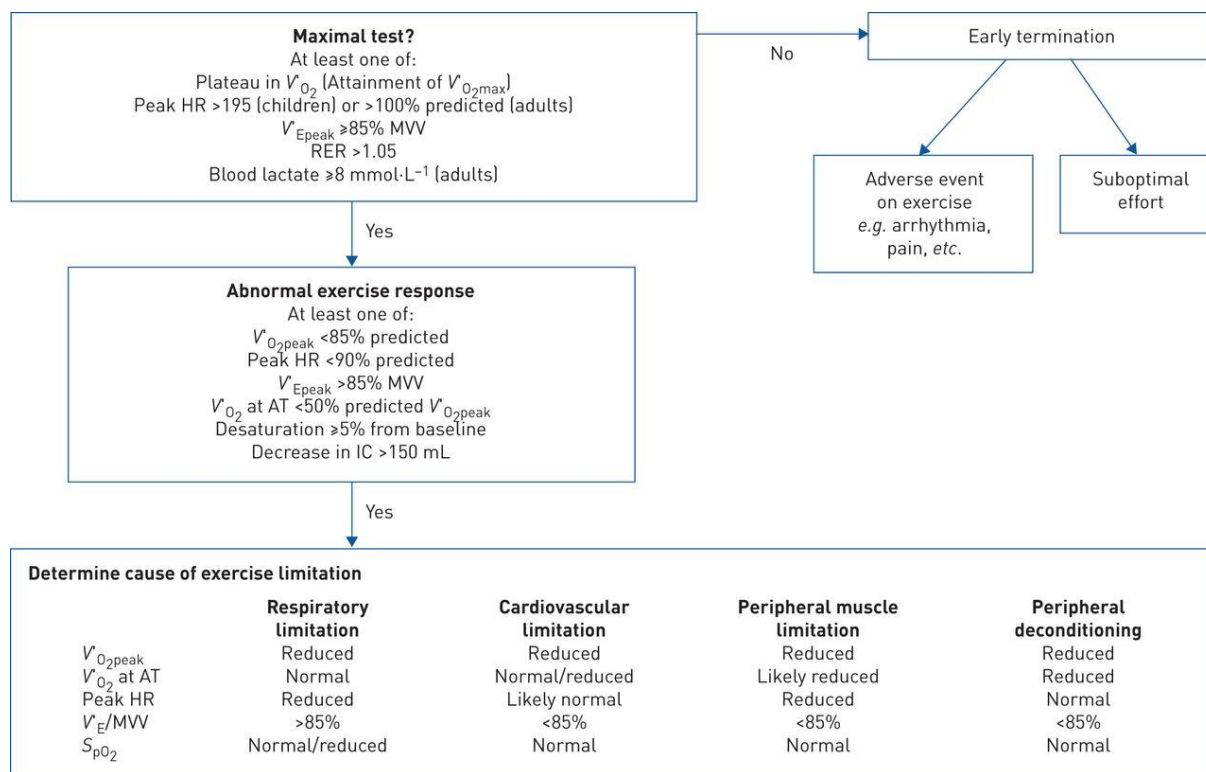
1) по-висок пиков ъптейк на кислород ( $V'O_{2peak}$ ) при здрави хора (417,418). При пациенти с различни белодробни заболявания като ХОББ, астма, муковисцидоза, белодробен карцином или пациенти, подложени на белодробна трансплантация или обем-редуцираща интервенция, постигнатото  $V'O_{2peak}$  по време на бягащата пътека има по-висока средна стойност в сравнение с това при велоергометрия. Освен това по време на велоергометрия се наблюдава по-ниска пикова концентрация на лактат,

докато анаеробната граница (АТ) се позиционира при по-висок  $V'_{O_2}$  при пациенти с ХОББ (419);

2) по-висока системна артериална кислородна десатурация (419–421);

3) по-високи регресионни наклони за задух като функция на  $V'_{O_2}$  и на минутната вентилация ( $V'_E$ ) (421). Задухът (а не дискомфортът в краката) е най-често докладваното ограничаващо оплакване след инкрементално ходене (совалков тест) в сравнение с инкрементална велоергометрия (81% спрямо 34%). Обратно, умората на четириглавия мускул е по-голяма по време на велоергометрия и е рядка характеристика при инкрементално натоварване с ходене (422).

На Фигура 19 е представено описание на начина за определяне на максималния тест и причината/ите за ограничаване на физическото натоварване при лицата с наблюдаван необичаен отговор към физическо натоварване.



**Фигура 19. Алгоритъм за определяне на максималното усилие и причината за ограничаване на физическото натоварване.**

Съкращения:  $V'O_2$ : кислороден ъптейк;  $V'O_{2peak}$ : пиков ъптейк на кислород;  $V'E_{peak}$ : върхова минутна вентилация; MVV: максимална минутна вентилация; RER: коефициент на дихателен обмен; HR: сърдечна честота; AT: анаеробен праг; IC: инспираторен капацитет;  $SpO_2$ : кислородна сатурация, измерена чрез пулсоксиметрия.

### 2.2.9.3. Совалков тест

Инкременталният совалков тест с ходене (ISWT) и совалковият тест за издръжливост с ходене (ESWT) са по-нови тестове за функционален капацитет за физическо натоварване, които стават все по-популярни, особено при ХОББ. През последните години нараства броят на проучванията, описващи употребата и значението на тези тестове.

ISWT е тест за максимална физическа активност с външен ритъм, при който скоростта на ходене се увеличава с всяко ниво, контролирано от серия предварително записани сигнали. Тестът продължава, докато участникът не

може да продължи или не може да поддържа необходимото темпо. Максималната продължителност на теста е 20 минути. ISWT е валидна мярка за измерване на капацитета на кардиопулмоналната физическа активност при ХОББ и предизвиква физиологичен отговор, подобен на кардиопулмоналния тест с натоварване (423). По-ниското ISWT показва по-лоша преживяемост и увеличава риска от повторна хоспитализация при хора с ХОББ (424–426); малко са обаче данните за употребата им при пациенти с хронични респираторни заболявания, различни от ХОББ. ISWT е надежден тест, но има данни за ефект на заучаване при повторен тест (423). В резултат на това се препоръчва провеждането на два ISWT теста и използване на по-доброто разстояние (427).

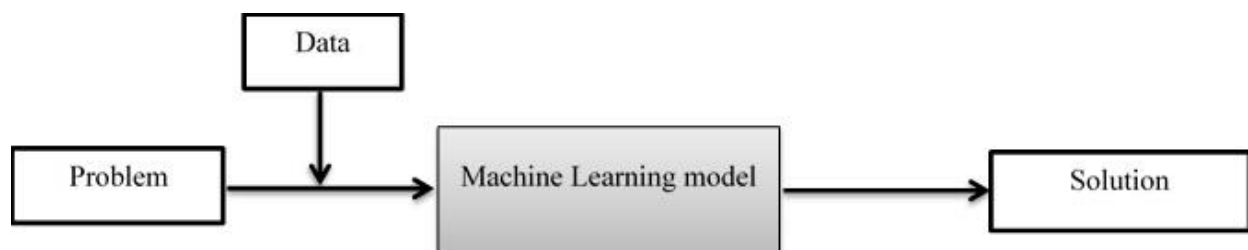
## **2.3. Изкуствен интелект и машинно обучение**

### **2.3.1. Общ преглед**

Приложението на изкуствен интелект (ИИ) в медицината и в частност в белодробната медицина придобива все по-голяма популярност. Машинното обучение (МО) е част от ИИ, при което компютрите използват статистически методи за самообучение без да са изрично програмирани (428).

МО често е оприличавано на „черна кутия“ – от едната страна са входните данни, от другата – крайният резултат, но процесът между тях остава скрит (Фигура 20). Това важи с пълна сила за т. нар. „невронни мрежи“ (‘neural networks’, ‘neural nets’), при които данните могат да претърпят сложна трансформация през много слоеве на алгоритъма, а самият модел да бъде твърде сложен и да работи по непредсказуем начин. Някои алгоритми при МО са създадени да продължават обучението си от нови данни (online обучение) като по този начин непрекъснато се обновяват. От друга страна ансамбловите методи (ensemble methods) комбинират

статистика и МО като използват съвкупност от няколко алгоритъма, за да постигнат по-добра предиктивна точност в сравнение с всеки от съставлящите ги алгоритми по отделно.



**Фигура 20. Обща схема на машинното обучение (по (429))**

Проучванията с ИИ придобиват все по-голяма популярност. През 2016 г. инвестициите в здравни проекти, включващи ИИ, са на първо място в сравнение с тези в другите сектори (430). Интересът към ИИ в здравеопазването нараства рязко през 2019 г., привличайки 4 млрд. \$, което е огромен скок в сравнение с инвестициите от 2.7 млрд. \$ през 2018 година (431). В областта на респираторната медицина са публикувани няколко проучвания с обещаващи резултати (Таблица 4) (432–444).

**Таблица 4. Проучвания в пулмологията, които включват изкуствен интелект**

Първи автор	Заболяване/състояние	Методи	Резултати
Ganzert S (432)	ARDS	10 пациента, 4 метода: LOW-FLOW, SLICE, SUPER-SYRINGE, SCASS; CUBIST регресионна система	Добавянето на допълнителни данни в контекста на пациента подобрява точността на моделите с почти един

			порядък (10 пъти). Нормализацията на данните е от полза и за регресията.
Lakhani P (433)	Туберкулоза	1007 фасови рентгенографии; AlexNet и GoogleNet; дълбоки конволюционни невронни мрежи, включващи предварително тренирани и нетренирани модели	AUC на предварително тренираните модели е по-висока спрямо тази при нетренираните модели. Най-добрият ансамблов модел има AUC 0.99.
Kukreja S (434)	Астма	Въпросник, клинични данни и здравни досиета (EHR); машинно обучение; back-propagation модел; Context-Sensitive Auto-Associative Memory Neural Network модел, C4.5 алгоритъм, Бейсова мрежа и Particle Swarm Optimization	Всички алгоритми имат точност >80%. 94.2% за най-добрия алгоритъм.
Gonzalez G (435)	ХОББ	7983 участници в COPDGene за трениране на модела, 1000 други участници от COPDGene и 1672 участника в ECLIPSE за оценка на конволюционна	Резултати от COPDGene: C-statistic за диагностициране: 0.856 51.1% от участниците са стадираны точно, а 74.95% са стадираны в

		<p>невронна мрежа; логистична регресия (C-statistic и Hosmer-Lemeshow test) за диагностициране на ХОББ и прогнозиране на ARDE; Cox регресия (C-index и Greenwood-Nam-D'Agnostino test) за смъртност</p>	<p>рамките на съседен (<math>\pm 1</math>) стадий; C-statistic за ARDE: 0.64; C-statistic за смъртност: 0.72 Резултати от ECLIPSE: 29.4% от участниците са стадираны точно, а 74.6% са стадираны в рамките на съседен стадий; C-statistic за ARDE: 0.55; C-statistic за смъртност: 0.60</p>
Fernandez-Granero MA (436)	ХОББ	<p>Прогнозиране на екзацербации Машинно обучение със самообучаващ се модел; докладвани от пациентите данни</p>	<p>Статистически значими резултати за прогнозиране на екзацербациите. Най-висока точност е постигната с PNN (вероятностна невронна мрежа) класификатор</p>
Fernandez-Granero MA (437)	ХОББ	<p>16 пациента Домашен телемониторинг на симптомите PNN модел</p>	<p>33/41 ранно установени екзацербации Средна стойност 4.8 дни преди началото на екзацербацията; точност 80.5%</p>
Sanchez-	ХОББ	<p>16 пациента</p>	<p>31/33 ранно установени</p>

Morillo D (438)		Въпросник чрез мобилно приложение Техники за намиране на тенденция	екзацербации Средна стойност 4.5 дни преди началото на екзацербацията; точност 84.7%
Hardinge M (439)	ХОББ	18 пациента Алгоритъм с персонализирана физиологична гранична точка, докладвани от пациента симптоми и използвани медикаменти чрез мобилно приложение	40% от екзацербациите са имали сигнал до 3 дни преди пациентът да започне лечение за нея
Topalovic M (440)	Белодробни заболявания	50 участника МО	ИИ правилно интерпретира всички спирометрии (100%) и поставя правилна диагноза в 82% от случаите ( $p < 0.0001$ и за двете сравнения спрямо специалисти по белодробни болести).
Walsh SLF (441)	Белодробни болести с фиброза	1157 участника за трениране, валидиране и тестване на алгоритъма	Точност 76.4%; 92.7% от диагнозите са в правилната или в съседна категория. Алгоритъмът различава UIP от non-UIP със сравнима точност спрямо специалист по

			образна диагностика (HR 2.88 срещу 2.74).
Maldonado F (442)	Идиопатична белодробна фиброза	55 пациента CALIPER	Алгоритъмът показва предиктивна мощ при 2.4 години проследяване въз основа на ретикуларни изменения (HR 1.91, p = 0.006), тежест на интерстициалните изменения (HR 1.70, p = 0.003) и степен на интерстициални изменения (HR 1.52, p = 0.017).
Jacob J (443)	Идиопатична белодробна фиброза	283 пациента CALIPER	Разделяне на три групи въз основа на модела е силен предиктор за смъртност (2.23, p < 0.0001). Установените от CALIPER параметри, в частност PVV, имат по-висока точност спрямо традиционната визуална КТ оценка.
Paredes M (444)	Пациенти в интензивно отделение	342 пациенти Модел с ИИ за прогнозиране на смъртност	78% точност за 30-дневна смъртност след дехоспитализация при пациенти със сепсис

Съкращения: ARDE – остро респираторно събитие (acute respiratory disease event), CALIPER – Компютърно-подпомогната белодробна информационна система за патологична оценка и класификация (Computer-Aided

Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating), PNN – вероятностна невронна мрежа, PVV – обем на белодробните съдове (pulmonary vessel volume), UIP – обикновена интерстициална пневмония (usual interstitial pneumonia).

Едно от големите предимства на МО като самообучаваща се система е възможността за увеличаване на точността ѝ във времето. Същевременно обаче това създава риск за отклонение от златния стандарт при неподходящо обучение (неподходящи случаи), например вследствие на неправилни решения. Трябва да се отбележи, че същият риск съществува и при наличие на статистически грешки или грешна интерпретация на данните от човек. Все пак, за разлика от човешката грешка, която може да възникне случайно и ефектът ѝ е на локално ниво, то грешките в системите за ИИ могат да се повтарят за дълъг период от време и да засегнат всички центрове, които използват тази технология, като същевременно са трудни за откриване в практиката.

Проучванията на ИИ при ХОББ са основно в няколко направления – интерпретация на изследвания (например КТ и ФИД) и оценка на риска (диагностициране, стадиране, прогноза).

### **2.3.2. ХОББ и КТ**

ML успешно се използва за автоматична интерпретация на функционални белодробни тестове и диференциална диагностика на обструктивни белодробни заболявания. КТ е съвременна образна техника за откриване и характеризиране на емфизем и оценка на заболявания на дихателните пътища. Алгоритмите за изкуствен интелект изследват асоциации в набор от данни, които биха могли да се използват за прогнозиране на клиничен резултат или за установяване на обструктивни фенотипи (444). Моделът с невронна мрежа е стандарт за разпознаване на

обструкция на КТ (444). По този начин *Gonzalez et al.* използват торакална КТ на участниците в COPDGene и ECLIPSE, за да определят дали тази методология може да се използва за диагностика и стадиране на ХОББ и да прогнозира екзацербации и смъртност (435). В първия етап авторите обучават модела, използвайки КТ от участници в COPDGene, а след това използват създадения алгоритъм при 1000 различни пациенти с ХОББ в COPDGene и 1672 пациенти от ECLIPSE. Установеният индекс на съответствие е 0,856 за наличие на ХОББ въз основа на прогноза с вероятност >50% в COPDGene кохортата. В допълнение, около половината от участниците са правилно стадирани по GOLD (въз основа на ФЕО1), а 75% са стадирани в правилния или съседен стадий. Същият алгоритъм показва малко по-лоши резултати в ECLIPSE - 29% правилно стадирани и 75% в рамките на същия или съседен стадий. Изследвана е и възможността за прогнозиране на екзацербации. Участниците в COPDGene според този модел имат 2.15 пъти по-голяма вероятност за екзацербация спрямо тези, които не са в риск (индекс на съответствие 0,64), но в ECLIPSE моделът не може да идентифицира пациенти с повишен риск. Прогнозата за смъртност също е добра в кохортата на COPDGene (индекс на съответствие 0,72), но не и в ECLIPSE. Като цяло Употребата на ИИ показва обещаващи резултати в диагностиката и оценката на тежестта при обструктивни белодробни заболявания.

### **2.3.3. ХОББ и функционално изследване на дишането**

Интерпретацията на функционалното изследване на дишането (ФИД) в диагностиката на белодробните болести се основава на експертно мнение, което разчита на разпознаване на модел и клиничен контекст за идентифициране на специфично заболяване. В едно проучване 120

пулмолози от 16 Европейски болници оценяват 50 случая, състоящи се от ФИД и клинична информация (6000 независими интерпретации) (440). Същата информация е анализирана и от ИИ. Респираторните специалисти интерпретират 74,4% от случаите по златния стандарт (насоките на Американско торакално дружество (ATS)/Европейското респираторно дружество (ERS) за интерпретация на функционално изследване на дишането, анамнеза и допълнителни изследвания) с вариабилност карра = 0,67. Правилната диагноза е установена в 44,6% от случаите, също с висока вариабилност (карра = 0,35). В това проучване ИИ правилно интерпретира всички ФИД (100%) и поставя правилна диагноза в 82% от случаите ( $p < 0,0001$  и за двете). Авторите заключават, че тълкуването на ФИД от пулмолог е свързано с висока вариабилност и грешки. ИИ осигурява точна интерпретация и може да се използва като помощно средство при вземане на решения за подобряване на клиничната практика.

#### **2.3.4. ХОББ и екзацербации**

Ранното установяване на екзацербация е една от основните цели при пациентите с ХОББ. Шестмесечно проучване опитва да създаде модел за тяхното прогнозиране чрез МО (436). Използва се подход с ИИ без предварително обучение на алгоритъма с докладвани от пациента данни чрез мултимодален инструмент по време на дистанционен мониторинг. По този начин моделът се обучава само от въведените от участниците данни. Всички модели имат добра предиктивна стойност, независимо от използваната дефиниция за екзацербация, а моделът с вероятностна невронна мрежа (PNN) е най-точен (89,3% точност в сравнение с 84,7% за модела с метод на К-средните величини и 82,8% за модела с невронна мрежа с радиална функция).

В друго проучване вероятностната невронна мрежа може да прогнозира появата на екзацербация 4,8 дни преди началото ѝ чрез домашен телемониторинг на симптомите с точност 80,5% и само 3% фалшиво-положителни резултати (437). Тези резултати обаче трябва да се тълкуват с повишено внимание поради ограничения размер на извадката (15 пациенти са завършили проучването с 41 епизода на екзацербации). Същите автори през 2015 г. отчитат подобни резултати - 31 от 33 обострения при 15 пациенти са идентифицирани средно  $4,5 \pm 2,1$  дни преди началото на екзацербацията (денят, в който е потърсена медицинска помощ) (438). Така тази методология може да помогне за ранното установяване на екзацербации, което ще улесни както лекарите, така и пациентите.

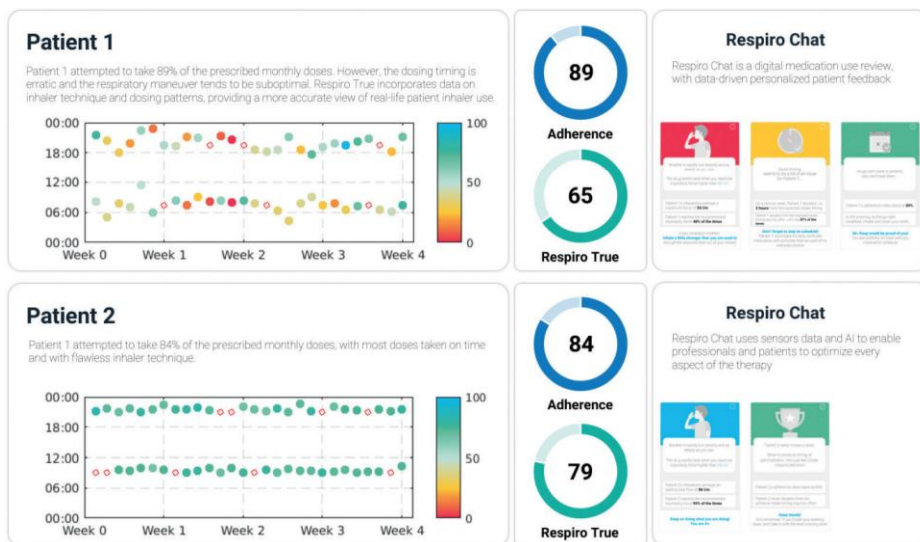
*Hardinge et al.* през 2014 г. тестват алгоритъм с персонализирани физиологични гранични точки, докладвани от пациентите симптоми и използвани медикаменти (инхалатори, антибиотици и перорални кортикостероиди) чрез мобилно приложение (my mhealth) (439). Проучването демонстрира, че при 40% от екзацербациите е имало предупредителен сигнал в рамките на 3 дни преди започване на лечение.

### **2.3.5. ХОББ и лечение**

Лечението на хронични обструктивни заболявания се извършва основно чрез инхалаторни устройства. Тяхната употреба включва няколко стъпки и много пациенти правят грешки, когато ги използват. Наблюдението на правилната инхалаторна техника и кълмплайънса са от съществено значение за подобряване на ефективността на терапията. Технологиата Sense на Amiko Respiro (налична като отделен инхалатор или допълнително устройство) проследява спазването на изискванията и техниката на инхалиране и може да изпрати обратна информация до лекаря (445). ИИ в

сензорите позволява на пациентите да им се напомня за прилагането на дозата и начини за подобряване на инхалационната техника.

Платформата Respiro използва данни и ИИ, за да подпомага здравните специалисти и пациентите с респираторни заболявания в постигането на по-добри резултати от лечението. Събраните данни, заедно с обработените от сензорите данни, постъпват в Respiro облак, който се самообновява в реално време с терапевтичните, докладваните от пациентите, поведенческите, физиологичните данни и данни за околната среда (Фигура 21). По този начин чрез идентифициране и количествено определяне на придържането и инхалаторната техника, както и чрез идентифициране на правилния избор на инхалаторно устройство, се оптимизира терапията и употребата на здравни ресурси, което е свързано с намаляване на разходите и повишаване на ефективността от терапията. Освен това се дава възможност за дистанционен мониторинг в реално време, ранно прогнозиране на случаите на екзацербация и превенцията ѝ.



**Фигура 21. Respiro True като нова метрика за придържане, която разширява традиционното измерване на придържането с данни за техниката на приложение от инхалатора и начина на дозиране (по (445)).**

Налични са сензори и приложения, които подобряват придържането към терапията до 180% при деца (Hailie™ на Adherium) и до 59% при възрастни (Adherium's Hailie™ и Propeller Health) (446,447).

### **2.3.6. Бъдещи насоки**

Въпреки огромния напредък в много аспекти на патофизиологичните механизми и клиничното поведение при ХОББ, винаги се откриват нови предизвикателства и възможности за подобрене. Понастоящем персонализираната медицина при ХОББ все още е в процес на развитие с търсене на отличителни фенотипове, биомаркери, прогностични индекси и т.н., които трябва да направляват процеса на вземане на решения при отделния пациент. Този процес може да бъде улеснен от ИИ. ИИ може да генерира прогностични модели, включващи огромни количества данни които са неразбираеми за отделния лекар. Многомашабни, интегрирани

компютърни модели с клинично значими индивидуални измерители и специфични медицински въпроси (оценка на преживяемостта, риск от екзацербация, оценка и промяна на лечението въз основа на рискови фактори/характеристики на заболяването) са вероятно следващите стъпки в клиничното поведение при ХОББ в тази област.

Човешките грешки в медицината са свързани с големи финансови загуби и много от тях могат да бъдат предотвратени с помощта на ИИ и МО. Едно проучване съобщава за 10-18% намаление на смъртността и намаляване на престоя в интензивното отделение средно с 5,9 до 8,4 дни при употреба на диуретици, съобразени с МО модел (444). ИИ също така може да е от голяма полза при липса на убедителни доказателства за вземане на решение (например при липса на ръководства или насоки). Наличието на големи масиви от данни и нарастващите възможности на подходите за машинно обучение могат да увеличат клиничните ползи и да сведат до минимум риска за пациентите с разработването на т. нар. "динамични системи за подпомагане на клиничните решения" (dynamic clinical decision support system). Тяхната цел е да предоставят пряка помощ при вземането на клинични решения (например информационни табла, дърво за вземане на решение, таблици, диаграми), които представят информация в изчерпателна и разгърната форма и следователно да подпомагат клиницистите в интегрирането и приоритизирането на многобройни и понякога разнопосочни доказателства.

Подобряването на медицинските грижи до голяма степен зависи от правилния анализ и интерпретацията на данните. В тази връзка лекарите и здравните системи ще се нуждаят от механизми за тяхното разбиране. Все пак трябва да се подчертае, че медицината не е математика и пациентите не

са числа. Ето защо тези методи трябва да допълват медицинските специалисти, а не да ги заменят.

В заключение:

- ИИ може да създава прогностични модели, използвайки огромен масив от данни, които са неразбираеми като съвкупност за отделния лекар;
- МО е част от ИИ, при което компютрите използват статистически методи за самообучение без да са изрично програмирани;
- в много случаи МО може да помогне на лекаря във взимането на клинични решения, но не може да го замени напълно;
- в областта на ХОББ проучванията са основно в няколко направления – интерпретация на изследвания (например КТ и ФИД) и оценка на риска (диагностициране, стадиране, прогноза);
- ИИ е особено полезен при взимане на решения в случаите без убедителни доказателства;
- наличието на големи масиви от данни и увеличаването на възможностите на МО може да увеличи клиничната полза и да сведе до минимум риска за пациента.

### 3. Цел и задачи

#### 3.1. Цел

Целта на настоящия научен труд е да се демонстрират възможностите от приложението на изкуствен интелект и по-специално - машинно обучение, при пациенти с ХОББ върху прогнозирането на клинично значими крайни точки и да се анализират резултатите спрямо настоящите ръководства и препоръки, където това е възможно.

#### 3.2. Задачи

1. Да се проведе **литературен обзор** върху рисковите фактори, свързани с прогнозата при ХОББ (екзацербации, смърт) и приложението на ИИ в белодробната медицина и в частност - при ХОББ;
2. Да се съберат **клинично значими показатели** за оценка на тяхната прогностична стойност чрез провеждане на широк набор от изследвания, включващи анамнестични данни (демографски показатели, честота на предходни екзацербации), спирометрични показатели, качество на живот и симптоми, хематологични, ехокардиографски, ехографски и електрокардиографски (ЕКГ) показатели и функционална оценка (тест с натоварване) при пациенти с ХОББ;
3. Да се проведе детайлна **дескриптивна статистика** на получените параметри в изследваната популацията. Да се анализират възможностите на МО, свързани с отстраняването на проблеми в набора от данни (например липсващи данни);
4. Да се анализират възможностите на машинното обучение, използвайки **единични параметри** върху прогнозирането на риска при пациенти с

ХОББ и определяне на **оптимална гранична точка** на индивидуален параметър с цел максимална информативност;

5. Да се демонстрират възможностите на машинното обучение, използвайки **съвкупност от параметри** върху прогнозирането на риска при пациенти с ХОББ;
6. Да се анализират **резултатите** от създадените модели един спрямо друг и спрямо настоящите препоръки, където е възможно;
7. Да се проведе **фенотипен анализ** посредством метод на главните елементи, K-means клъстеризация и йерархична клъстеризация при пациентите с ХОББ.

#### 4. Материали и методи

Това е проспективно обсервационно проучване. Включени са пациенти на възраст над 40 години, настоящи или бивши пушачи с повече от 10 пакетогодини тютюнопушене и диагностицирани с ХОББ с постбронходилататорно отношение ФЕО1/ФВК <0,7. Пациентите е трябвало да бъдат в стабилно състояние (без екзацербация) най-малко един месец. Изключващи критерии са наличието на други значими белодробни заболявания (муковисцидоза, тежки бронхиектазии, карцином или рестриктивно белодробно заболяване), системно възпалително заболяване или невъзможност за спазване на процедурите (напр. попълване на въпросниците за качество на живот, провеждане на 6-минутен тест с ходене).

Пациентите бяха проследени в продължение на 12 месеца, по време на които е предоставена информация за броя и тежестта на екзацербациите с помощта на структуриран въпросник. Пациентът е отчетен като изгубен при проследяване, ако не могат да бъдат получени данни за едногодишния период на проспективно наблюдение.

Крайни точки в това проучване са:

За моделите с определяне на оптимална гранична точка (еднофакторните модели):

- Композитна крайна точка, състояща се от времето до първата умерено-тежка или тежка екзацербация или смърт.

За моделите с МО (многофакторните модели):

- Наличие на екзацербация при едногодишно проследяване (да/не);
- Категория на екзацербатор/неекзацербатор по GOLD (т.е. за „екзацербатор“ се приема наличие на тежка екзацербация или  $\geq 2$  умерено-тежки екзацербации при едногодишно проследяване) (да/не);

- Брой екзацербации при едногодишно проследяване (числова стойност);
- Брой екзацербации при едногодишно проследяване (категория);

За моделите с определяне на оптимална гранична точка настоящият научен труд е с фокус върху ехокардиографски и ехографски параметри. По този начин ще бъде демонстрирана оценката на показатели с налична гранична точка (например PAPm  $\geq 20$  mmHg за установяване на ПХ) и такива без установена гранична крайна точка (например диафрагмална подвижност).

#### **4.1. Анамнестични данни**

Събрани са следните анамнестични данни:

- демографски данни: пол (мъж/жена); възраст (години); тютюнопушене (бивш пушач/настоящ пушач); пакетогодини тютюнопушене; тегло (kg); ръст (cm); индекс на телесна маса (BMI);
- терапия: употреба на инхалаторни кортикостероиди (ICS); дългодействащи бета-агонисти (LABA); дългодействащи мускаринови антагонисти (LAMA); краткодействащи мускаринови антагонисти (SAMA); инхибитори на фосфодиестераза 4 (PDI4); домашна кислородотерапия; системна употреба на муколитици; дългосрочна терапия с макролиди; без терапия (при липсата на лечение с изброените терапевтични групи);
- придружаващи заболявания: предходна диагноза на бронхиална астма; АСО; емфизем; бронхиектазии; хроничен бронхит; OSA; артериална хипертония; остеопороза; дислипидемия; хиперурикемия; депресия; друго. Изчислен е коморбидният индекс на Charlson.

Charlson индексът на коморбидност представлява претеглен индекс за прогнозиране на риска от десетгодишна смъртност при пациенти със специфични коморбидни състояния. Индексът включва 19 състояния, на

всяко от които е присвоено тегло от 1 до 6 въз основа на прогнозния коефициент на риск за смърт (Таблица 5). Тези тегла се сумират, за да се получи финалният резултат.

**Таблица 5. Charlson индекс на коморбидност (CCI)**

<b>Коморбидност</b>	<b>Точки</b>
Предходен инфаркт на миокарда	1
Застойна сърдечна недостатъчност	1
Периферно съдово заболяване	1
Мозъчно-съдово заболяване	1
Деменция	1
Хронично белодробно заболяване	1
Ревматологично заболяване	1
Пептична язва	1
Лекостепенно чернодробно заболяване	1
Диабет	1
Мозъчно-съдов инцидент (хемиплегия)	2
Умерено до тежко бъбречно заболяване	2
Диабет с хронични усложнения	2
Карцином без метастази	2
Левкемия	2
Лимфом	2
Умерено или тежко чернодробно заболяване	3
Метастатичен солиден тумор	6
Синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН)	6

#### **4.2. Spirometric indicators**

Patients were instructed to refrain from short-acting  $\beta_2$ -agonists for at least 6 hours, long-acting  $\beta_2$ -agonists for at least 12 hours,

дългодействащи холинолитици поне 24 часа и краткодействащи холинолитици поне 12 часа преди спирометрията (450). Постбронходилататорната спирометрия е осъществена 15-30 минути след инхалация на 400 mcg Salbutamol в съответствие с препоръките на ERS/ATS (450). Измерени бяха пре- и постбронходилататорните стойности на форсирания витален капацитет (ФВК), форсирания експираторен обем за първата секунда (ФЕО1) и отношението ФЕО1/ФВК. Обструкцията е класифицирана според тежестта на ограничението на въздушния поток съобразно постбронходилататорния ФЕО1 както следва: лека ( $\geq 80\%$  от предвидения); умерена ( $80 > \text{ФЕО1} \geq 50\%$  от предвидения); тежка ( $50\% > \text{ФЕО1} \geq 30\%$  от предвидения); много тежка ( $< 30\%$  от предвидения) (451).

### **4.3. Екзацербации на ХОББ**

Събрана е информация за броя на *тежките* екзацербации (хоспитализации), както и за броя на *умерено-тежките* екзацербации (прием на антибиотично лечение и/или системни кортикостероиди поради влошаване на белодробната симптоматика без хоспитализация) в последната година (98). Общият брой на екзацербациите е изчислен чрез сбор между тежките и умерено-тежките екзацербации в предходната година.

Пациентите са разделени на клинични фенотипи съгласно критериите на GesEPOC (448):

- неекзацербатор: пациенти с 0 или 1 екзацербации през предходната година;
- екзацербатор с емфизем - пациенти с поне две екзацербации през предходната година и клинични/рентгенологични или функционални данни за емфизем;

- екзацербатор с хроничен бронхит - пациенти с поне две екзацербации, с кашлица и експекторация през поне 3 месеца от годината в продължение на две последователни години;
- Астма-ХОББ овърлап - пациенти със съпътстваща диагноза астма и/или еозинофилия в периферна кръв  $\geq 300$  клетки/ $\mu\text{L}$  (449).

#### 4.4. Качество на живот и симптоми

Качеството на живот беше оценено с помощта на mMRC скалата и CAT (COPD Assessment Test) въпросника. Преди попълването им беше отговорено на всички възникнали въпроси, като беше обяснено, че няма правилни и грешни отговори. Пациентите бяха класифицирани според GOLD като такива с по-малко симптоми (CAT <10) и задух (mMRC 0-1) и с повече симптоми (CAT  $\geq 10$ ) и задух (mMRC  $\geq 2$ ).

##### 4.4.1. MMRC скала на задуха

Участниците в проучването бяха помолени да попълнят mMRC скала на задуха (Таблица 6) като отбележат при какви усилия получават задух. Резултат от „0“ и „1“ съответства на ниска степен на задух, а резултат  $\geq 2$  класифицира пациенти с висока степен на задух.

**Таблица 6. mMRC скала на задуха**

<b>mMRC скала на задуха (диспнея)</b>	
Моля, отбележете степента, която най-много съответства на Вашето състояние:	
<b>Тежест</b>	<b>Степен на задуха според физическата активност</b>
0	Нямам задух освен при тежко физическо натоварване.
1	Задух при бързо ходене или при леко изкачване.
2	Ходя по-бавно от връстниците си на равен терен поради задух или трябва да

	спирам поради задух при ходене с присъщата ми бързина.
3	Спирам поради задух след около 100 м или след няколко минути при ходене на равно.
4	Не мога да напускам дома поради задух или задух при обличане/събличане.

#### 4.4.2. CAT (COPD Assessment Test) въпросник

CAT въпросникът съдържа 8 въпроса, на които пациентът отговаря сам (Фигура 22). Въпросите са под формата на две противоположни твърдения с 6-степенна скала между тях (от 0 до 5). Всяка степен отговаря на една точка. Общият брой точки се сумира. Максималният брой точки е 40. Резултат <10 съответства на пациенти с малко симптоми, а резултат  $\geq 10$  класифицира високосимптомни пациенти.

Вашето име:

Днешна дата:



**Какво е състоянието на Вашата ХОББ (хронична обструктивна белодробна болест)? Направете теста за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test™, CAT)**

Този въпросник ще помогне на Вас и Вашия здравен специалист да измерите влиянието, което ХОББ (хронична обструктивна белодробна болест) оказва върху Вашето здраве и ежедневиe. Вашите отговори и точките от теста могат да се използват от Вас и Вашия здравен специалист да помогнат за подобряване контрола върху Вашата ХОББ и получаване на най-голяма полза от лечението.

За всяка от точките по-долу поставете знак **X** в кутийката, която най-добре описва състоянието Ви в момента. Не забравяйте да изберете само по един отговор на всеки въпрос.

Пример: много съм щастлив(а)  0  1  2  3  4  5 Много съм тъжен(на)

Никога не кашлям	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Кашлям непрекъснато	<input type="radio"/>
Изобщо нямам храчки в гърдите си	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Целите ми гърди са пълни с храчки	<input type="radio"/>
Изобщо не чувствам стягане в гърдите	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Чувствам голямо стягане в гърдите	<input type="radio"/>
Когато вървя по нагорнище или изкачвам един етаж стълби, не се задъхвам	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Когато вървя по нагорнище или изкачвам един етаж стълби, се задъхвам много	<input type="radio"/>
Не съм ограничен(а) в извършването на каквито и било дейности у дома	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Много съм ограничен(а) в извършването на дейности у дома	<input type="radio"/>
Уверен(а) съм, когато излизам от дома си, въпреки състоянието на белите ми дробове	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Никак не съм уверен(а), когато излизам от дома си, поради състоянието на белите ми дробове	<input type="radio"/>
Спя спокойно	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Не спя спокойно поради състоянието на белите ми дробове	<input type="radio"/>
Имам много енергия	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Изобщо нямам енергия	<input type="radio"/>
			<input type="text"/>

COPD Assessment Test™ и логото CAT са запазена марка на GlaxoSmithKline  
© GlaxoSmithKline. Всички права запазени.

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ

**Фигура 22. САТ въпросник**

#### 4.4.3. Симптоми

Наличието на симптоми беше оценено с помощта на бинарна променлива за всеки от четирите кардинални симптома – кашлица, свирене в гърдите, експекторация и задух. За всеки от симптомите пациентите са попитани дали усещат неговото присъствие в ежедневието си. В случай на положителен отговор, симптомът е отбелязан като присъстващ.

#### 4.5. Хематологични показатели

В деня на началното посещение е взета венозна кръв. Изследвани са следните параметри:

- Пълна кръвна картина (ПКК) - еритроцити ( $\times 10^{12}/L$ ); левкоцити ( $\times 10^9/L$ ); хемоглобин (g/l); хематокрит (%); неутрофили (абсолютен брой и %); лимфоцити (абсолютен брой и %); базофили (абсолютен брой и %); еозинофили (абсолютен брой и %); моноцити (абсолютен брой и %); тромбоцити ( $\times 10^9/L$ );
- Биохимия и хемостаза – фибриноген (g/L), CRP (mg/dL),  $\alpha$ 1-антитрипсин (g/L).

Допълнително бяха изчислени следните отношения:

- съотношение неутрофили/лимфоцити (neutrophil/lymphocyte ratio, NLR) като отношението между абсолютния брой неутрофили и лимфоцити;
- съотношение тромбоцити/лимфоцити (platelet/lymphocyte ratio, PLR) като отношението между тромбоцитите и абсолютния брой лимфоцити;
- съотношение еозинофили/базофили (eosinophil/basophil ratio, EBR) като отношението между абсолютния брой еозинофили и базофили;
- съотношение еозинофили/лимфоцити (eosinophil/lymphocyte ratio, ELR) като отношението между абсолютния брой еозинофили и лимфоцити.

#### 4.6. Ехокардиографски показатели

При всички пациенти беше проведена двуизмерна трансторакална доплерова ехокардиография в покой от опитен кардиолог. Използван е секторен трансдюсер с честота 2–3.5 MHz в 2D и M-Mode режими. Функцията на лявата камера е оценена чрез следните параметри:

- морфология – теледиастолен размер (ТДР); телесистолен размер (ТСР); дебелина на септум; задна стена на лява камера (ЗСЛК); размер и площ на ляво предсърдие;

- налягане в ляво предсърдие (LAP) – разликата в систолните налягания между лява камера и ляво предсърдие на нивото на максималната MR скорост;

- фракция на изтласкване (EF, ФИ) – изтласкваният обем от края на диастолата при всяка контракция, изчислен по метода на Simpson:

$$EF = (EDV-ESV)/EDV \times 100$$

където EF е фракция на изтласкване, EDV - краен диастолен обем и ESV – краен систолен обем. Левокамерна фракция на изтласкване под 55% е отчетена като систолна дисфункция на лявата камера (LVSD).

- фракция на съкращение (ФС) - процентната промяна в размера на лявата камера при всяка контракция, изчислена по формулата:

$$(ТДР - ТСР / ТДР) \times 100$$

Стойности <28% са класифицирани като намалена ФС.

- E/A - диастолично пълнене на лявата камера, отношение между пиковата скорост на митралния поток на ранната вълна на бързо пълнене (E) и пиковата скорост на късната вълна на пълнене, причинена от предсърдната контракция (A);

- децелерационно време (DT) - времевият интервал от пика на E-вълната до нейната прогнозна базова линия.

Функцията на дясната камера е оценена чрез следните параметри:

- морфология - теледиастолен размер на дясна камера, свободна стена на дясна камера;
- систолно изместване на трикуспидалния клапен пръстен (TAPSE) – измерено в M-mode при апикален четирикухинен срез като систолното лонгитудинално изместване на латералния трикуспидален пръстен към върха;
- време на акцелерация (msec);
- време на изтласкване (msec);
- средно налягане в пулмоналната артерия (PAPm) ;
- диаметър на дясна пулмонална артерия (mm);
- долна празна вена – минимален и максимален диаметър (mm).

Непосредствено след провеждане на 6MWT са оценени средното налягане в пулмоналната артерия, TAPSE, време на акцелерация, време на изтласкване.

#### **4.7. Ехографски показатели**

За изследване на инспираторната подвижност на диафрагмата е използван конвексен трансдюсер с честота 3.5-5-7.5 MHz, през трансхепатален прозорец в дясно и транслиенален в ляво. Изследвана е максималната подвижност на лява и дясна диафрагма в покой и след 6MWT.

Директното измерване на диафрагмалната подвижност се извършва с помощта на B-mode. Разположението на трансдюсера в долните междуребрива между предна и задна аксиларна линия позволява перпендикулярна на движението на диафрагмата посока на ултразвуковия лъч и свежда до минимум пречката от чревни газове при изследване на лявата хемидиафрагма. Най-високата точка на купола се маркира на най-високото

място по време на максимално издишване и на най-ниското място по време на максимално вдишване (452).

#### **4.8. Електрокардиографски показатели**

Проведена е стандартна ЕКГ с 12 отвеждания в покой със скорост 25 mm/s. Изследвани са следните параметри: сърдечна честота в покой; височина на р-вълната (в mm), други отклонения (ритъмни и проводни нарушения, левокамерна/деснокамерна хипертрофия).

За левокамерна хипертрофия е използван критерият на Соколов-Лион (Sokolow-Lyon): височината на S във V1 + височината на R във V5 или V6 >3.5 mV (35 mm). Деснокамерна хипертрофия е приета при наличие на дясна ос на QRS комплекса и отношение на височината на R във V1 към височината на S във V1 >1.

#### **4.9. Оценка на физическия капацитет**

За оценка на физическия капацитет е проведен 6MWT според стандартизираните международни указания (400). Използван е прав, затворен коридор с дължина 30 m, маркиран през 3 m. Пациентите са били в покой поне 10 минути преди началото на теста и са получили стандартни указания за теста. Беше отговорено на всички възникнали въпроси. Записани са следните показатели:

- продължителност на 6MWT (min);
- изминато разстояние (m);
- кислородна сатурация (%) в началото и в края на теста. Изчислена е десатурацията като разлика между кислородната сатурация в края спрямо началото на теста.

След провеждане на 6MWT е изчислен BODE индексът. BODE индексът е многомерна система за класификация, използвана в медицината за оценка на тежестта и прогнозата на ХОББ. Той включва индекс на телесната маса (В, BMI), обструкция на въздушния поток (О, измерена чрез ФЕО1), диспнея по mMRC скалата (D) и физическия капацитет (Е, измерен чрез 6MWT). Индексът обединява тези четири параметъра в една оценка, която варира от 0 до 10, като резултатът корелира с тежестта.

BMI  $\leq 21$  kg/m<sup>2</sup> добавя 1 точка. Наличието на тежка обструкция (ФЕО1 50-64% - 1 точка, 36-49% - 2 точки,  $\leq 35\%$  - 3 точки), по-високият mMRC резултат (категория „2“ – 1 точка, категория „3“ – 2 точки, категория „4“ – 3 точки) и намаленото изминато разстояние на 6MWT (250-349 m – 1 точка, 150-249 m – 2 точки,  $\leq 149$  m – 3 точки) също добавят от 1 до 3 точки.

#### **4.10. Проследяване**

Пациентите са проследени в продължение на 12 месеца, като на 6-ти и 12-ти месец е събрана информация за броя и тежестта на екзацербациите през съответния период със структуриран въпросник.

#### **4.11. Статистическа обработка**

##### *Обща информация*

Настоящият научен труд изследва възможностите на машинното обучение за прогнозиране на честотата на екзацербациите и смъртността в три направления:

- създаване на еднокомпонентни модели – модели с един предиктор. Изследвани са възможностите за подобряване на точността с помощта на определяне на оптимални гранични точки;

- създаване на многокомпонентни модели – модели с повече от един предиктор. Това са традиционно използваните модели за прогнозиране;
- клъстерен анализ – създаване на групи от пациенти с общи характеристики, които могат да имат различно протичане на болестта (екзацербации).

### *Софтуерен пакет*

Всички статистически анализи са проведени с помощта на RStudio 4.2.2.

### *Обработка на липсващи данни*

За всеки показател е оценено наличието на липсващи стойности. При наличие на повече от 50% липсващи стойности за един показател, целият показател се премахва от последващи анализи. При липсващи данни до 50% променливата се тества за нормалност чрез теста на Shapiro-Wilk. При наличие на нормално разпределение, на липсващите данните се приписва средната стойност на променливата, а при липса на нормално разпределение – медианата.

### *Определяне на гранични точки (cut-off)*

Изборът на оптимални гранични точки за отделните параметри е извършен с помощта на пакета *cutpointr* (<https://cran.r-project.org/web/packages/cutpointr/vignettes/cutpointr.html>) с цел максимизиране на метричната функция *Youden's J* (*method = maximize\_metric, metric = youden*). Последната се изчислява по следната формула:

$$J = \text{сензитивност} + \text{специфичност} - 1$$

и се използва при определяне на ROC крива. Изчислената гранична стойност е използвана за разделяне на групите и извършване на последващ статистически анализ.

### *Оценяване на предиктивните модели за машинно обучение*

За оценка на създадените предиктивни модели са използвани следните показатели:

- за категорийни променливи – честота на правилно класифицираните наблюдения, измерена като брой правилно класифицирани наблюдения спрямо общ брой наблюдения;
- за числови променливи – корен от средната квадратична грешка (RMSE). За всяка точка с данни формулата за RMSE изчислява повдигнатата на квадрат разлика между действителната стойност на точката и стойността на точката на кривата с най-доброто прилягане. След това сумата от остатъците се разделя на общия брой точки и от този резултат се изчислява квадратния корен.

$$RMSE = \sqrt{\sum_{i=1}^n \frac{(\hat{y}_i - y_i)^2}{n}}$$

### *Възпроизводимост на резултатите*

Случайните числа, генерирани от компютър, всъщност не са истински случайни. Те се получават чрез сложни математически алгоритми, наречени генератори на случайни числа (Random Number Generators или RNG) и могат да бъдат използвани в различни статистически и аналитични процеси. Тези

алгоритми започват да работят с определена стойност, наречена „seed“ или начално състояние.

“Seed” представлява инструмент, който помага за управление и контрол на случайността при изчисленията, като същевременно гарантира възпроизводимостта и сравнимостта на резултатите. Когато стойността на „seed“ е фиксирана, например с определено число или текст, генераторът на случайни числа ще създава всички последващи случайни числа, използвайки този конкретен „seed“. Това означава, че при еднакъв „seed“ се получават същите случайни числа всеки път, когато генераторът на случайни числа се стартира.

С цел възпроизвеждане на резултатите ще бъде използван *seed* за случайните числа (*set.seed(100)*).

#### *Разделяне на извадката*

Извадката е разделена на тренировъчен набор от данни, който е използван за обучение на моделите, и тестови набор от данни, който е използван за оценка на създадените модели. Извадката е разделена в отношение 70:30% с помощта на *seed* за случайните числа, т.е. тренировъчните и тестовите данни за всички модели са еднакви.

### **4.12. Описание на алгоритмите за машинно обучение**

Същността на машинното обучение се крие в способността му да извлича ценна информация и да генерира предиктивни модели от големи и сложни масиви от данни, придавайки стойност на необработената информация. Настоящият научен труд използва както обучение с надзирател (*supervised*) за създаване на предиктивни модели, така и обучение без надзирател (*unsupervised*) за провеждане на фенотипен анализ. В този раздел

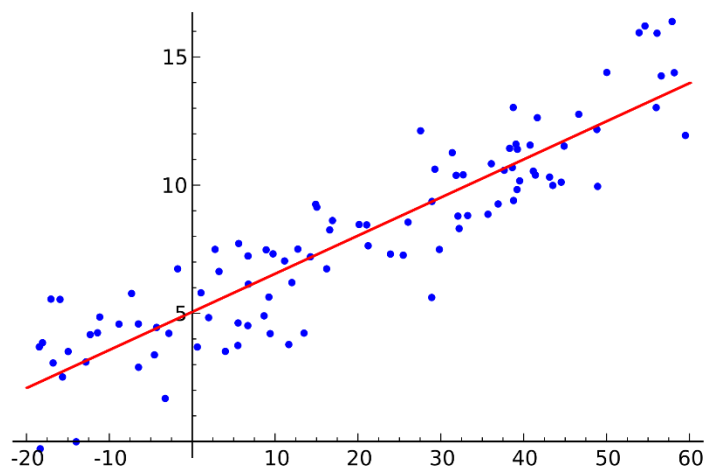
са представени ключовите концепции, които са в основата на използваните алгоритми.

Използвани са следните алгоритми за машинно обучение:

- за регресия – линейна регресия, дърво на решението (decision tree), Random Forest, невронни мрежи, XGBoost и CatBoost;
- за класификация – логистична регресия, метод на k-най-близките съседи (KNN), дърво на решението, Random Forest, Naïve Bayes, невронни мрежи, поддържаща векторна машина (SVM), XGBoost и CatBoost.

#### 4.12.1. Линейна регресия

Линейната регресия представлява линеен подход за моделиране на връзката между количествен отговор (зависима променлива) и една или повече обяснителни променливи (известни още като независими променливи). При наличие на една независима променлива, алгоритъмът се нарича проста линейна регресия, а при повече от една - множествена линейна регресия (Фигура 23) (453).



Фигура 23. Схема на линейна регресия

При линейната регресия корелациите се моделират с помощта на линейни предикторни функции, чиито неизвестни параметри на модела се оценяват от данните. Най-често се приема, че условната средна стойност на отговора при стойности на обяснителните променливи (или предиктори) е афинна функция (линейна функция, чиято графика представлява права линия) на тези стойности. Подобно на всички форми на регресионен анализ, линейната регресия се фокусира върху условното вероятностно разпределение на отговора, като се имат предвид стойностите на предикторите. При обикновена линейна регресия тази зависимост може да се изрази по следния начин:

$$y = \beta_0 + \beta_1 X + \varepsilon$$

Където  $y$  е зависимата променлива,  $X$  е независимата променлива (предиктор или характеристика),  $\beta_0$  е пресечната точка или *intercept* (точката, в която линията пресича оста  $Y$ ),  $\beta_1$  е наклонът (скоростта, с която  $y$  се променя в зависимост от  $X$ ), а  $\varepsilon$  представлява остатъчна грешка (разликата между прогнозираните и действителните стойности).

Основната цел при линейната регресия е да се намерят стойностите на  $\beta_0$  и  $\beta_1$ , които минимизират сумата от разликите на квадрат между действителните точки и стойностите, прогнозирани от модела. Този метод често се нарича подход на „най-малките квадрати“. В този смисъл линейната регресия се основава на няколко допускания като линейност, независимост на грешките, постоянна дисперсия на грешките (хомоскедастичност) и нормално разпределени грешки.

Линейната регресия е първият вид регресионен анализ, който се изучава всеобхватно и намира широко практическо приложение (454). Това е

така, тъй като моделите с линейна зависимост, се описват по-лесно от моделите, които са нелинейно свързани, и поради по-лесно определяне на статистическите свойства на получените оценки.

#### 4.12.2. Логистична регресия

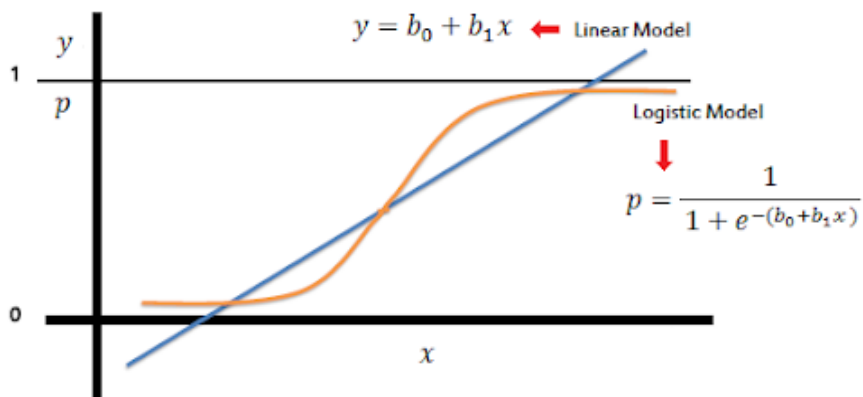
Логистичната регресия е статистически метод и модел в машинното обучение, който се използва за бинарна (при две групи) или вероятностна (при повече от две групи) класификация. Това означава, че методът прогнозира дали даден обект или събитие принадлежи към един от два възможни класа (например, положителен или отрицателен резултат), или за определяне на вероятност за принадлежност към определен клас.

Логистичната регресия използва сигмоидна функция, която приема входящи стойности от  $-\infty$  до  $+\infty$  и ги съпоставя със стойности между „0“ и „1“ (Фигура 24). Тази функция има следния вид:

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$$

където  $f(x)$  представлява вероятността за принадлежност към положителния клас (клас „1“), а  $x$  е линейната комбинация от предиктори (характеристики), умножена по съответните им тегла и сумирана с грешката:

$$x = b_0 + w_1x_1 + w_2x_2 + \dots + w_nx_n$$



**Фигура 24.** Схема на логистична регресия (оранжевата линия) и сравнение с линейна регресия (синята линия).

Целта на логистичната регресия е да се намерят оптималните стойности на теглата “w” и отклонението “b<sub>0</sub>”, които свеждат до минимум грешката на модела. Този процес обикновено се постига с помощта на методи като градиентно спускане (gradient descent), при които се оптимизира функцията на грешката.

След като моделът е обучен, сигмоидната функция може да се използва за прогнозиране на вероятността за принадлежност към положителния клас. Например, ако  $f(x) > 0.5$ , обектът се класифицира като положителен (клас „1“), а в противен случай - като отрицателен (клас „0“).

Логистичната регресия е мощен инструмент за класификация, който се използва в редица области, включително и в медицината, за решаване на проблеми като прогнозиране на заболявания, събития и други задачи за вероятностна класификация.

#### 4.12.3. Метод на K-най-близки съседи (K-nearest neighbors, KNN)

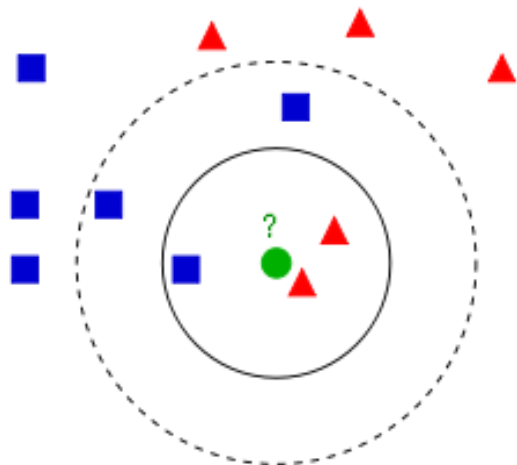
Линейната регресия е пример за параметричен подход, тъй като при него функцията е линейна. Параметричните методи имат редица предимства. Те често са лесни за построяване, тъй като е необходимо изчисляване на малък брой коефициенти. При линейна регресия коефициентите имат проста интерпретация, а тестовете за статистическа значимост могат лесно да бъдат проведени. Параметричните методи обаче имат голям недостатък - те правят значимо допускане за формата на функцията между зависимата и независимите променливи. Така например, ако функцията е далеч от линейна, точността на линейната регресия няма да бъде добра, а заключенията от модела ще бъдат под въпрос. За разлика от параметричните методи, непараметричните методи не приемат на всяка цена параметрична форма на функцията и следователно са по-гъвкава алтернатива при извършване на регресия.

Един от най-простите и най-добре познати непараметрични методи е методът на  $k$ -най-близките съседи ( $K$ -nearest neighbors, KNN). При KNN сходните обекти са склонни да се групират заедно. Методът определя класификацията на нова точка с данни (или стойността на таргетната променлива) въз основа на класовете на най-близките ѝ съседни наблюдения в тренировъчния набор от данни.

Първата стъпка при използването на KNN е да се избере стойност за  $K$ , която представлява броят на най-близките съседи, които да се вземат предвид, когато се прогнозира. Тази стойност трябва да бъде цяло положително число.

За определена стойност на  $K$  и точка с данни, която трябва да бъде оценена, KNN първо определя най-близките  $K$  на брой наблюдения от тренировъчните данни. След това KNN класифицира новата точка с данни въз основа на гласуване с мнозинство от нейните  $K$ -най-близки съседи като

се сумира броя на съседните точки от всеки клас и се присвоява класът с най-многобройните съседи (Фигура 25).



**Фигура 25. Пример за KNN класификация.**

Тестовият обект (зелената точка) трябва да бъде класифициран или към сините квадрати, или към червените триъгълници. Ако  $k = 3$  (непрекъснатият кръг), той ще бъде причислен към червените триъгълници, тъй като в него има 2 триъгълника и само 1 квадрат. Ако  $k = 5$  (пунктираният кръг), той ще бъде причислен към сините квадрати (в пунктирания кръг има 3 квадрата срещу 2 триъгълника).

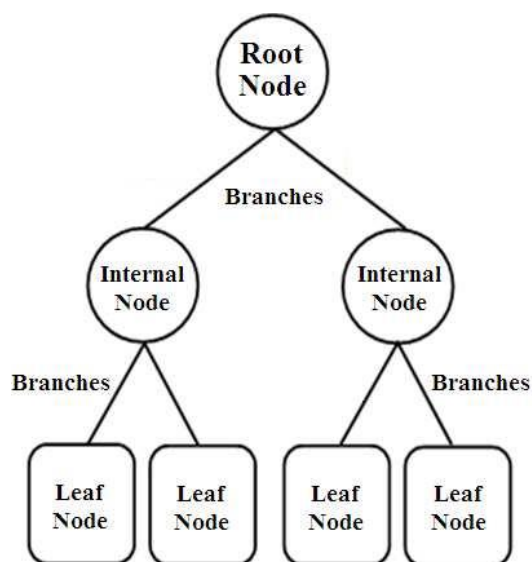
По този начин KNN е напълно непараметричен подход, тъй като не се правят допускания за формата на зависимостта. В този смисъл може да се очаква този подход да доминира логистичната регресия в случаите, при които границата на решението е силно нелинейна. От друга страна KNN не показва кои предиктори са важни и не предоставя таблица с коефициентите.

Тъй като KNN класификаторът прогнозира класа на дадено тестово наблюдение като идентифицира най-близко разположените до него наблюдения, мащабът на променливите е от значение. KNN изчислява разстоянието между новата точка от данни и всички точки от данни в тренировъчния набор. Най-често се използва Евклидово разстояние, което изчислява разстоянието по права линия между две точки в пространството.

Така всички променливи, които са в голям мащаб, ще имат много по-голям ефект върху разстоянието между наблюденията и следователно върху класификатора, отколкото променливите, които са в малък мащаб. В този контекст е уместно да се извърши скалиране на данните, което представлява промяна на обхвата на данните при запазване на тяхното разпределение и относителните връзки между тях. Това осигурява сравним мащаб на всички променливи.

#### 4.12.4. Дърво на решението (Decision Tree)

Дървото на решението е популярен модел за машинно обучение, който се използва както за класификация, така и за регресия. Това е алгоритъм за контролирано обучение, който имитира структурата на дърво. Всеки вътрешен възел (internal node) представлява решение или тестване за даден признак, всеки клон (branch) представлява резултат от този тест, а всяко „листо“ (leaf) представлява група (при класификация) или прогнозна стойност (при регресия) (Фигура 26).



Фигура 26. Схема на дърво на решението

Дърветата на решенията са два основни вида в зависимост от вида на целевата променлива:

- дърво на решението с категорична променлива;
- дърво на решението с непрекъснатата променлива.

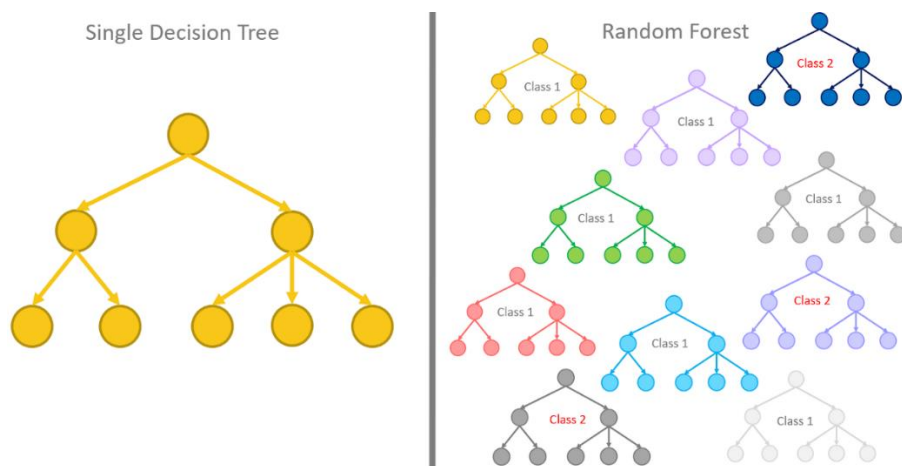
Прогностичният модел класифицира наблюдаваните случаи, които преминават от корена до „листата“. Всеки възел на дървото тества някоя от характеристиките, а разклоненията, спускащи се от възела, съответстват на възможните отговори. Този процес се повтаря за всяко поддърво, в чийто корен се превръща новият възел.

Дърветата на решенията използват няколко алгоритъма, чрез които определят разделянето на един възел на два или повече подвъзела, като увеличава хомогенността в тях. Алгоритъмът разделя възлите по всички налични променливи и след това избира такова разделяне, което води до най-голяма хомогенност в подвъзлите. Процесът на създаване на дърво на решението включва избор на най-подходящите характеристики за вземане на решения и рекурсивно разделяне на данните на подмножества въз основа на тези характеристики, докато не бъде изпълнен критерий за спиране, като например предварително определена максимална дълбочина (брой разклонения) или минимален брой случаи в един лист.

Дърветата на решенията се използват широко в различни области, включително и в медицината. Алгоритъмът е особено ценен, когато интерпретацията и обяснението на решението на модела са от съществено значение.

#### 4.12.5. Random Forest модел

Random Forest е ансамблов модел за машинно обучение, който се използва както за класификация, така и за регресия. Това е универсален и мощен алгоритъм, който комбинира множество дървета на решенията, за да осигури по-точни прогнози и да намали риска от претрениране (overfitting) (Фигура 27).



**Фигура 27. Схема на алгоритмите „дърво на решението“ (вляво) и Random Forest (вдясно)**

Random Forest алгоритъмът по същество представлява сбор или ансамбъл от дървета на решението. Всяко дърво в ансамбъла се изгражда независимо от произволно (случайно) подмножество на данните за обучение, като се използва процес, наречен bootstrapping (вземане на извадка със заместване или т. нар. „sampling with replacement“). Процесът на обучение на множество дървета на решения върху подмножества от данни и комбиниране на техните прогнози е известен като "bagging" (Bootstrap Aggregating). Той помага да се намали дисперсията и да се подобри генерализацията на модела, спомагайки за намаляване на корелацията между отделните дървета и риска

от претрениране. В допълнение, тъй като всяко дърво се обучава върху различно подмножество от данни, някои наблюдения мога да се пропуснат (т. нар. „out-of-bag“) и да се използват за оценка на производителността на модела, без да е необходимо да се използва отделен набор от данни за валидиране. Методът класифицира наблюденията чрез просто гласуване с мнозинство, а при регресия се взема средната стойност (или среднопретеглената стойност) на прогнозите на отделните дървета.

Random Forest е един от най-популярните методи за машинно обучение и е доказано ефективен при широк спектър от задачи. Основните предимства на алгоритъма включват способността за обработка както на числови, така и на категорийни данни, защита от претрениране, защита при екстремни стойности (outliers) и сравнително лесни за настройване хиперпараметри (параметри, които се задават преди обучението и не са свързани с данните; например при Random Forest такива хиперпараметри са брой на дърветата или максимална дълбочина на дърветата).

#### **4.12.6. Naïve Bayes алгоритъм**

Naïve Bayes алгоритъмът е базиран на известната теорема на Bayes за вероятността:

$$P(A|B) = \frac{P(B|A) * P(A)}{P(B)}$$

Моделът се основава на допускането, че ефектът от стойността на една характеристика е независим от стойностите на другите характеристики (“naïve”). Това се нарича условна независимост на класа (групата) и по същество допуска, че наличието или отсъствието на един признак не влияе върху наличието или отсъствието на друг признак.

По време на фазата на обучение Naïve Bayes оценява предварителните вероятности  $P(A)$  и условните вероятности  $P(B|A)$  за всеки клас  $A$ , като се използват данните за обучение. За прогнозиране на нова точка с данни с характеристики  $B$ , Naïve Bayes изчислява постериорната вероятност  $P(A|B)$  за всеки клас  $A$ , като използва теоремата на Бейс, и след това прогнозира класа с най-голяма постериорна вероятност.

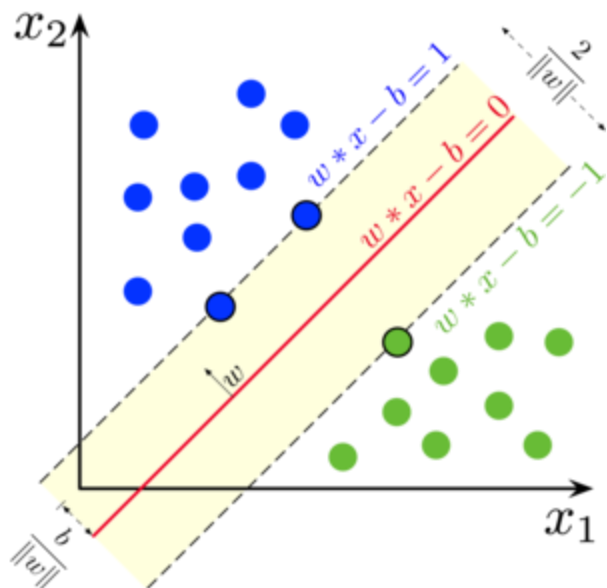
Naïve Bayes алгоритъмът е известен със своята простота, бързина и ефективност в много ежедневни приложения, особено в задачи за класификация на текст и документи (например спам, лицево разпознаване, тематично разделяне). Неговата ефективност обаче може да намалее значително, когато допускането за независимост е неправилно.

#### **4.12.7. Поддържаща векторна машина (Support Vector Machine, SVM)**

Поддържащата векторна машина (Support Vector Machine, SVM) е алгоритъм за класификация, разработен в последното десетилетие на XX-ти век. От тогава популярността му нараства, тъй като може да се използва в различен контекст и често е смятан за един от най-добрите „нетрадиционни“ класификатори. SVM е особено ефективен в случаите, когато данните не могат да бъдат линейно разделени, т.е. класовете не могат да бъдат разделени с права линия (в две измерения) или с хиперплоскост (в многомерното пространство).

Основната цел на SVM е да намери оптималната хиперплоскост, която най-добре разделя данните на различни класове, като същевременно максимизира граничната стойност (марж или margin) между класовете (Фигура 28). С „марж“ се обозначава разстоянието между хиперплоскостта и най-близките точки от всеки клас. Оптималната хиперплоскост е тази, която

максимизира този марж, като намалява риска от претрениране и позволява добра генерализация на данни, които моделът не е виждал.



**Фигура 28. Схема на SVM алгоритъма**

Червената линия представя хиперплоскост с максимален марж (пунктираната линия). Зелената и сините точки върху маржа (на жълтата граница) се наричат поддържащи вектори (support vectors).

SVM е предназначен за бинарна класификация, въпреки че съществуват допълнителни разширения, които позволяват класификация при повече от 2 групи. Класификацията на тестовото наблюдение се извършва въз основа на страната, от която се намира спрямо хиперплоскостта.

SVM има няколко предимства, включително способността да обработва ефективно данни с голяма размерност, ефективност в ситуации, в които класовете не са линейно разделени, и способност да улавят сложни (нелинейни) граници. Един потенциален недостатък на SVM е, че зависи до голяма степен от избора на хиперпараметри (например *kernel function* и регуларизационен параметър), което може да изисква внимателна настройка.

Освен това SVM може да изисква значителна компютърна мощ при големи набори от данни.

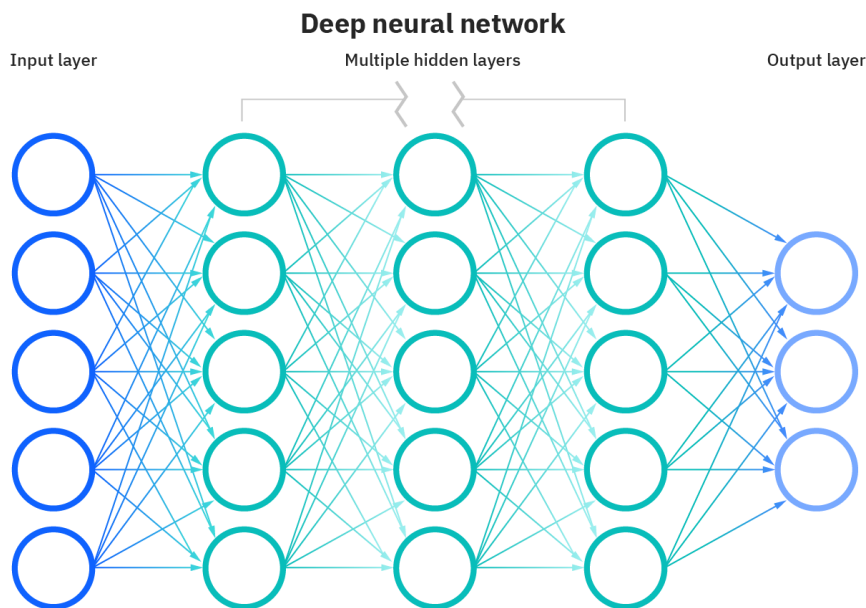
#### **4.12.8. Невронни мрежи (Neural Networks)**

Невронната мрежа е изчислителен модел, вдъхновен от структурата и функционирането на биологичните невронни мрежи на човешкия мозък. Това е вид алгоритъм за машинно обучение, който се използва за широк спектър от задачи, включително разпознаване на образи, класификация, регресия и др.

Невронната мрежа се състои от свързани помежду си възли, или “неврони”, организирани в слоеве (layers). Тези слоеве обикновено се категоризират в три основни типа:

- Входящ слой (input layer): Това е първият слой на невронната мрежа, в който входните данни се подават към мрежата. Всеки неврон във входящия слой съответства на характеристика или входяща променлива. Входящият слой не извършва никакви изчисления; той само предава входните данни на следващите слоеве.
- Скрити слоеве (hidden layers): Скритите слоеве са междинни слоеве между входните и изходните слоеве. Наричат се “скрити”, защото не взаимодействат пряко с информацията; тяхната цел е да обработват входните данни и да заучават сложни модели и зависимости. Една невронна мрежа може да има множество скрити слоеве, като дълбочината и размерът (броят на невроните) на тези слоеве могат да варират.
- Изходящ слой (output layer): Изходящият слой е последният слой на невронната мрежа, който генерира прогнозите на модела. Броят на невроните в изходящия слой зависи от вида на задачата, за която е

предназначена невронната мрежа. Например при бинарна класификация може да има един изходен неврон, докато при класификация с повече класове може да има няколко изходни неврона, всеки от които съответства на определен клас (Фигура 29).



**Фигура 29. Схема на невронна мрежа**

Всеки неврон в невронната мрежа е свързан с претеглена стойност (weight) и отклонение (bias). По време на обучението мрежата настройва тези претеглени стойности и отклонения, за да извършва точни прогнози. Претеглената сума от входящите стойности и отклоненията във всеки неврон се предава през функция за активиране, която въвежда нелинейност в модела. Обичайните функции за активиране включват сигмоида, ReLU (Rectified Linear Unit) и softmax.

Процесът на обучение на невронната мрежа включва следните стъпки:

1. Право разпространение на сигнала (forward propagation): По време на тази стъпка входящите данни се предават през слоевете на мрежата от

входящия до изходящия слой. Невроните изчисляват претеглената си сума и прилагат функцията за активиране.

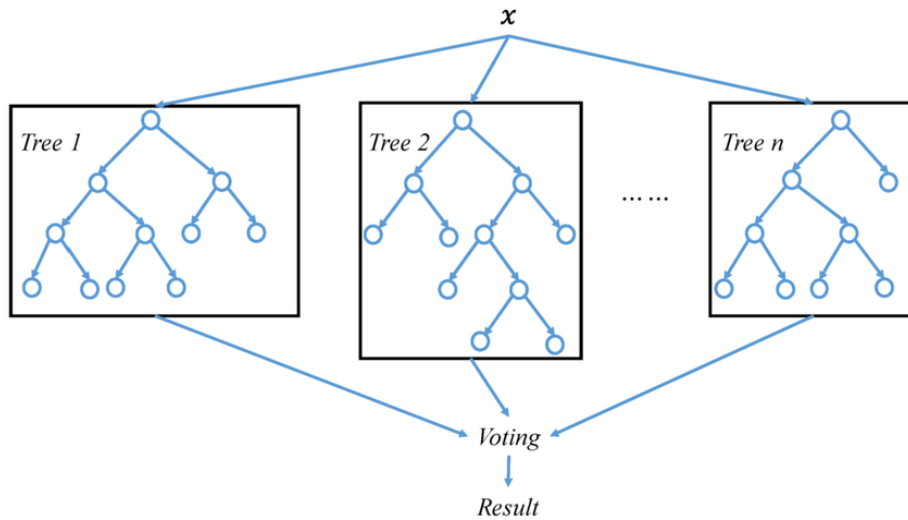
2. Изчисляване на загубите (loss calculation): Разликата между прогнозите на мрежата и действителните таргетни стойности се изчислява с помощта на функция за загуба (loss) или разход (cost). Целта е да се минимизира тази функция.
3. Обратно разпространение (backpropagation): Градиентите на загубите по отношение на теглата и отклоненията на модела се изчисляват, като се използва верижното правило на изчисленията. Тези градиенти се използват за актуализиране на параметрите на модела чрез оптимизационни алгоритми като градиентно спускане (gradient descent).
4. Итеративно обучение (iterative training): Процесът на право разпространение, изчисляване на загубите и обратно разпространение се повтаря итеративно за предварително определен брой епохи или до конвергенция. Параметрите на модела се актуализират по време на всяка итерация, за да се минимизира загубата.

За целите на настоящия научен труд ще бъде създаден модел с невронна мрежа, използвайки препоръчителен стандартен брой неврони, т.е. около  $2/3$  от броя на предикторите и броя на невроните в изходящия слой (при бинарна класификация и регресия – 1, при вероятностна класификация – съобразно броя на групите). По този начин броят на скритите слоеве ще бъде „2“, а броят на невроните във всеки от скритите слоеве ще бъде „100“. Броят на епохите за обучение на модела ще бъде също „100“.

#### **4.12.9. XGBoost**

XGBoost, което означава "eXtreme Gradient Boosting", е алгоритъм за машинно обучение, който придобива широка популярност поради изключителната си ефективност при различни задачи със структурирани данни, особено при задачи, включващи класификация и регресия. XGBoost е базиран на дърво на решението, който използва градиентно усилваща (gradient boosting) рамка и е известен със своята бързина, точност и гъвкавост.

Прогнозирането на XGBoost се осъществява чрез комбиниране на резултатите от колекция от отделни дървета на решението. Всяко дърво на решението в ансамбъла генерира своя собствена прогноза за входящите данни, като при класификация тази прогноза представлява категоризиране към определен клас, а при регресия - прогнозирана числова стойност. При класификация прогнозите от всяко дърво се комбинират чрез претеглено гласуване - теглото, присвоено на всяко дърво, зависи от цялостното му представяне по време на обучението. Обикновено дърветата с по-добро представяне имат по-висока тежест в процеса на гласуване. Окончателната прогноза за класа е тази, която получава мнозинството от претеглените гласове. При регресия прогнозите от отделните дървета се осредняват, за да се получи крайната прогноза (Фигура 30).

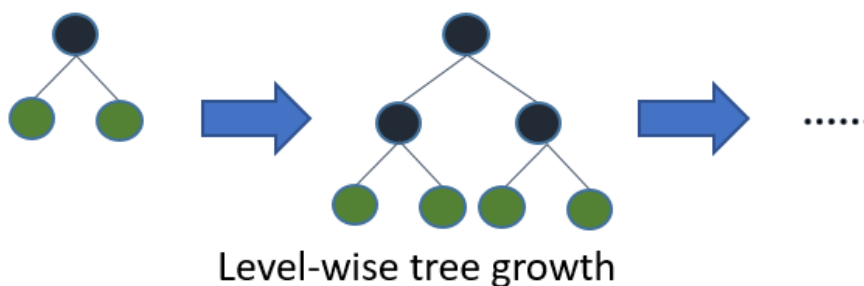


**Фигура 30. Схема на прогнозиране на XGBoost модел**

Основните характеристики и особености на XGBoost включват:

- Градиентно усилване (gradient boosting): XGBoost принадлежи към семейството на ансамбловите модели и се базира на рамката на градиентно усилване, като изгражда последователно ансамбъл от дървета за вземане на решение (Фигура 31). Всяко дърво се стреми да коригира грешките, допуснати от предходните.
- Регуларизация: XGBoost включва L1 (Lasso) и L2 (Ridge) термини за регуларизация в таргетната функция, което помага да се предотврати претренирането на модела и подобрява практическата приложимост.
- Окастрияне на дърветата: XGBoost използва техника, наречена „окастрияне“ (pruning), за да контролира размера на отделните дървета на решението в ансамбъла, като намалява сложността и претренирането.
- Паралелна обработка: Моделът може ефективно да използва възможностите за паралелна обработка и е оптимизиран за скорост, което го прави по-бърз от други модели с градиентно усилване.

- Обработка на липсващи стойности: XGBoost има вградена поддръжка за обработка на липсващи данни. Той може автоматично да обработва липсващи стойности по време на процеса на обучение, без да изисква предварителна обработка на данните.
- Важност на характеристиките: XGBoost предоставя измерители за важност на характеристиките, което позволява на потребителите да разберат кои характеристики допринасят най-много за прогнозите на модела.
- Гъвкавост: XGBoost поддържа както задачи за регресия, така и за класификация, и може да се прилага за широк спектър от типове данни и области.
- Наличност: XGBoost е достъпен като софтуер с отворен код и има интерфейси за различни езици за програмиране, включително Python, R и др.
- Настройка на хиперпараметри: Подобно на други модели за машинно обучение, XGBoost притежава хиперпараметри, които могат да се настройват, за да се оптимизира работата на модела. Често използваните хиперпараметри включват скорост на обучение, максималната дълбочина на дърветата и броя на дърветата в ансамбъла.



**Фигура 31. Схема на създаване на XGBoost модел**

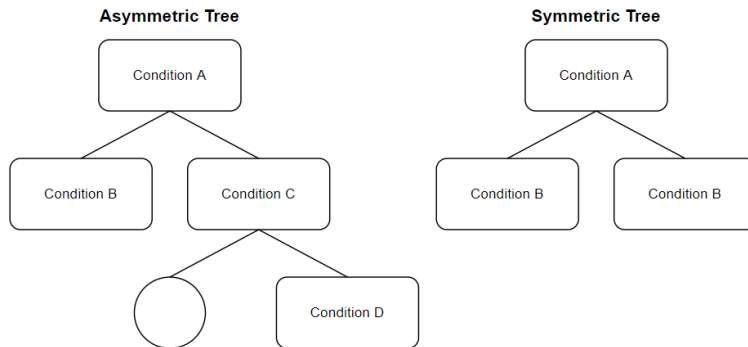
XGBoost е предпочитан модел в различни състезания по машинно обучение и реални приложения (например прогнозиране на процента на кликванията на онлайн реклама, прогнозиране на загуба на клиенти в телекомуникационни фирми и кредитна оценка във финансите). Неговата популярност се дължи на способността му да обработва сложни данни с голяма размерност и на стабилността му при изготвянето на точни и надеждни прогнози.

#### **4.12.10. CatBoost**

CatBoost е алгоритъм за машинно обучение, който е специално разработен за работа с категорийни променливи. Подобно на други алгоритми с градиентно усилване, CatBoost може да се използва както за класификация, така и за регресия. Методът се характеризира с висока производителност, лесна употреба и способност да обработва категорийни променливи без обширна предварителна обработка.

Подобно на XGBoost, CatBoost също е базиран на дървета на решението и използва градиентно усилване. За разлика от XGBoost обаче, CatBoost изгражда симетрични (балансирани) дървета (Фигура 32). На всяка стъпка листата от предходното дърво се разделят, като се използва едно и също условие. След това алгоритъмът избира двойката характеристика-разделяне, която води до най-малка загуба, и тя се използва за всички възли на това ниво. Тази балансирана дървовидна архитектура спомага за високата ефективност, намалява времето за прогнозиране и контролира претренирането, тъй като структурата служи за регуларизация. По този начин CatBoost има предимство пред класическите boosting алгоритми, които са склонни към претрениране при малки/некачествени набори от данни. В допълнение, CatBoost използва и концепцията за йерархично усилване -

основан на пермутации подход за обучение на модела върху подмножество от данни, докато изчислява грешката върху друго подмножество, като по този начин допълнително намалява възможността за претрениране.



**Фигура 32. Разлика между асиметрично дърво на решението при XGBoost и симетрично дърво на решението при CatBoost**

CatBoost намира приложение в различни области, включително финанси, маркетинг, здравеопазване и др. Той е особено полезен при работа с набори от данни, съдържащи комбинация от числови и категорийни характеристики, тъй като може да опрости стъпките за предварителната обработка на данните.

#### **4.12.11. Ансамблов моделване**

Ансамбловото моделиране (Ensemble modelling) е процесът на прилагане на два или повече различни аналитични модела и синтезирането на получените стойности в един резултат или статистическо разпределение. За целите на настоящия научен труд са използвани следните ансамблови модели:

- при категорийна крайна точка са избрани трите най-добри модела, като гласуването е осъществено с просто мнозинство – избира се категорията с

повече гласове. В случай на равенство (например трите модела гласуват за три различни категории) се избира категорията на най-добрия модел.

- при количествена крайна точка са избрани трите най-добри модела, като гласуването е осъществено чрез определяне на средната стойност на трите модела.

#### **4.13. Методи за алтернативен подбор на извадката (Resampling)**

Методите за алтернативен подбор на извадката (resampling) представляват техника, използвана в машинното обучение и статистиката, за манипулиране на пропорциите на набор от данни чрез промяна на броя на извадките или наблюденията. Основната цел на алтернативния подбор на извадката е решаването на конкретни проблеми, свързани с разпределението на данните, дисбаланса на класовете или ефективността на модела. Тези техники имат за цел неговото преодоляване, като променят разпределението на данните за обучение, гарантирайки, че моделът не е склонен към грешка към мажоритарния клас (класът с по-висока честота).

Resampling методите са незаменим инструмент в съвременната статистика. Те включват многократен избор на подмножество (подизвадки) от тренировъчния набор от данни и корекция на коефициентите при всеки случай. Многократната употреба на различни набори от тренировъчните данни, прилягането на модела към всяка нова извадка и след това анализ на степента, с която получените резултати се различават, може да позволи получаване на информация, която не би била налична при оформянето на модела само веднъж, използвайки оригиналния тренировъчен набор. Двама най-често използвани resampling метода са кръстосаното валидиране (Cross-validation) и бутстрап (bootstrap).

За целите на настоящия научен труд ще бъде приложено кръстосано валидиране на тренировъчната извадка с  $k = 10$ .

#### **4.13.1. Кръстосано валидиране (Cross-validation)**

Кръстосаното валидиране (Cross-validation) е метод за генериране на алтернативна извадка, при който се използват различни части от данните за тестване и обучение на модела при различни последователни изчисления. Кръстосаното валидиране включва разделяне на набора от данни на няколко подмножества, обучение и тестване на модела върху тях и след това обобщаване на резултатите. Целта на кръстосаното валидиране е да се провери прогностичната способност на модела при нови данни, които не са използвани при създаването му, за да се оцени претрениране или отклонение при избора (455) и да се даде представа за това как моделът може да генерализира (т.е. точността на прогнозиращия модел в реални условия).

Най-често използваната форма на кръстосано валидиране е k-Fold Cross-Validation, която включва:

- разделяне на набора от данни: Наборът от данни се разделя на  $k$  на брой приблизително еднакви по големина подмножества ("folds").
- обучение и тестване на модела: Моделът се обучава и оценява  $k$  пъти. При всяка итерация една от  $k$ -те подгрупи се използва като тестово множество, а останалите  $k-1$  подгрупи се използват като тренировъчно множество.
- Показатели за ефективност: За всяка итерация се изчислява показател за ефективност (например точност или RMSE) въз основа на прогнозите на модела върху тестовата съвкупност.
- Обобщаване: Получените от всяка итерация  $k$  показателя за ефективност обикновено се осредняват, за да се получи един показател,

който показва цялостната ефективност на модела. Тази обобщена стойност дава оценка на представянето на модела върху неизследвани данни (Фигура 33).



**Фигура 33. Диаграма на K-кратно кръстосано валидиране**

#### **4.13.2. Bootstrap**

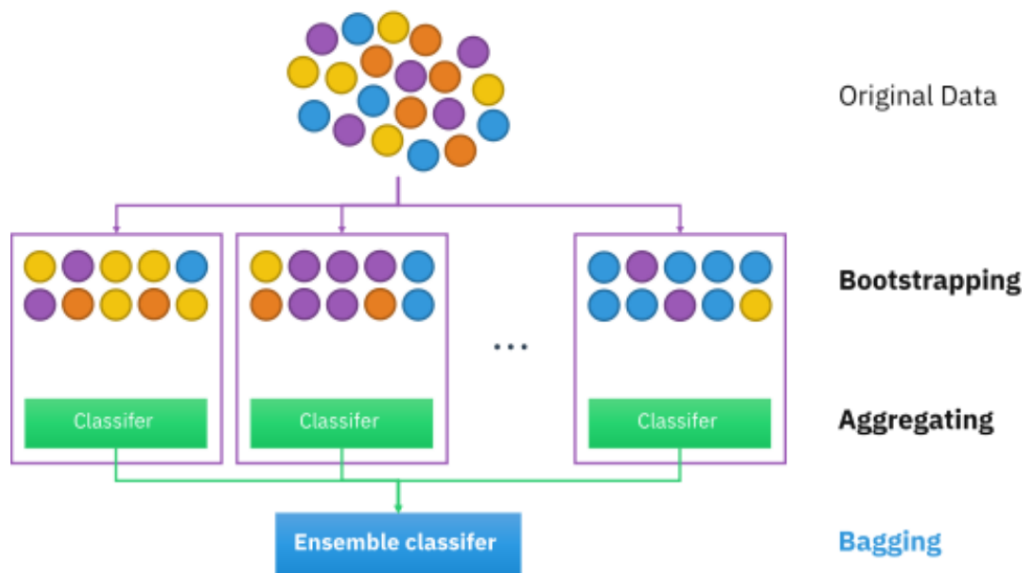
Методът bootstrap е статистическа техника за оценка на разпределението на извадката за дадена променлива или за количествено определяне на несигурността, свързана с оценката на извадката чрез осредняване на оценки от множество малки извадки от данни.

Bootstrap методът включва следните стъпки:

- Оригинална извадка: Предоставяне на набор от данни или извадка от наблюдения, често означавани като  $X$ , за която се предполага, че е представителна извадка от някаква популация или процес.
- Подбор със заместване: Генериране на многобройни (обикновено хиляди или повече) извадки чрез произволно избиране на наблюдения от оригиналната извадка със заместване. Това означава, че всеки път, когато се избере наблюдение, то се връща в групата от налични наблюдения за следващия избор. В резултат на това извадките,

съставени по метода bootstrap, са със същия размер като оригиналната извадка, но могат да съдържат дублиращи се наблюдения.

- Статистическа оценка: Изчисляване на интересуващата статистика (например средна стойност, медиана, стандартно отклонение, доверителни интервали) за всяка bootstrap извадка. Тази статистика може да бъде оценка на параметър или измерител за вариабилност.
- Анализ и заключение: Анализ на разпределението на bootstrap статистиката и извод за популацията или набора от данни. Това може да включва оценка на параметрите на популацията, изчисляване на доверителни интервали, провеждане на тестове на хипотези или оценка на ефективността на модела. Положителна черта на bootstrap метода е, че получената извадка от оценки често формира Гаусово (правилно) разпределение (Фигура 34).



**Фигура 34. Демонстрация на Bootstrap метода**

#### 4.14. Неконтролирано обучение (Unsupervised machine learning)

Описаните до тук методи за регресия и класификация засягат т.нар. „контролирано обучение“ (supervised learning). При него има набор от  $p$  характеристики и  $n$  наблюдения, заедно със зависима променлива  $Y$ , като целта е да се прогнозира  $Y$  чрез наличните  $p$  характеристики. Неконтролираното машинно обучение използва статистически методи, предназначени за данни, при които няма зависима променлива  $Y$ , а само характеристики  $X_1, X_2 \dots X_p$ . Липсата на зависима променлива  $Y$  определя и липсата на прогноза на модела. Вместо това целта на този вид обучение е изследване на набора на данни с цел откриване на зависимости между тях, обособяване на подгрупи (клъстери) или генериране на хипотези.

**Фенотипизирането** при редица заболявания, включително и при ХОББ, може да се извърши чрез неконтролирано обучение. За разлика от контролираното обучение, където има ясен критерий за оценка на качеството на получените резултати, неконтролирано обучение често е много по-голямо предизвикателство. То има тенденция да бъде субективно и няма проста цел при анализа, като например прогноза на стойност, а често се извършва като част от изследователския анализ на данни.

В настоящия труд са демонстрирани и двата основни вида неконтролирано обучение – метод на главните елементи (principal components analysis, PCA), при който данните се трансформират, като се запазва възможно най-много от оригиналната информация, и клъстеризация (clustering) – широк клас от методи за откриване на подгрупи.

#### 4.14.1. Метод на главните елементи (principal components analysis, PCA)

Методът на главните елементи (PCA) е широко използвана техника за намаляване на размерността и основен инструмент в неконтролираното машинно обучение и анализа на данни. PCA има за цел да трансформира високоразмерни данни в по-нискоразмерни (редукция на измеренията), като същевременно запазва възможно най-голяма част от оригиналната информация. Това се постига чрез идентифициране на направленията, известни като главни елементи (главни компоненти), по които данните варират най-много.

PCA включва няколко етапа:

- стандартизация на данните: ако характеристиките в набора от данни се измерват в различни скали, обичайната практика е данните да се стандартизират (т.е. да се извади средната стойност и да се раздели на стандартното отклонение), за да се гарантира, че всяка характеристика има еднакво влияние върху PCA;
- ковариационна матрица: PCA изчислява ковариационната матрица на стандартизираните данни. Ковариационната матрица отразява връзките между двойките признаци и дава представа за това как те се променят заедно;
- декомпозиция на собствените стойности: Следващата стъпка е да се извърши декомпозиция на собствените стойности (или декомпозиция на единичните стойности) на ковариационната матрица. Това разлагане дава набор от собствени стойности и съответстващите им собствени вектори;
- избор на главни елементи: Собствените вектори представляват направленията (главните елементи), по които данните варират в най-

голяма степен. Обикновено главните елементи се подреждат в низходящ ред на собствените им стойности;

- намаляване на размерността: За намаляване на размерността на данните може да се изберат най-големите  $k$  главни елементи, които обясняват най-голямата дисперсия и същевременно постигат желаното ниво на намаляване на размерността. Тези избрани компоненти могат да се използват за трансформиране на оригиналните данни в пространство с по-ниска размерност.

РСА предлага редица предимства, включително подобрена визуализация на данните, намаляване на шума, създаване на производни характеристики и подобряване на работата на предиктивните модели. Той е особено полезен при обработката на набори от данни с голяма размерност, опростяването на сложни структури от данни и подпомагането на проучвателния анализ на данни.

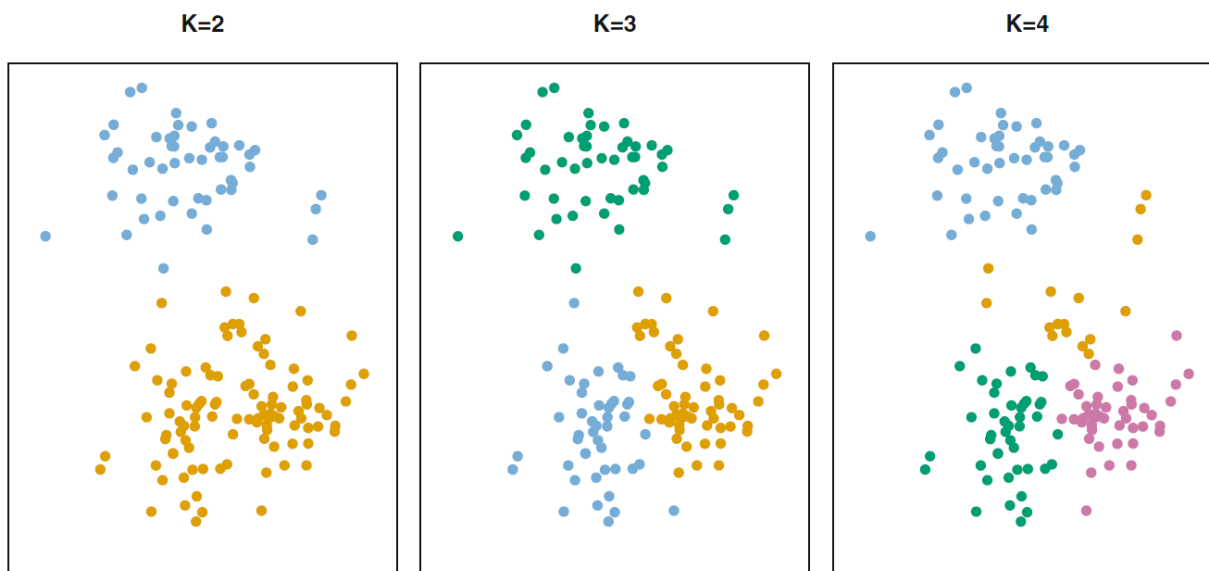
За целите на настоящия научен труд всички параметри са използвани като входящи данни за провеждане на РСА. Последният е извършен с помощта на модула *corr* в RStudio. Параметрите са мащабирани (всички показатели са подравнени по една скала със средна стойност “0” и стандартно отклонение “1”).

#### **4.14.2. Методи за клъстеризация**

Алгоритмите за клъстеризация имат за цел да групират сходни точки от данни въз основа на определен измерител за сходство или разстояние с цел идентифициране на естествени клъстери или подгрупи в данните. Най-честите техники за клъстеризация включват метод на  $K$ -средните и йерархична клъстеризация.

#### 4.14.2.1. Метод на К-средните (K-Means Clustering)

Методът на К-средните (K-Means Clustering) (456) е един от най-често използваните алгоритми за неконтролирано машинно обучение за разделяне на набор от данни на предварително зададен от изследователя  $k$  на брой групи (т.е.  $k$  клъстера) (Фигура 35). Той класифицира наблюденията в групи така, че наблюденията в един и същи клъстер да са възможно най-сходни (т.е. високо сходство в класа), докато обектите от различни клъстери да са възможно най-различни (т.е. ниско сходство извън класа). При метода на К-средните всеки клъстер се представя от свой център (т.е. центроид), който съответства на средната стойност на точките, разпределени в клъстера.

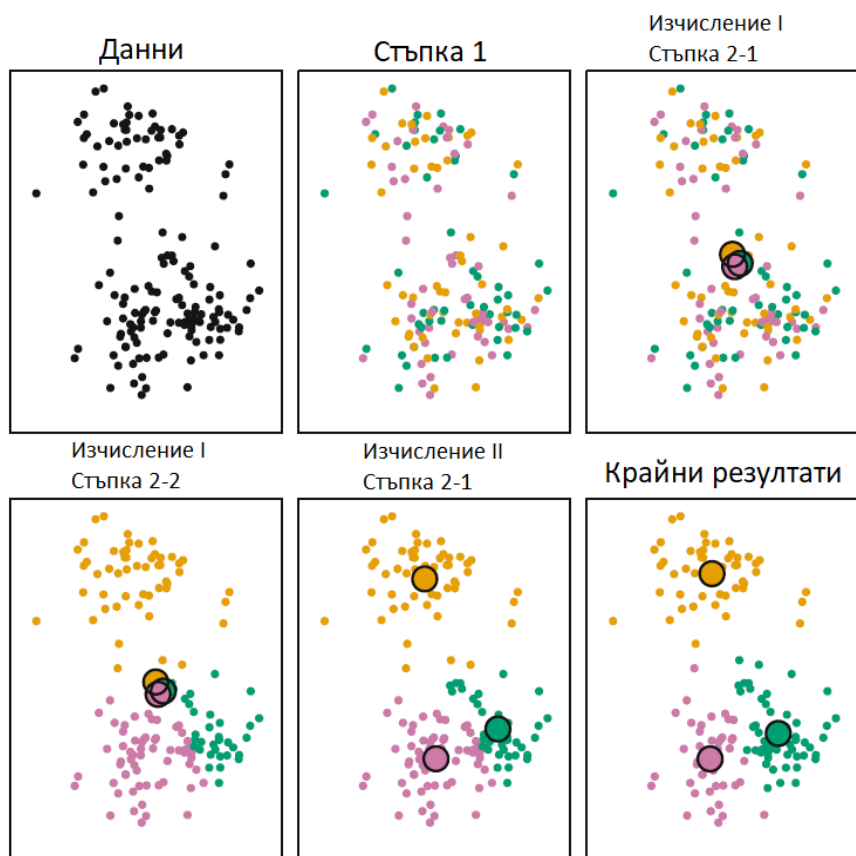


**Фигура 35. Клъстеризация по метода на К-средните при  $K = 2$  (вляво),  $K = 3$  (в средата) и  $K = 4$  (вдясно).**

Забележка: Симулация на данни при 150 наблюдения в двуизмерно пространство. Цветът на всяко наблюдение показва клъстера, към който е причислен. Клъстерите нямат йерархия, цветовете са избрани произволно.

Работата на алгоритъма включва няколко етапа (Фигура 36):

- инициране: За начало трябва да бъдат избрани  $K$  на брой начални центроиди на клъстерите. Тези центроиди могат да бъдат произволно избрани от точките с данни или да бъдат определени с помощта на други методи, като например инициализация *k-means++*, която има за цел да разпредели началните центроиди по-ефективно;
- присвояване: Присвояване на всяка точка от данни към клъстера, чийто центроид е най-близък до нея. Това разпределение обикновено се основава на измерител за разстояние, като например Евклидово разстояние;
- актуализиране на центроидите: Преизчисляване на центроидите на клъстерите, като се изчислява средната стойност на точките, разпределени към всеки клъстер. Тези нови центроиди представляват центъра на всеки клъстер;
- итерация: Повтаряне на стъпките за присвояване и актуализиране на центроидите до постигане на конвергенция. Конвергенцията настъпва, когато центроидите не се променят значимо или когато се достигне предварително определен брой итерации;
- окончателни клъстери: След конвергенцията на алгоритъма, точките с данни се групират в  $K$  клъстера, като всеки клъстер се представя от своя центроид.



**Фигура 36. Схема на метода на К-средните при  $K = 3$ .**

Горе вляво: симулирани данни от 150 наблюдения.

Горе в средата: стъпка 1 на алгоритъма: случайно присвояване на всяко наблюдение към клъстер.

Горе вдясно: стъпка 2-1: изчисляване на центроидите (по-големите оцветени кръгове). В началото центроидите са сходни, тъй като първоначалната клъстеризация е на случаен принцип.

Долу вляво: стъпка 2-2: причисляване на всяко наблюдение към най-близкия центроид.

Долу в средата: повтаряне на стъпка 2-1.

Долу вдясно: резултати след 10 повторения.

За определяне на оптималния брой клъстери ( $K$ ) са използвани два подхода - *elbow* методът и методът на средния силует (*average silhouette method*).

При *elbow* метода за всяка стойност на  $K$  се изчислява сбора на квадратните разстояния между точките с данни и присвоените им клъстерни центроиди (сбор на квадратите в рамките на клъстера, *Within-Cluster Sum of*

Squares, WCSS или инерция). След това се начертава диаграма на стойностите на WCSS за всяка стойност на K. Обичайно тази диаграма прилича на „лакът“, откъдето идва и името на метода. Ключовата стъпка в *elbow* метода е да се избере стойността на K, при която намаляването на WCSS започва да се забавя или да се „огъва“ в диаграмата. Тази точка на огъване често се нарича „точка на лакътя“ (*elbow point*).

Подобно на *elbow* метода, методът на средния силует помага за избора на най-подходящата стойност K за разделяне на набора от данни на клъстери. Вместо обаче да разчита единствено на сбора на квадратите в рамките на клъстера (WCSS), както е при *elbow* метода, методът на средния силует отчита качеството на клъстеризацията, като оценява колко добре разделени и хомогенни (кохезивни) са клъстерите. Оценката по този метод измерва сходството на една точка от данни с определения ѝ клъстер в сравнение с други клъстери. Тя взема предвид както кохезията (сходството с клъстера), така и сепарацията (различието от другите клъстери) на всяка точка от данни. Стойността на K, която притежава най-висока средна оценка на силуета, се счита за оптимален брой клъстери, т.е. по-високият среден резултат показва по-добро разделяне и хомогенност на клъстерите.

Методът на K-средните се прилага широко в различни области, включително сегментиране на клиенти, компресиране на изображения, клъстеризация на документи, откриване на аномалии и др. Той е ценен инструмент за проучвателен анализ на данни и разпознаване на модели, като предоставя информация за присъщата структура на данните.

#### 4.14.2.2. Йерархична клъстеризация (Hierarchical Clustering)

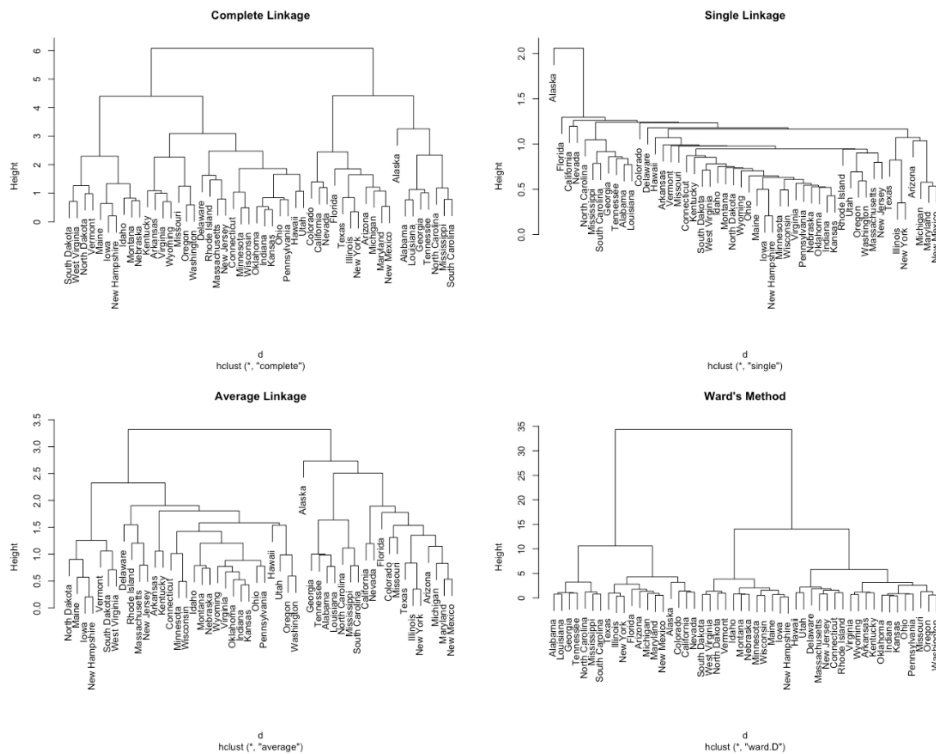
Йерархичната клъстеризация е популярна агломеративна („отдолу-нагоре“) или разделителна („отгоре-надолу“) техника за клъстеризация, използвана в неконтролираното машинно обучение и анализа на данни. Тя представлява метод за организиране на данни в йерархична структура от клъстери, която може да бъде представена като дървовидна диаграма, наречена дендрограма. Йерархичната клъстеризация групира сходни точки от данни или обекти, като разкрива йерархия от клъстери - от малки подклъстери до по-големи клъстери.

Методът на йерархична клъстеризация включва няколко стъпки:

- инициране: При агломеративна йерархична клъстеризация методът разглежда всяка точка от данни като отделен клъстер, а при разделителна йерархична клъстеризация - всички точки с данни принадлежат към един клъстер;
- агломерация или разделяне: Процесът на клъстеризация протича итеративно. При агломеративна клъстеризация настъпва обединяване на двойка клъстери на всяка стъпка въз основа на тяхното сходство или разстояние, като постепенно се образуват по-големи клъстери. При разделителната клъстеризация се извършва обратният процес, при който клъстерите се разделят на по-малки клъстери въз основа на тяхното несходство;
- измерване на разстоянието: Ключов компонент на йерархичната клъстеризация е показателят за разстоянието, използван за измерване на различието или сходството между клъстерите или точките от данни. Обичайните мерки за разстояние включват Евклидово разстояние,

Манхатъново разстояние и други, в зависимост от естеството на данните;

- изграждане на дендрограма: По време на процеса на клъстеризация се конструира дендрограма, която представя йерархията на клъстерите. Дендрограмата осигурява визуално представяне на начина, по който точките от данни са групирани заедно на различни нива на сходство (Фигура 37);
- критерий за спиране: Процесът на клъстеризация продължава, докато не бъде изпълнен критерий за спиране. Този критерий може да се основава на предварително определен брой клъстери, прагово ниво на сходство или други критерии, определени от изследователя.



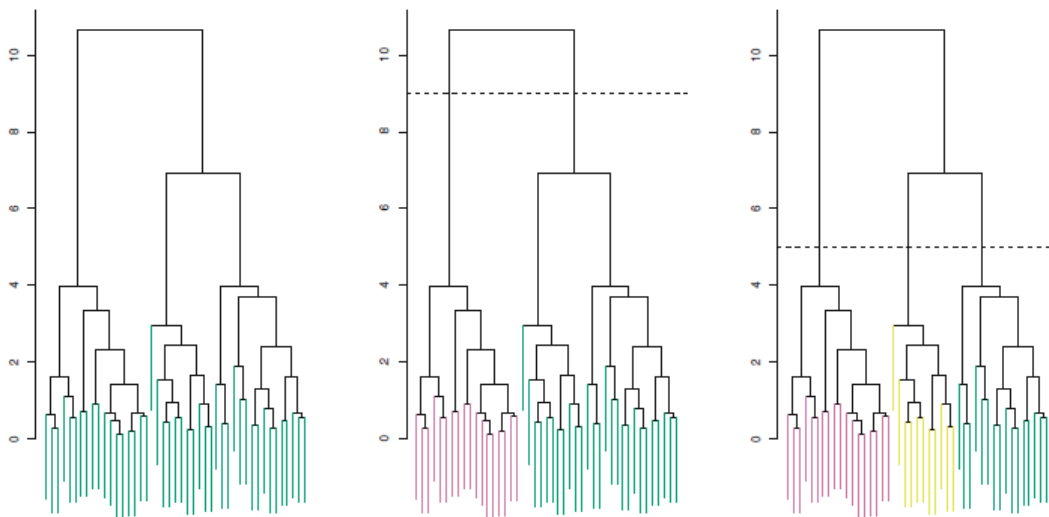
**Фигура 37. Дендрограма при провеждане на различни видове йерархичен анализ**

За да се измери различието между два клъстера са разработени редица различни методи (методи за свързване). Най-често използваните са:

- Максимално или пълно свързване на клъстери: При него се изчисляват всички двойки несходства между елементите в клъстер 1 и елементите в клъстер 2 и най-голямата стойност (т.е. максималната стойност) на тези различия се счита за разстояние между двата клъстера. Това води до създаването на по-компактни клъстери (Фигура 37 горе вляво).
- Минимално или единично свързване на клъстери: При него се изчисляват всички двойки несходства между елементите в клъстер 1 и елементите в клъстер 2 и най-малката стойност на тези различия се счита за критерий за свързване. При него се получават дълги и "рехави" клъстери (Фигура 37 горе вдясно).
- Средно свързване на клъстери: При него се изчисляват всички двойки несходства между елементите в клъстер 1 и елементите в клъстер 2 и средната стойност на тези различия се счита за разстояние между двата клъстера (Фигура 37 долу вляво).
- Центроидно свързване на клъстери: Изчислява се различието между центроида на клъстер 1 (среден вектор с дължина  $p$  променливи) и центроида на клъстер 2.
- Метод на минималната дисперсия на Уорд (Ward's minimum variance method): Той минимизира общата дисперсия в рамките на клъстера. На всяка стъпка двойката клъстери с минимално разстояние между тях се слива (Фигура 37 долу вдясно).

Един потенциален недостатък на метода на  $K$ -средните е необходимостта от предварително задаване на броя на клъстерите  $K$ . Йерархичният анализ е алтернативен подход, който не изисква определен избор на  $K$ .

Образуването на клъстери е илюстрирано на Фигура 38. В левия панел на Фигура 38 всеки лист от дендрограмата представлява едно наблюдение. Придвижвайки се нагоре по дървото, някои листа започват да се сливат в клони. Те съответстват на наблюдения, които са сходни помежду си. От своя страна клоните се сливат или с листа, или с други клони. Колкото по-рано (в долната част на дървото) е осъществено сливане, толкова по-сходни са групите от наблюдения помежду си. От друга страна наблюденията, които се сливат по-късно (близо до върха на дървото), могат да имат големи различия, т.е. сходството на всеки две наблюдения зависи от точката в дървото, където клоните, съдържащи тези две наблюдения, се сливат за първи път. Височината на това сливане, измерена по вертикалната ос, показва колко различни са двете наблюдения, а хоризонталната ос на дендрограмата не показва данни за сходство.



### Фигура 38. Формиране на клъстери

Вляво: дендрограма, получена от йерархично групиране на данни.

В средата: дендрограмата от левия панел, пресечена на височина „9“ (обозначено с пунктирна линия). Този срез води до два различни клъстера, показани в различни цветове.

Вдясно: дендрограмата от левия панел, пресечена на височина „5“. Този срез води до три различни клъстера, показани в различни цветове.

Идентификацията на клъстери става чрез хоризонтален срез на дендрограмата (Фигура 38). Отделните групи наблюдения под среза могат да се интерпретират като клъстери. В зависимост от нивото на среза могат да се обособят различен брой клъстери. С други думи, височината на среза при дендрограмата играе същата роля като  $K$  в групирането при метода на  $K$ -средните: контролира броя на получените клъстери. На практика броят на клъстерите се избира въз основа на височината на сливането и броя на желаните клъстери. Често обаче изборът къде да бъде поставен срезът не е толкова ясен.

За целите на настоящия научен труд всички параметри са използвани като входящи данни за провеждане на йерархична клъстеризация. Последната е извършена с помощта на модула *hclust* в RStudio. Параметрите са мащабирани (всички показатели са подравнени по една скала със средна стойност “0” и стандартно отклонение “1”). Най-напред са изчислени разликите в евклидовите разстояния между параметрите с функцията *dist*, след което тези стойности са използвани в метода *hclust* и сравнени с различни методи за свързване ("complete", "average", "single", "ward.D", "mcquitty", "centroid"). чрез агломерационни коефициенти. По-високите стойности показват по-хомогенна структура, т.е. стойности, близки до “1”, предполагат еднородна клъстерна структура. Накрая са представени и съответните дендрограми. Проведена е клинична интерпретация по отношение на прогностичната стойност на клъстерите за честотата на екзацербациите.

## 5. Резултати

Резултатите в настоящия научен труд са структурирани по следния начин:

- дескриптивна статистика - описание на променливите (включва описание на характеристиките на пациентите и заболяването, заедно с начина им на кодиране и липсващи стойности) и последващ еднокомпонентен анализ (включва изследване на корелации между отделните променливи, определяне на оптимална гранична стойност и прогностична стойност на отделна променлива при прогнозиране на честотата на екзацербациите и композитната крайна точка), разделени по групи:
  - демографски показатели;
  - честота на предходни екзацербации;
  - спирометрични показатели;
  - качество на живот и симптоми;
  - хематологични показатели;
  - ехокардиографски показатели;
  - ехографски показатели;
  - ЕКГ показатели;
  - оценка на физическия капацитет.
- многокомпонентен анализ – създаване на модели за машинно обучение за прогнозиране на:
  - наличие на екзацербация („да“ срещу „не“);
  - риск по GOLD (група „Е“ срещу групи „А“ и „В“)
  - честота на екзацербации (числова променлива)
  - честота на екзацербации (категорийна променлива)

- фенотипизиране – включва резултати от метода на главните елементи, метода на К-средните и йерархична клъстеризация.

## 5.1. Дескриптивна статистика

### 5.1.1. Анамнестични показатели

На Таблица 7 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 8 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

**Таблица 7. Характеристики на променливите (демографски показатели)**

Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
Пол	Категорийна	„0“ – жена „1“ – мъж	-	0.625 (62.5% мъже)
Възраст	Числова	Закръгляване до цяло число	Години	66.6
Тютюнопушене	Категорийна	„0“ – бивш пушач „1“ – настоящ пушач	-	0.344 (34.4% настоящи пушачи)
Пушачески стаж	Числова	Закръгляване до цяло число	Пакетогодини = брой цигари на ден * брой години тютюнопушене	24.38
Тегло	Числова	Закръгляване до цяло число	Килограм	72.41
Ръст	Числова	Закръгляване до цяло число	Сантиметър	167.1

ВМІ	Числова	Закръгляване до втори знак след десетичната запетая	-	25.77
Година на диагностициране на ХОББ	Числова	Цяло число	Година	2014.5
Придружаващи заболявания				
Индекс на коморбидност на Charlson	Числова	Цяло число	-	3.85
Бронхиална астма	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.115 (11.5%)
Астма-ХОББ припокриване (АСО)	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.125 (12.5%)
Емфизем	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.573 (57.3%)
Бронхиектазии	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.063 (6.3%)
Хроничен бронхит	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.635 (63.5%)
Обструктивна сънна апнея	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.063 (6.3%)
Артериална хипертония	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.74 74.0%
Остеопороза	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.021 (2.1%)
Дислипидемия	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.177 (17.7%)

Хиперурикемия	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.052 (5.2%)
Терапия				
Инхалаторни кортикостероиди	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.573 (57.3%)
Дългодействащи бета-агонисти	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.823 (82.3%)
Дългодействащи мускаринови антагонисти	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.802 (80.2%)
Краткодействащи мускаринови антагонисти	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0
Инхибитори на фосфодиестераза 4	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.01 (1%)
Домашна кислородотерапия	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.063 (6.3%)
Системна употреба на муколитици	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0
Дългосрочна терапия с макролиди	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0
Без терапия	Категорийна	„0” – не „1“ - да	-	0.01 (1%)

**Таблица 8. Липсващи стойности (демографски показатели)**

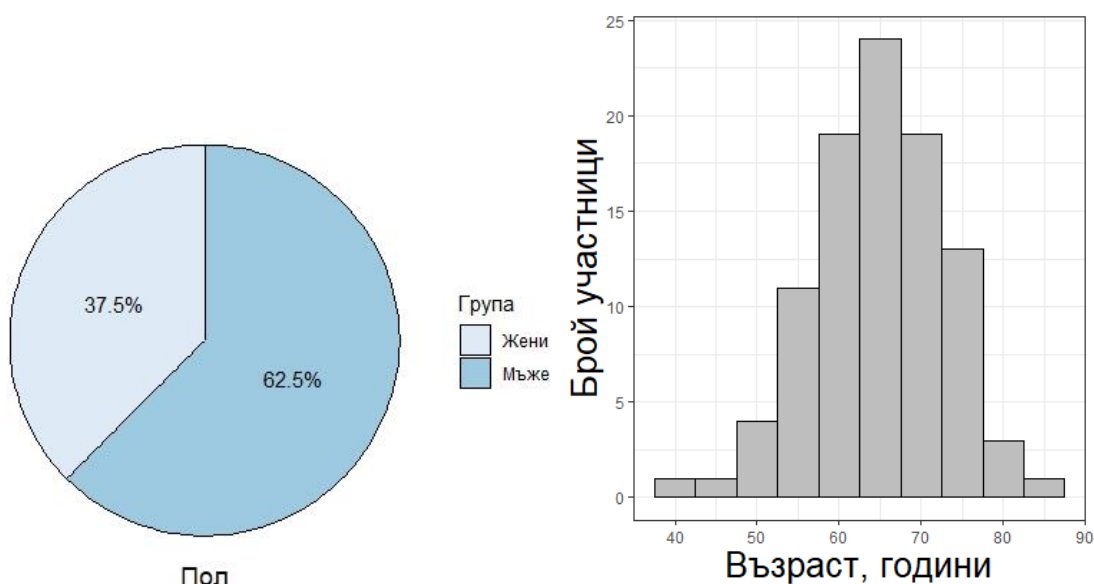
Променлива	Липсващи стойности	Действие
Пол	0	-
Възраст	0	-
Тютюнопушене	0	-

Пушачески стаж	0	-
Тегло	0	-
Ръст	0	-
ВМІ	0	-
Година на диагностициране на ХОББ	0	-
Коморбидности		
Индекс на коморбидност на Charlson	0	-
Бронхиална астма	0	-
АСО	0	-
Емфизем	0	-
Бронхиектазии	0	-
Хроничен бронхит	0	-
Обструктивна сънна апнея	0	-
Артериална хипертония	0	-
Остеопороза	0	-
Дислипидемия	0	-
Хиперурикемия	0	-
Терапия		
Инхалаторни кортикостероиди	0	-
Дългодействащи бета-агонисти	0	-
Дългодействащи мускаринови антагонисти	0	-
Краткодействащи мускаринови антагонисти	0	-
Инхибитори на фосфодиестераза 4	0	-
Домашна кислородотерапия	0	-
Системна употреба на муколитици	0	-
Дългосрочна терапия с макролиди	0	-
Без терапия	0	-

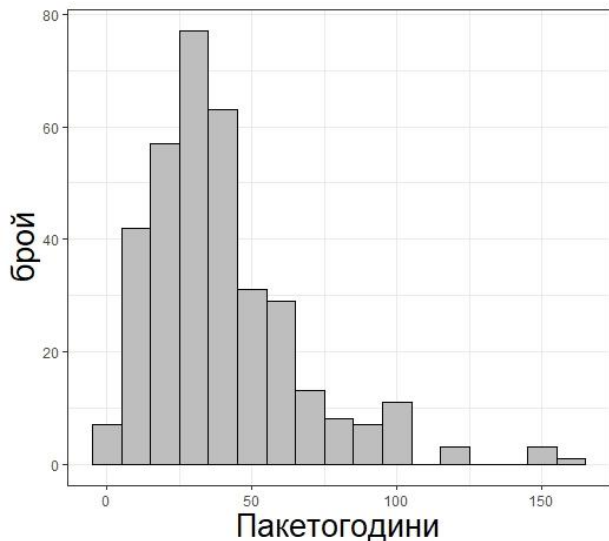
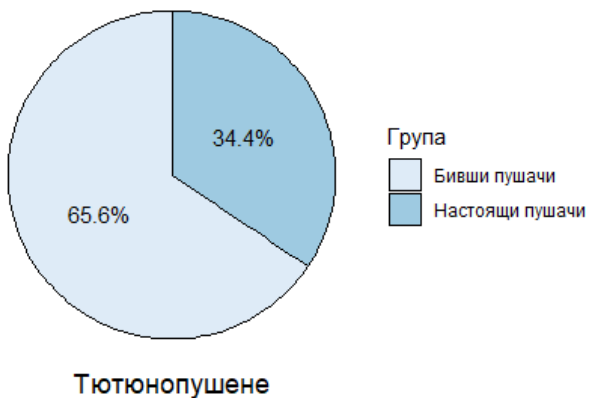
Променливите, свързани с лечението „Краткодействащи мускаринови антагонисти“, „Инхибитори на фосфодиестераза 4“, „Системна употреба на

муколитици“, „Дългосрочна терапия с макролиди“ и „Без терапия“ са изключени от анализа поради нулева или близка до нулата вариация на предиктора, т.е. липса на информативност.

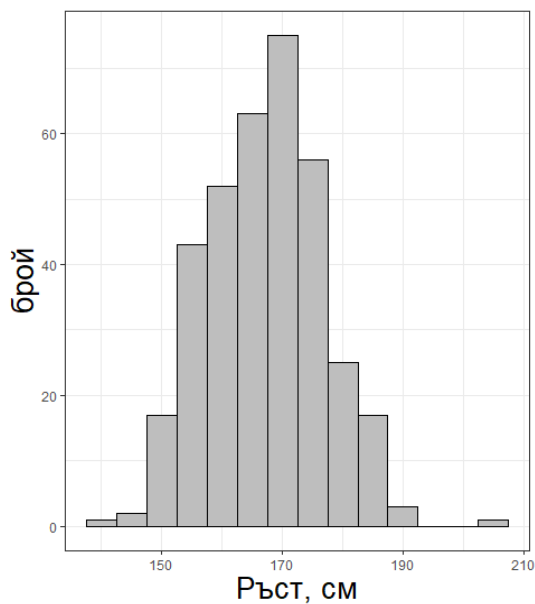
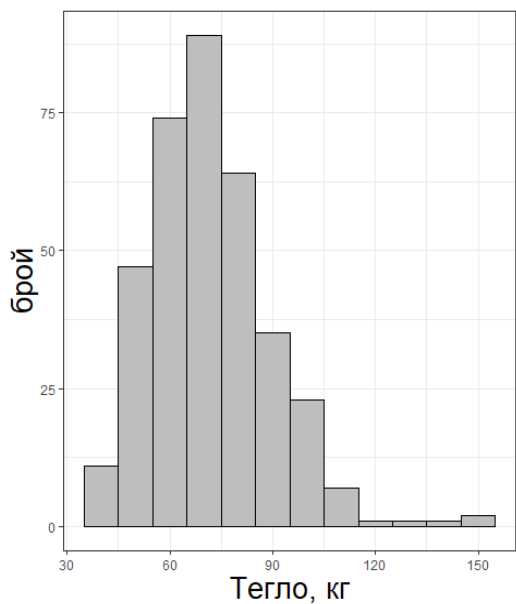
На Фигура 39, Фигура 40, Фигура 41, Фигура 42, Фигура 43, Фигура 44, Фигура 45, Фигура 46, Фигура 47, Фигура 48, Фигура 49 и Фигура 50 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



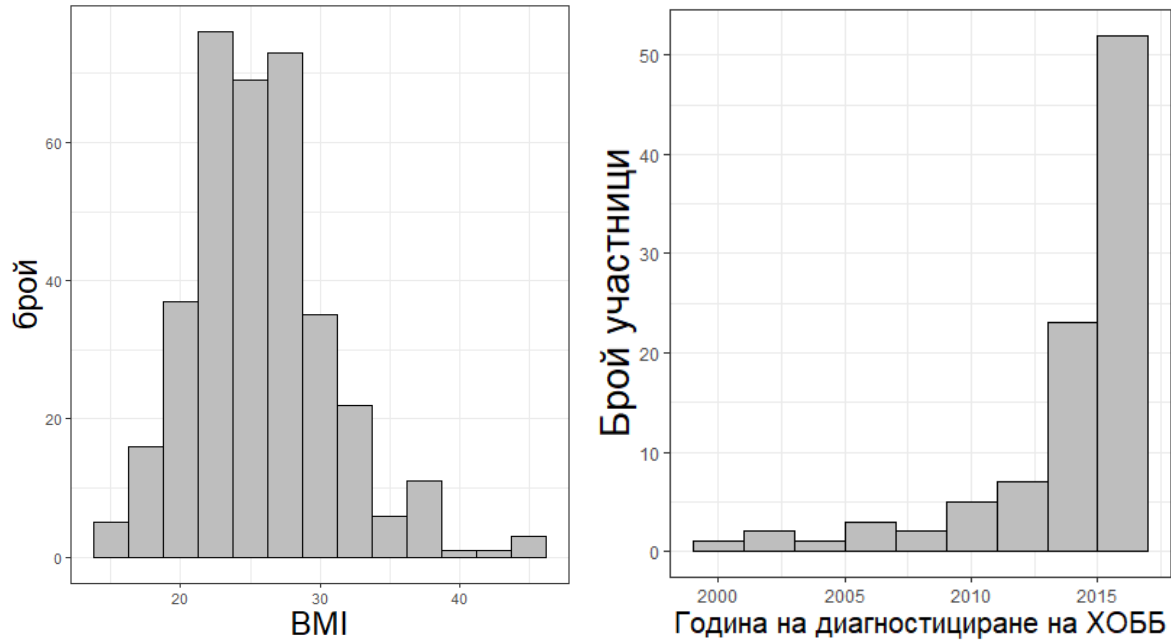
**Фигура 39. Статистическо разпределение на характеристиките „Пол“ (вляво) и „Възраст“ (вдясно)**



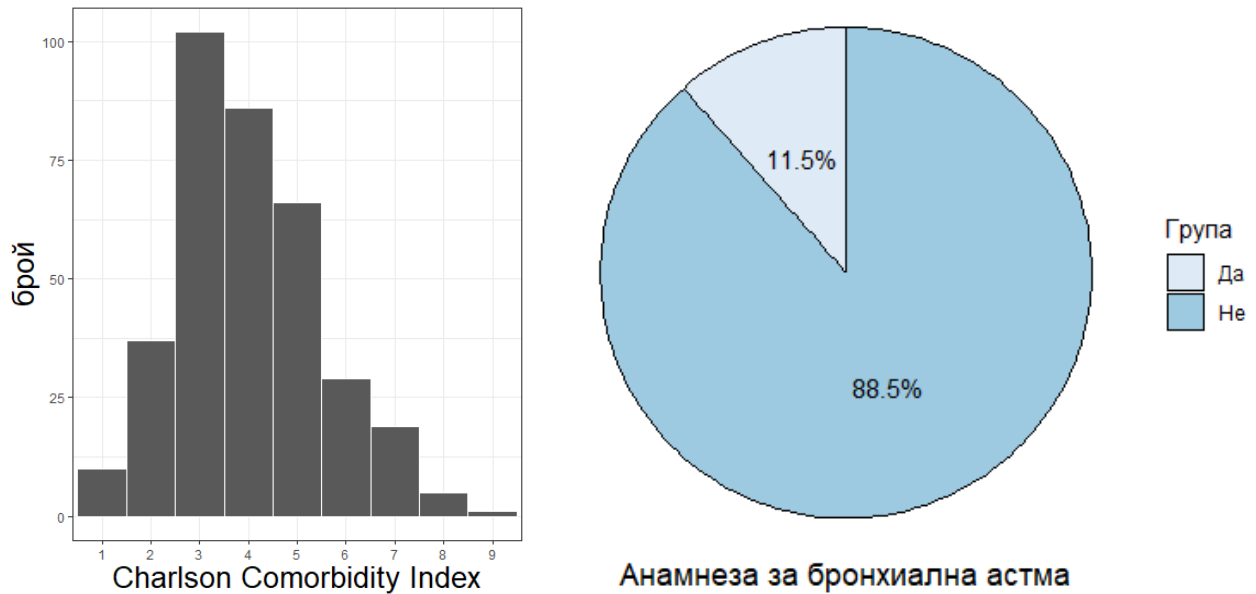
**Фигура 40.** Статистическо разпределение на характеристиките „Тютюнопушене“ (вляво) и „Пушачески стаж“ (вдясно)



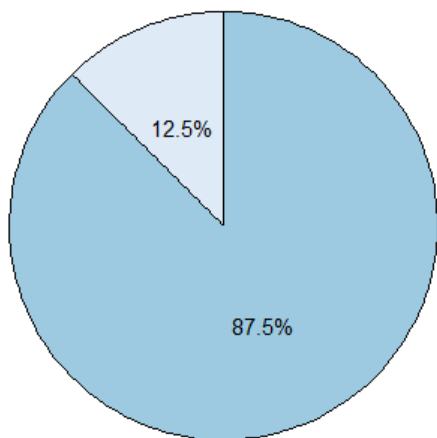
**Фигура 41.** Статистическо разпределение на характеристиките „Тегло“ (вляво) и „Ръст“ (вдясно)



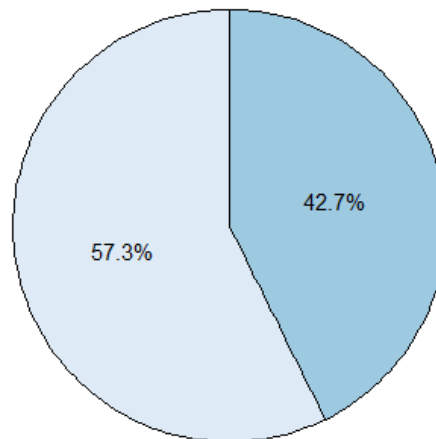
**Фигура 42. Статистическо разпределение на характеристиките „ВМІ“ (вляво) и „Година на диагностициране на ХОББ“ (вдясно)**



**Фигура 43. Статистическо разпределение на характеристиките „Индекс на коморбидност на Charlson“ (вляво) и „Бронхиална астма“ (вдясно)**

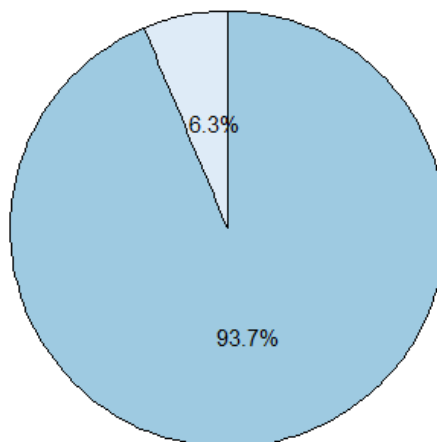


Анамнеза за АСО

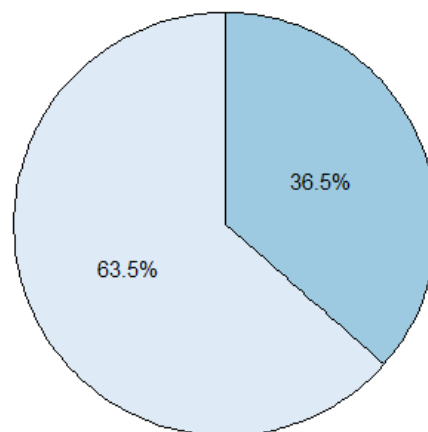


Анамнеза за емфизем

**Фигура 44. Статистическо разпределение на характеристиките „АСО“ (вляво) и „Емфизем“ (вдясно)**

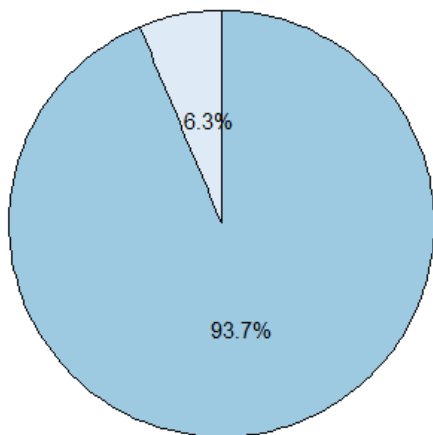


Анамнеза за бронхиектазии

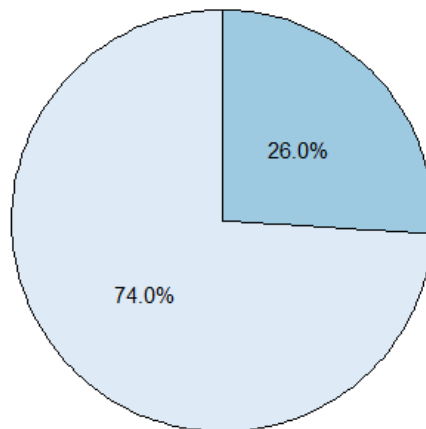


Анамнеза за хроничен бронхит

**Фигура 45. Статистическо разпределение на характеристиките „Бронхиектазии“ (вляво) и „Хроничен бронхит“ (вдясно)**

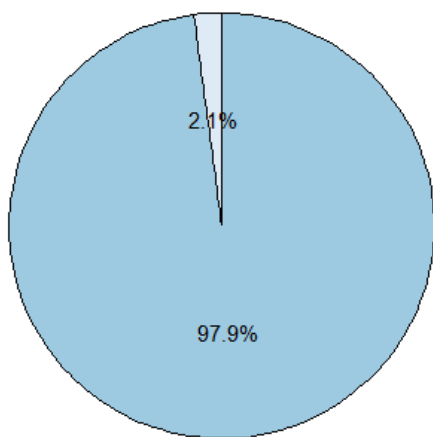


Анамнеза за обструктивна сънна апнея

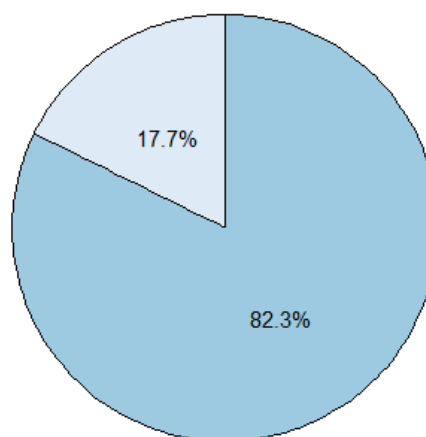


Анамнеза за артериална хипертония

**Фигура 46.** Статистическо разпределение на характеристиките „Обструктивна сънна апнея“ (вляво) и „Артериална хипертония“ (вдясно)

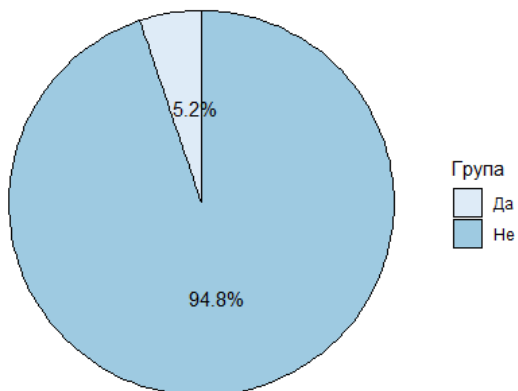


Анамнеза за остеопороза



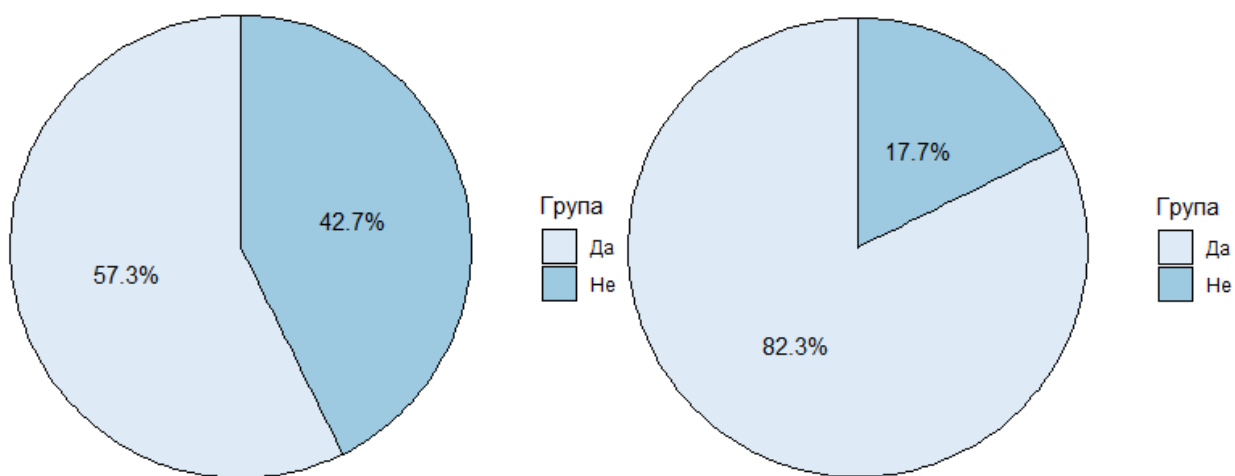
Анамнеза за дислипидемия

**Фигура 47.** Статистическо разпределение на характеристиките „Остеопороза“ (вляво) и „Дислипидемия“ (вдясно)



Анамнеза за хиперурикемия

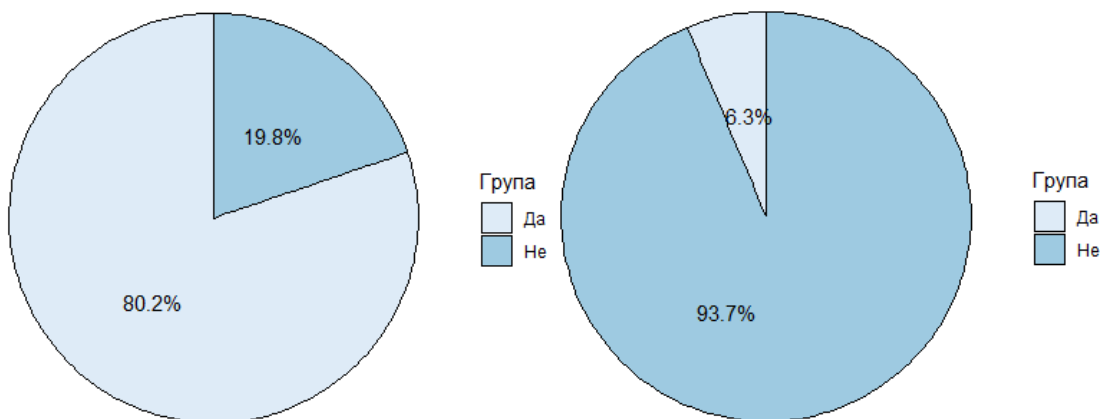
**Фигура 48. Статистическо разпределение на характеристиката „Хиперурикемия“**



Инхалаторни кортикостероиди

Дългодействащи бета2-агонисти

**Фигура 49. Статистическо разпределение на характеристиките „Лечение с инхалаторни кортикостероиди“ (вляво) и „Лечение с дългодействащи бета2-агонисти“ (вдясно)**



Дългодействащи мускаринови антагонисти

Домашна кислородотерапия

**Фигура 50. Статистическо разпределение на характеристиките „Лечение с дългодействащи холинолитици“ (вляво) и „Домашна кислородотерапия“ (вдясно)**

В тази група няма липсващи стойности и допълнителна обработка на данните не се налага.

Най-значими корелации се наблюдават между възрастта и индекса на коморбидност на Charlson ( $r = 0.67$ ), между възрастта и броя на пакетогодините тютюнопушене ( $r = 0.42$ ) и броят на пакетогодините тютюнопушене и BODE индекса ( $r = 0.35$ ). BMI корелира най-силно с абсолютния лимфоцитен брой ( $r = 0.25$ ) и хематокрита ( $r = 0.25$ ), докато индекса на коморбидност на Charlson освен с възрастта, показва връзка с изминатото разстояние при 6MWT ( $r = -0.36$ ) и CAT ( $r = 0.31$ ). Продължителността на ХОББ (времето от поставянето на диагнозата) показва връзка със скалата на задуха ( $r = 0.31$ ), BODE индекса ( $r = 0.28$ ) и CAT ( $r = 0.22$ ).

По отношение на придружаващите заболявания с най-висока честота е артериалната хипертония (74.0%). Средната стойност на Charlson индекса на коморбидност е 3.85, но трябва да се уточни, че някои от показателите в него

(например туморни заболявания) са изключващ критерии. Тъй като наличието на ХОББ носи „1“ точка, минималният възможен резултат е „1“. На този фон едва 3.1% (3/96) имат „1“ точка, т.е. не отговарят на никой от другите критерии.

### 5.1.2. Честота на предходни екзацербации

На Таблица 9 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 10 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

**Таблица 9. Характеристики на променливите (предходни екзацербации)**

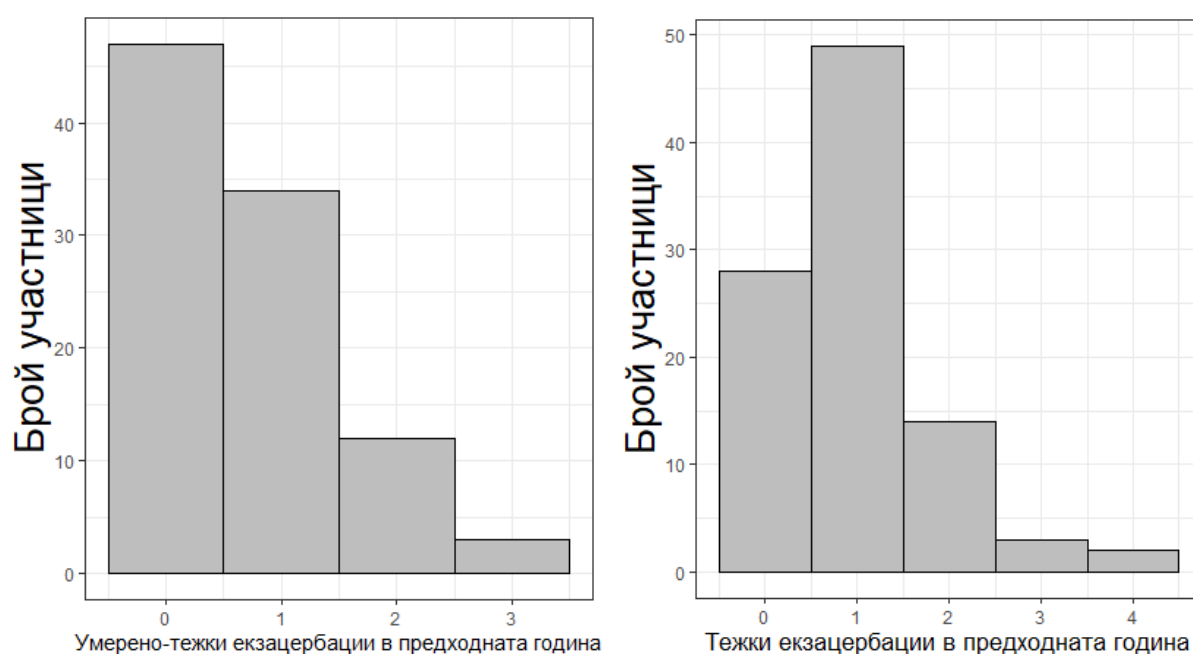
Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
Умерено-тежки екзацербации	Числова	Цяло число	брой	0.70
Тежки екзацербации	Числова	Цяло число	брой	0.98
Общ брой екзацербации	Числова	Цяло число	брой	1.68
Фенотипи	Категорийна	„0” – неекзацербатор „1” – АСО „2” – екзацербатор с емфизем „3” – екзацербатор с хроничен бронхит	-	-

**Таблица 10. Липсващи стойности (предходни екзацербации)**

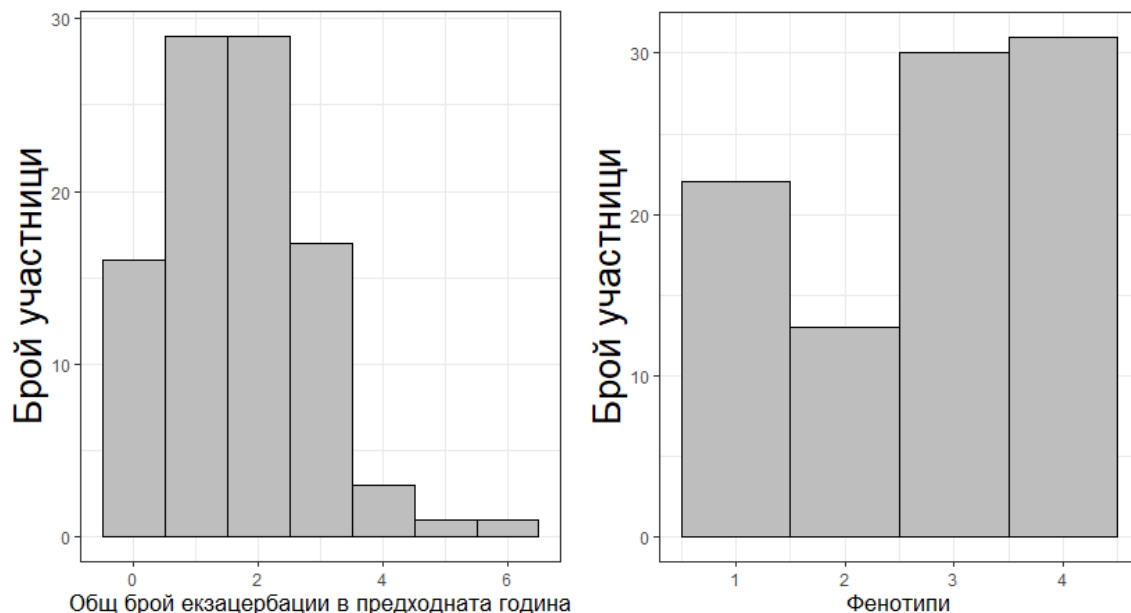
Променлива	Липсващи стойности	Действие
------------	--------------------	----------

Умерено-тежки екзацербации	0	-
Тежки екзацербации	0	-
Общ брой екзацербации	0	-
Фенотипи	0	-

На Фигура 51 и Фигура 52 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



**Фигура 51. Статистическо разпределение на характеристиките „Умерено-тежки екзацербации в предходната година“ (вляво) и „Тежки екзацербации в предходната година“ (вдясно)**



**Фигура 52. Статистическо разпределение на характеристиките „Общ брой екзацербации в предходната година“ и „Фенотипи“**

В тази група няма липсващи стойности и допълнителна обработка на данните не се налага.

Най-значими корелации честотата на умерено-тежките екзацербации показва с САТ ( $r = 0.45$ ), mMRC ( $r = 0.43$ ) и ФЕО1 ( $r = -0.37$ ), докато честотата на тежките екзацербации корелира значимо със същите параметри, но в по-ниска степен:  $r = 0.21$ ,  $r = 0.29$  с  $r = -0.22$  съответно за САТ, mMRC и ФЕО1. По отношение на едногодишното проследяване честотата на тежките екзацербации в предходната година е показателят с най-висока корелация с общия брой екзацербации ( $r = 0.52$ ), докато умерено-тежките екзацербации имат коефициент на корелация  $r = 0.34$ .

Само 16.7% (16/96) от пациентите нямат екзацербации в предходната година. Разпределението по GOLD е представено на Таблица 11. Повечето участници (73.9%) имат висок риск от екзацербация.

**Таблица 11. Разпределение на участниците според риска от екзацербации по GOLD**

Група Е 73.9% (71/96)	
Група А 11.5% 11.5% (11/96)	Група В 14.6% (14/96)

### 5.1.3. Спирометрични показатели

На Таблица 12 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 13 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

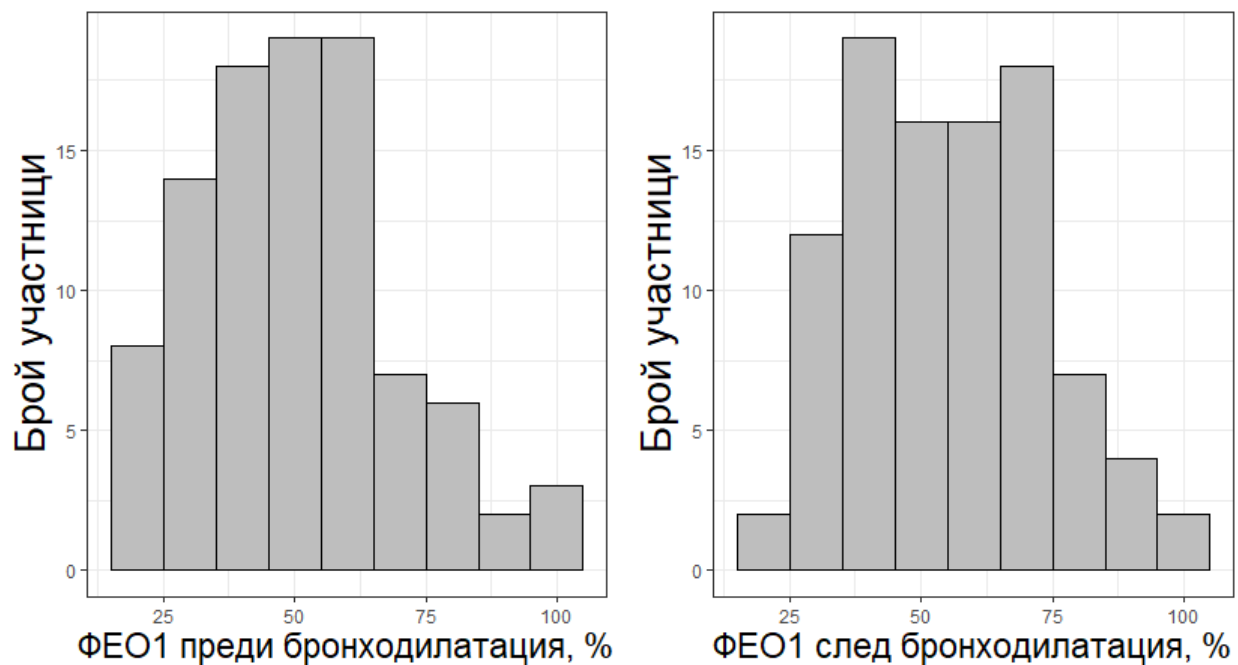
**Таблица 12. Характеристики на променливите (спирометрични показатели)**

Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
ФЕО1 преди бронходилатация	Числова	Цяло число	%	51.3
ФЕО1 след бронходилатация	Числова	Цяло число	%	55.8
ФЕО1/ФВК след бронходилатация	Числова	Закръгляване до втори знак след десетичната запетая	-	0.56
ФВК след бронходилатация	Числова	Цяло число	%	77.9

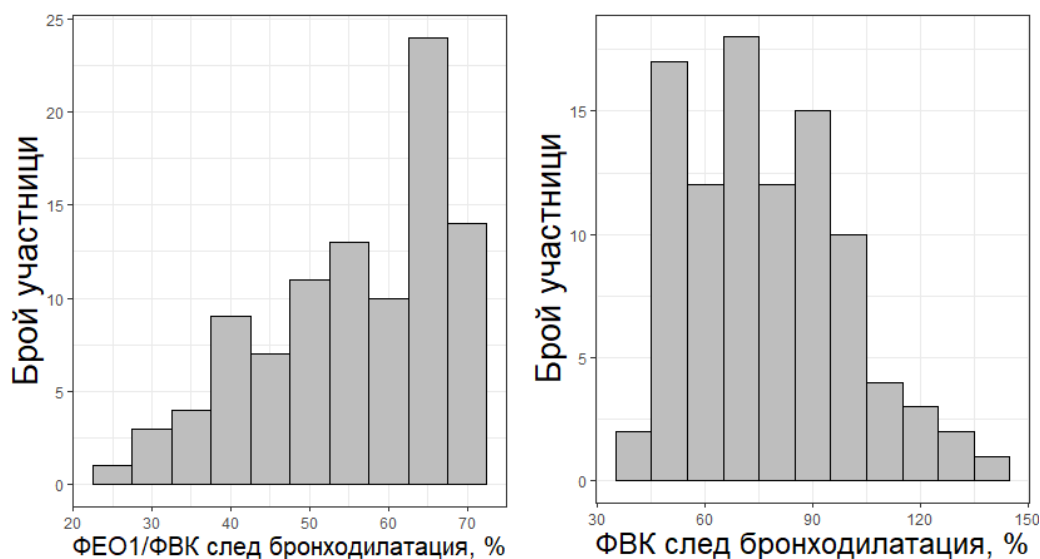
**Таблица 13. Липсващи стойности (спирометрични показатели)**

Променлива	Липсващи стойности	Действие
ФЕО1 преди бронходилатация	0	-
ФЕО1 след бронходилатация	0	-
ФЕО1/ФВК след бронходилатация	0	-
ФВК след бронходилатация	0	-

На Фигура 53 и Фигура 54 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



**Фигура 53. Статистическо разпределение на характеристиките „ФЕО1 преди бронходилатация“ (вляво) и „ФЕО1 след бронходилатация“ (вдясно)**



**Фигура 54. Статистическо разпределение на характеристиките „ФЕО1/ФВК след бронходилатация“ (вляво) и „ФВК след бронходилатация“ (вдясно)**

В тази група няма липсващи стойности и допълнителна обработка на данните не се налага.

Средната стойност на ФЕО1 е  $55.8 \pm 18.3\%$ . 7.3% от участниците (7/96) имат постбронходилататорен ФЕО1  $<30\%$ , 33.3% (32/96) – между 30 и 50%, 49.0% (47/96) – между 50 и 80% и 10.4% (10/96) – над 80%. Средната стойност на ФВК е  $77.9 \pm 22.5\%$ . Средното подобрене на ФЕО1 след бронходилатация е 4.4%. Само 13.5% (13/96) от пациентите демонстрират подобрене на ФЕО1  $\geq 10\%$ , а 8.3% (8/96) -  $\geq 12\%$ .

Белодробната функция показва значими корелации с много характеристики на заболяването, които ще бъдат разгледани в съответните раздели. Все пак най-значими корелации ФЕО1 след бронходилатация показва с BODE индекса ( $r = -0.81$ ), mMRC ( $r = -0.68$ ) и CAT ( $r = -0.59$ ).

#### 5.1.4. Качество на живот и симптоми

На Таблица 14 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 15 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

**Таблица 14. Характеристики на променливите (показатели за качество на живот и симптоми)**

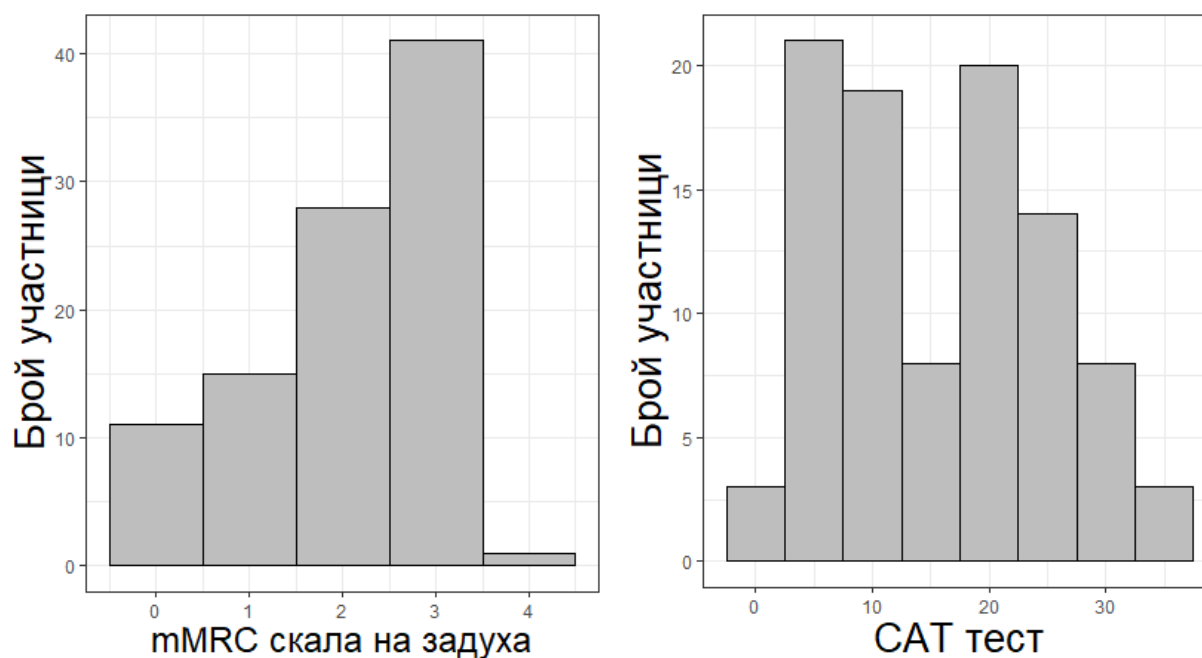
Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
mMRC	Категорийна	Цяло число	Точки	-
CAT	Числова	Цяло число	Точки	15.6
Симптом: кашлица	Категорийна	„0” – не „1” – да	-	0.938 (93.8%)
Симптом: свирене в гърдите	Категорийна	„0” – не „1” – да	-	0.719 (71.9%)
Симптом: експекторация	Категорийна	„0” – не „1” – да	-	0.719 (71.9%)
Симптом: задух	Категорийна	„0” – не „1” – да	-	0.823 (82.3%)

**Таблица 15. Липсващи стойности (показатели за качество на живот и симптоми)**

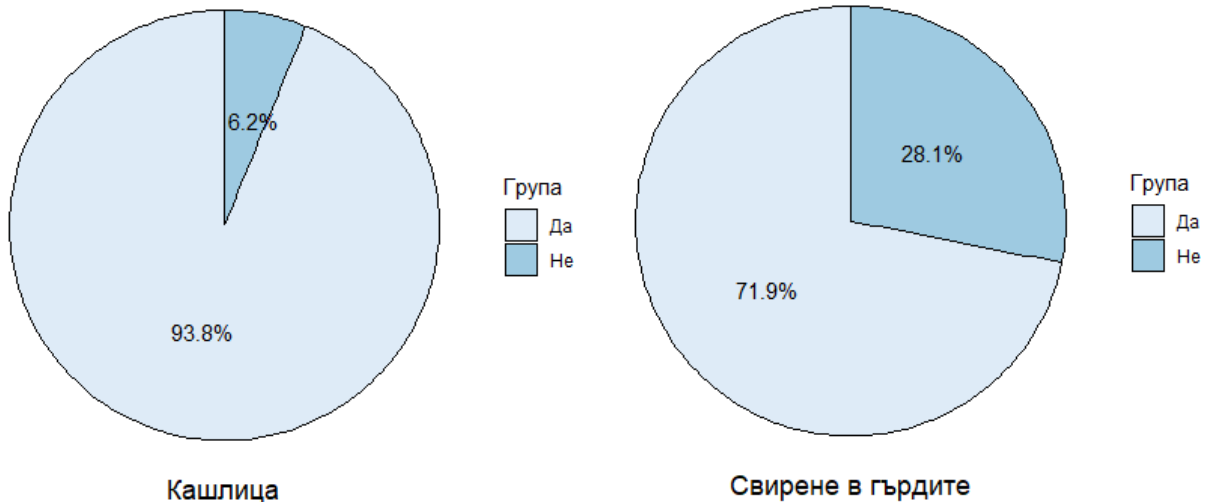
Променлива	Липсващи стойности	Действие
mMRC	0	-
CAT	0	-
Симптом: кашлица	0	-
Симптом: свирене в гърдите	0	-
Симптом: експекторация	0	-

Симптом: задух	0	-
----------------	---	---

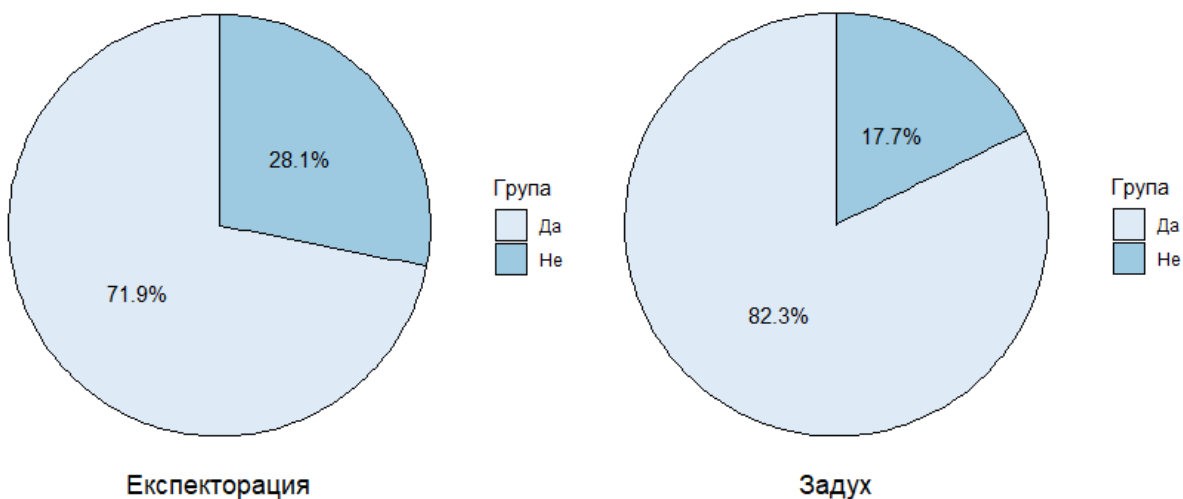
На Фигура 55, Фигура 56 и Фигура 57 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



**Фигура 55. Статистическо разпределение на характеристиките „mMRC скала на задуха“ (вляво) и „CAT тест“ (вдясно)**



**Фигура 56. Статистическо разпределение на характеристиките „Симптом: кашлица“ (вляво) и „Симптом: свирене в гърдите“ (вдясно)**



**Фигура 57. Статистическо разпределение на характеристиките „Симптом: експекторация“ (вляво) и „Симптом: задух“ (вдясно)**

В тази група няма липсващи стойности и допълнителна обработка на данните не се налага.

Средната стойност на резултата от САТ теста е  $15.6 \pm 9.2$  точки. По отношение на резултатите от скалата на задуха 11.5% (11/96) отбелязват

резултат „0“, 15.6% (15/96) - резултат „1“, 29.2% (28/96) – резултат „2“, 42.7% (41/96) – резултат „3“ и 1.0% (1/96) – резултат „4“.

Аналогично на белодробната функция, качеството на живот също показва значими корелации с много характеристики на заболяването, които ще бъдат разгледани в съответните раздели. Все пак най-значими корелации mMRC показва с BODE индекса ( $r = 0.86$ ), изминатото разстояние при 6MWT ( $r = -0.71$ ), ФЕО1 след бронходилатация ( $r = -0.68$ ) и САТ ( $r = -0.59$ ). Аналогични резултати се наблюдават и за резултатите от САТ –  $r = 0.77$ ,  $r = -0.7$ ,  $r = -0.59$  съответно за BODE индекса, изминатото разстояние при 6MWT и ФЕО1 след бронходилатация.

По отношение на докладваните симптоми повечето пациенти са симптоматични, като с най-голяма честота на докладване е наличието на кашлица (90/96, 93.8%). Най-значими корелации се наблюдават с белодробната функция ( $r = -0.51$  между свирене в гърдите и ФЕО1), физическия капацитет ( $r = -0.46$  между задух и изминатото разстояние на 6MWT) и диафрагмалната подвижност ( $r = -0.39$  за свирене в гърдите).

### 5.1.5. Хематологични показатели

На Таблица 16 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 17 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

**Таблица 16. Характеристики на променливите (хематологични показатели)**

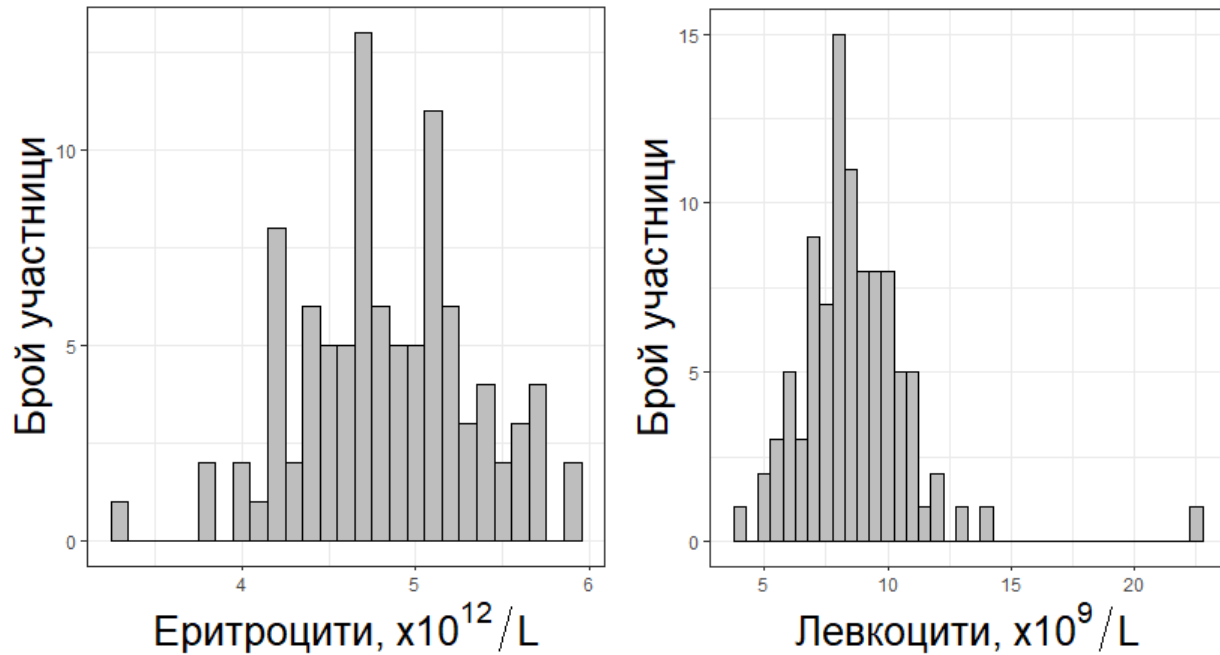
Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
Еритроцити	Числова	Закръгляване до първия знак	$\times 10^{12}/L$	$4.83 \pm 0.5$

		след десетичната запетая		
Левкоцити	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	$\times 10^9/L$	$8.61 \pm 2.32$
Хемоглобин	Числова	Цяло число	g/l	$142.5 \pm 15.1$
Хематокрит	Числова	Закръгляване до втория знак след десетичната запетая	%	$0.45 \pm 0.05$
Неутрофили	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	$\times 10^9/L$	$5.48 \pm 1.84$
Неутрофили	Числова	Цяло число	%	$63.1 \pm 9.3$
Лимфоцити	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	$\times 10^9/L$	$2.1 \pm 0.78$
Лимфоцити	Числова	Цяло число	%	$25.1 \pm 7.4$
Базофили	Числова	Закръгляване до втория знак след десетичната запетая	$\times 10^9/L$	$0.05 \pm 0.04$
Базофили	Числова	Цяло число	%	$0.69 \pm 0.49$
Еозинофили	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	$\times 10^9/L$	$0.23 \pm 0.2$
Еозинофили	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	%	$2.7 \pm 2.4$
Моноцити	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	$\times 10^9/L$	$0.73 \pm 0.24$
Моноцити	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	%	$8.7 \pm 2.5$
Тромбоцити	Числова	Цяло число	$\times 10^6/L$	$269.7 \pm 67.5$
Фибриноген	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	g/L	$4.02 \pm 0.98$
CRP	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mg/L	$4.4 \pm 4.2$
$\alpha 1$ -антитрипсин	Числова	Закръгляване до втория знак след десетичната запетая	g/L	$1.44 \pm 0.25$

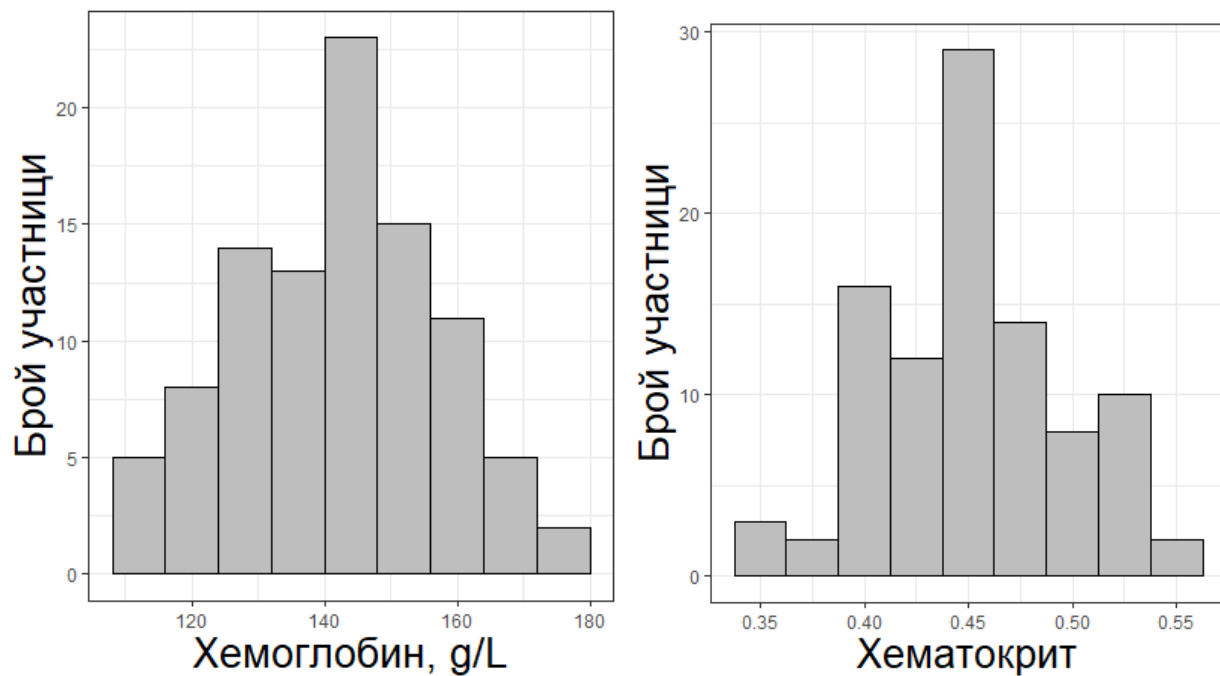
**Таблица 17. Липсващи стойности (хематологични показатели)**

<b>Променлива</b>	<b>Липсващи стойности</b>	<b>Действие</b>
Еритроцити	0	-
Левкоцити	0	-
Хемоглобин	0	-
Хематокрит	0	-
Неутрофили, абсолютна стойност	0	-
Неутрофили, %	0	-
Лимфоцити, абсолютна стойност	0	-
Лимфоцити, %	0	-
Базофили, абсолютна стойност	0	-
Базофили, %	0	-
Еозинофили, абсолютна стойност	0	-
Еозинофили, %	0	-
Моноцити, абсолютна стойност	0	-
Моноцити, %	0	-
Тромбоцити	0	-
Фибриноген	0	-
CRP	0	-
$\alpha$ 1-антитрипсин	0	-

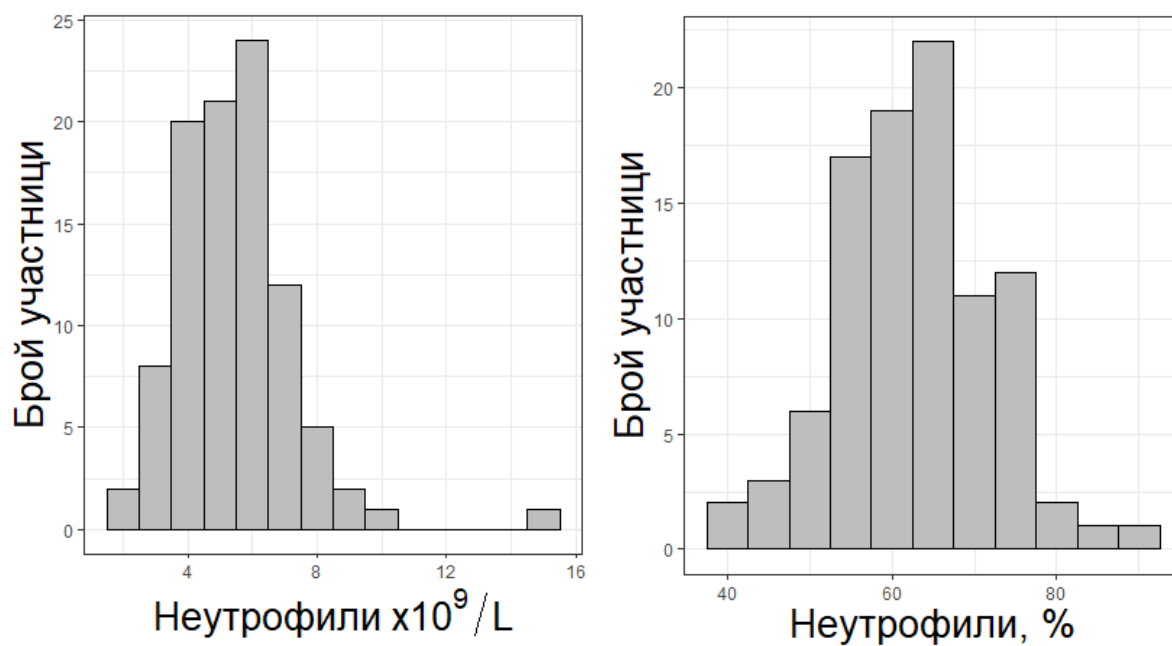
На Фигура 58, Фигура 59, Фигура 60, Фигура 61, Фигура 62, Фигура 63, Фигура 64, Фигура 65 и Фигура 66 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



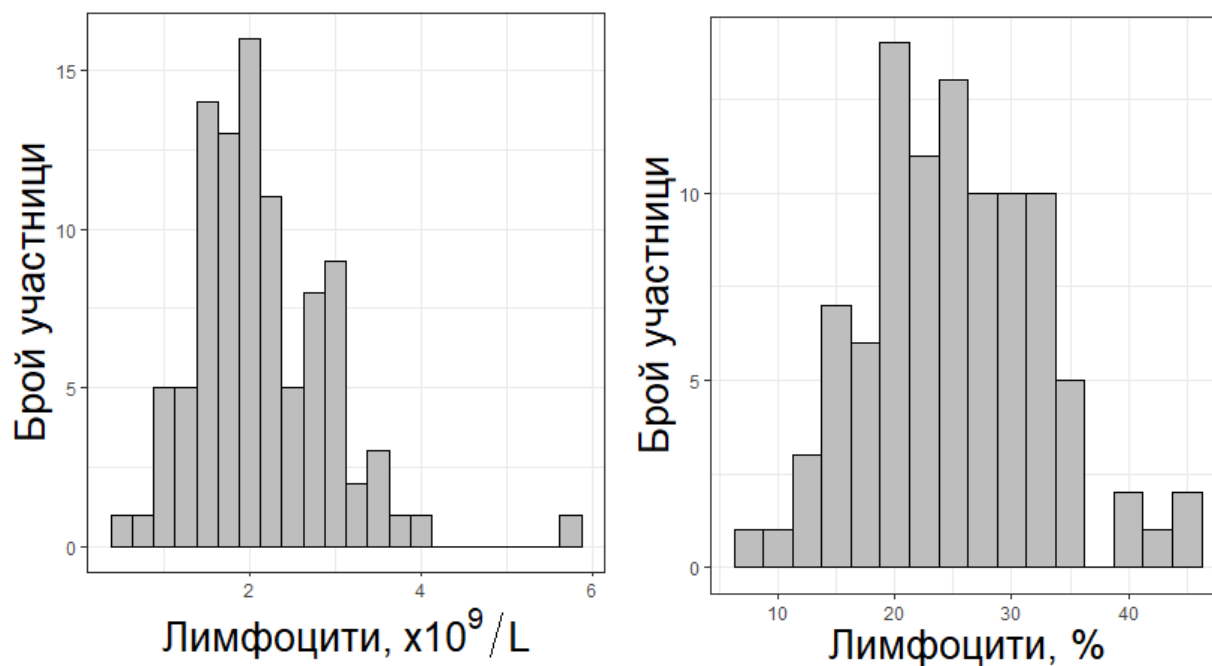
**Фигура 58.** Статистическо разпределение на характеристиките „Еритроцити“ (вляво) и „Левкоцити (абсолютен брой)“ (вдясно)



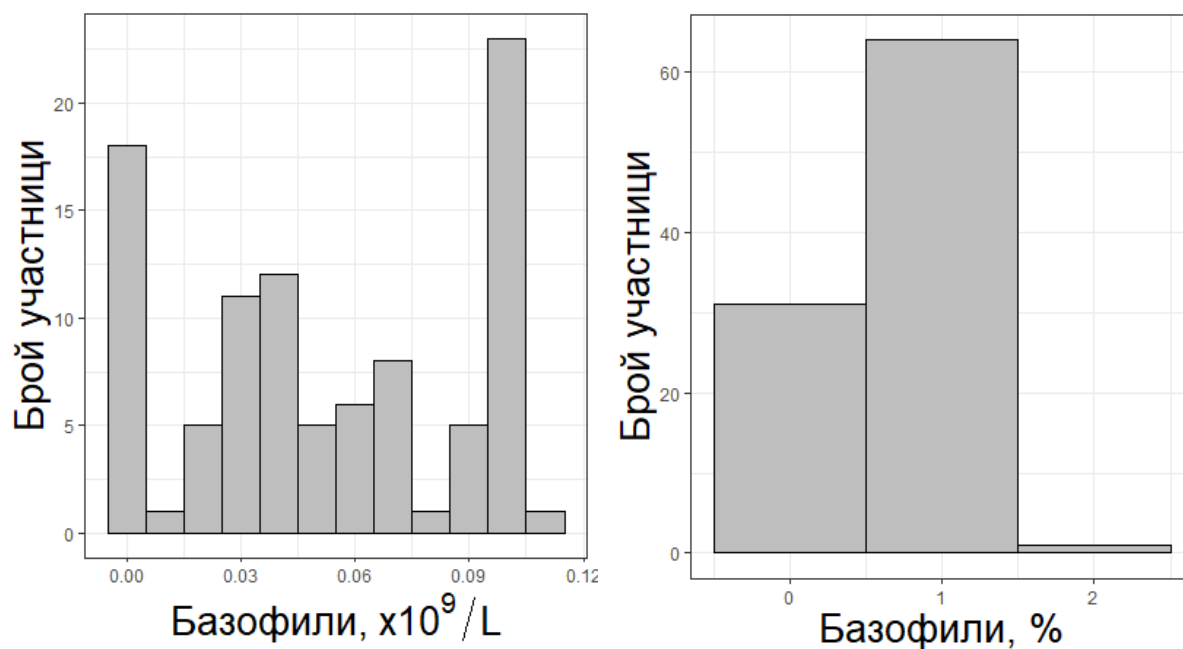
**Фигура 59.** Статистическо разпределение на характеристиките „Хемоглобин“ (вляво) и „Хематокрит“ (вдясно)



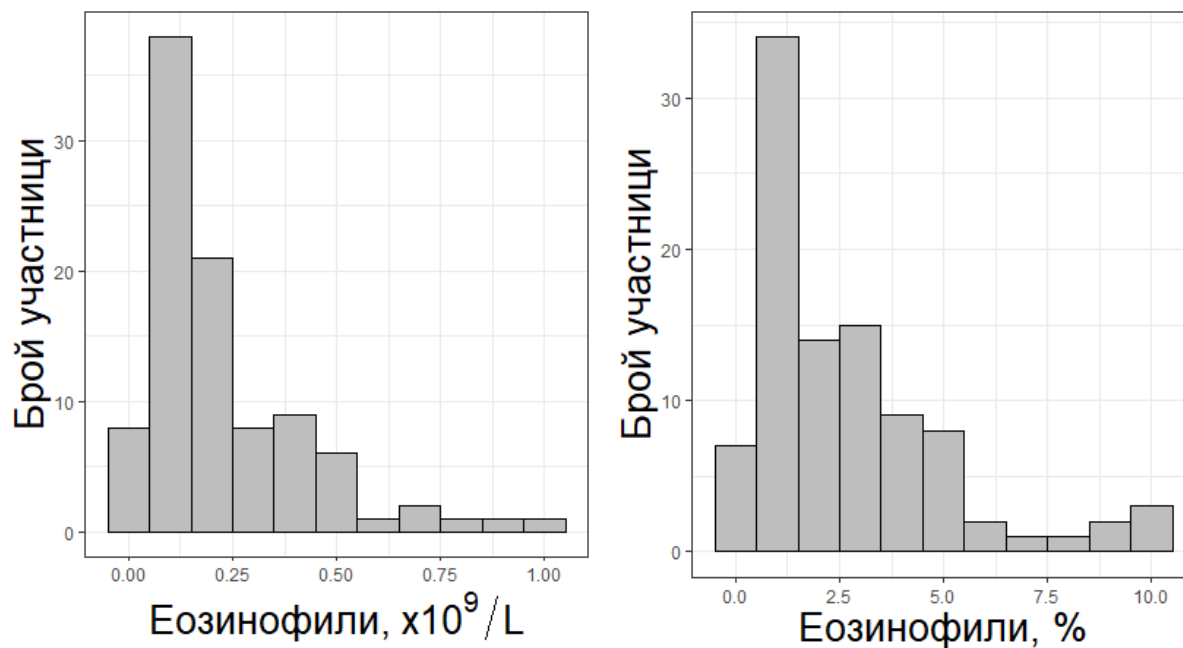
**Фигура 60. Статистическо разпределение на характеристиките „Неутрофили (абсолютен брой)“ (вляво) и „Неутрофили (%)“ (вдясно)**



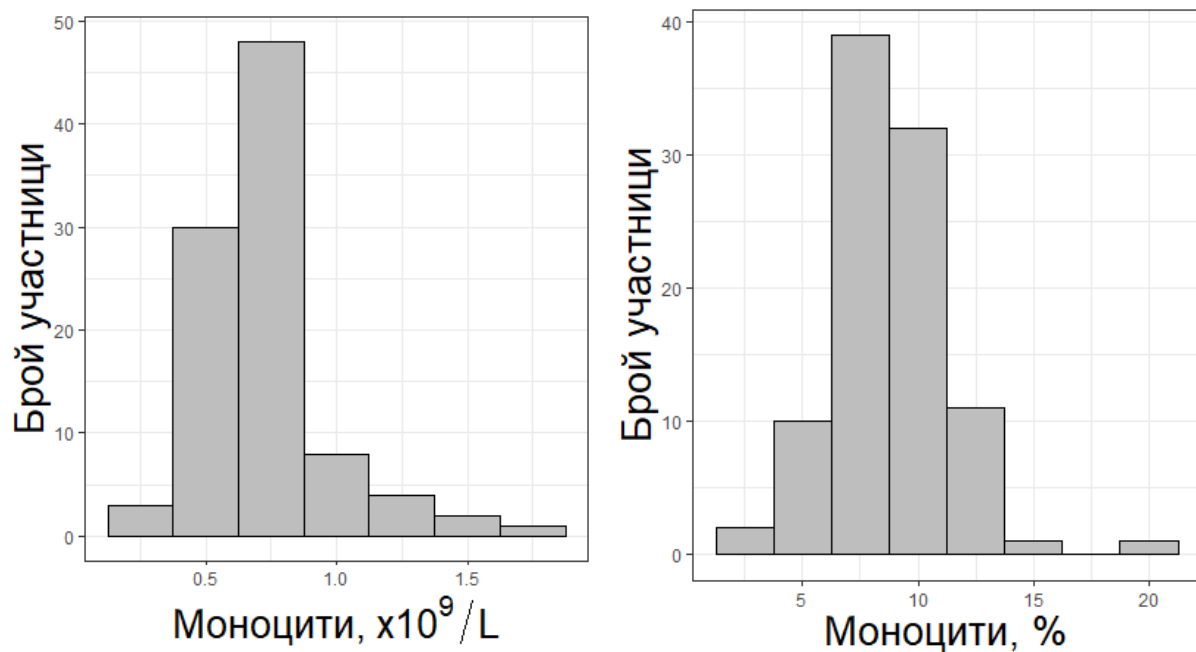
**Фигура 61. Статистическо разпределение на характеристиките „Лимфоцити (абсолютен брой)“ (вляво) и „Лимфоцити (%)“ (вдясно)**



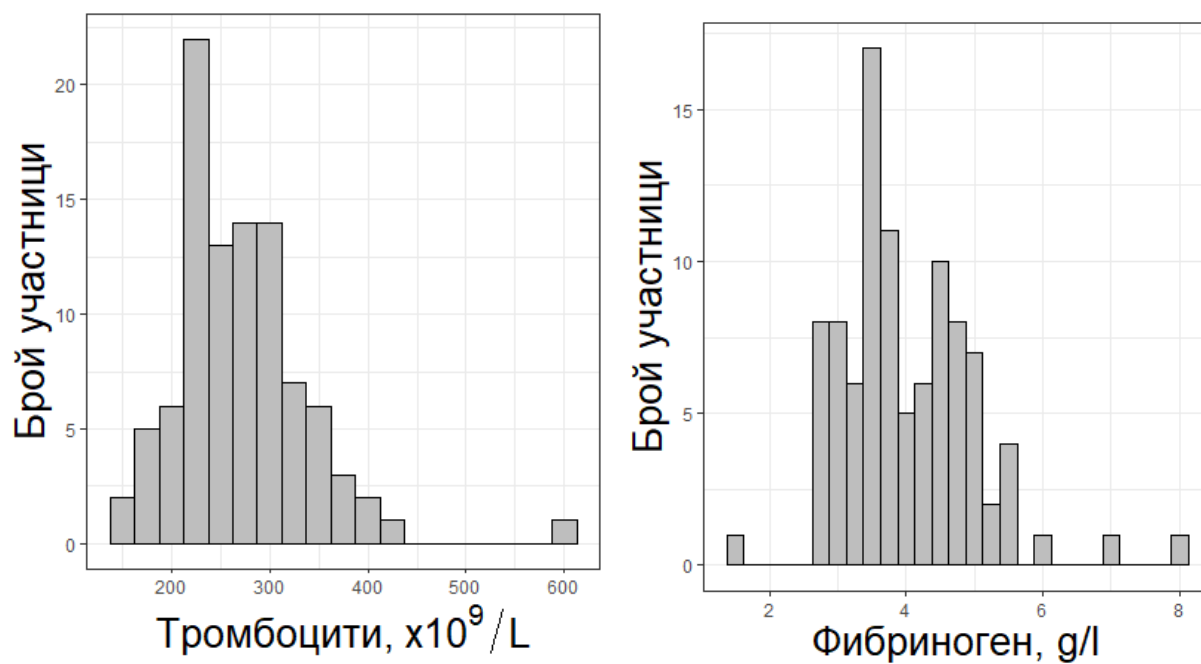
**Фигура 62. Статистическо разпределение на характеристиките „Базофили (абсолютен брой)“ (вляво) и „Базофили (%)“ (вдясно)**



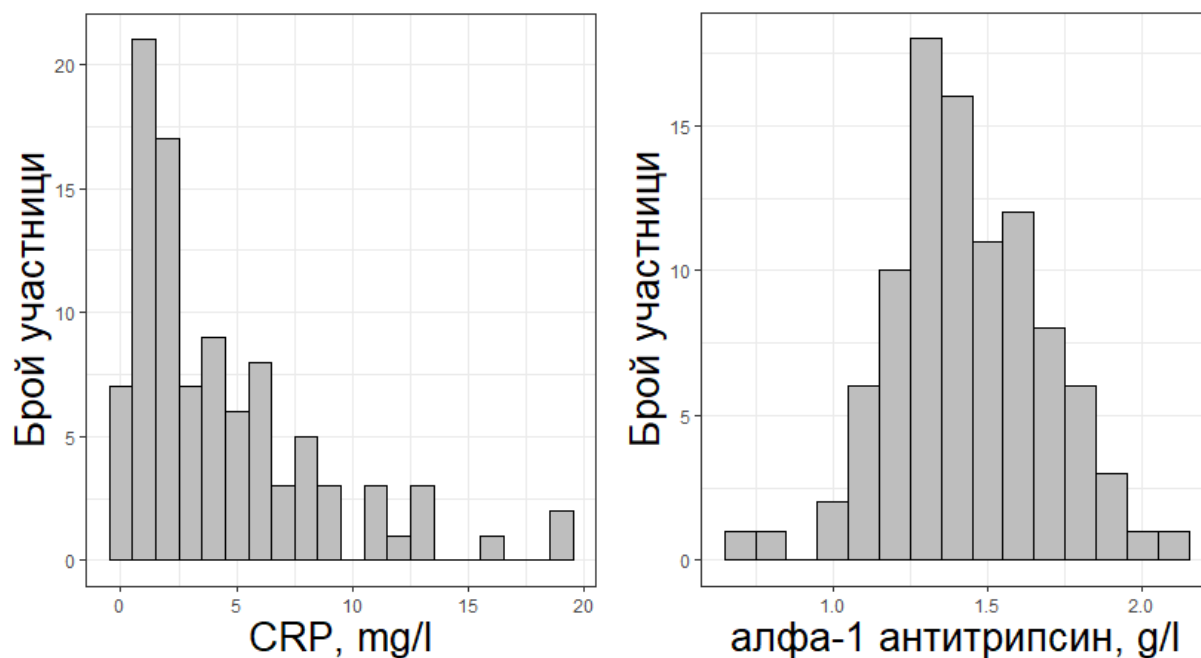
**Фигура 63. Статистическо разпределение на характеристиките „Еозинофили (абсолютен брой)“ (вляво) и „Еозинофили (%)“ (вдясно)**



**Фигура 64. Статистическо разпределение на характеристиките „Моноцити (абсолютен брой)“ (вляво) и „Моноцити (%)“ (вдясно)**



**Фигура 65. Статистическо разпределение на характеристиките „Тромбоцити“ (вляво) и „Фибриноген“ (вдясно)**



**Фигура 66. Статистическо разпределение на характеристиките „CRP“ (вляво) и „ $\alpha$ 1 антитрипсин“ (вдясно)**

В тази група няма липсващи стойности и допълнителна обработка на данните не се налага.

Хемоглобин  $>170$  g/L имат 3 (3.1%) пациента, а  $<120$  g/L – 7 (7.3%) пациента. Няма пациенти с хемоглобин  $>180$  g/l. Левкоцитоза (абсолютен брой левкоцити  $>10.5 \times 10^9/L$ ) имат 13 (13.5%) пациента. Няма пациенти с левкоцитен брой  $<3.5 \times 10^9/L$ . Еозинофилен брой  $>300 \times 10^9/L$  имат 21 (21.9%) пациента, а  $>500 \times 10^9/L$  – 6 (6.3%) пациента.

Фибриноген  $>4$  g/l имат 41 (42.7%) от пациентите, а  $>7$  g/L – 2 (2.1%) пациента. CRP  $>5$  mg/L имат 33 (34.4%) от пациентите, а над 5.5 mg/L – 29 (30.2%). Ниво на  $\alpha$ 1-антитрипсин  $<1.2$  g/l имат 13 (13.5%) от пациентите, а  $<1.0$  g/l – 3 (3.1%) пациенти.

Най-значими корелации в тази група показатели се наблюдава между еозинофилите (%) и кислородната сатурация в покой ( $r = 0.35$ ), между хематокрита и индекса на коморбидност на Charlson ( $r = -0.29$ ) и между лимфоцитите (%) и подвижността на лявата диафрагма в покой ( $r = 0.27$ ).

### 5.1.6. Ехокардиографски показатели

На Таблица 18 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 19 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

**Таблица 18. Характеристики на променливите (ехокардиографски показатели)**

Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
Теледиастолен размер	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	45.9
Телесистолен размер	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	30.7
Фракция на изтласкване	Числова	Цяло число	%	60.9
Фракция на съкращение	Числова	Цяло число	%	32.4
Дебелина на септума	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	11.4
Задна стена на лява камера	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната	mm	11.3

		запетая		
Скорост на Е вълната	Числова	Закръгляване до третия знак след десетичната запетая	m/s	0.57
Децелерационно време	Числова	Цяло число	msec	218
Скорост на А вълната	Числова	Закръгляване до третия знак след десетичната запетая	m/s	0.73
Ляво предсърдие	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	35.2
Площ на ляво предсърдие	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	cm <sup>2</sup>	18.0
Налягане в ляво предсърдие	Числова	Цяло число	mmHg	11.6
Теледиастолен размер на дясна камера	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	29.7
Свободна стена на дясна камера	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	5.6
TAPSE	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	19.9
Време на акцелерация	Числова	Цяло число	msec	118.6
Време на изтласкване	Числова	Цяло число	msec	282.6
PAPm	Числова	Цяло число	mmHg	22.4
Дясна пулмонална	Числова	Закръгляване до първия	mm	24.6

артерия		знак след десетичната запетая		
Долна празна вена, максимален размер	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	15.5
Долна празна вена, минимален размер	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	7.9
TAPSE след 6MWT	Числова	Закръгляване до първия знак след десетичната запетая	mm	21.7
Време на акцелерация след 6MWT	Числова	Цяло число	msec	99.3
Време на изтласкване след 6MWT	Числова	Цяло число	msec	258.9
РАРm след 6MWT	Числова	Цяло число	mmHg	26.2
Наличие на пулмонална хипертония	Категорийна	„0” – не „1” – да	-	0.521 (52.1%)

**Таблица 19. Липсващи стойности (ехокардиографски показатели)**

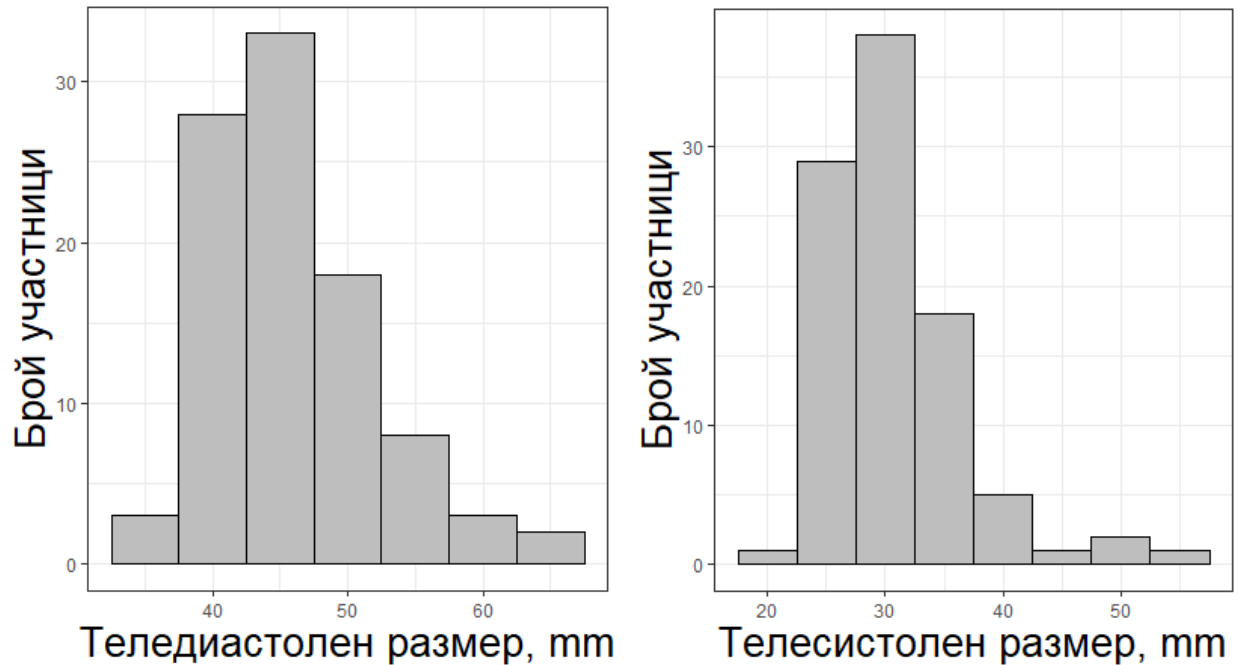
Променлива	Липсващи стойности	Действие
Теледиастолен размер	1	медиана (45.0)**
Телесистолен размер	1	медиана (30.0)**
Фракция на изтласкване	0	-
Фракция на съкращение	0	-
Дебелина на септума	0	-
Задна стена на лява камера	0	-
Скорост на Е вълната	2	медиана (0.55)**
Децелерационно време	0	-

Скорост на А вълната	5	средна стойност (0.73)*
Ляво предсърдие, mm	0	-
Площ на ляво предсърдие	7	медиана (17.0)**
Налягане в ляво предсърдие	0	-
Теледиастолен размер на дясна камера	3	медиана (30.0)**
Свободна стена на дясна камера	6	медиана (5.0)**
TAPSE	1	медиана (20.0)**
Време на акцелерация	2	медиана (115.0)**
Време на изтласкване	2	средна стойност (282.6)*
PAPm	0	-
Дясна пулмонална артерия	11	средна стойност (24.6)*
Долна празна вена, максимален размер	2	медиана (15.0)**
Долна празна вена, минимален размер	2	медиана (7.75)**
TAPSE след 6MWT	11	медиана (22)**
Време на акцелерация след 6MWT	1	медиана (100)**
Време на изтласкване след 6MWT	1	медиана (260)**
PAPm след 6MWT	0	-
Наличие на пулмонална хипертония	0	-

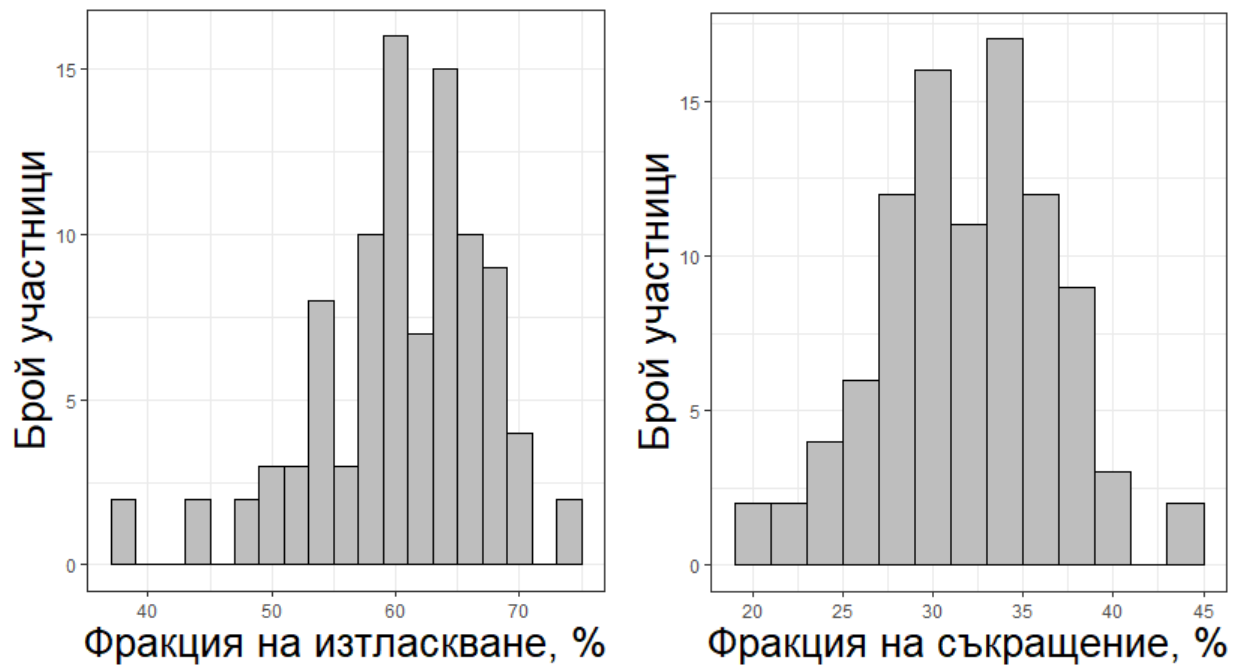
\* - наличие на нормално разпределение - на липсващите данните се приписва средната стойност на променливата

\*\* - липса на нормално разпределение – на липсващите данните се приписва медианата на променливата

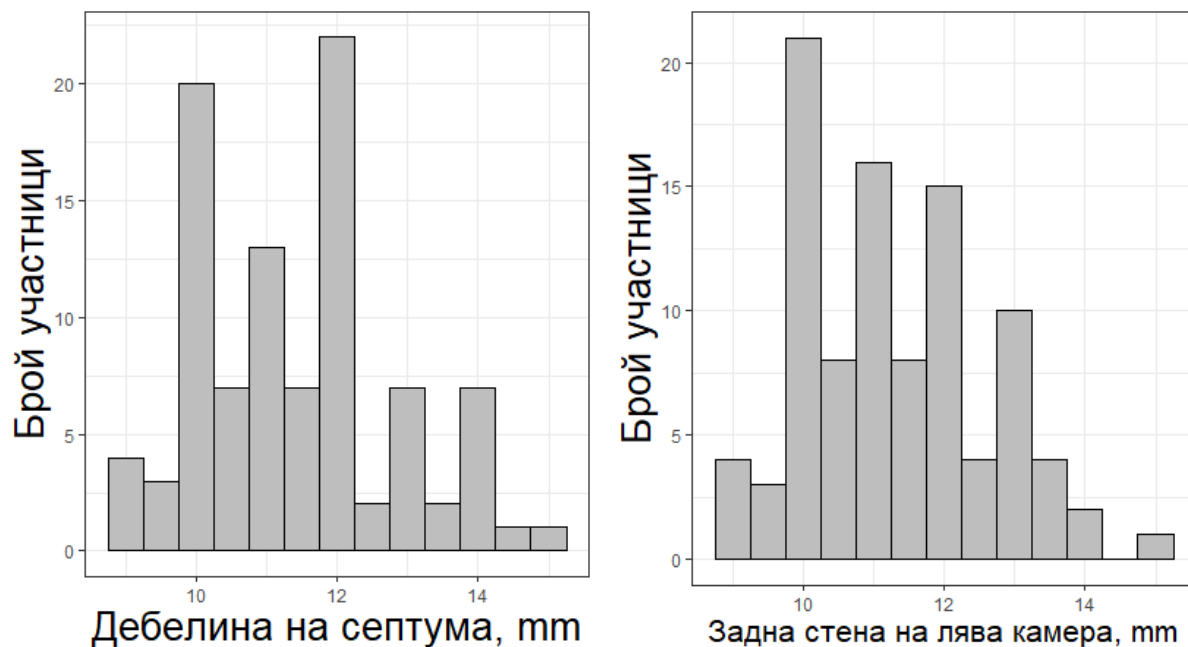
На Фигура 67, Фигура 68, Фигура 69, Фигура 70, Фигура 71, Фигура 72, Фигура 73, Фигура 74, Фигура 75, Фигура 76, Фигура 77 и Фигура 78 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



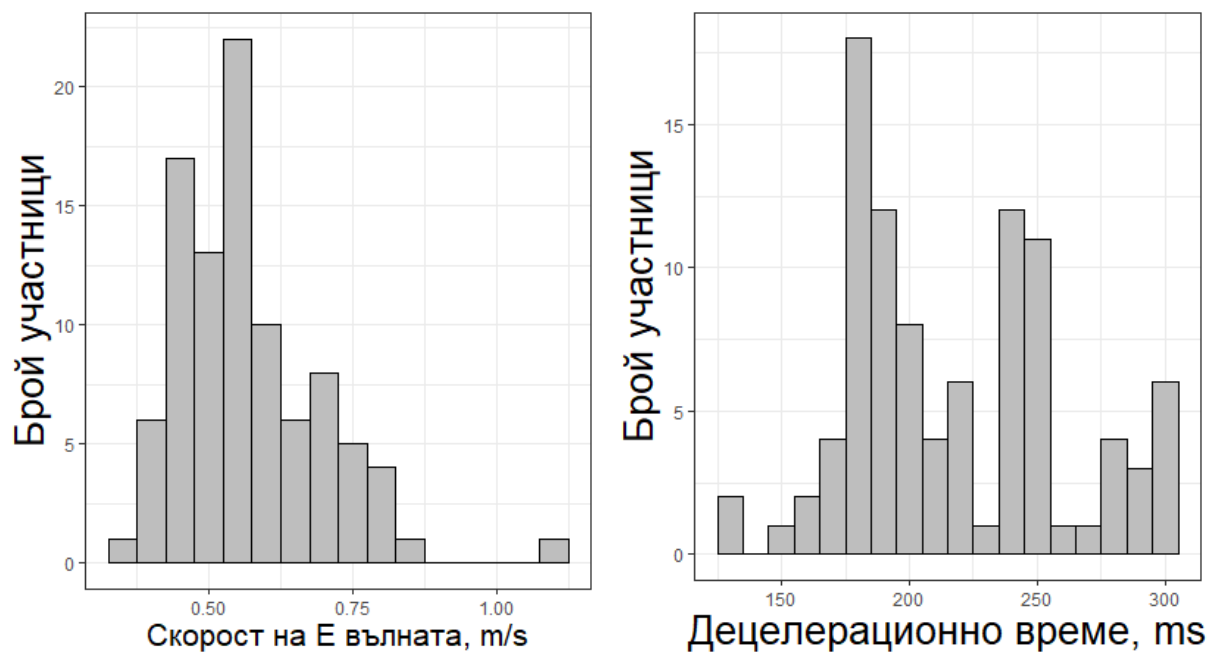
**Фигура 67. Статистическо разпределение на характеристиките „Теледиастолен размер“ (вляво) и „Телесистолен размер“ (вдясно)**



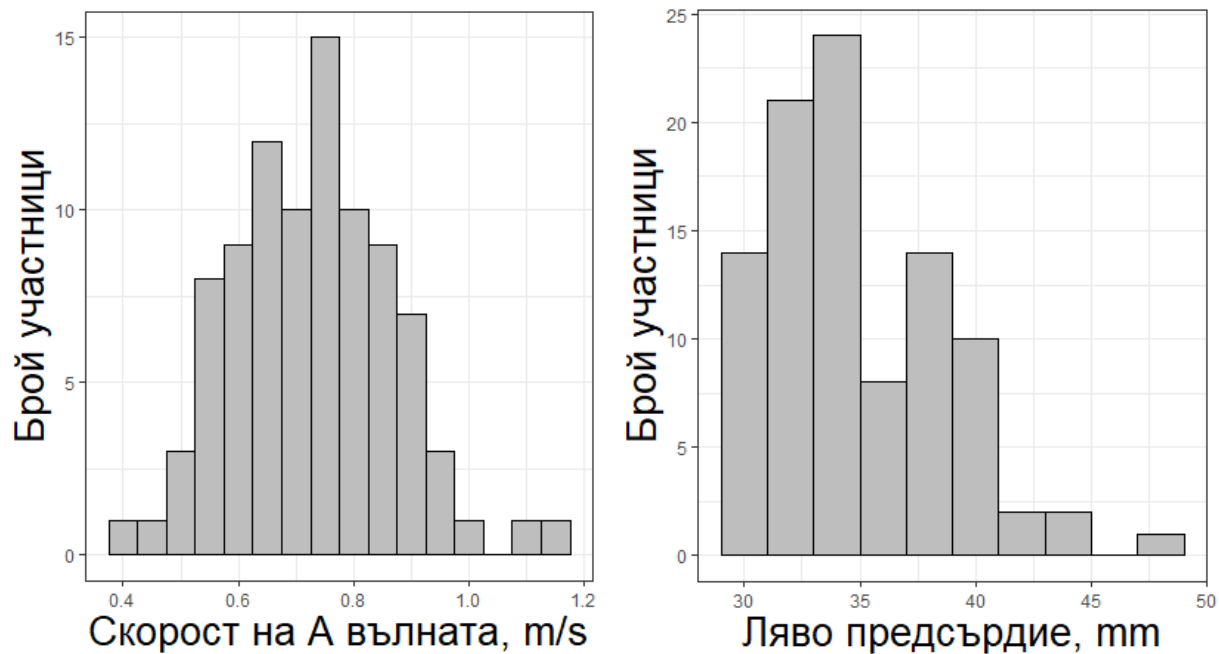
**Фигура 68. Статистическо разпределение на характеристиките „Фракция на изтласкване“ (вляво) и „Фракция на съкращение“ (вдясно)**



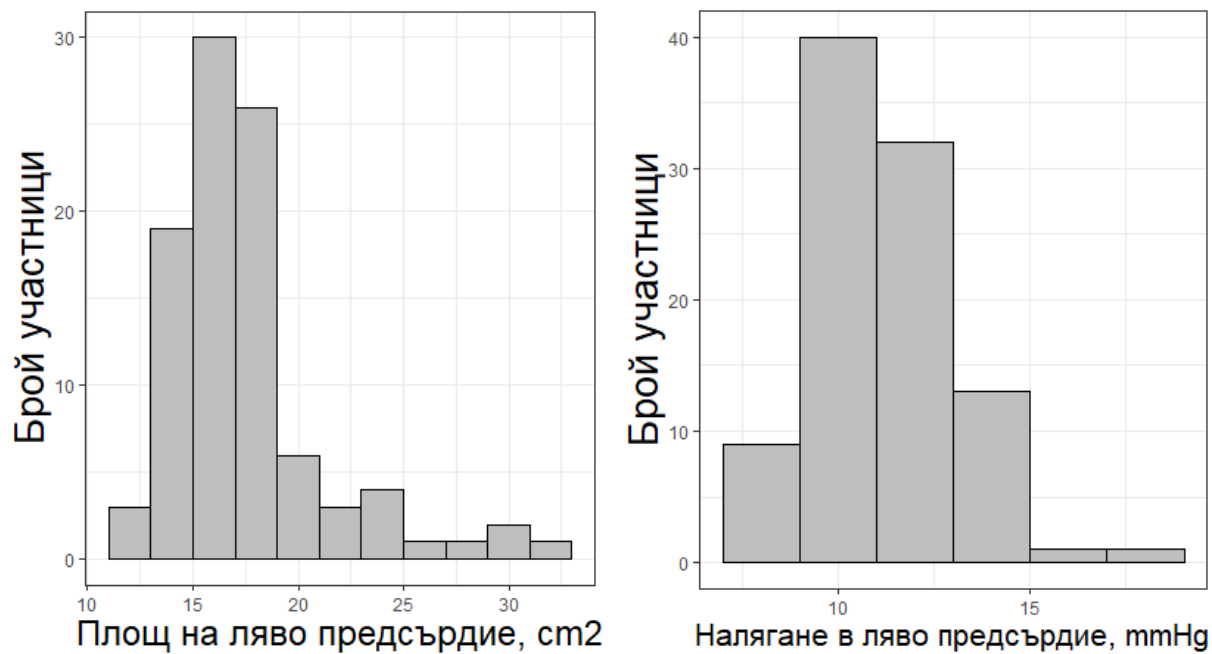
**Фигура 69.** Статистическо разпределение на характеристиките „Дебелина на септума“ (вляво) и „Задна стена на лява камера“ (вдясно)



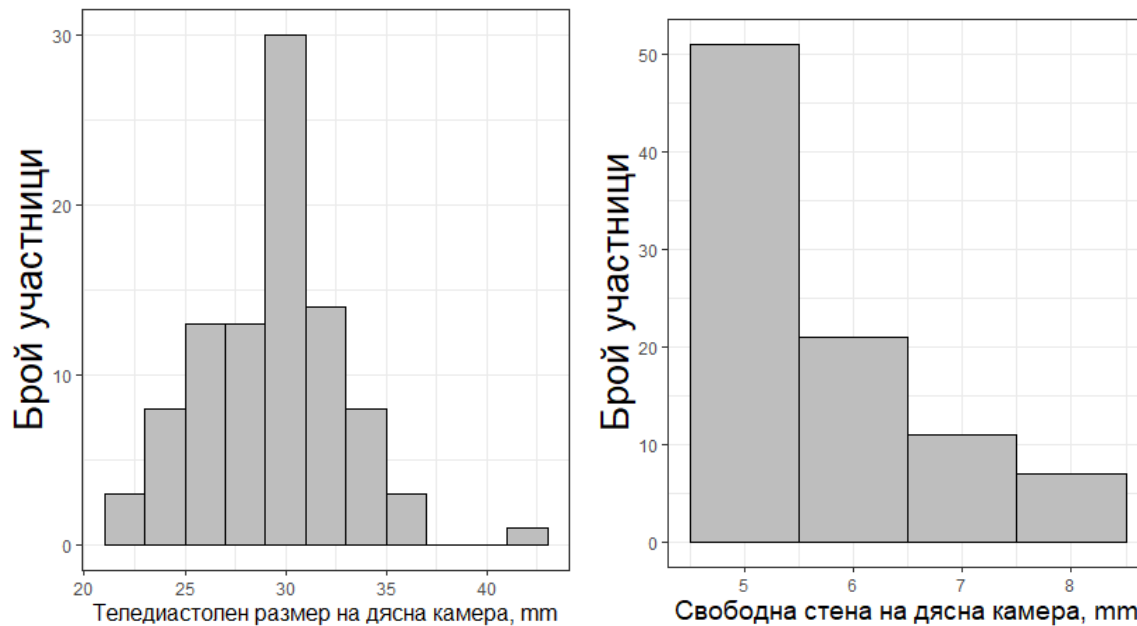
**Фигура 70.** Статистическо разпределение на характеристиките „Скорост на Е вълната“ (вляво) и „Децелерационно време“ (вдясно)



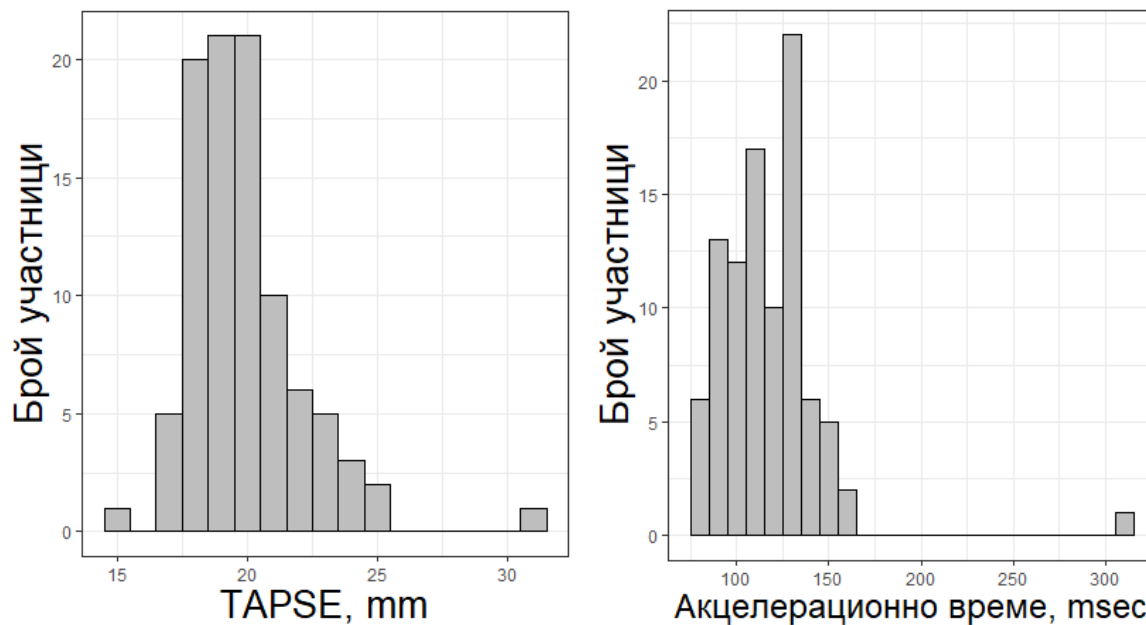
**Фигура 71. Статистическо разпределение на характеристиките „Скорост на А вълната“ (вляво) и „Размер на ляво предсърдие“ (вдясно)**



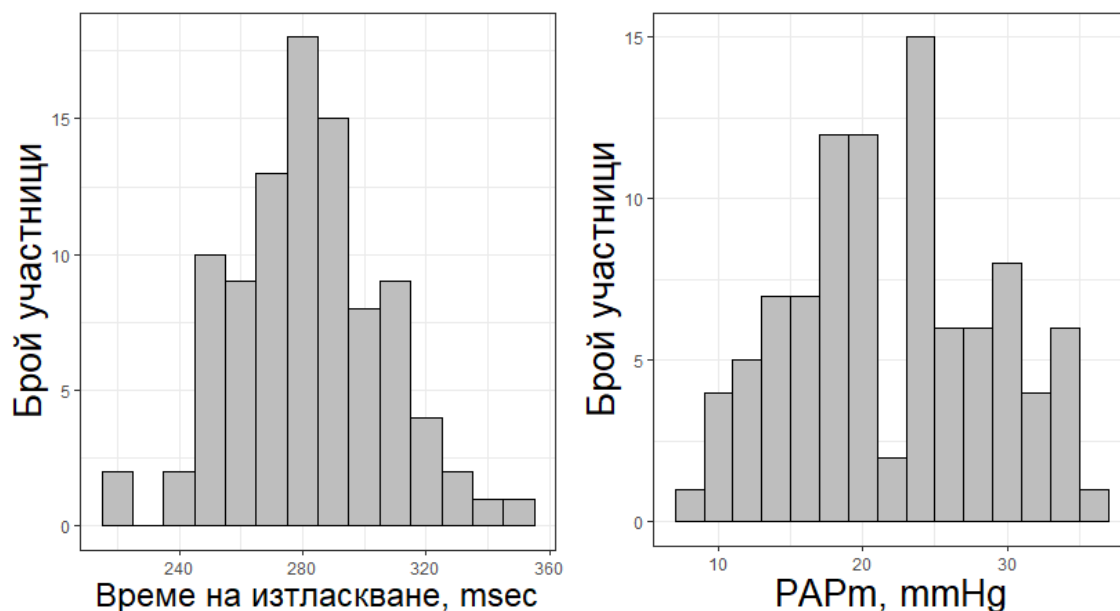
**Фигура 72. Статистическо разпределение на характеристиките „Площ на ляво предсърдие“ (вляво) и „Налягане в ляво предсърдие“ (вдясно)**



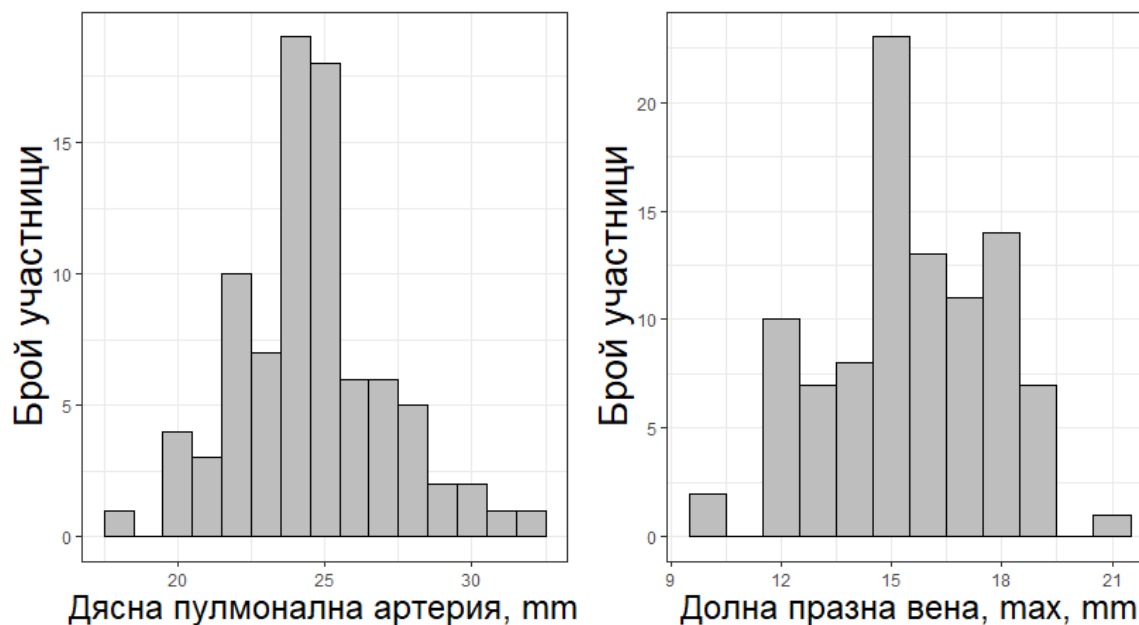
**Фигура 73. Статистическо разпределение на характеристиките „Теледиастолен размер на дясна камера“ (вляво) и „Свободна стена на дясна камера“ (вдясно)**



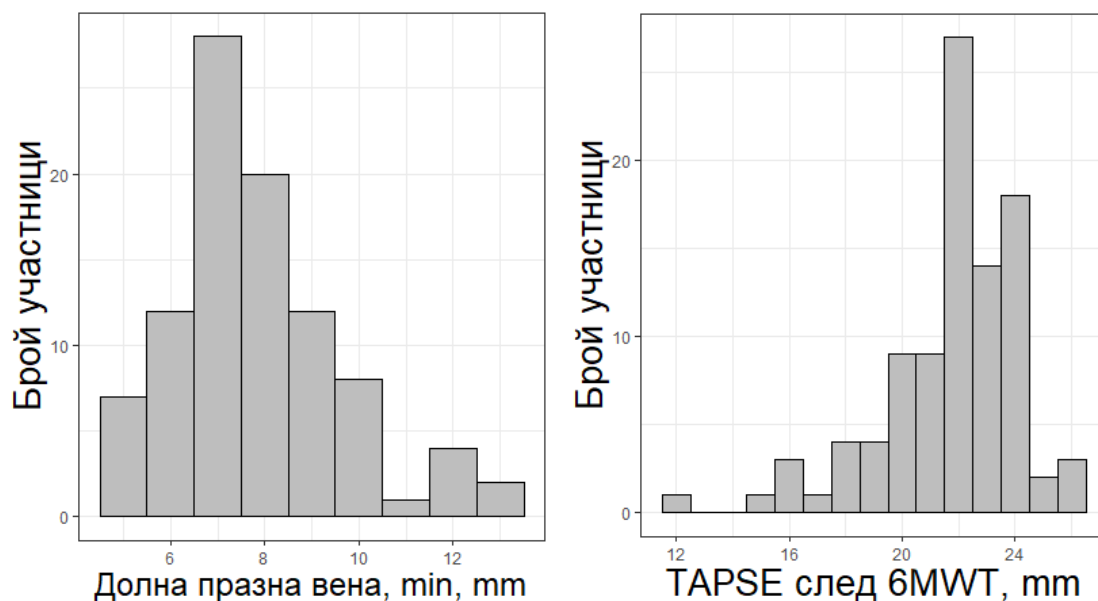
**Фигура 74. Статистическо разпределение на характеристиките „TAPSE“ (вляво) и „Време на акцелерация“ (вдясно)**



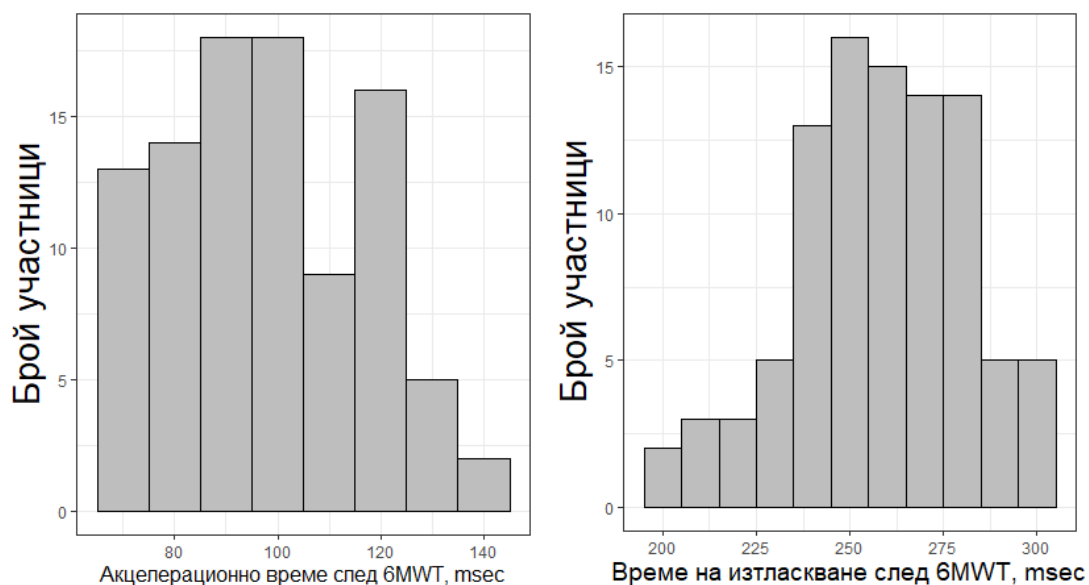
**Фигура 75. Статистическо разпределение на характеристиките „Време на изтласкване“ (вляво) и „РАРm“ (вдясно)**



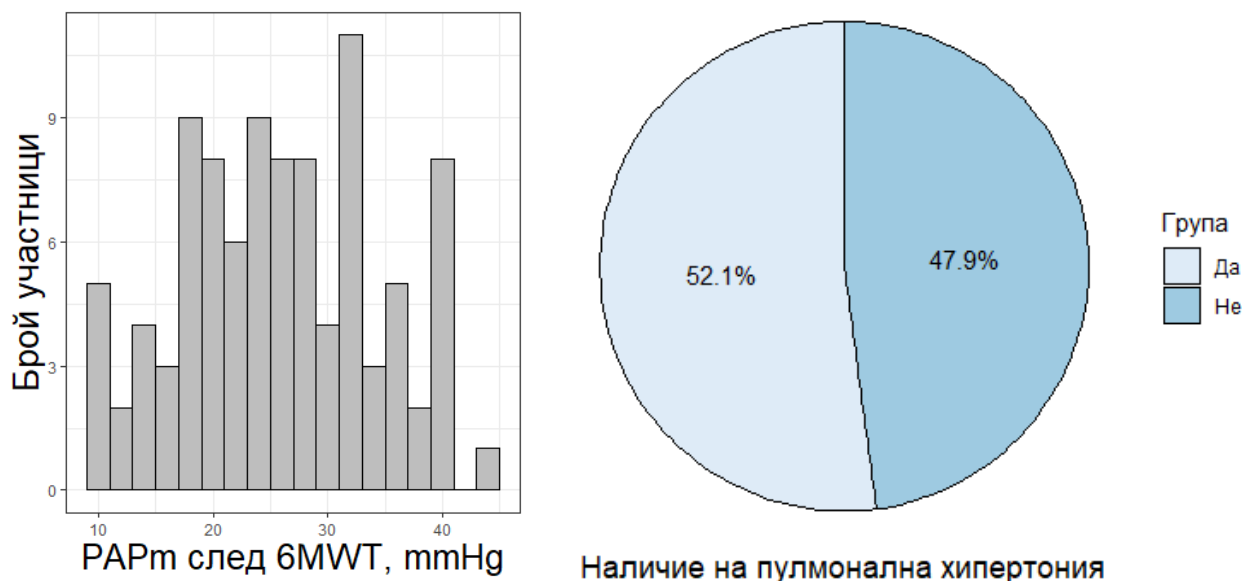
**Фигура 76. Статистическо разпределение на характеристиките „Дясна пулмонална артерия“ (вляво) и „Максимален размер на долна празна вена“ (вдясно)**



**Фигура 77. Статистическо разпределение на характеристиките „Минимален размер на долна празна вена“ (вляво) и „TAPSE след 6MWT“ (вдясно)**



**Фигура 78. Статистическо разпределение на характеристиките „Време на акцелерация след 6MWT“ (вляво) и „Време на изтласкване след 6MWT“ (вдясно)**



**Фигура 79. Статистическо разпределение на характеристиките „PAPm след 6MWT“ (вляво) и „Наличие на пулмонална хипертония“ (вдясно)**

Ехокардиографски параметри на лява камера и ляво предсърдие

На Таблица 20 са представени основните ехокардиографски параметри на лява камера и ляво предсърдие. Намалена фракция на изтласкване (<55%) имат 16.7% (16/96), а намалена фракция на съкращение (<28%) – 14.6% (14/96) от пациентите.

**Таблица 20. Основни ехокардиографски параметри на лява камера и ляво предсърдие**

Характеристика	Стойност (±SD)
ТДР	45.9 ± 6.2 mm
ТСП	30.7 ± 5.8 mm
ФИ	60.9 ± 7%
ФС	32.4 ± 4.9%

Септум	11.4 ± 1.4 mm
Задна стена на лява камера	11.3 ± 1.3 mm
Площ на ляво предсърдие	18.0 ± 4 mm <sup>2</sup>
Размер на ляво предсърдие	35.2 ± 3.8 mm
Е/А	0.80 ± 0.20
DT	218 ± 42 msec
LAP	11.6 ± 1.9 mmHg

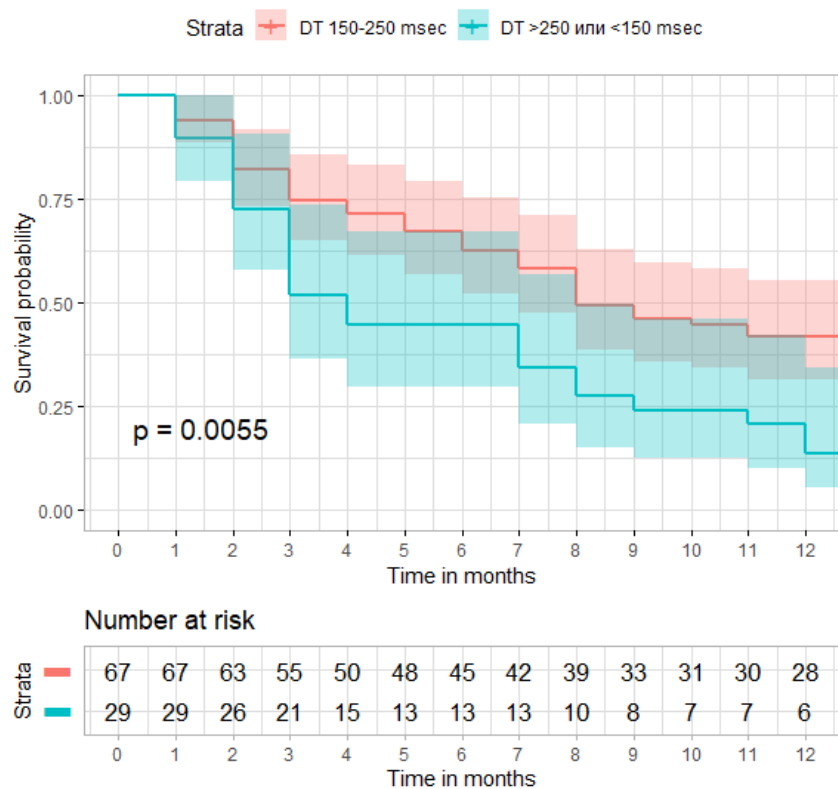
Съкращения: DT – децелерационно време, Е/А - диастолично пълнене на лявата камера, LAP - налягане в ляво предсърдие, ТДР - теледиастолен размер, ТСП - телесистолен размер, ФИ – фракция на изтласкване, ФС – фракция на съкращение

Най-значими корелации се наблюдават между PAPm и изминатото разстояние на 6MWT ( $r = -0.58$ ), между PAPm и кислородната сатурация след 6MWT ( $r = -0.45$ ) и между ВАЦ и кислородната сатурация след 6MWT ( $r = 0.31$ ). PAPm корелира и със скалата на задуха (0.63), BODE индекса ( $r = 0.61$ ) и SAT ( $r = 0.60$ ), а също и с ФЕО1 ( $r = -0.43$ ).

#### Ехокардиографски параметри и композитна крайна точка

64 пациенти (67%) от цялата група достигат композитната крайна точка (екзацербация или смърт).

Значимо по-голям процент от пациентите с отклонение в DT ( $\geq 250$  msec или  $< 150$  msec) достигат композитната крайна точка (86.2 срещу 58.2%,  $p = 0.0055$ ) (Фигура 80).



**Фигура 80. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана по децелерационно време**

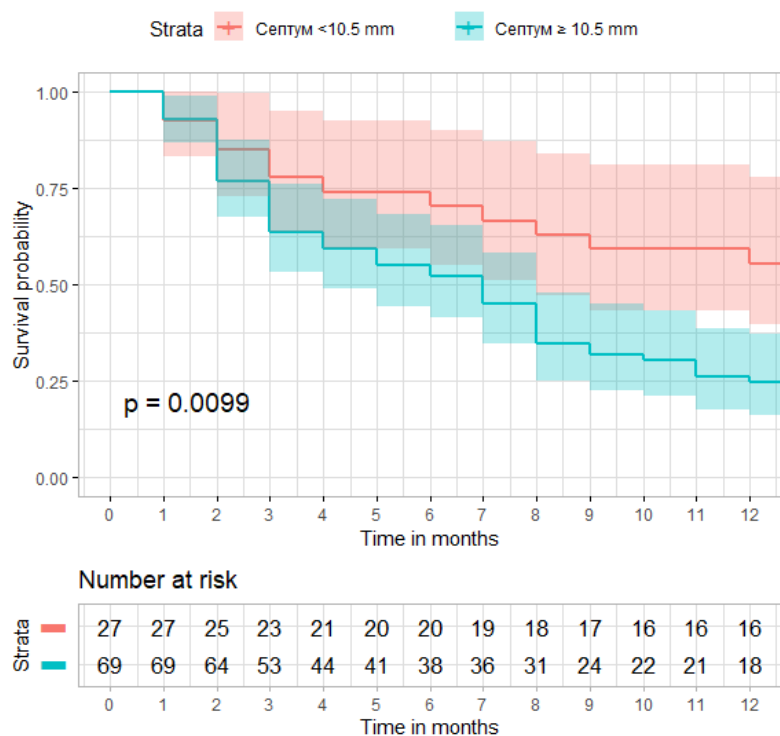
Съкращения: DT – децелерационно време

Пациентите с по-ниска ФС (78.6 срещу 57.4% при гранична точка 32%,  $p=0.049$ ) и уголемено ляво предсърдие (58.3 срещу 80.6% при гранична точка 36 mm,  $p=0.019$ ) достигат по-често композитната крайна точка.

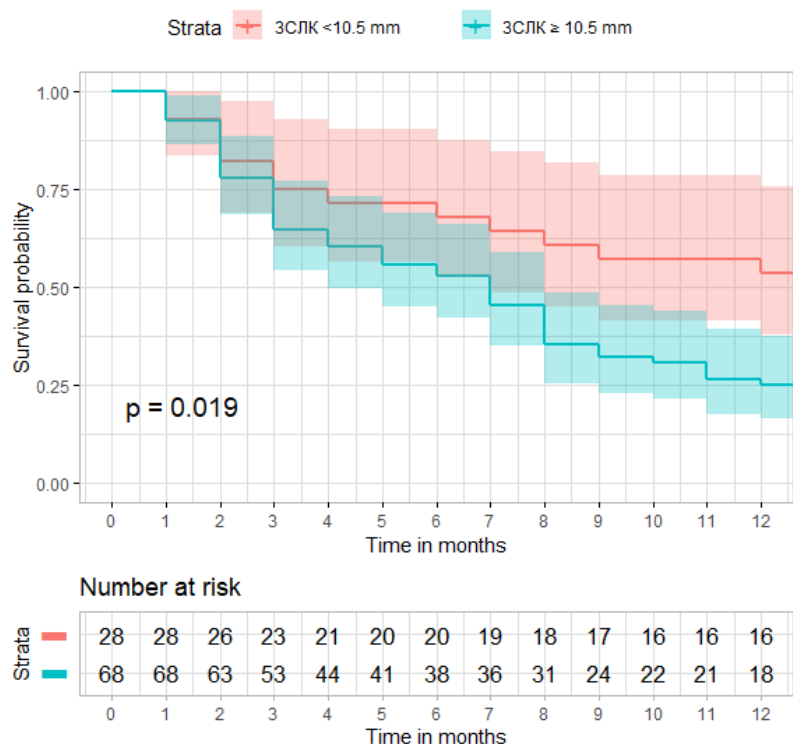
Пациентите в двете групи не се различават по ТДР (оптимална гранична точка 43.5 mm,  $p = 0.09$ ), ТСР (оптимална гранична точка 29 mm,  $p = 0.07$ ), площ на ляво предсърдие, отношението Е/А, LAR и ФИ (всички  $p > 0.2$ ).

Пациентите с повишена дебелина на септума достигат значимо по-често композитната крайна точка (55.6 срещу 24.6% при гранична точка 10.5

mm,  $p=0.0099$ ) (Фигура 81). Подобен резултат се наблюдава и за ЗСЛК (55.6 срещу 24.6% при гранична точка 10.5 mm,  $p = 0.019$ ) (Фигура 82).



**Фигура 81. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана по дебелина на септума**



**Фигура 82. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана по дебелина на ЗСЛК**

Съкращения: ЗСЛК – задна стена на лява камера

### Ехокардиографски параметри на лява камера и ляво предсърдие и честота на екзацербации

Пациентите с нормално DT (150-250 msec) имат значимо по-ниска честота на екзацербации (1.1 срещу 1.8,  $p = 0.01$ ). Това се дължи на значимо по-ниска честота на тежките екзацербации (0.29 срещу 0.85,  $p = 0.016$ ), като честотата на умерено-тежките екзацербации не се различава значимо (0.8 срещу 1.0,  $p = 0.32$ ).

Размерът на лявото предсърдие и LAR не са значими предиктори за честотата на екзацербациите като цяло или за умерено-тежките и тежките

екзацербации. Пациентите с  $\text{ФС} \geq 32\%$  имат значимо по-малък брой екзацербации (1.04 срещу 1.61,  $p=0.025$ ).

Размерът на септума не е предиктор за общия брой екзацербации или за тежките екзацербации, но е предиктор за умерено-тежките екзацербации (0.52 срещу 1.0 при гранична точка 10.5 mm,  $p=0.01$ ). Аналогични са и резултатите за ЗСЛК (умерено-тежки екзацербации: 0.57 срещу 0.98 при гранична точка 10.5 mm,  $p=0.036$ ).

#### Ехокардиографски параметри на лява камера и ляво предсърдие и качество на живот

Размер на ляво предсърдие  $< 36$  mm или нормално DT е свързано с по-добро качество на живот, демонстрирано от по-нисък резултат от САТ (съответно 13.9 срещу 18.5,  $p=0.019$  и 14.3 срещу 18.6,  $p=0.048$ ). Аналогично, пациенти със септум  $\geq 10.5$  mm имат влошено качество на живот (16.8 срещу 12.6 точки на САТ,  $p=0.04$ ). Налице е тенденция за влошено качество на живот при пациенти с  $\text{ФС} < 32\%$  (14 срещу 17.8 точки на САТ,  $p=0.0503$ ).

#### Ехокардиографски параметри на лява камера и ляво предсърдие и белодробна функция

Въпреки че ФЕО1 е числено по-висок в групата с нормално DT, резултатите не достигат статистическа значимост (57.8 срещу 51.0%,  $p=0.099$ ). Няма значима разлика в белодробната функция при пациенти с повишен размер на ляво предсърдие и в зависимост от  $\text{ФС}$ , дебелината на септума, ЗСЛК или LAP (всички  $p > 0.05$ ).

#### Шестминутен тест с ходене

След физическо натоварване (6MWT) най-значими корелации се наблюдават между PAPm и изминатото разстояние ( $r = -0.53$ ), между PAPm и кислородната сатурация след 6MWT ( $r = -0.48$ ) и между ВАЦ и кислородната сатурация след 6MWT ( $r = 0.46$ ). PAPm след 6MWT корелира и със скалата на задуха (0.62), BODE индекса ( $r = 0.6$ ) и САТ ( $r = 0.58$ ), а също и с ФЕО1 ( $r = -0.4$ ).

### Ехокардиографски параметри на дясна камера и дясно предсърдие

#### *Честота на ПХ и резултати при ежегодно проследяване*

Разпространението на ПХ (PAPm в покой  $\geq 20$  mmHg) в цялата извадка е 52.1% (50/96). Пациентите с ПХ имат значимо по-ниски стойности на ФЕО1 (48.4 спрямо 63.7%,  $p < 0.0001$ ) и ФВК (70.6 спрямо 85.9%,  $p = 0.0006$ ). PAPm корелира значимо с ФЕО1 ( $r = -0.45$ ,  $p < 0.0001$ ) и ФВК ( $r = -0.34$ ,  $p = 0.0006$ ). PAPm в покой и след физическо натоварване също корелира с 6MWD (съответно  $r = -0.58$ ,  $p < 0.0001$ , и  $r = -0.52$ ,  $p < 0.0001$ ).

Шестдесет и четирима пациенти (67%) достигат композитната крайна точка, а 43 пациенти (45%) са чести екзацербатори (GOLD E) (Таблица 21). Пациентите с композитната крайна точка имат значимо по-високо PAPm в покой (24.3 спрямо 18.6 mmHg,  $p = 0.0001$ ) и след физическо натоварване (28.2 спрямо 22.2 mmHg,  $p = 0.001$ ). Честите екзацербатори имат тенденция към по-високо PAPm в покой (21.1 спрямо 23.9 mmHg,  $p = 0.051$ ) и след физическо натоварване (27.8 спрямо 24.9 mmHg,  $p = 0.094$ ).

**Таблица 21. Резултати в зависимост от наличието на ПХ**

Крайна точка	Всички пациенти (n=96)	Пациенти без ПХ (n=46)	Пациенти с ПХ (n=50)	Р-стойност за наличие срещу липса на ПХ

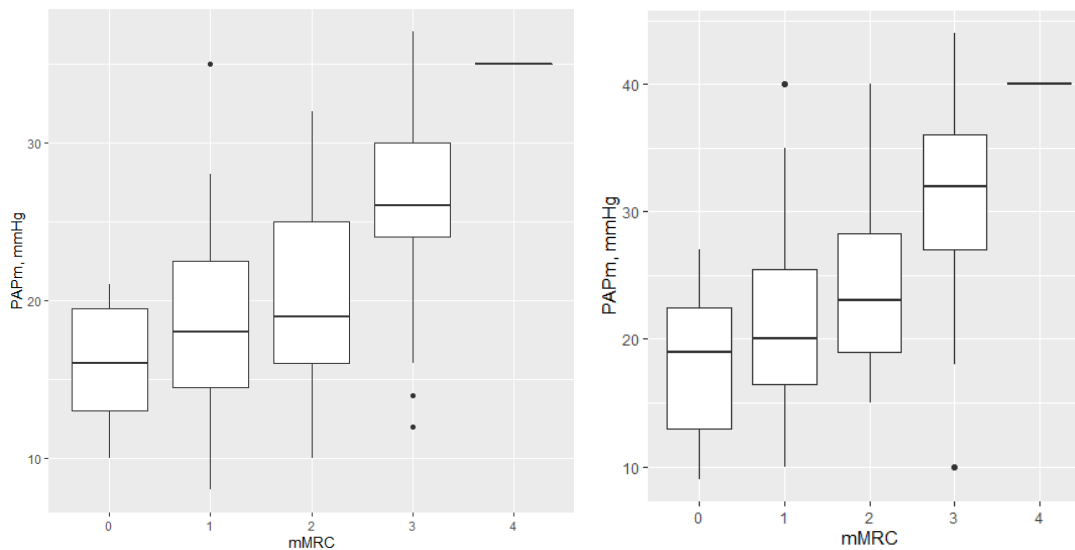
Умерено-тежки екзацербации след 1 година - средна стойност ( $\pm$ SD) - медиана (IQR)	0.86 $\pm$ 0.90 1 (0-1)	0.52 $\pm$ 0.76 0 (0-1)	1.16 $\pm$ 0.91 1 (1-1.75)	0.0004
Тежки екзацербации след 1 година - средна стойност ( $\pm$ SD) - медиана (IQR)	0.45 $\pm$ 0.87 0 (0-1)	0.36 $\pm$ 0.89 0 (0-0)	0.53 $\pm$ 0.84 0 (0-1)	0.358
Общ брой екзацербации	1.29 $\pm$ 1.21	0.89 $\pm$ 1.24	1.65 $\pm$ 1.07	0.002
Чести екзацербатори	43 (44.8%)	14 (30.4%)	29 (58%)	0.006
Смъртни случаи	3 (3.1%)	2 (4.3%)	1 (2.0%)	0.94
Композитна крайна точка	64 (66.7%)	22 (47.8%)	42 (84%)	0.0004

Пациентите с ПХ в покой имат значимо по-голям брой екзацербации (1.65 спрямо 0.89,  $p = 0.002$ ). Разликите обаче са значими само за умерено-тежките екзацербации (1.16 спрямо 0.52,  $p = 0.0003$ ), но не и за тежките обостряния (0.53 спрямо 0.36,  $p = 0.36$ ). PAPm е значим предиктор само за умерено-тежките екзацербации.

Пациентите с PAPm  $\geq 30$  mmHg след физическо натоварване имат и значимо по-голям брой екзацербации (1.64 срещу 1.1,  $p = 0.026$ ), като по същия начин тези разлики са значими само за умерено-тежките екзацербации (1.21 срещу 0.67,  $p = 0.005$ ), но не и за тежките екзацербации (0.48 срещу 0.43,  $p = 0.76$ ).

## Пулмонална хипертония и качество на живот

Пациентите с ПХ са със значимо по-лошо качество на живот (24.6 срещу 18.1 точки на САТ теста,  $p < 0.0002$ ). Степента на диспнея корелира с PAPm ( $r = 0.54$ ,  $p < 0.0001$ ) (Фигура 83). Наличието на повече симптоми (повисок брой точки на САТ) също корелира с PAPm ( $r = 0.61$ ,  $p < 0.0001$ ).



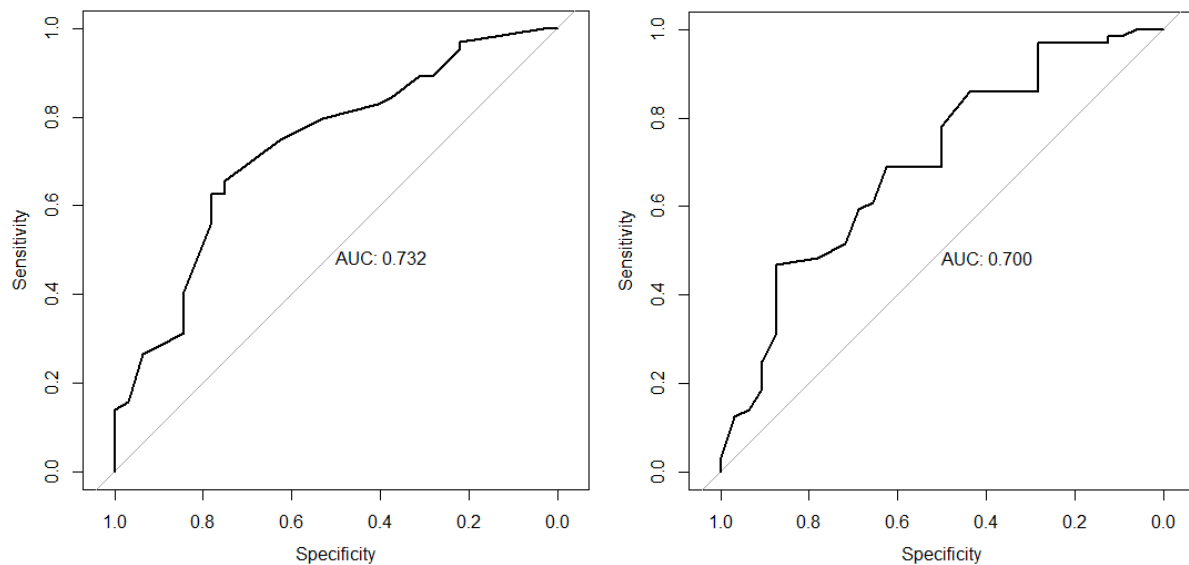
**Фигура 83. Средно налягане в пулмоналната артерия (PAPm) в покой (вляво) и след 6MWT (вдясно) в зависимост от mMRC групата**

## Фактори, свързани с екзацербациите: еднофакторен и многофакторен анализ

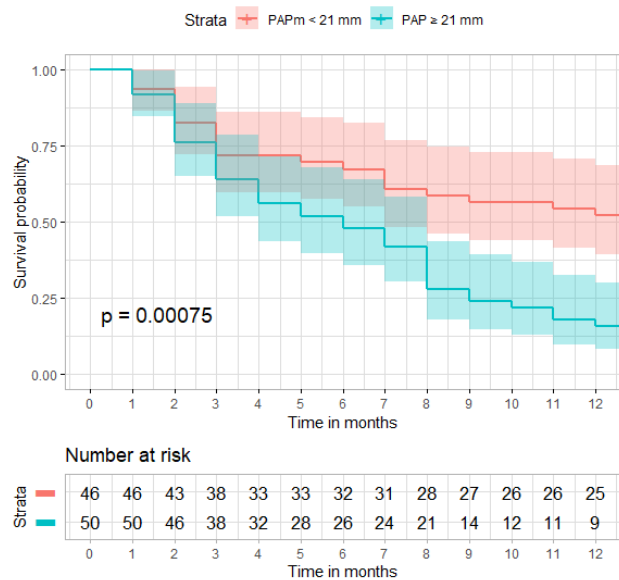
При еднофакторния анализ възрастта, пакетогодините, ФЕО1, ФВК, 6MWD, САТ резултатът, предходните екзацербации, PAPm и PAPm след усилие са значими предиктори за екзацербациите и/или композитната крайна точка. При многофакторния анализ обаче само предходните екзацербации остават значими във всички модели. ФВК е предиктор за умерено-тежки екзацербации и композитната крайна точка, а пакетогодините - за умерено-тежките екзацербации.

*Оптимални гранични стойности за PAPm в покой и след физическо натоварване*

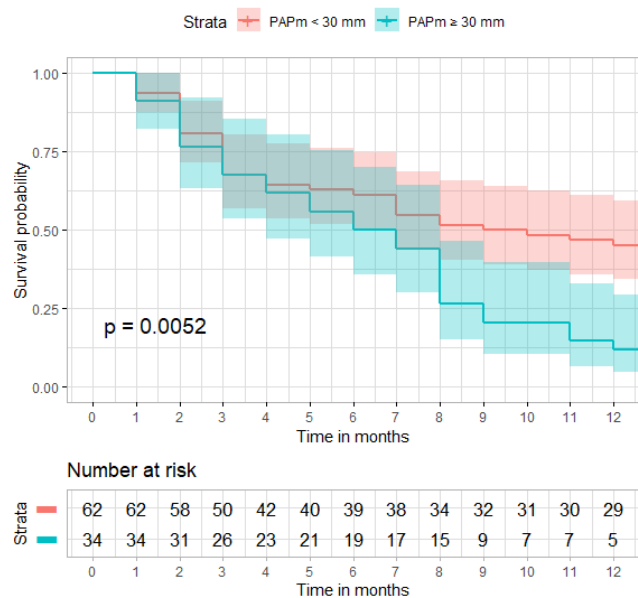
Оптималните гранични точки, които осигуряват максимална стойност на Youden's J за композитната крайна точка, са 21 mmHg за PAPm в покой (AUC 0.732) и 30 mmHg след физическо натоварване (AUC 0.700). ROC кривите са показани на Фигура 84. Пациентите с PAPm  $\geq 21$  mmHg са с повишен риск за развитие на композитната крайна точка (84% спрямо 47.8%,  $p < 0,0001$ , Фигура 85). Пациентите с PAPm  $\geq 30$  mmHg след 6MWT също са с повишен риск за развитие на композитната крайна точка (88.2% спрямо 54.8%,  $p=0,0002$ ) със специфичност 87.5% (Фигура 86).



**Фигура 84. ROC криви за средното налягане в пулмоналната артерия (PAPm) в покой (вляво) и след 6MWT (вдясно)**



**Фигура 85.** Крива на преживяемост за достигане на композитната крайна точка (време до обостряне или смърт), стратифицирана според PAPm в покой ( $\geq 21$  спрямо  $< 21$  mmHg)



**Фигура 86.** Крива на преживяемост за достигане на композитната крайна точка (време до обостряне или смърт), стратифицирана според PAPm след 6MWT ( $\geq 30$  спрямо  $< 30$  mmHg)

По отношение на честотата на екзацербации, оптималните гранични точки, които осигуряват максимална стойност на Youden's J, са същите - 21 mmHg за PAPm в покой и 30 mmHg след натоварване. Пациентите с PAPm  $\geq 21$  mmHg са с повишен риск за чести екзацербации (58.0% спрямо 30.4% пациенти,  $p = 0.012$ ). Въпреки това PAPm  $> 30$  mmHg след 6MWT не е значим предиктор за чести екзацербации (54.8% спрямо 40.0%,  $p = 0.25$ )

### 5.1.7. Ехографски показатели

На Таблица 22 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 23 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

**Таблица 22. Характеристики на променливите (ехографски показатели)**

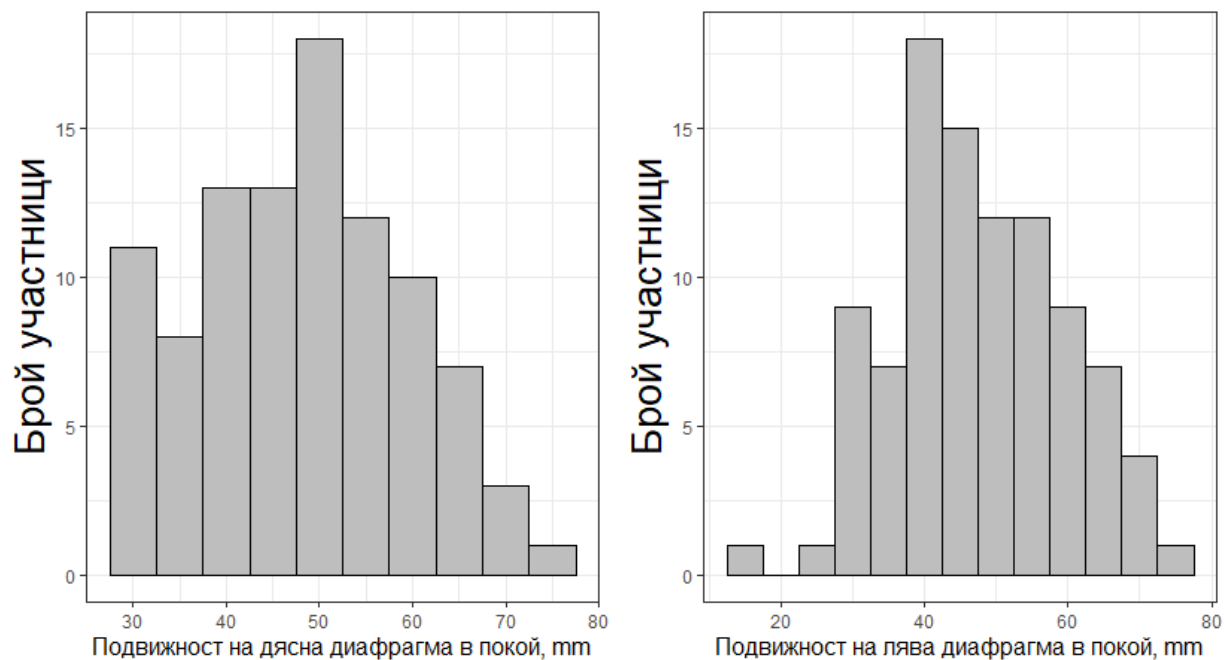
Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
Дясна диафрагма в покой	Числова	Цяло число	mm	48.1
Лява диафрагма в покой	Числова	Цяло число	mm	47.6
Дясна диафрагма след 6MWT	Числова	Цяло число	mm	41.8
Лява диафрагма след 6MWT	Числова	Цяло число	mm	41.1

**Таблица 23. Липсващи стойности (ехокардиографски показатели)**

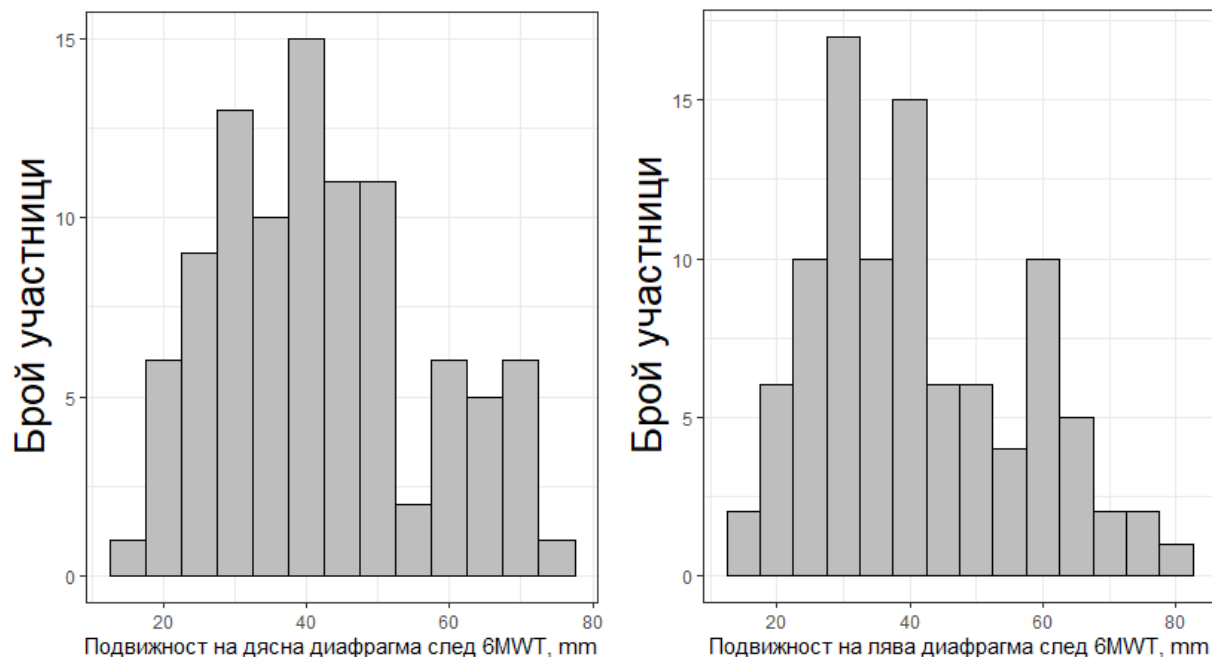
Променлива	Липсващи стойности	Действие
Дясна диафрагма в покой	0	-
Лява диафрагма в покой	0	-
Дясна диафрагма след 6MWT	0	-

Лява диафрагма след 6MWT	0	-
--------------------------	---	---

На Фигура 87 и Фигура 88 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



**Фигура 87. Статистическо разпределение на характеристиките „Подвижност на дясна диафрагма в покой“ (вляво) и „Подвижност на лява диафрагма в покой“ (вдясно)**



**Фигура 88. Статистическо разпределение на характеристиките „Подвижност на дясна диафрагма след 6MWT“ (вляво) и „Подвижност на лява диафрагма след 6MWT“ (вдясно)**

В тази група няма липсващи стойности и допълнителна обработка на данните не се налага.

Средната диафрагмална подвижност в покой за дясната диафрагма е 48.1 mm (SD: 11.4 mm), а след 6MWT – 41.8 mm (SD: 14.6 mm) (Таблица 24). Средната диафрагмална подвижност за лявата диафрагма в покой е 47.6 mm (SD: 11.9 mm), а след 6MWT е 41.1 mm (SD: 15.5 mm). Резултатите за максималната подвижност между лява и дясна диафрагма не се различават значимо. С цел избягване на излишни повторения, ще бъдат представени само резултатите за подвижност на дясната диафрагма.

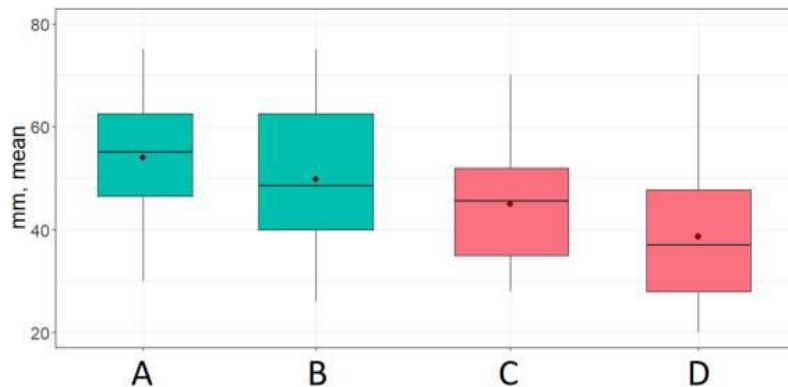
**Таблица 24. Основни ехографски параметри**

Характеристика	Средна стойност ± SD
----------------	----------------------

Амплитуда на дясна диафрагма преди натоварване, mm	48.1 ± 11.4
Амплитуда на дясна диафрагма след натоварване, mm	41.8 ± 14.6
Амплитуда на лява диафрагма преди натоварване, mm	47.6 ± 11.9
Амплитуда на лява диафрагма след натоварване, mm	41.1 ± 15.5

### Ехографски параметри и композитна крайна точка

64 пациенти (67%) от цялата група достигат композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт). Средната диафрагмална подвижност в покой при пациентите без композитната крайна точка е по-висока (54.7 срещу 44.8,  $p < 0.0001$ ). Средната диафрагмална подвижност след 6MWT при пациентите без композитната крайна точка също е по-висока (50.2 срещу 37.7,  $p < 0.0001$ ). Съответните разлики от 9.9 mm (при покой) и 12.5 mm (след 6MWT) са значими (Фигура 89).

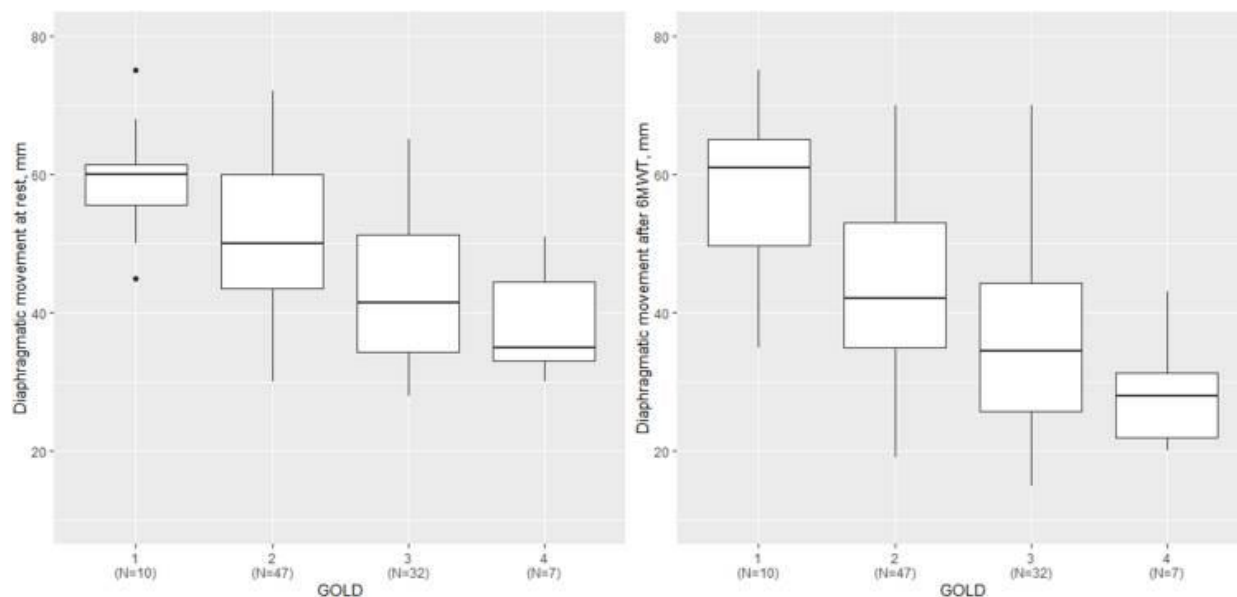


**Фигура 89. Максимална подвижност на дясната диафрагма в покой и след 6MWT.**

- A - Максимална подвижност на дясната диафрагма в покой при пациенти без композитната крайна точка.
- B - Максимална подвижност на дясната диафрагма след 6MWT при пациенти без композитната крайна точка.
- C - Максимална подвижност на дясната диафрагма в покой при пациенти, достигащи композитната крайна точка.
- D) - Максимална подвижност на дясната диафрагма след 6MWT при пациенти, достигащи композитната крайна точка.

$p < 0,0001$  за (A) спрямо (C) и (B) спрямо (D). Оцветеният правоъгълник представлява интерквартилния обхват (IQR). Горизонталната черна линия в правоъгълника показва медианата. Червената точка показва средната стойност. Вертикалната черна линия обхваща минималните ( $Q1 - 1,5 \cdot IQR$ ) и максималните ( $Q3 + 1,5 \cdot IQR$ ) стойности (whiskers).

Диафрагмалната подвижност в покой корелира положително с ФЕО1 – 59.4 mm при GOLD I, 50.8 mm при GOLD II, 42.7 mm при GOLD III и 38.7 mm при GOLD IV (Фигура 90). Аналогични резултати се наблюдават и за диафрагмалната подвижност след 6MWT - 58.3 mm при GOLD I, 44.9 mm при GOLD II, 35.4 mm при GOLD III и 28.2 mm при GOLD IV (Фигура 90).

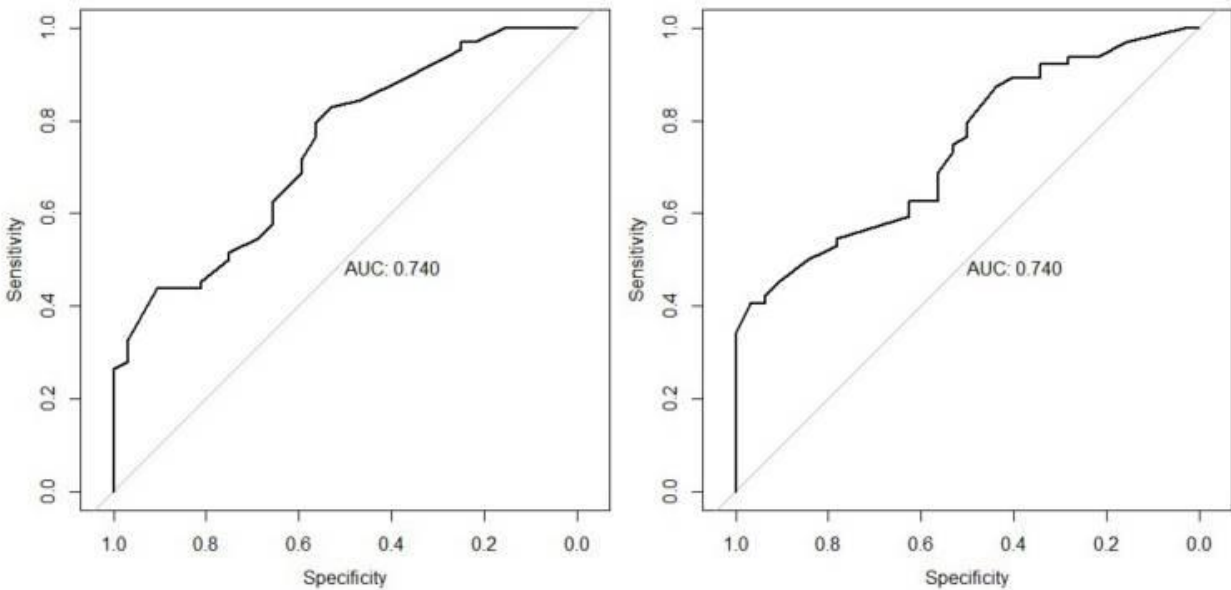


**Фигура 90. Диафрагмална подвижност в покой и след 6MWT в зависимост от стадия по GOLD.**

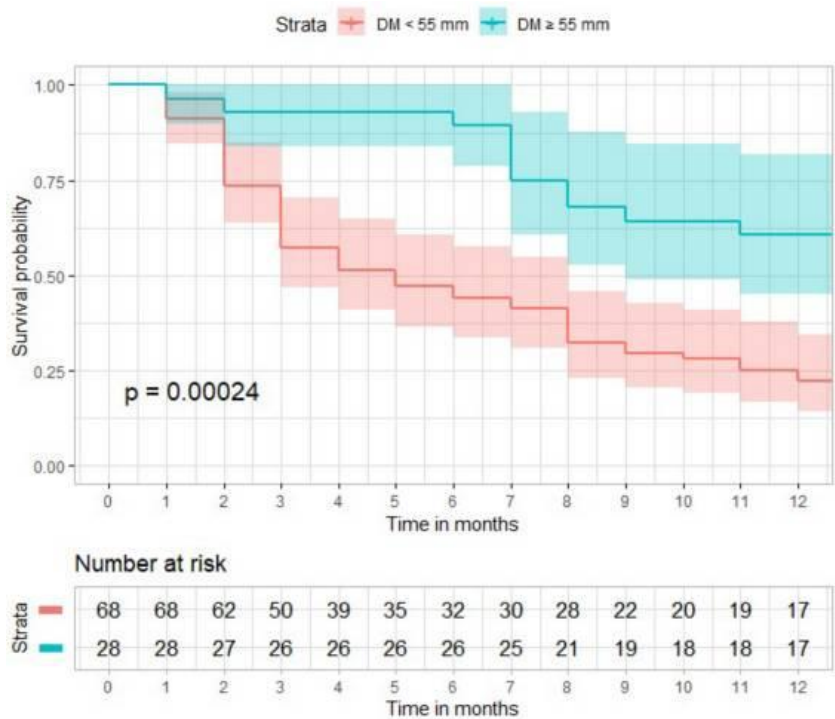
Белият правоъгълник представлява интерквартилния обхват (IQR). Горизонталната черна линия в правоъгълника показва медианата. Вертикалната черна линия обхваща минималните ( $Q1 - 1,5 \cdot IQR$ ) и максималните ( $Q3 + 1,5 \cdot IQR$ ) стойности (whiskers).

Пациентите с достигната композитна крайна точка имат значимо по-ниска диафрагмална подвижност в покой. Оптималните гранични точки,

които осигуряват максимална информативност, са 55 mm за диафрагмална подвижност в покой (точност 72.9%) и 53 mm след натоварване. ROC кривите са показани на Фигура 91. Пациентите с диафрагмална подвижност <55 mm са с повишен риск за достигане на композитната крайна точка (77,9% спрямо 39,3% от пациентите, HR: 1,98, p= 0,00024, Фигура 92).



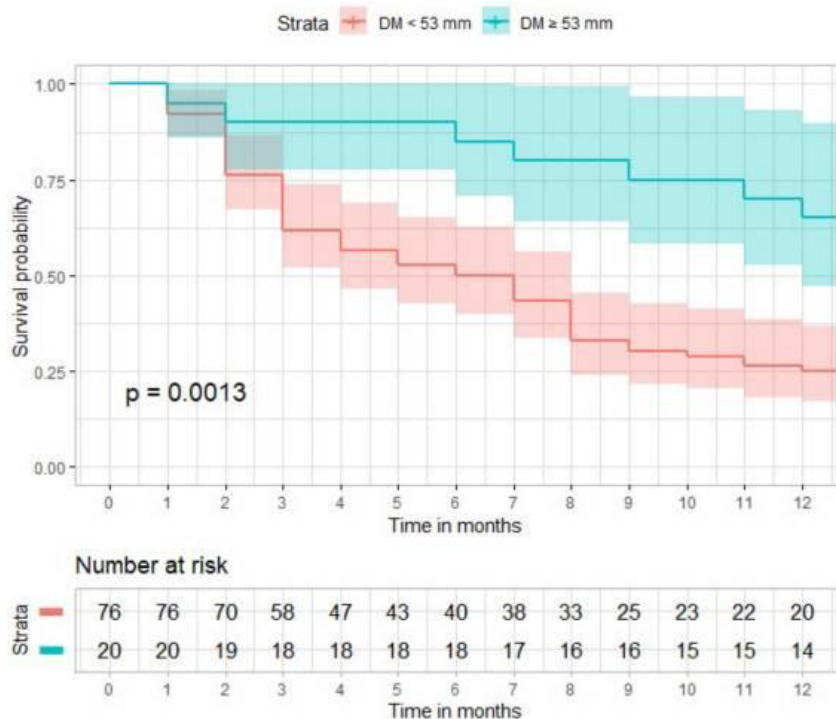
**Фигура 91. ROC криви за диафрагмална подвижност в покой (вляво) и след 6MWT (вдясно).**



**Фигура 92. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана според диафрагмалната подвижност в покой ( $\geq 55$  срещу  $< 55$  mm).**

Съкращения: DM - диафрагмална подвижност.

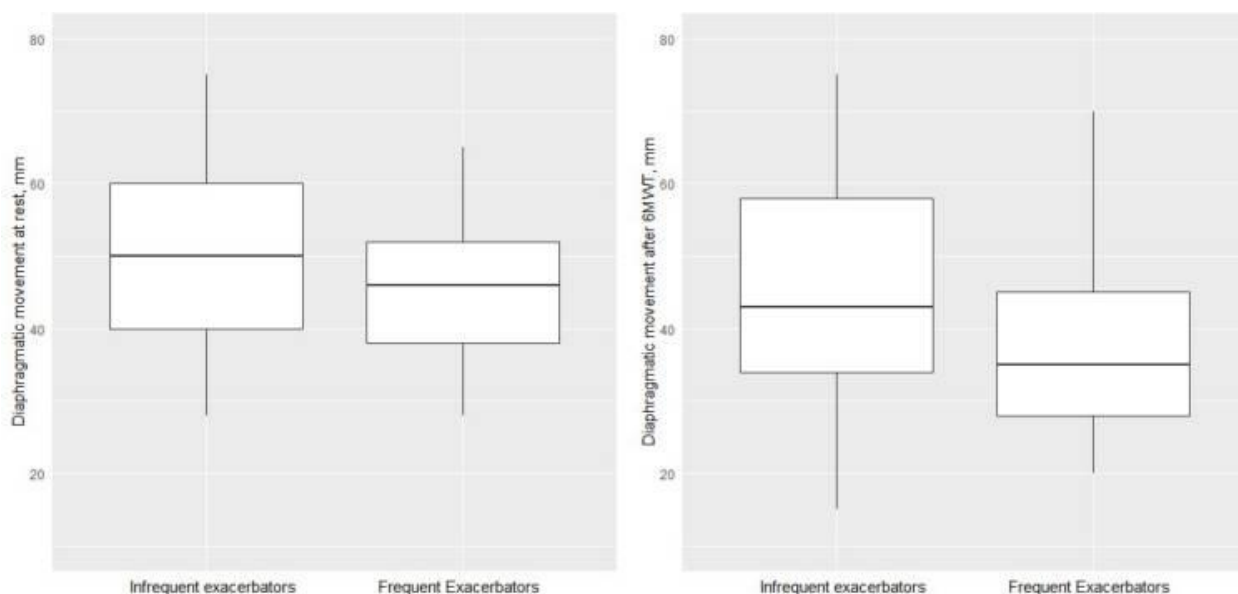
Диафрагмалната подвижност след 6MWT притежава същата точност (72,9%). Пациентите с диафрагмална подвижност след 6MWT  $< 53$  mm също са с повишен риск за достигане на композитната крайна точка (75% срещу 35% от пациентите, HR: 2,14,  $p=0,0013$ ) (Фигура 93).



**Фигура 93. Kaplan-Meier крива за достигане на композитната крайна точка (време до екзацербация или смърт), стратифицирана според диафрагмалната подвижност след 6MWT ( $\geq 53$  срещу  $< 53$  mm).**

Съкращения: DM - диафрагмална подвижност.

Диафрагмалната подвижност в покой и след 6MWT е по-висока при пациентите без чести екзацербации (съответно  $50.0 \pm 12.2$  и  $44.9 \pm 15.6$  mm) в сравнение с пациентите с чести екзацербации по GOLD (съответно  $45.4 \pm 10.1$  и  $37.7 \pm 12.5$  mm,  $p = 0.047$  в покой и  $p = 0.01$  след 6MWT) (Фигура 94). Освен това пациентите с намалена диафрагмална подвижност имат по-висока честота на умерено-тежки екзацербации както в покой ( $1.06 \pm 0.93$  спрямо  $0.39 \pm 0.63$ ,  $p = 0.0001$ ), така и след 6MWT ( $0.97 \pm 0.89$  спрямо  $0.45 \pm 0.83$ ,  $p = 0.019$ ). В допълнение, пациентите с намалена диафрагмална подвижност след 6MWT имат повече тежки екзацербации ( $0.54 \pm 0.94$  спрямо  $0.1 \pm 0.31$ ,  $p = 0.0009$ ).

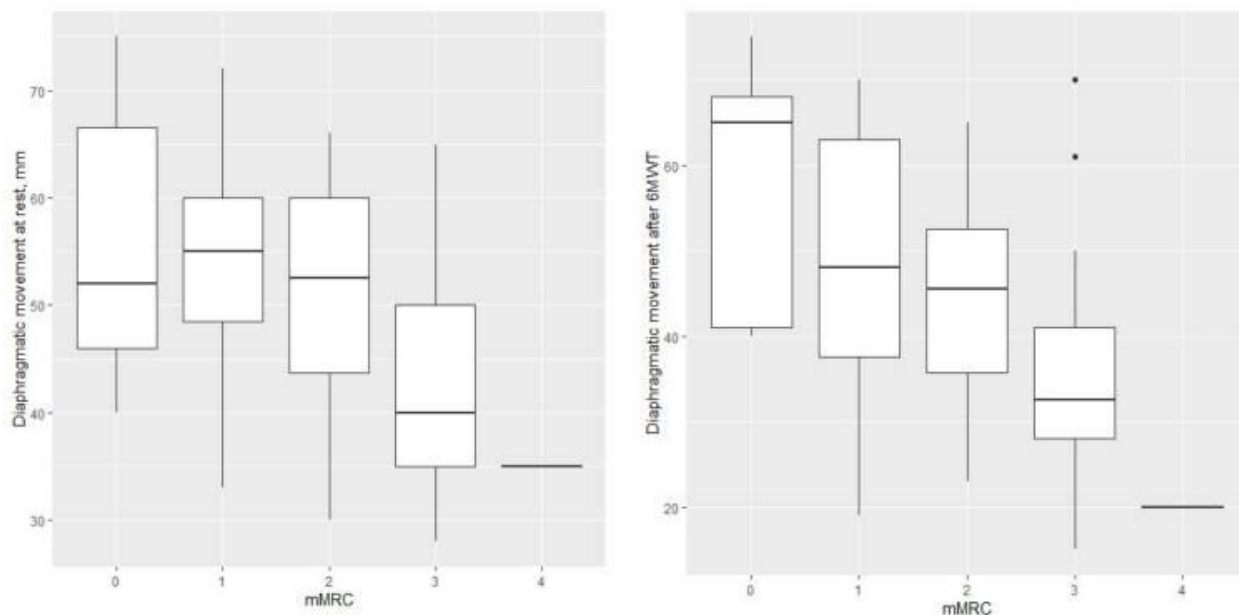


**Фигура 94. Диафрагмална подвижност в покой (вляво) и след 6MWT (вдясно) в зависимост от екзацербациите.**

За „чест екзацербатор“ се приема наличие на тежка екзацербация или  $\geq 2$  умерено-тежки екзацербации при едногодишно проследяване.

Белият правоъгълник представлява интерквартилния обхват (IQR). Горизонталната черна линия в правоъгълника показва медианата. Вертикалната черна линия обхваща минималните ( $Q1 - 1,5 \cdot IQR$ ) и максималните ( $Q3 + 1,5 \cdot IQR$ ) стойности (whiskers).

Степента на диспнея е свързана с диафрагмалната подвижност в покой (56.4, 53.5, 50.8, 42.3 и 35.0 mm съответно за резултати по mMRC „0“, „1“, „2“, „3“ и „4“) и след 6MWT (56.9, 47.9, 44.2, 34.5 и 20.0 mm съответно за резултати по mMRC „0“, „1“, „2“, „3“ и „4“) (Фигура 95). Наличието на повече симптоми ( $CAT \geq 10$ ) също е свързано с намалена диафрагмална подвижност след усилие (38.1 срещу 49.0 mm,  $p = 0.0009$ , 87,3% специфичност).



**Фигура 95. Диафрагмална подвижност в покой (вляво) и след 6MWT (вдясно) според резултата от mMRC.**

Белият правоъгълник представлява интерквартилния обхват (IQR). Горизонталната черна линия в правоъгълника показва медианата. Вертикалната черна линия обхваща минималните ( $Q1 - 1,5 \cdot IQR$ ) и максималните ( $Q3 + 1,5 \cdot IQR$ ) стойности (whiskers).

### 5.1.8. Електрокардиографски показатели

На Таблица 25 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 26 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

**Таблица 25. Характеристики на променливите (електрокардиографски показатели)**

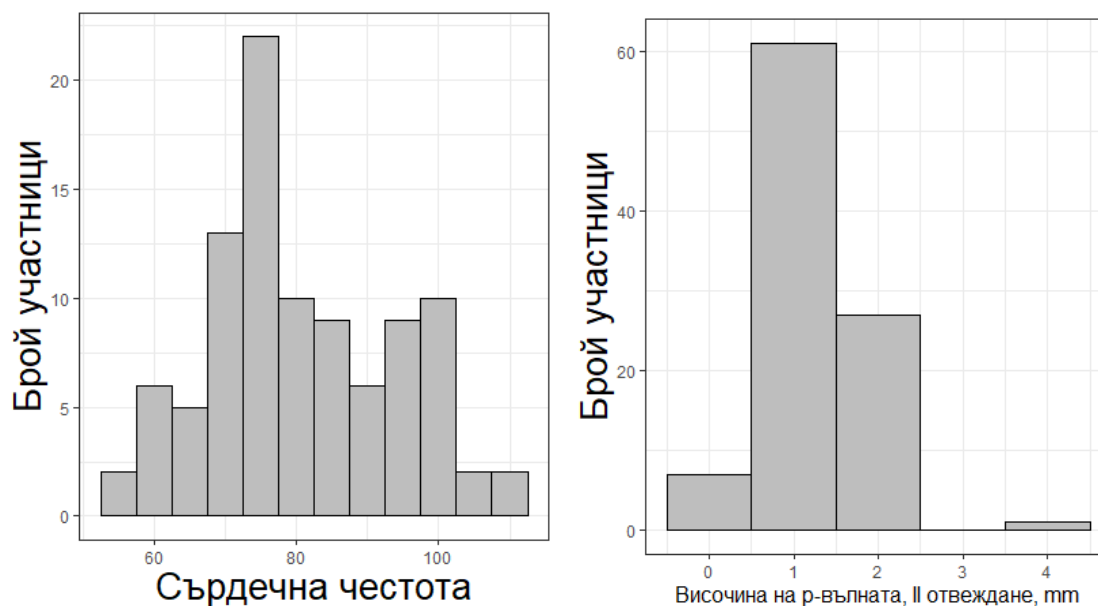
Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
Сърдечна честота	Числова	Цяло число	$\text{min}^{-1}$	80.7
Височина на рП-	Закръгляване до първия	Цяло число	mm	1.4

вълната	знак след десетичната запетая			
Други отклонения	Текстова	Структуриран текст	-	-

**Таблица 26. Липсващи стойности (ехокардиографски показатели)**

Променлива	Липсващи стойности	Действие
Сърдечна честота	0	-
Височина на рП-вълната	0	-
Други отклонения	0	-

На Фигура 87 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



**Фигура 96. Статистическо разпределение на характеристиките „Сърдечна честота“ (вляво) и „Височина на р-вълната във II отвеждане\*“ (вдясно)**

\*Височина „0 mm“ на р-вълната означава предсърдно мъждене

В тази група няма липсващи стойности и допълнителна обработка на данните не се налага.

Средната сърдечна честота в покой е 80.7/min ( $\pm 13.1$ /min) (Фигура 96). Честотата на пациентите с тахикардия ( $>90$ /min) е 25% (24/96), а на тези с брадикардия ( $<60$ /min) е 3.1% (3/96). Предсърдно мъждене имат 7.3% (7/96), а десен бедрен блок – 8.3% (8/96). Белези на левокамерно обременяване имат 31.3% (30/96), а на деснокамерно обременяване/cor pulmonale – 15.6% (15/96). Средната височина на р-вълната, измерена във II отвеждане, е 1.5 mm ( $\pm 0.5$  mm). Данни за преживян инфаркт имат 4 пациента (4.2%).

Сърдечната честота не показва зависимост с тежестта на ХОББ – средни стойности съответно 82.9/min (ФЕО1  $>80\%$ ), 86.8/min (ФЕО1 между 50 и 80%), 78.2/min (ФЕО1 между 30 и 50%) и 81.9/min (ФЕО1  $<30\%$ ). Също така сърдечната честота не е самостоятелен прогностичен фактор за риск от екзацербации или смърт при едногодишно проследяване (всички  $p > 0.1$ ).

Най-висока корелация сърдечната честота в покой показва с десатурацията след 6MWT ( $r = 0.34$ ) и кислородната сатурация след 6MWT ( $r = -0.24$ ). Височината на р-вълната при пациентите без предсърдно мъждене показва най-висока корелация със сърдечната честота в покой ( $r = 0.49$ ), ФЕО1/ФВК отношението ( $r = -0.39$ ) и давността на ХОББ ( $r = 0.36$ ). Трябва да се отбележи, че подобно на сърдечната честота в покой, тук също се наблюдава корелация с кислородната сатурация след 6MWT ( $r = -0.35$ ) и кислородната десатурация след 6MWT ( $r = 0.33$ ).

### 5.1.9. Оценка на физическия капацитет

На Таблица 27 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 28 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

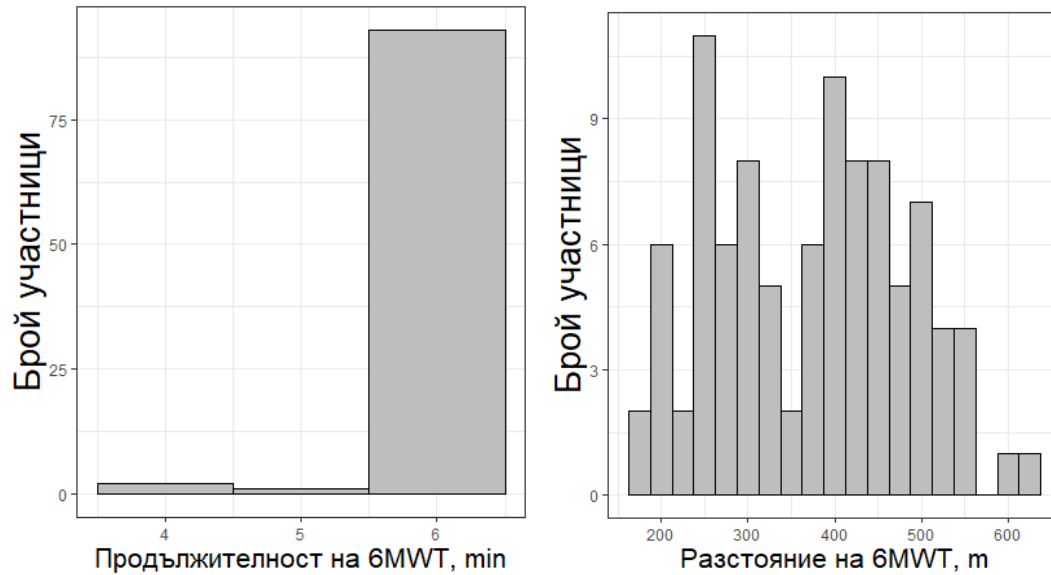
**Таблица 27. Характеристики на променливите (оценка на физическия капацитет)**

Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
Продължителност на 6MWT	Числова	Цяло число	min	5.95
Изминато разстояние на 6MWT	Числова	Цяло число	m	372.3
Кислородна сатурация преди 6MWT	Числова	Цяло число	%	94.6
Кислородна сатурация след 6MWT	Числова	Цяло число	%	90.1
Десатурационен индекс /разликата между кислородната сатурация в края спрямо началото на теста/	Числова	Цяло число	%	4.5
BODE индекс	Числова	Цяло число	Точки	3.1

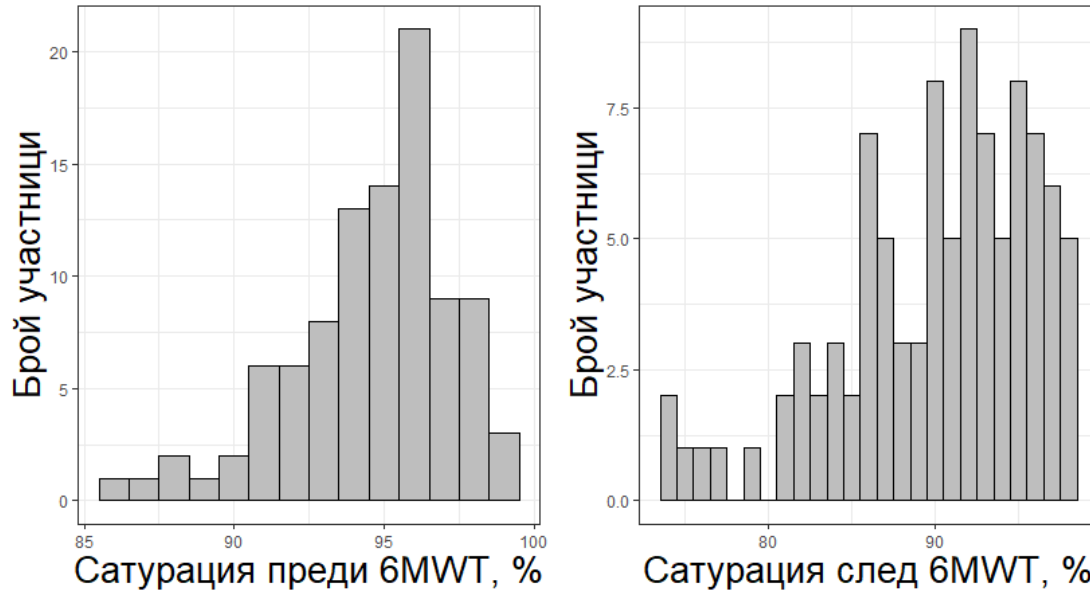
**Таблица 28. Липсващи стойности (оценка на физическия капацитет)**

Променлива	Липсващи стойности	Действие
Продължителност на 6MWT	0	-
Изминато разстояние на 6MWT	0	-
Кислородна сатурация преди 6MWT	0	-
Кислородна сатурация след 6MWT	0	-
Десатурационен индекс /разликата между кислородната сатурация в края спрямо началото на теста/	0	-
BODE индекс	0	-

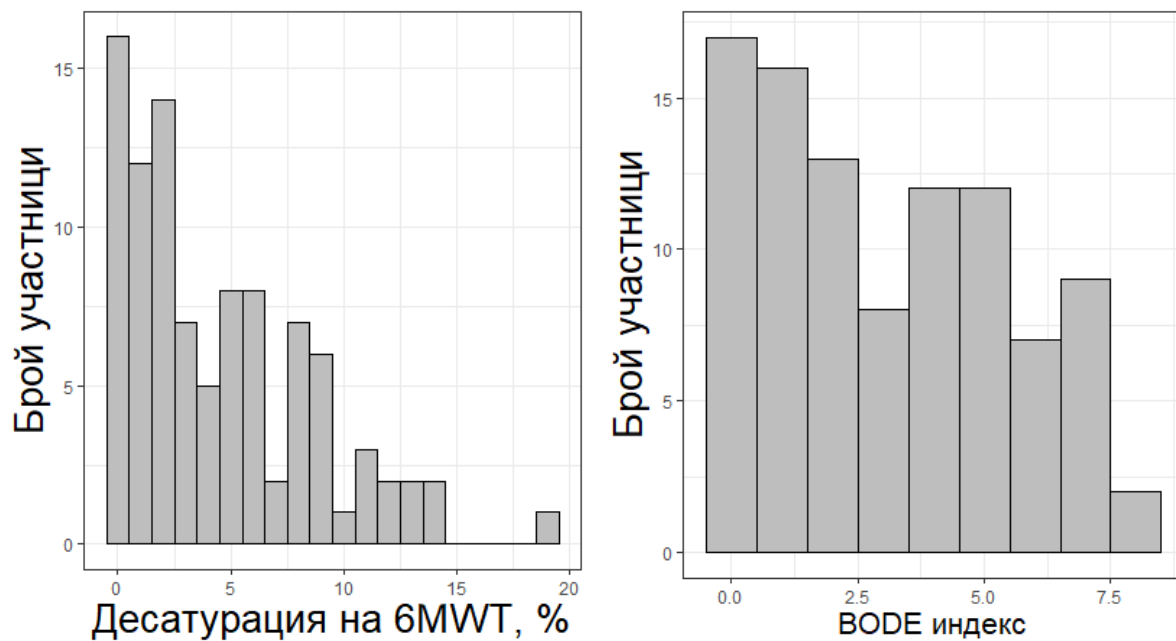
На Фигура 98 и Фигура 99 са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



**Фигура 97. Статистическо разпределение на характеристиките „Продължителност на 6MWT“ (вляво) и „Изминато разстояние на 6MWT“ (вдясно)**



**Фигура 98. Статистическо разпределение на характеристиките „Кислородна сатурация преди 6MWT“ (вляво) и „Кислородна сатурация след 6MWT“ (вдясно)**



**Фигура 99. Статистическо разпределение на характеристиките „Десатурация след 6MWT“ и „BODE индекс“**

В тази група няма липсващи стойности и допълнителна обработка на данните не се налага.

Почти всички пациенти (96.9%, 93/96) са завършили успешно 6MWT. Средното изминато разстояние е  $372.3 \pm 110.2$  m. Средната кислородна сатурация в покой е  $94.6 \pm 2.7\%$ , а след 6MWT –  $90.1\% \pm 5.9\%$ , което прави десатурационен индекс от  $4.5 \pm 4.5\%$ . 5 пациенти (5.2%) са имали дихателна недостатъчност в покой (кислородна сатурация  $<90\%$ ), докато такава се наблюдава при 37.5% от пациентите след 6MWT (36/96).

Най-висока корелация изминатото разстояние на 6MWT показва с BODE индекса ( $r = -0.79$ ), скалата на задуха ( $r = -0.71$ ) и CAT ( $r = -0.7$ ). Интересна корелация се наблюдава и с PAr<sub>m</sub> в покой ( $r = -0.58$ ) и PAr<sub>m</sub> след 6MWT ( $r = -0.53$ ). Изминатото разстояние корелира още с възрастта ( $r = -0.37$ ), пакетогодините тютюнопушене ( $r = -0.33$ ), индекса на Charlson ( $r = -0.36$ ), ФЕО1 ( $r = 0.48$ ) и подвижността на диафрагмата в покой ( $r = 0.46$ ) и след 6MWT ( $r = 0.54$ ).

### 5.1.10. Едногодишно проследяване

На Таблица 29 са представени използваните променливи, техният вид, начинът на кодиране и мерните единици. На Таблица 30 са представени липсващите стойности и последващото действие за тяхната обработка.

**Таблица 29. Характеристики на променливите (едногодишно проследяване)**

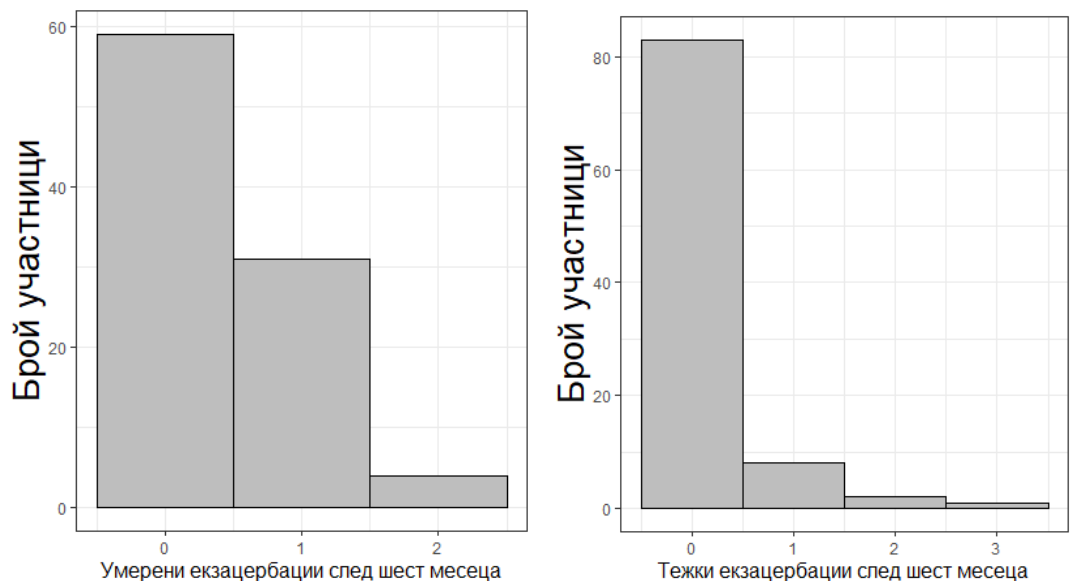
Променлива	Вид	Начин на кодиране	Мерни единици	Средна стойност
Умерено-тежки екзацербации след 6 месеца	Числова	Цяло число	брой	0.41

Тежки екзацербации след 6 месеца	Числова	Цяло число	брой	0.16
Умерено-тежки екзацербации след 12 месеца	Числова	Цяло число	брой	0.86
Тежки екзацербации след 12 месеца	Числова	Цяло число	брой	0.45

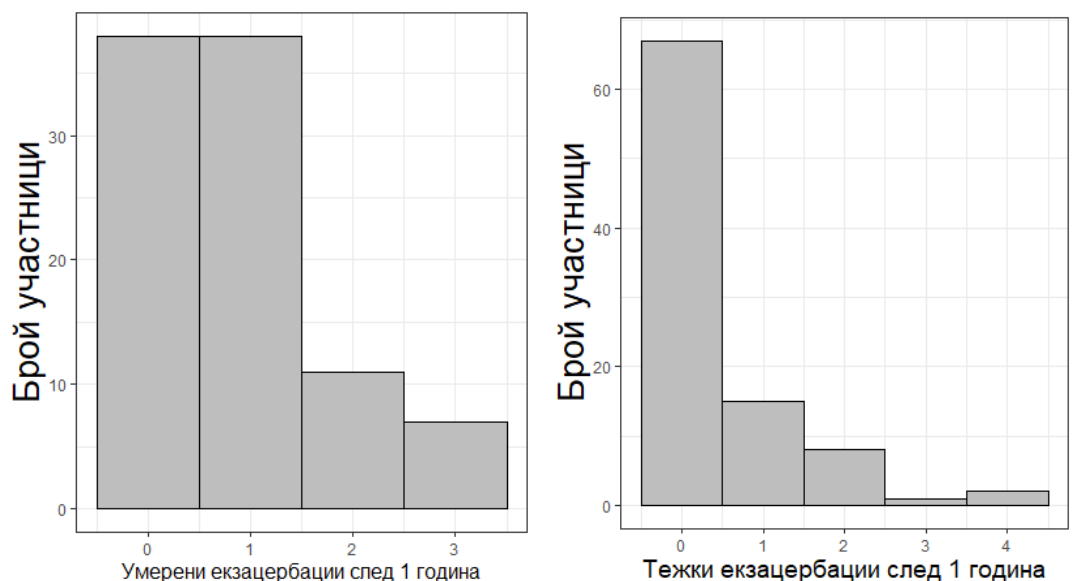
**Таблица 30. Липсващи стойности (едногодишно проследяване)**

Променлива	Липсващи стойности	Действие
Умерено-тежки екзацербации след 6 месеца	2	Без заместване (липсващи стойности поради летален изход)
Тежки екзацербации след 6 месеца	2	Без заместване (липсващи стойности поради летален изход)
Умерено-тежки екзацербации след 12 месеца	3	Без заместване (липсващи стойности поради летален изход)
Тежки екзацербации след 12 месеца	3	Без заместване (липсващи стойности поради летален изход)

На Фигура 100 и Фигура 101 и са представени статистическите разпределения на отделните променливи.



**Фигура 100. Статистическо разпределение на характеристиките „Умерено-тежки екзацербации след 6 месеца“ (вляво) и „Тежки екзацербации след 6 месеца“ (вдясно)**



**Фигура 101. Статистическо разпределение на характеристиките „Умерено-тежки екзацербации след 12 месеца“ (вляво) и „Тежки екзацербации след 12 месеца“ (вдясно)**

## 5.2. Машинно обучение за прогнозиране на екзацербации

### 5.2.1. Наличие на екзацербация

66.7% (64/96) от пациентите са имали екзацербация в предходната година. С цел възпроизводимост на резултатите е използван използван *seed* за случайните числа (*set.seed(100)*).

#### 5.2.1.1. Нулев модел

За нулев модел (модел без предиктори) ще бъде използван отговорът с по-висока честота, т.е. моделът прогнозира, че всички пациенти с ХОББ ще имат екзацербация. Нулевият модел класифицира правилно 65.5% (19/29) от тестовите наблюдения (Таблица 31).

**Таблица 31. Точност на нулевия модел**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	0	10
Екзацербатор	0	19
NPV/PPV	0	0.655

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

#### 5.2.1.2. Логистична регресия

Проведена е двупосочна (*direction = "both"*) логистична регресия за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване. Резултатите от коефициентите са представени в Таблица 32.

**Таблица 32. Коефициенти на модела с логистична регресия (подредени по абсолютна стойност)**

Параметър	Стойност
-----------	----------

Хематокрит	-11033
Intercept (пресечна точка)	-1012
Наличие на анамнеза за бронхиална астма	797
Наличие на анамнеза за хроничен бронхит	438
Симптом: свирене в гърдите	-206
TSP	48
Левкоцити	45
Възраст	40
Моноцити, %	35
ФЕО1 преди бронходилататор, %	-32
Хемоглобин	19
ФЕО1 след бронходилататор, %	16

Съкращения: TSP – телесистолен размер, ФЕО1 – форсиран едносекунден обем за първата секунда

Забележка: положителните стойности означават по-висок риск

Моделът класифицира правилно 65.5% (19/29) от тестовите наблюдения (Таблица 33).

**Таблица 33. Точност на модела с линейна регресия**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	3	7
Екзацербатор	3	16
NPV/PPV	0.5	0.7

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.1.3. Метод на K-най-близките съседи (KNN)

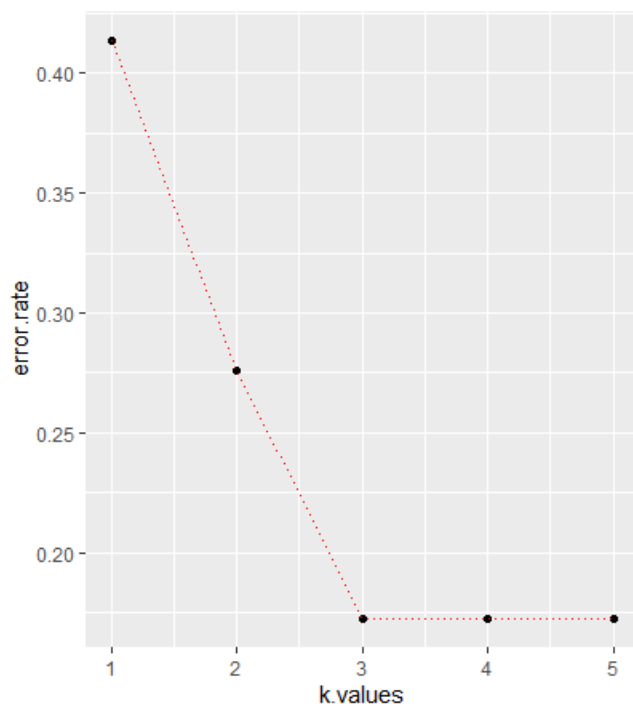
Създаден е модел с KNN алгоритъм за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване.

При  $k = 1$  точността на модела е 58.6% (17/29) (Таблица 34). Моделът има най-висока точност при  $k = 3$  – 82.8% (24/29) (Фигура 102) (Таблица 35).

**Таблица 34. Точност на KNN модела при  $k = 1$**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	5	5
Екзацербатор	7	12
NPV/PPV	0.42	0.71

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност



**Фигура 102. Съпоставяне между K-стойностите и точността**

**Таблица 35. Точност на KNN модела при  $k = 3$**

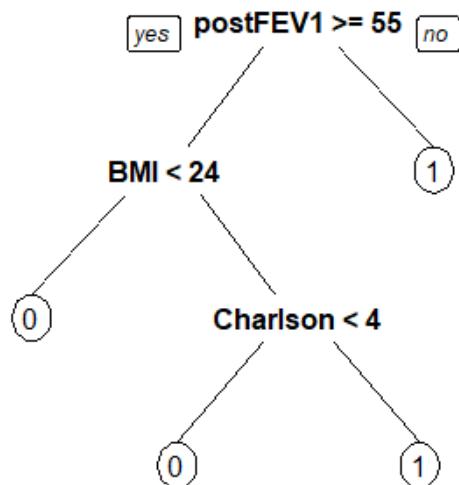
	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	6	4
Екзацербатор	1	18

NPV/PPV	0.86	0.82
---------	------	------

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

#### 5.2.1.4. Дърво на решението

Създаден е модел с дърво на решението за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване (Фигура 103).



**Фигура 103. Модел на дърво на решението за прогнозиране на екзацербация**

Съкращения: Charlson = Charlson индекс на коморбидност; postFEV1 – ФЕО1 (%) след бронходилатация

Моделът класифицира правилно 79.3% (23/29) от тестовите наблюдения (Таблица 36).

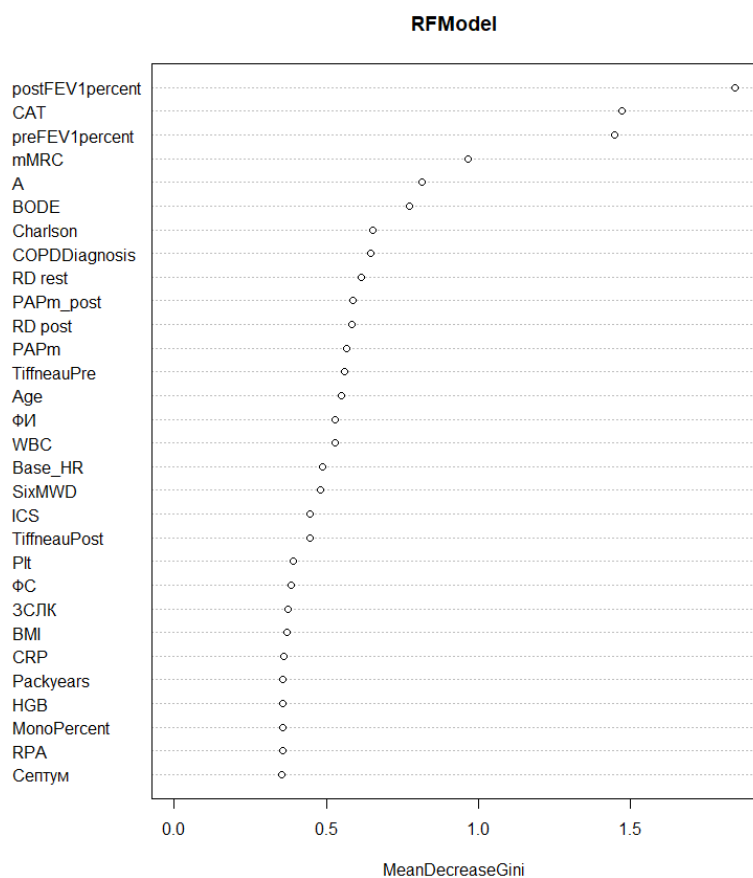
**Таблица 36. Точност на модела с дърво на решението**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	6	4
Екзацербатор	2	17
NPV/PPV	0.75	0.81

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.1.5. Random Forest модел

Създаден е Random Forest модел за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване. Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 104.



**Фигура 104. Random Forest модел за прогнозиране на екзацербация**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, А - скорост на А вълната (ехокардиография), Charlson – Charlson индекс на коморбидност, COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, RD rest – подвижност на дясна диафрагма в покой, PAPm\_post – средно налягане в а. pulmonalis след 6MWT, RD post - подвижност на дясна диафрагма след 6MWT, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, Age - възраст, ФИ – фракция на изтласкване (ехокардиография), WBC - левкоцити, Base\_HR – сърдечна честота в покой, SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, TiffneauPost - ФЕО1/ФВК след бронходилатация, Plt - тромбоцити, ФС – фракция на

съкращение (ехохардиография), ЗСЛК – задна стена на лява камера (ехохардиография), Packyears – пакетогодини тютюнопушене, HGB - хемоглобин, MonoPercent – моноцити (%), RPA - диаметър на дясна пулмонална артерия (ехохардиография), септум – дебелина на септума (ехохардиография)

Моделът класифицира правилно 82.8% (24/29) от тестовите наблюдения (Таблица 37).

**Таблица 37. Точност на Random Forest модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	5	5
Екзацербатор	0	19
NPV/PPV	1.0	0.79

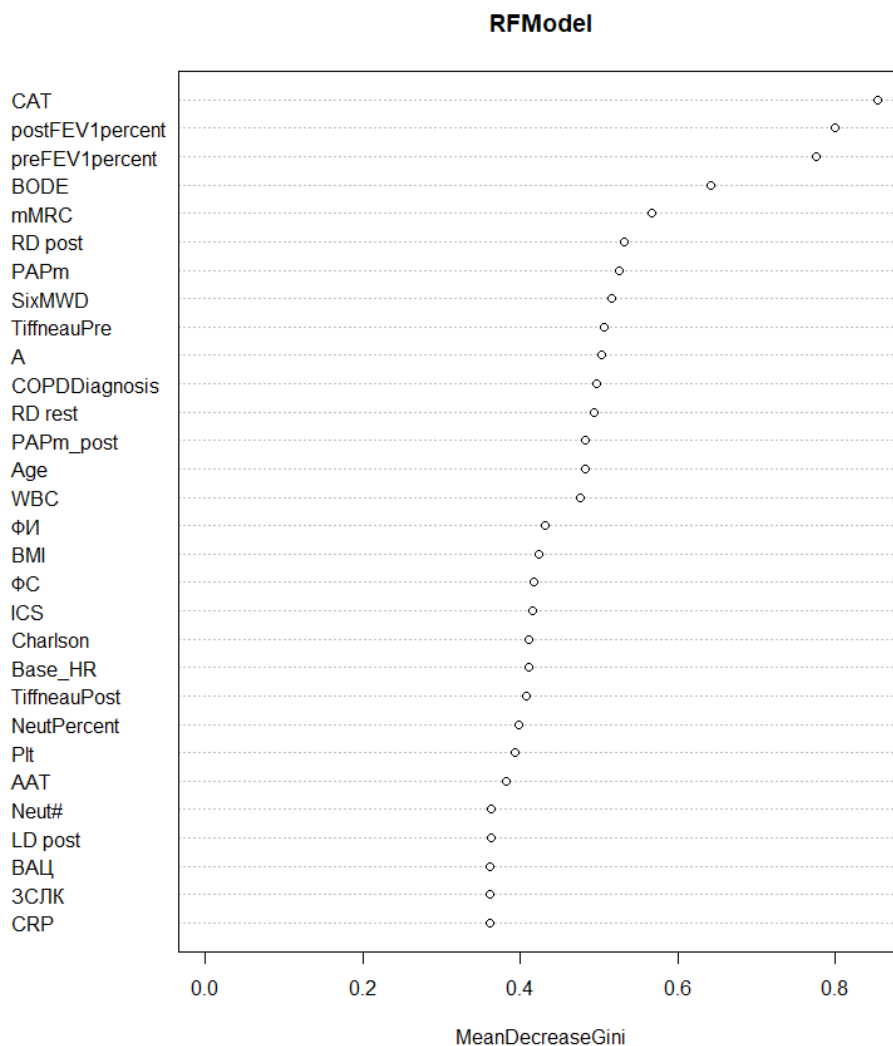
NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

Търсенето на оптималните хиперпараметри показва най-висока точност на модела при  $mtry = 2$  (брой на променливите, които се избират на случаен принцип като кандидати при всяко разделяне) и  $ntree = 2000$  (брой на дърветата). Моделът класифицира правилно 82.8% (24/29) от тестовите наблюдения (Таблица 38). Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 105.

**Таблица 38. Точност на оптимизирания Random Forest модел**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	5	5
Екзацербатор	0	19
NPV/PPV	1.0	0.79

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност



**Фигура 105. Оптимизиран Random Forest модел за прогнозиране на екзацербация**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, RD post - подвижност на дясна диафрагма след 6MWT, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой (ехокардиография), SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, A - скорост на А вълната (ехокардиография), COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, RD rest – подвижност на дясна диафрагма в покой, PAPm\_post – средно налягане в а. pulmonalis след 6MWT, Age - възраст, WBC - левкоцити, ФИ – фракция на изтласкване (ехокардиография), FC – фракция на съкращение (ехокардиография), ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, Base\_HR – сърдечна честота в покой, TiffneauPost - ФЕО1/ФВК след бронходилатация, NeutPercent – неутрофили (%), Plt - тромбоцити, AAT – алфа1 антитрипсин, Neut# - неутрофили (абсолютен брой), LD post - подвижност на лява диафрагма след 6MWT, ВАЦ – време на акцелерация (ехокардиография), ЗСЛК – задна стена на лява камера (ехокардиография).

### 5.2.1.6. Naive Bayes модел

Създаден е Naive Bayes модел за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване. Моделът класифицира правилно 82.8% (24/29) от тестовите наблюдения (Таблица 39).

**Таблица 39. Точност на Naive Bayes модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	5	5
Екзацербатор	0	19
NPV/PPV	1.0	0.79

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.1.7. Невронни мрежи (Neural Networks)

Създаден е модел с невронна мрежа за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване. Моделът класифицира правилно 65.5% (19/29) от тестовите наблюдения (Таблица 40).

**Таблица 40. Точност на модела с невронна мрежа**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	8	2
Екзацербатор	8	11
NPV/PPV	0.5	0.85

### 5.2.1.8. Поддържаща векторна машина (SVM)

Създаден е SVM модел за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване. Моделът класифицира правилно 79.3% (23/29) от тестовите наблюдения (Таблица 41).

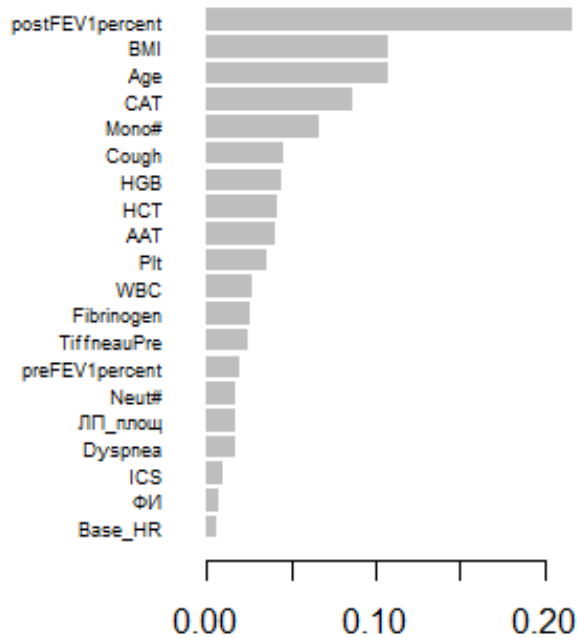
**Таблица 41. Точност на SVM модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	5	5
Екзацербатор	1	18
NPV/PPV	0.83	0.78

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.1.9. XGBoost

Създаден е XGBoost модел за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване. Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 106.



**Фигура 106. Важност на характеристиките в XGBoost модела**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, Age - възраст, Mono# - моноцити (абсолютен брой), Cough – симптом: кашлица, HGB – хемоглобин, HCT – хематокрит, AAT – алфа1 антитрипсин, Plt - тромбоцити, WBC – левкоцити, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, Neut# - неутрофили (абсолютен брой), ЛП\_площ – площ на ляво предсърдие (ехокардиография), Dyspnea – симптом: задух, ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, ФИ – фракция на изтласкване (ехокардиография), Base\_HR – сърдечна честота в покой

Моделът класифицира правилно 79.3% (23/29) от тестовите наблюдения (Таблица 42).

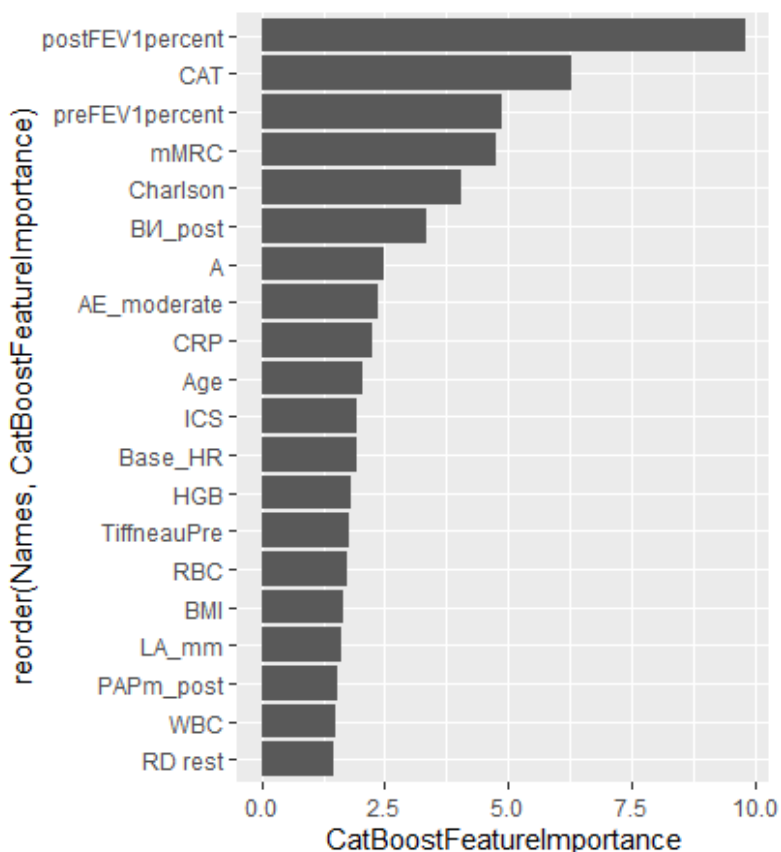
**Таблица 42. Точност на XGBoost модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	6	4
Екзацербатор	2	17
NPV/PPV	0.75	0.81

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.1.10. CatBoost

Създаден е CatBoost модел за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при ежегодно проследяване. Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 107.



**Фигура 107. Важност на характеристиките в CatBoost модела**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, VI\_post – време на изтласкване след бМWT (ехохардиография), A - скорост на А вълната (ехохардиография), AE\_moderate – брой умерено-тежки екзацербации в предходната година, Age - възраст, ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, Base\_HR – сърдечна честота в покой, HGB – хемоглобин, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, RBC – еритроцити, LA\_mm – размер на ляво предсърдие (ехохардиография), PAPm\_post – средно налягане в а. pulmonalis след бМWT (ехохардиография), WBC - левкоцити, RD rest - подвижност на лява диафрагма в покой.

Моделът класифицира правилно 79.3% (23/29) от тестовите наблюдения (Таблица 43).

**Таблица 43. Точност на CatBoost модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	4	6
Екзацербатор	0	19
NPV/PPV	1.0	0.76

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

#### 5.2.1.11. Ансамблов модел (Ensemble model)

Ансамбловият модел за прогнозиране на наличието на поне една екзацербация при едногодишно проследяване включва трите самостоятелни модела с най-добри резултати. Това са KNN (82.8%), Random Forest (82.8%) и Naïve Bayes (82.8%). Гласуването е осъществено с просто мнозинство – избира се категорията с повече гласове (т.е.  $\geq 2$ ). Моделът класифицира правилно 82.8% (24/29) от тестовите наблюдения (Таблица 44).

**Таблица 44. Точност на ансамбловия модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	5	5
Екзацербатор	0	19
NPV/PPV	1.0	0.79

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

#### 5.2.2. Риск по GOLD

При едногодишно проследяване 44.8% (43/96) от пациентите в изследваната група попадат в група Е по GOLD (т.е. са имали тежка

екзацербация или  $\geq 2$  умерено-тежки екзацербации). С цел възпроизводимост на резултатите ще бъде използван *seed* за случайните числа (*set.seed(100)*)

### 5.2.2.1. Нулев модел (GOLD модел)

Нулевият модел взема под внимание екзацербациите през предходната година. Съгласно препоръките на GOLD при пациентите, които в предходната година са били в група Е, е прогнозиран висок риск за екзацербации. Аналогично при пациентите, които са били в група А или В в предходната година, е прогнозиран нисък риск от екзацербации. Моделът класифицира правилно 58.6% (17/29) от тестовите наблюдения (Таблица 45).

**Таблица 45. Точност на нулевия модел (GOLD препоръки)**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	6	10
Екзацербатор	2	11
NPV/PPV	0.75	0.52

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.2.2. Логистична регресия

Проведена е двупосочна (*direction = "both"*) логистична регресия за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група Е по GOLD). Резултатите от коефициентите са представени в Таблица 46.

**Таблица 46. Коефициенти на модела с логистична регресия (подредени по абсолютна стойност)**

Параметър	Стойност
Хематокрит	-8450

Intercept (пресечна точка)	2038
Анамнеза за хиперурикемия	503
Анамнеза за бронхиектазии	322
Анамнеза за предходна тежка екзацербация	274
Терапия с инхалаторни кортикостероиди	266
Мъжки пол	-245
mMRC резултат	131
ТСР на лява камера	-123
ТДР на лява камера	72
ФИ на лява камера	-46
Хемоглобин	33
ФЕО1/ФВК преди бронходилататор	-5

Забележка: положителните стойности означават повишен риск

Моделът класифицира правилно 75.9% (22/29) от тестовите наблюдения (Таблица 47).

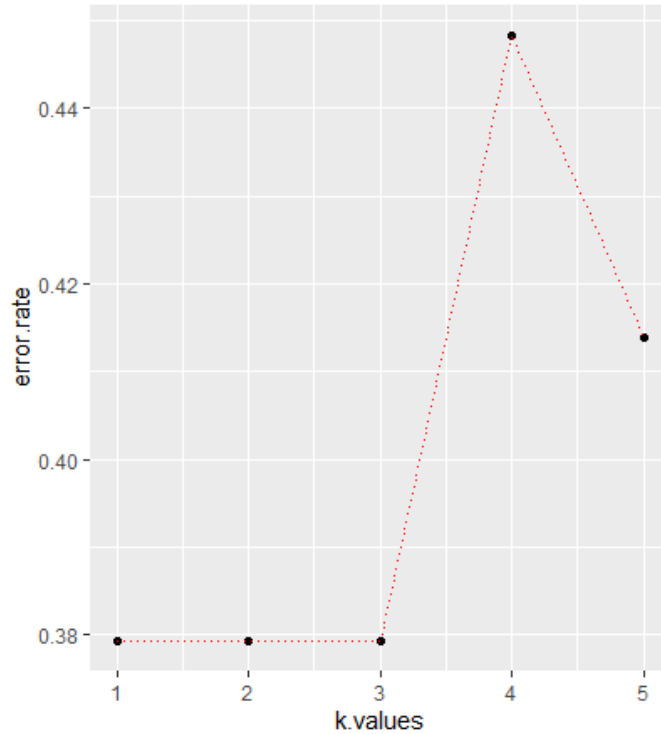
**Таблица 47. Точност на модела с логистична регресия**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	12	4
Екзацербатор	3	10
NPV/PPV	0.8	0.71

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.2.3. Метод на *K*-най-близките съседи (KNN)

Създаден е модел с KNN алгоритъм за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група Е по GOLD). При  $k = 1$  точността на модела е 62.1% (18/29). Моделът има най-висока и еднаква точност при  $k = 1$ ,  $k = 2$  и  $k = 3$  (Фигура 108) (Таблица 48).



**Фигура 108. Съпоставяне между К-стойностите и точността**

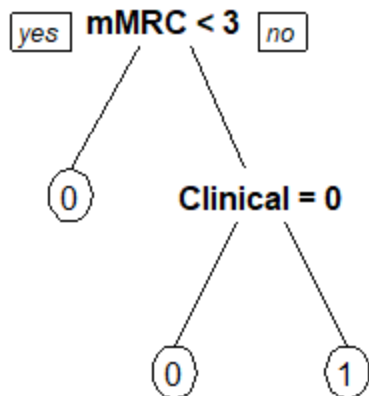
**Таблица 48. Точност на KNN модела при k = 1**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	10	6
Екзацербатор	5	8
NPV/PPV	0.67	0.57

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

#### 5.2.2.4. Дърво на решението

Създаден е модел с дърво на решението за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група Е по GOLD) (Фигура 109).



**Фигура 109. Модел на дърво на решението за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група Е по GOLD)**

Забележка: Clinical = 0 означава клиничен фенотип на неекзацербатор в предходната година.

Моделът класифицира правилно 69.0% (20/29) от тестовите наблюдения (Таблица 49).

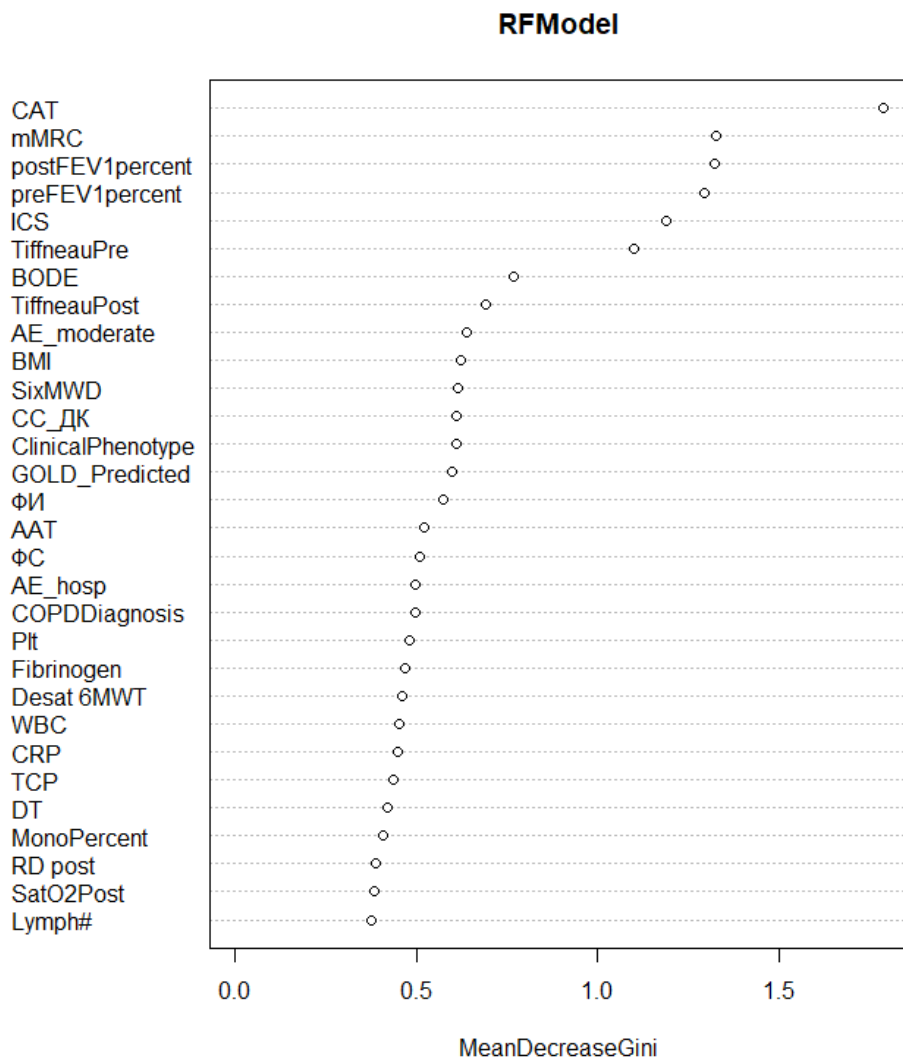
**Таблица 49. Точност на модела с дърво на решението**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	13	3
Екзацербатор	6	7
NPV/PPV	0.68	0.7

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.2.5. Random Forest модел

Създаден е Random Forest модел за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група Е по GOLD). Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 110.



**Фигура 110. Random Forest модел за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група E по GOLD)**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, BODE – BODE индекс, TiffneauPost - ФЕО1/ФВК след бронходилатация, AE\_moderate – умерено-тежки екзацербации в предходната година, SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, CC\_ДК – свободна стена на дясна камера (ехокардиография), ClinicalPhenotype – клиничен фенотип, GOLD\_Predicted – риск за екзацербация по GOLD (група E), ФИ – фракция на изтласкване (ехокардиография), AAT – алфа1 антитрипсин, ФС – фракция на съкращение (ехокардиография), AE\_hosp - тежки екзацербации в предходната година, COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, Plt - тромбоцити, Desat 6MWT – десатурационен индекс след 6MWT, WBC - левкоцити, TCP – телесистолен размер на лява камера (ехокардиография), DT – децелерационно време (ехокардиография), MonoPercent – моноцити (%), RD post -

подвижност на дясна диафрагма след 6MWT, SatO2Post – сатурация след 6MWT, Lymph# - лимфоцити (абсолютен брой)

Моделът класифицира правилно 62.1% (18/29) от тестовите наблюдения (Таблица 50).

**Таблица 50. Точност на Random Forest модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	11	5
Екзацербатор	6	7
NPV/PPV	0.65	0.58

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

Търсенето на оптималните параметри показва най-висока точност на модела при  $mtry = 9$  (брой на променливите, които се избират на случаен принцип като кандидати при всяко разделяне) и  $ntree = 1000$  (брой на дърветата). Моделът класифицира правилно 69.0% (20/29) от тестовите наблюдения

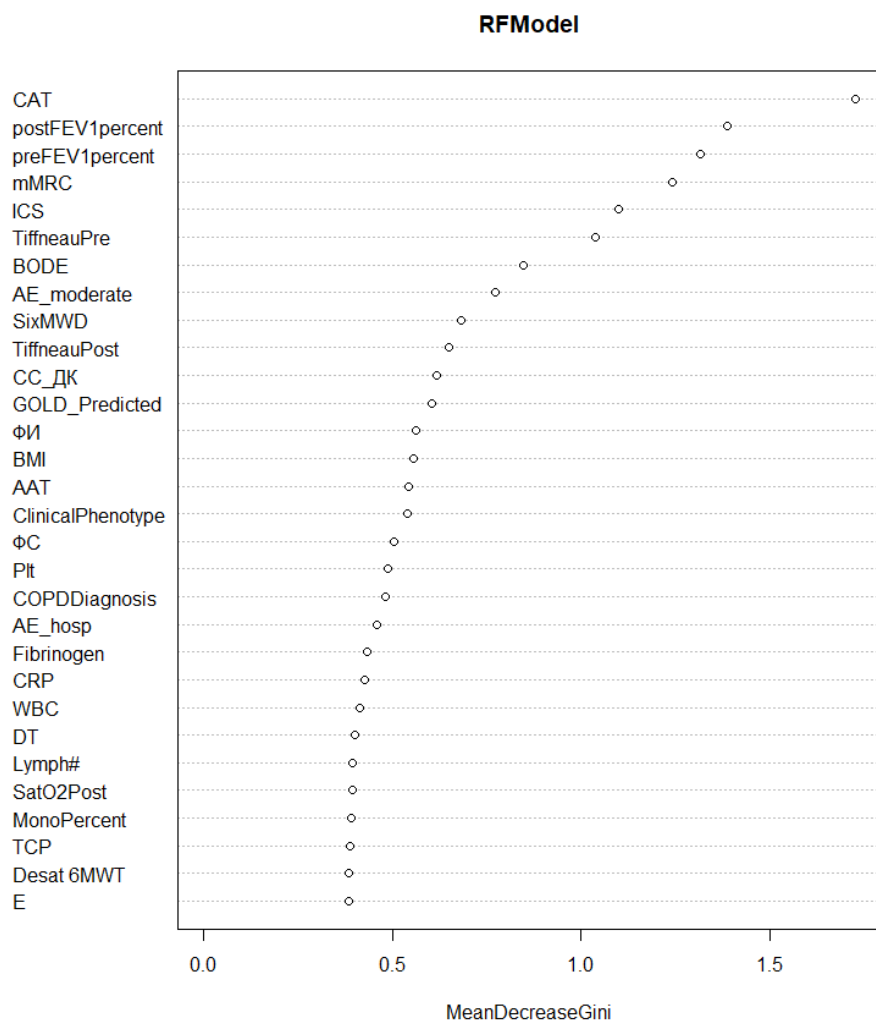
Таблица 51).

**Таблица 51. Точност на оптимизирания Random Forest модел**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	12	4
Екзацербатор	5	8
NPV/PPV	0.71	0.67

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 111.



**Фигура 111. Оптимизиран Random Forest модел за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група E по GOLD)**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, BODE – BODE индекс, AE\_moderate – умерено-тежки екзацербации в предходната година, SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, TiffneauPost - ФЕО1/ФВК след бронходилатация, CC\_ДК – свободна стена на дясна камера (ехокардиография), GOLD\_Predicted – риск за екзацербация по GOLD (група E), ФИ – фракция на изтласкване (ехокардиография), AAT – алфа1 антитрипсин, ClinicalPhenotype – клиничен фенотип, ФС – фракция на съкращение, Plt - тромбоцити, COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, AE\_hosp - тежки екзацербации в предходната година, WBC - левкоцити, DT – децелерационно време (ехокардиография), Lymph# - лимфоцити (абсолютен брой), SatO2Post – сатурация след 6MWT, MonoPercent – моноцити (%),TCP – телесистолен размер на лява камера (ехокардиография), Desat 6MWT – десатурационен индекс след 6MWT, E – скорост на E вълната (ехокардиография).

### 5.2.2.6. Naive Bayes модел

Създаден е Naive Bayes модел за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група E по GOLD). Моделът класифицира правилно 55.2% (16/29) от тестовите наблюдения (Таблица 52).

**Таблица 52. Точност на Naive Bayes модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	14	2
Екзацербатор	11	2
NPV/PPV	0.56	0.5

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.2.7. Невронни мрежи (Neural Networks)

Създаден е модел с невронна мрежа за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група E по GOLD). Моделът класифицира правилно 62.1% (18/29) от тестовите наблюдения (Таблица 53).

**Таблица 53. Точност на модела с невронна мрежа**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	11	5
Екзацербатор	6	7
NPV/PPV	0.65	0.58

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.2.8. Поддържаща векторна машина (SVM)

Създаден е SVM модел за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група E по GOLD). Моделът класифицира правилно 55.2% (16/29) от тестовите наблюдения (Таблица 54).

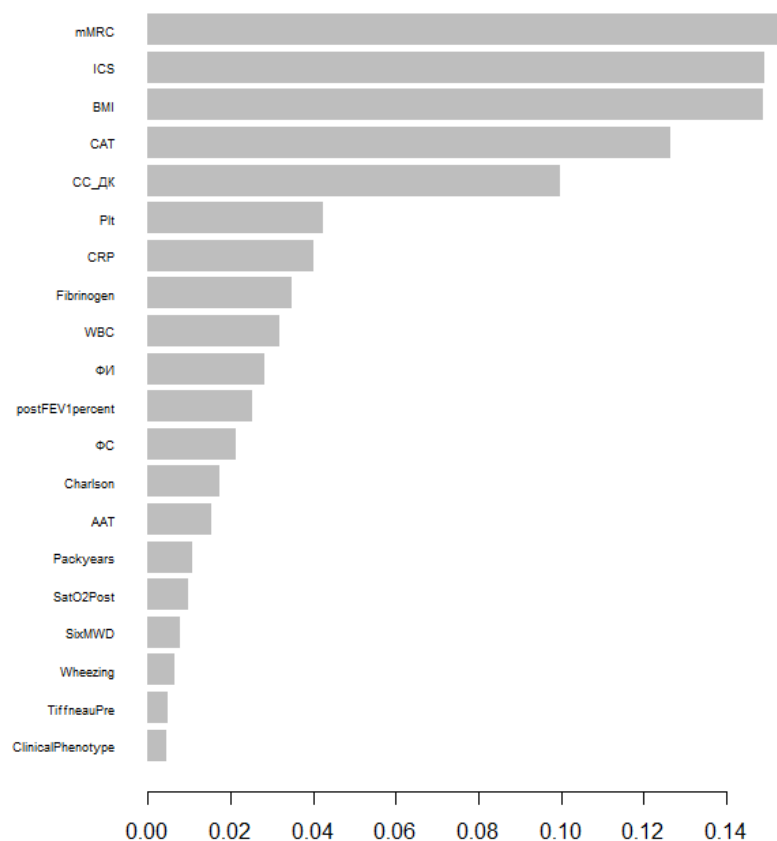
**Таблица 54. Точност на SVM модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	9	7
Екзацербатор	6	7
NPV/PPV	0.6	0.5

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.2.9. XGBoost

Създаден е XGBoost модел за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група E по GOLD). Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 112.



**Фигура 112. Важност на характеристиките в XGBoost модела**

Съкращения: ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, CC\_ДК – свободна стена на дясна камера (ехохардиография), Plt - тромбоцити, WBC - левкоцити, ФИ – фракция на изтласкване (ехокардиография), postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, ФС – фракция на съкращение, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, AAT – алфа1 антитрипсин, Packyears – пакетогодини тютюнопушене, SatO2Post – сатурация след 6MWT, SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, Wheezing – симптом: свирене в гърдите, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, ClinicalPhenotype – клиничен фенотип

Моделът класифицира правилно 65.5% (19/29) от тестовите наблюдения (Таблица 55).

**Таблица 55. Точност на XGBoost модела**

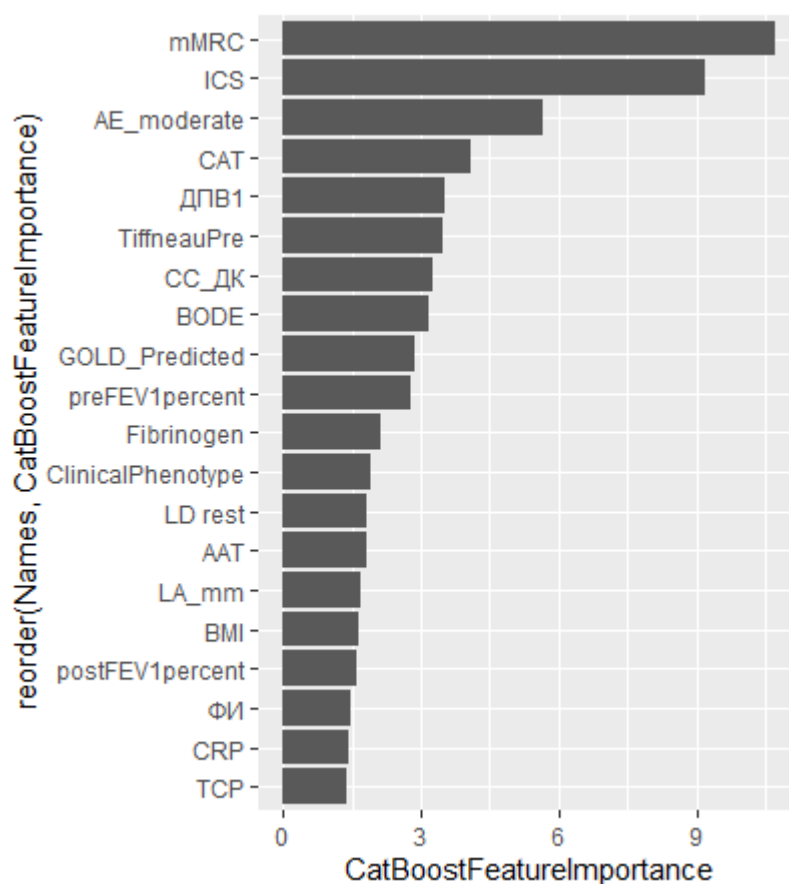
	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	11	5
Екзацербатор	5	8

NPV/PPV	0.69	0.62
---------	------	------

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.2.10. CatBoost

Създаден е CatBoost модел за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група E по GOLD). Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 113.



**Фигура 113. Важност на характеристиките в CatBoost модела**

Съкращения: ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, AE\_moderate – умерено-тежки екзацербации в предходната година, ДПВ1 – максимален размер на долна празна вена, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, CC\_ДК – свободна стена на дясна камера (ехохардиография), BODE – BODE индекс, GOLD\_Predicted – риск за екзацербация по GOLD (група E), preFEV1percent – ФЕО1 (%) преди бронходилататор, ClinicalPhenotype – клиничен фенотип, LD rest – максимална подвижност на лява

диафрагма в покой, ААТ – алфа1 антитрипсин, LA\_mm – размер на ляво предсърдие (ехокардиография), postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, ФИ – фракция на изтласкване (ехокардиография), TSP – телесистолен размер на лява камера (ехокардиография)

Моделът класифицира правилно 72.4% (21/29) от тестовите наблюдения (Таблица 56).

**Таблица 56. Точност на CatBoost модела**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	14	2
Екзацербатор	6	7
NPV/PPV	0.7	0.78

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

#### 5.2.2.11. Ансамблов модел (Ensemble model)

Ансамбловият модел за прогнозиране на пациенти с висок риск от екзацербации (група Е по GOLD) включва трите самостоятелни модела с най-добри резултати. Това са логистична регресия (75.9%), CatBoost (72.4%) и Random Forest (69.0%). Гласуването е осъществено с просто мнозинство – избира се категорията с повече гласове (т.е.  $\geq 2$ ). Моделът класифицира правилно 72.4% (21/29) от тестовите наблюдения (Таблица 57).

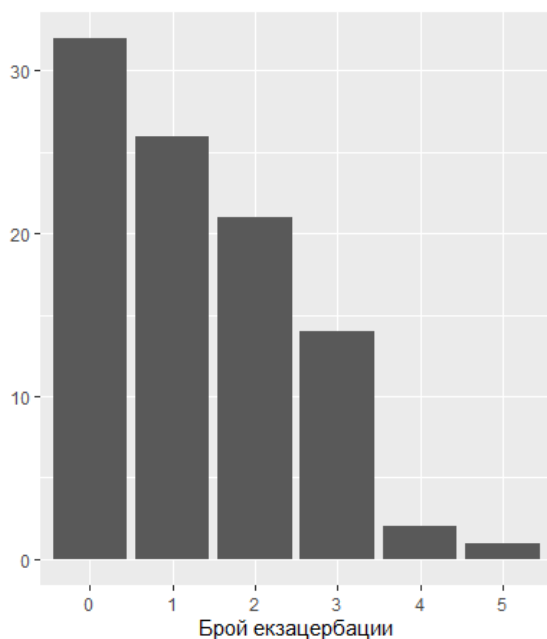
**Таблица 57. Точност на ансамбовия модел**

	Прогноза за неекзацербатор	Прогноза за екзацербатор
Неекзацербатор	13	3
Екзацербатор	5	8
NPV/PPV	0.72	0.73

NPV – Негативна предиктивна стойност, PPV – позитивна предиктивна стойност

### 5.2.3. Честота на екзацербации (непрекъснатата променлива)

При едногодишно проследяване 32.8% (22/67) от пациентите в тренировъчния набор от данни са без екзацербация, 22.4% (15/67) са с 1 екзацербация, 25.4% (17/67) са с две екзацербации, 16.4% (11/67) са с 3 екзацербации и по 1.5% (1/67) са с четири и пет екзацербации (Фигура 114). Средната стойност на броя на екзацербациите е 1.36, а медианата е 1. С цел възпроизводимост на резултатите ще бъде използван *seed* за случайните числа (*set.seed(100)*)



**Фигура 114. Разпределение на броя на екзацербациите при едногодишно проследяване**

#### 5.2.3.1. Нулев модел

Няма общоприет модел за прогнозиране на общия брой на екзацербациите. Тъй като данните са с неправилно разпределение ( $p < 0.0001$ )

от Shapiro-Wilk теста), като нулев модел ще бъде използвана медианата на броя на екзацербациите (т.е. нулевият модел прогнозира „1“ екзацербация при всички наблюдения). Коренът от средната квадратична грешка (RMSE) на нулевия модел е 1.10. За сравнение, RMSE при употреба на средната стойност на броя на екзацербациите (т.е. „1.36“) е 1.12 (по-ниските стойности означават по-малка грешка, т.е. по-добър модел).

### 5.2.3.2. Линейна регресия

Проведена е линейна регресия за прогнозиране на общия брой на екзацербациите. Моделът има най-ниска стойност на RMSE (0.970) при 2 броя на предикторите след кръстосано валидиране с 20 подмножества (20-fold).  $R^2$  на модела е 0.63. Резултатите от коефициентите са представени в Таблица 58.

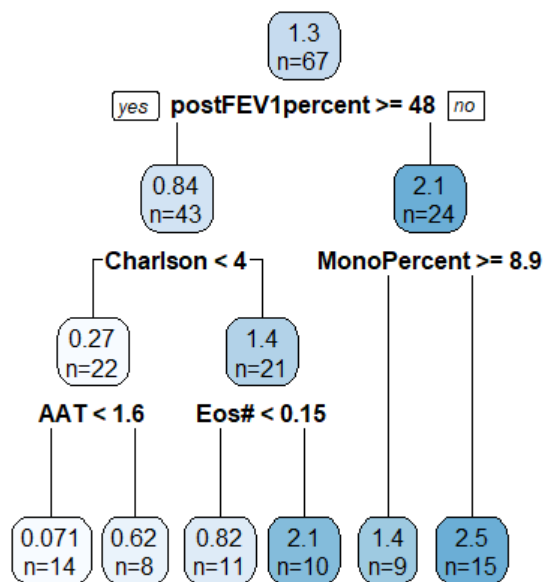
**Таблица 58. Коефициенти на модела с линейна регресия (подредени по абсолютна стойност)**

Параметър	Стойност
Наличие на АСО	1.36
ВОДЕ индекс	0.31
Intercept (пресечна точка)	0.23

Забележка: положителните стойности показват повишен риск (повече екзацербации)

### 5.2.3.3. Дърво на решението

Създаден е модел с дърво на решението за прогнозиране на общия брой на екзацербациите (Фигура 115). Стойността на RMSE на модела е 1.329.

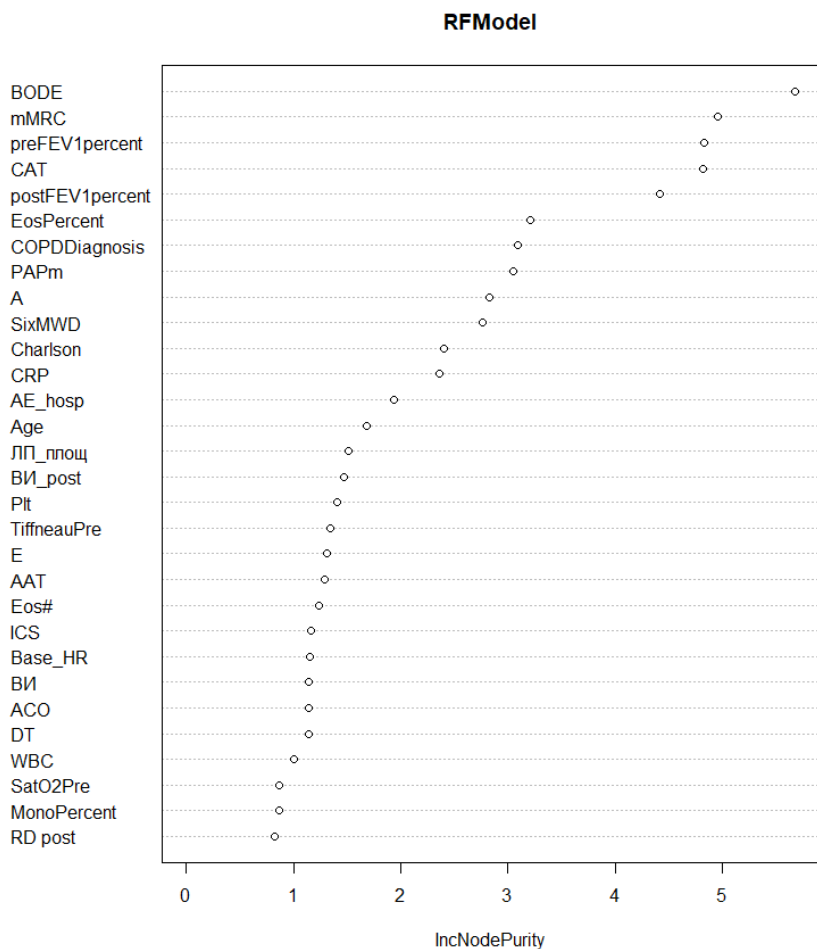


**Фигура 115. Модел на дърво на решението за прогнозиране на общия брой на екзацербациите**

Забележка: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилатация; Charlson – Charlson индекс на коморбидност; MonoPercent – моноцити (%); AAT – ниво на  $\alpha$ 1-антитрипсин (в g/l); Eos# - абсолютен брой еозинофили.

#### 5.2.3.4. Random Forest модел

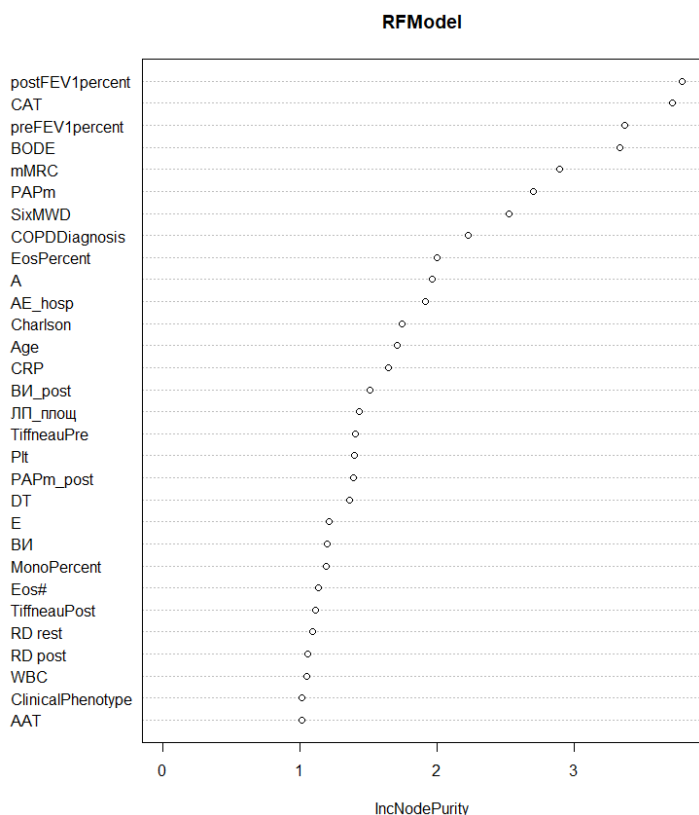
Създаден е Random Forest модел за прогнозиране на общия брой на екзацербациите. Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 116. Стойността на RMSE на модела е 1.004.



**Фигура 116. Random Forest модел за прогнозиране на общия брой на екзацербациите**

Съкращения: BODE – BODE индекс, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, EosPercent – еозинофили (%), COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой (ехокардиография), A - скорост на А вълната (ехокардиография), SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, AE\_hosp - тежки екзацербации в предходната година, Age – възраст, ЛП\_пощ – площ на ляво предсърдие (ехокардиография), ВИ\_post – време на изтласкване след 6MWT (ехокардиография), Plt - тромбоцити, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, E – скорост на Е вълната (ехокардиография), AAT – алфа1 антитрипсин, Eos# - еозинофили (абсолютен брой), ICS – употреба на инхалаторни кортикостероиди, Base\_HR – сърдечна честота в покой, ВИ – време на изтласкване (ехокардиография), ACO – астма-ХОББ припокриване, DT – децелерационно време (ехокардиография), WBC - левкоцити, SatO2Pre – кислородна сатурация преди 6MWT, MonoPercent – моноцити (%), RD post - подвижност на дясна диафрагма след 6MWT.

Търсенето на оптималните параметри показва най-висока точност на модела при  $mtry = 8$  (брой на променливите, които се избират на случаен принцип като кандидати при всяко разделяне) и  $ntree = 2500$  (брой на дърветата). Стойността на RMSE на модела е 0.989. Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 117.



**Фигура 117. Оптимизиран Random Forest модел за прогнозиране на общия брой на екзацербациите**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, BODE – BODE индекс, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой (ехокардиография), SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, EosPercent – еозинофили (%), A - скорост на А вълната (ехокардиография), AE\_hosp - тежки екзацербации в предходната година, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, Age – възраст, VI\_post – време на изтласкване след 6MWT, ЛП\_плож – площ на ляво предсърдие (ехокардиография), TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, Plt - тромбоцити, PAPm\_post – средно налягане в а. pulmonalis след 6MWT (ехокардиография), DT – децелерационно време (ехокардиография), E – скорост на Е вълната

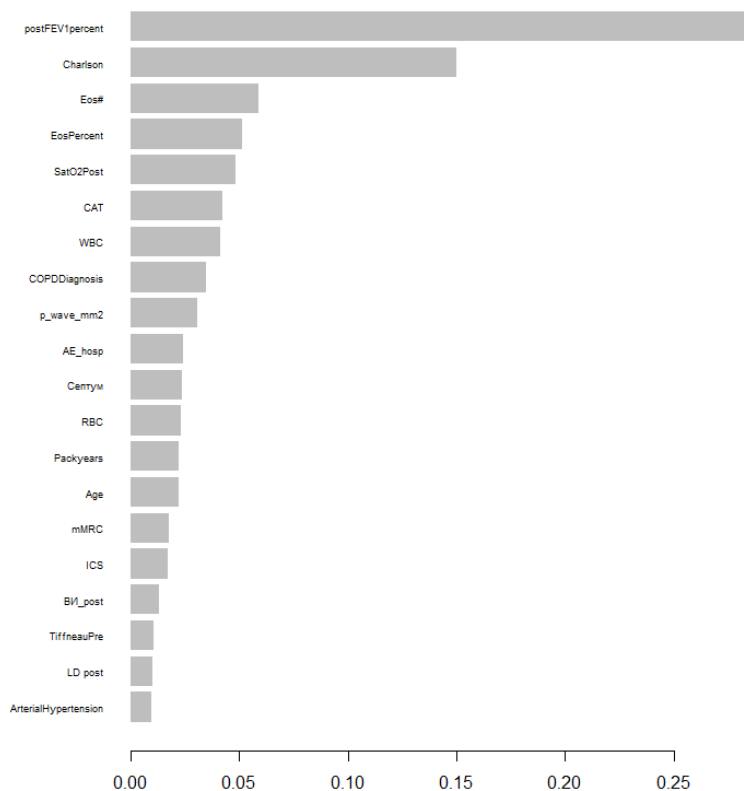
(ехокардиография), ВИ – време на изтласкване (ехокардиография), MonoPercent – моноцити (%), Eos# - еозинофили (абсолютен брой), TiffneauPost – ФЕО1/ФВК след бронходилатация, RD rest - подвижност на дясна диафрагма в покой, RD post - подвижност на дясна диафрагма след 6MWT, WBC - левкоцити, ClinicalPhenotype – клиничен фенотип, ААТ – алфа1 антитрипсин.

### 5.2.3.5. Невронни мрежи (Neural Networks)

Създаден е модел с невронна мрежа за прогнозиране на общия брой на екзацербациите. Стойността на RMSE на модела е 1.028.

### 5.2.3.6. XGBoost

Създаден е XGBoost модел за прогнозиране на общия брой на екзацербациите. Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 118. Стойността на RMSE на модела е 1.174.

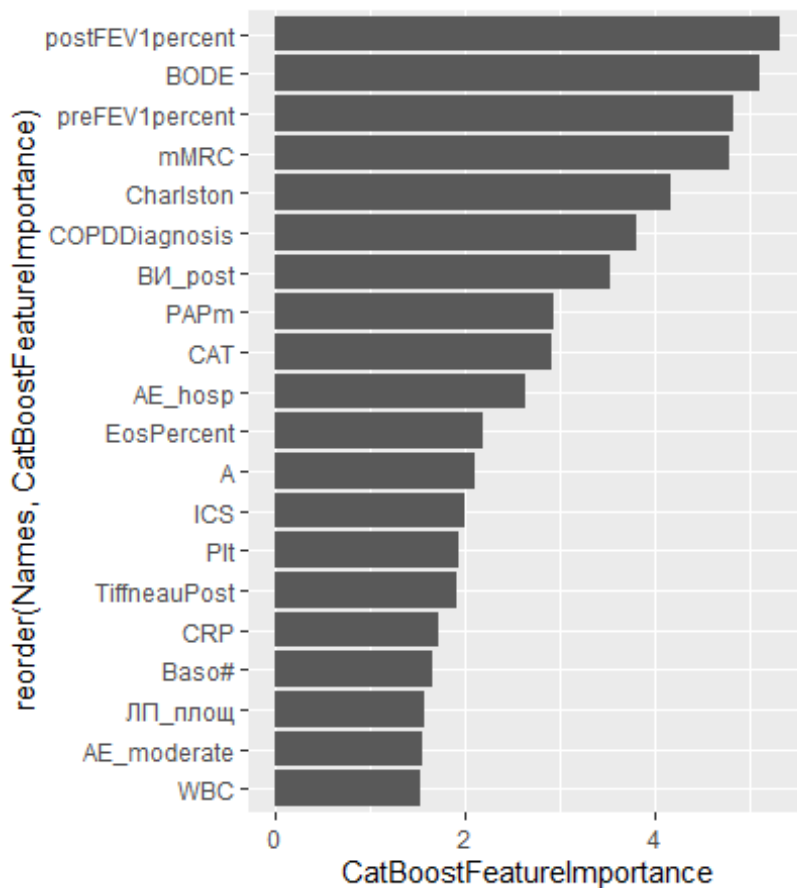


Фигура 118. Важност на характеристиките в XGBoost модела

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, Eos# - еозинофили (абсолютен брой), EosPercent – еозинофили (%), SatO2Post – сатурация след 6MWT, WBC - левкоцити, COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, p\_wave\_mm – височина на р-вълната (ЕКГ), AE\_hosp - тежки екзацербации в предходната година, септум - дебелина на септума (ехокардиография), RBC – еритроцити, Packyears – пакетогодини тютюнопушене, Age – възраст, ICS – лечение с кортикостероиди, VI\_post – време на изтласкване след 6MWT (ехокардиография), TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, LD post - подвижност на лява диафрагма след 6MWT, ArterialHypertension – анамнеза за артериална хипертония.

### 5.2.3.7. CatBoost

Създаден е CatBoost модел за прогнозиране на общия брой на екзацербациите. Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 119. RMSE на модела е 1.010.



Фигура 119. Важност на характеристиките в CatBoost модела

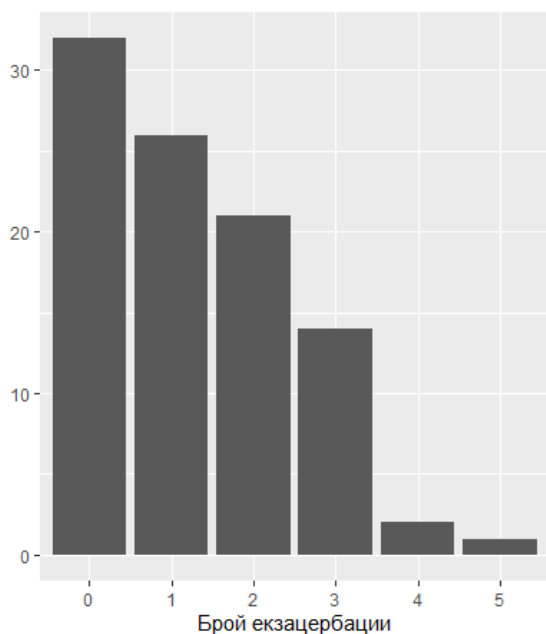
Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, BODE – BODE индекс, preFEV1percent – ФЕО1 (%) преди бронходилататор, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, VI\_post – време на изтласкване след 6MWT (ехокардиография), PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой (ехокардиография), AE\_hosp - тежки екзацербации в предходната година, EosPercent – еозинофили (%), A - скорост на А вълната (ехокардиография), ICS – лечение с кортикостероиди, Plt – тромбоцити, TiffneauPost – ФЕО1/ФВК след бронходилатация, Baso# - базофили (абсолютен брой), ЛП\_плоч – площ на ляво предсърдие (ехокардиография), AE\_moderate – умерено-тежки екзацербации в предходната година, WBC – левкоцити.

### **5.2.3.8. Ансамблов модел (Ensemble model)**

Ансамбловият модел за прогнозиране на общия брой на екзацербациите (непрекъсната променлива) включва трите самостоятелни модела с най-добри резултати – линейна регресия (0.970), Random Forest (0.989) и CatBoost (1.010). Гласуването е осъществено чрез определяне на средната стойност на трите модела. RMSE на модела е 0.959.

### **5.2.4. Честота на екзацербации (категорийна променлива)**

При едногодишно проследяване 32.8% (22/67) от пациентите в тренировъчния набор от данни са без екзацербация, 22.4% (15/67) са с 1 екзацербация, 25.4% (17/67) са с две екзацербации, 16.4% (11/67) са с 3 екзацербации и по 1.5% (1/67) са с четири и пет екзацербации (Фигура 120). Средната стойност на броя на екзацербациите е 1.36, а медианата е 1. С цел възпроизводимост на резултатите ще бъде използван *seed* за случайните числа (*set.seed(100)*)



**Фигура 120. Разпределение на броя на екзацербациите при едногодишно проследяване**

#### 5.2.4.1. Нулев модел

Няма общоприет модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива). Тъй като данните са с неправилно разпределение ( $p < 0.0001$  от Shapiro-Wilk теста) като нулев модел ще бъде използвана най-често срещаната категория (модата) на броя на екзацербациите (т.е. нулевият модел прогнозира „0“ екзацербации при всички наблюдения). Моделът класифицира правилно 34.5% (10/29) от тестовите наблюдения (Таблица 59).

**Таблица 59. Точност на нулевия модел**

Действителен брой АЕ	Прогноза за „0“ АЕ	Прогноза за „1“ АЕ	Прогноза за „2“ АЕ	Прогноза за „3“ АЕ	Прогноза за „4“ АЕ	Прогноза за „5“ АЕ
<b>0</b>	<b>10</b>	0	0	0	0	0
<b>1</b>	8	<b>0</b>	0	0	0	0

2	6	0	0	0	0	0
3	4	0	0	0	0	0
4	1	0	0	0	0	0

Съкращения: АЕ – екзацербация/и

#### 5.2.4.2. Логистична регресия

Проведена е логистична регресия за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива) с помощта на функцията *multinom* от пакета *nnet* в RStudio, за да се създаде многокатегориен логистичен регресионен модел. Резултатите от коефициентите са представени в Таблица 60. Моделът класифицира правилно 31.0% (9/29) от тестовите наблюдения (Таблица 61).

**Таблица 60. Коефициенти на модела с логистична регресия (подредени по абсолютна стойност)**

Параметър	Стойност
Наличие на АСО	1.36
ВОДЕ индекс	0.308
Intercept (пресечна точка)	0.225

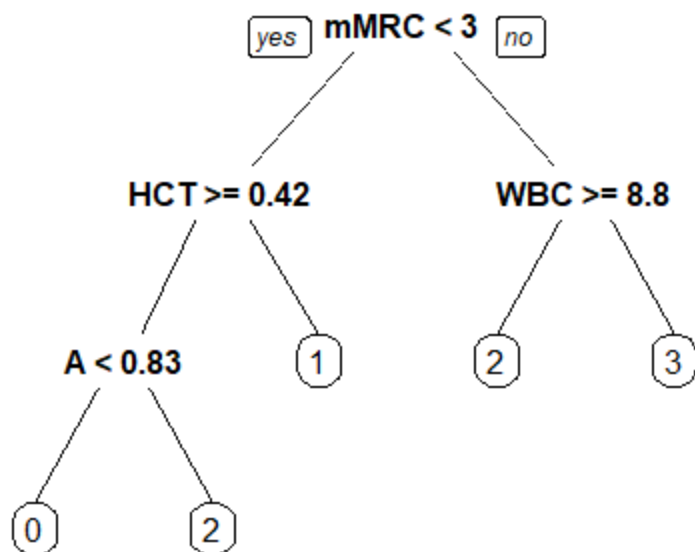
**Таблица 61. Точност на модела с логистична регресия**

Действителен брой АЕ	Прогноза за „0“ АЕ	Прогноза за „1“ АЕ	Прогноза за „2“ АЕ	Прогноза за „3“ АЕ	Прогноза за „4“ АЕ	Прогноза за „5“ АЕ
0	3	0	5	1	1	0
1	1	2	4	0	0	1
2	1	1	3	1	0	0
3	1	0	2	1	0	0
4	0	0	1	0	0	0

Съкращения: АЕ – екзацербация/и

### 5.2.4.3. Дърво на решението

Създаден е модел с дърво на решението за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива) (Фигура 121). Моделът класифицира правилно 31.0% (9/29) от тестовите наблюдения (Таблица 62).



**Фигура 121. Модел на дърво на решението за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива)**

Забележка: A = скорост на A вълната (ехокардиография), HCT – хематокрит, WBC - левкоцити

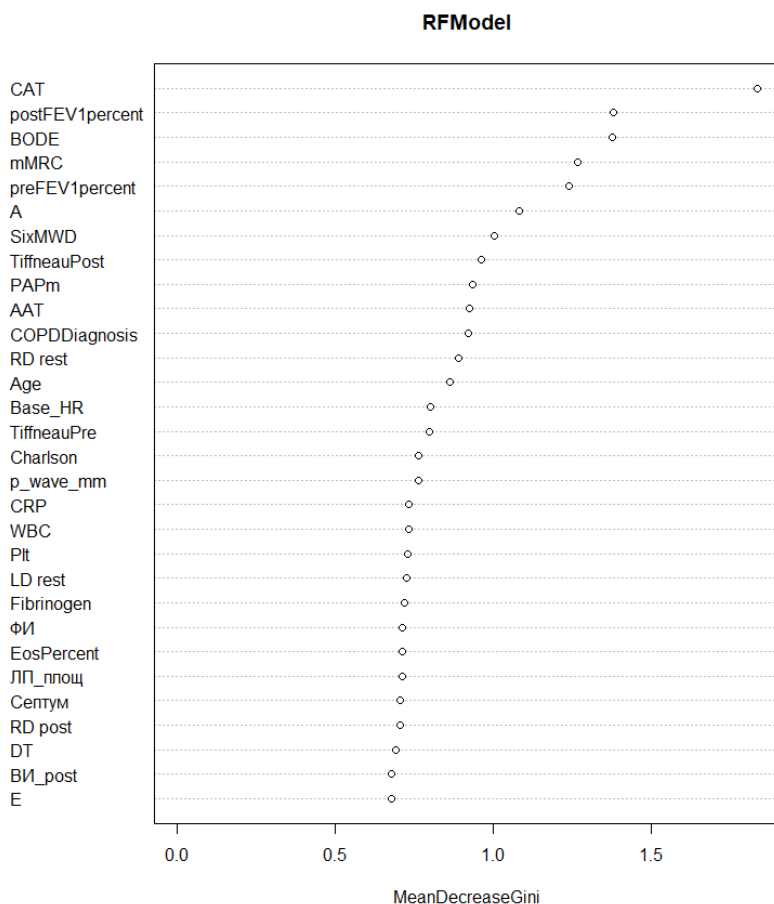
**Таблица 62. Точност на модела с дърво на решението**

Действителен брой АЕ	Прогноза за „0“ АЕ	Прогноза за „1“ АЕ	Прогноза за „2“ АЕ	Прогноза за „3“ АЕ	Прогноза за „4“ АЕ	Прогноза за „5“ АЕ
<b>0</b>	<b>4</b>	4	2	0	0	0
<b>1</b>	3	<b>1</b>	1	3	0	0
<b>2</b>	3	0	<b>2</b>	1	0	0
<b>3</b>	1	0	1	<b>2</b>	0	0
<b>4</b>	0	0	1	0	<b>0</b>	0

Съкращения: АЕ – екзацербация/и

#### 5.2.4.4. Random Forest модел

Създаден е Random Forest модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива). Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 122. Моделът класифицира правилно 41.4% (12/29) от тестовите наблюдения (Таблица 63).



**Фигура 122. Random Forest модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива)**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, BODE – BODE индекс, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, A - скорост на А вълната (ехокардиография), SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, TiffneauPost – ФЕО1/ФВК след бронходилатация, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой (ехокардиография), AAT – алфа1 антитрипсин, COPDDiagnosis – давност на диагнозата

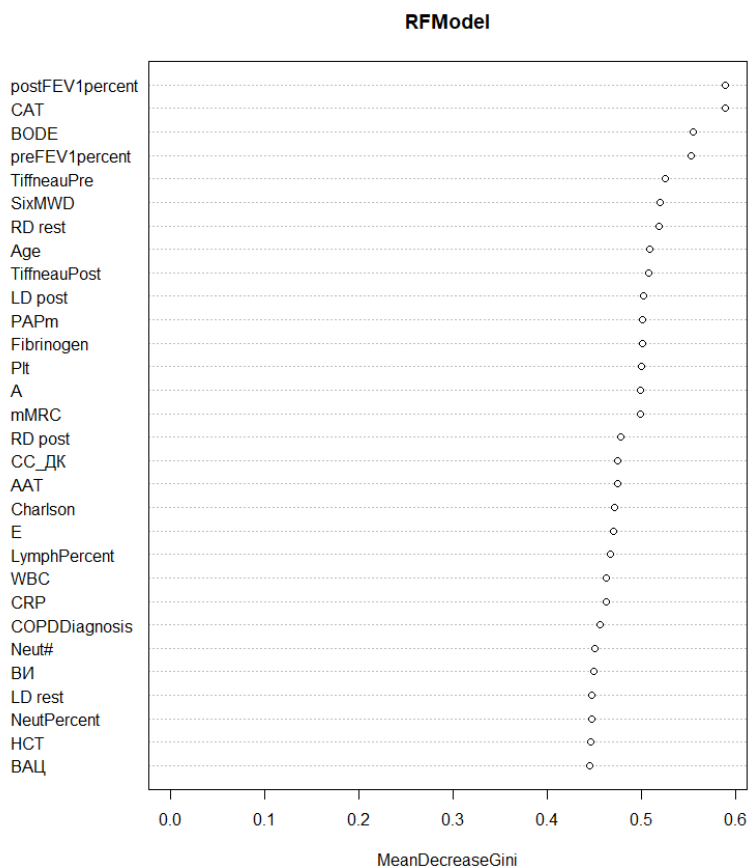
ХОББ, RD rest – подвижност на дясна диафрагма в покой, Age – възраст, Base\_HR – сърдечна честота в покой, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, p\_wave\_mm – височина на р-вълната (ЕКГ), WBC - левкоцити, Plt - тромбоцити, LD rest - подвижност на лява диафрагма в покой, ФИ - фракцията на изтласкване (ехокардиография), EosPercent – еозинофили (%), ЛП\_площ – площ на ляво предсърдие (ехокардиография), септум - дебелина на септума (ехокардиография), RD post - подвижност на дясна диафрагма след 6MWT, DT – децелерационно време (ехокардиография), ВИ\_post – време на изтласкване след 6MWT (ехокардиография), E – скорост на E вълната (ехокардиография).

**Таблица 63. Точност на Random Forest модела**

Действителен брой АЕ	Прогноза за „0“ АЕ	Прогноза за „1“ АЕ	Прогноза за „2“ АЕ	Прогноза за „3“ АЕ	Прогноза за „4“ АЕ	Прогноза за „5“ АЕ
<b>0</b>	<b>8</b>	1	1	0	0	0
<b>1</b>	2	<b>3</b>	3	0	0	0
<b>2</b>	2	4	<b>0</b>	0	0	0
<b>3</b>	1	2	0	<b>1</b>	0	0
<b>4</b>	0	0	1	0	<b>0</b>	0

Съкращения: АЕ – екзацербация/и

Търсенето на оптималните параметри показва най-висока точност на модела при mtry = 1 (брой на променливите, които се избират на случаен принцип като кандидати при всяко разделяне) и ntree = 3000 (брой на дърветата). Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 123. Моделът класифицира правилно 44.8% (13/29) от наблюденията (Таблица 64).



**Фигура 123. Оптимизиран Random Forest модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива)**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, BODE – BODE индекс, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, RD rest – подвижност на дясна диафрагма в покой, Age – възраст, TiffneauPost – ФЕО1/ФВК след бронходилатация, LD post - подвижност на лява диафрагма след 6MWT, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой, Plt - тромбоцити, А - скорост на А вълната (ехокардиография), RD post - подвижност на дясна диафрагма след 6MWT, СС\_ДК – свободна стена на дясна камера, ААТ – алфа1 антитрипсин, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, E – скорост на E вълната (ехокардиография), LymphPercent – лимфоцити (%), WBC - левкоцити, COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, Neut# - неутрофили (абсолютен брой), ВИ – време на изтласкване, LD rest - подвижност на лява диафрагма в покой, NeutPercent – неутрофили (%), НСТ – хематокрит, ВАЦ – време на акцелерация.

**Таблица 64. Точност на оптимизирания Random Forest модел**

Действителен	Прогноза	Прогноза	Прогноза	Прогноза	Прогноза	Прогноза
--------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

<b>брой АЕ</b>	за „0“ АЕ	за „1“ АЕ	за „2“ АЕ	за „3“ АЕ	за „4“ АЕ	за „5“ АЕ
<b>0</b>	<b>9</b>	1	0	0	0	0
<b>1</b>	3	<b>4</b>	1	0	0	0
<b>2</b>	4	2	<b>0</b>	0	0	0
<b>3</b>	2	2	0	<b>0</b>	0	0
<b>4</b>	0	1	0	0	<b>0</b>	0

Съкращения: АЕ – екзацербация/и

#### **5.2.4.5. Невронни мрежи (Neural Networks)**

Създаден е модел с невронна мрежа за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива). Моделът класифицира правилно 34.5% (10/29) от наблюденията (Таблица 65).

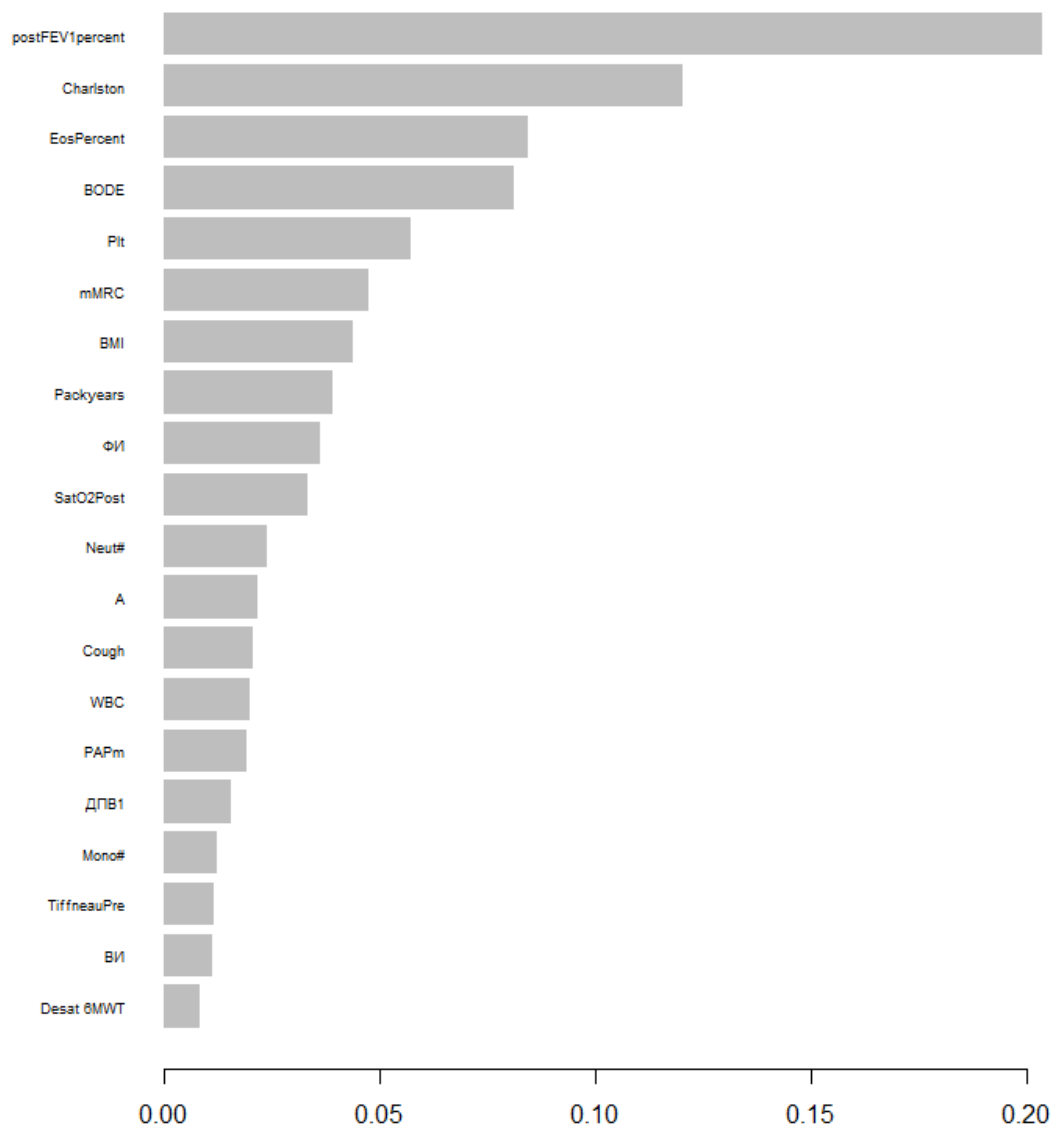
**Таблица 65. Точност на модела с невронна мрежа**

<b>Действителен брой АЕ</b>	Прогноза за „0“ АЕ	Прогноза за „1“ АЕ	Прогноза за „2“ АЕ	Прогноза за „3“ АЕ	Прогноза за „4“ АЕ	Прогноза за „5“ АЕ
<b>0</b>	<b>6</b>	1	2	1	0	0
<b>1</b>	2	<b>2</b>	2	2	0	0
<b>2</b>	1	2	<b>2</b>	1	0	0
<b>3</b>	2	1	1	<b>0</b>	0	0
<b>4</b>	0	0	1	0	<b>0</b>	0

Съкращения: АЕ – екзацербация/и

#### **5.2.4.6. XGBoost**

Създаден е XGBoost модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива). Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 124. Моделът класифицира правилно 37.9% (11/29) от наблюденията (Таблица 66).



**Фигура 124. XGBoost модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива)**

Съкращения: postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, Charlston – Charlston индекс на коморбидност, EosPercent – еозинофили (%), BODE – BODE индекс, Plt - тромбоцити, Packyears – пакетогодини тютюнопушене, ФИ - фракцията на изтласкване (ехокардиография), SatO2Post – сатурация след 6MWT, Neut# - неутрофили (абсолютен брой), A - скорост на А вълната (ехокардиография), Cough – симптом: кашлица, WBC - левкоцити, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой (ехокардиография), ДПВ1 – максимален размер на долна празна вена, Mono# - моноцити (абсолютен брой), TiffneauPre – ФЕО1/ФВК преди бронходилатация, ВИ – време на изтласкване (ехокардиография), Desat 6MWT – десатурационен индекс след 6MWT.

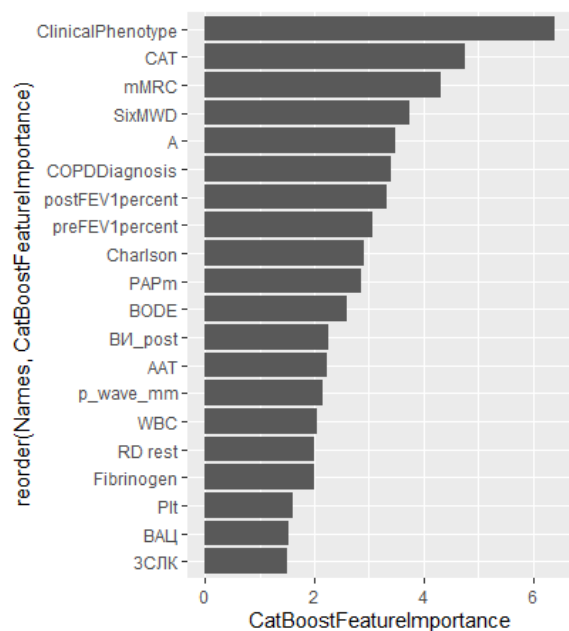
**Таблица 66. Точност на XGBoost модела**

Действителен брой АЕ	Прогноза за „0“ АЕ	Прогноза за „1“ АЕ	Прогноза за „2“ АЕ	Прогноза за „3“ АЕ	Прогноза за „4“ АЕ	Прогноза за „5“ АЕ
<b>0</b>	<b>6</b>	1	3	0	0	0
<b>1</b>	1	<b>3</b>	4	0	0	0
<b>2</b>	1	3	<b>2</b>	0	0	0
<b>3</b>	0	3	1	<b>0</b>	0	0
<b>4</b>	0	0	1	0	<b>0</b>	0

Съкращения: АЕ – екзацербация/и

### 5.2.4.7. CatBoost

Създаден е CatBoost модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива). Тежестта на отделните предиктори е показана на Фигура 125. Моделът класифицира правилно 48.3% (14/29) от наблюденията (Таблица 67).



**Фигура 125. CatBoost модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива)**

Съкращения: ClinicalPhenotype – клиничен фенотип, SixMWD – изминато разстояние на 6MWT, A - скорост на А вълната (ехокардиография), COPDDiagnosis – давност на диагнозата ХОББ, postFEV1percent – ФЕО1 (%) след бронходилататор, preFEV1percent - ФЕО1 (%) преди бронходилататор, Charlson – Charlson индекс на коморбидност, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой (ехокардиография), BODE – BODE индекс, VI\_post – време на изтласкване след 6MWT (ехокардиография), AAT – алфа1 антитрипсин, p\_wave\_mm – височина на р-вълната (ЕКГ), WBC - левкоцити, RD rest - подвижност на дясна диафрагма в покой, Plt - тромбоцити, ВАЦ – време на акцелерация (ехокардиография), ЗСЛК – задна стена на лява камера (ехокардиография).

**Таблица 67. Точност на CatBoost модела**

Действителен брой АЕ	Прогноза за „0“ АЕ	Прогноза за „1“ АЕ	Прогноза за „2“ АЕ	Прогноза за „3“ АЕ	Прогноза за „4“ АЕ	Прогноза за „5“ АЕ
<b>0</b>	<b>9</b>	0	1	0	0	0
<b>1</b>	2	<b>3</b>	3	0	0	0
<b>2</b>	2	2	<b>2</b>	0	0	0
<b>3</b>	1	2	1	<b>0</b>	0	0
<b>4</b>	0	0	1	0	<b>0</b>	0

#### 5.2.4.8. Ансамблов модел (Ensemble model)

Ансамбловият модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива) включва трите самостоятелни модела с най-добри резултати - CatBoost (48.3%), Random Forest (44.8%) и XgBoost (34.5%). Гласуването е осъществено с просто мнозинство – избира се категорията с повече гласове (т.е.  $\geq 2$ ). В случай на равенство (например трите модела гласуват за три различни категории) се избира категорията на най-добрия модел. Моделът класифицира правилно 41.4% (12/29) от тестовите наблюдения (Таблица 68).

**Таблица 68. Точност на ансамбловия модел**

Действителен	Прогноза	Прогноза	Прогноза	Прогноза	Прогноза	Прогноза
--------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------

брой АЕ	за „0“ АЕ	за „1“ АЕ	за „2“ АЕ	за „3“ АЕ	за „4“ АЕ	за „5“ АЕ
<b>0</b>	<b>8</b>	1	1	0	0	0
<b>1</b>	1	<b>2</b>	5	0	0	0
<b>2</b>	1	3	<b>2</b>	0	0	0
<b>3</b>	0	3	1	<b>0</b>	0	0
<b>4</b>	0	0	1	0	<b>0</b>	0

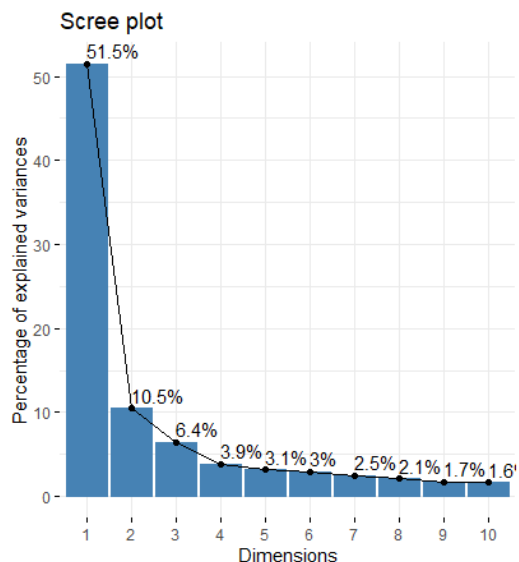
### 5.3. Фенотипизиране

#### 5.3.1. Метод на главните елементи (principal components analysis, PCA)

Резултатите от проведения анализ чрез метода на главните елементи са показани на Таблица 69. В ред "Кумулативна пропорция" първият главен компонент обяснява 51.5% от общата дисперсия. Това означава, че половината от данните могат да бъдат представени само от първия главен компонент (Фигура 126). Вторият компонент обяснява 10.5% от общата дисперсия. Кумулативният дял на първите 3 компонента обяснява над 2/3 от общата дисперсия.

**Таблица 69. Важност на първите пет компонента от PCA**

Компонент	1	2	3	4	5
Стандартно отклонение	1.50	0.68	0.53	0.41	0.37
Дял от дисперсията	0.52	0.11	0.06	0.04	0.03
Кумулативна пропорция	0.52	0.62	0.68	0.72	0.75



**Фигура 126. Скала на компонентите**

На Таблица 70 са показани, елементите с най-голямо значение в първите три компонента. За първият компонент с най-голямо значение е BODE индексът, PAPm в покой и след натоварване и качеството на живот. За вторият компонент с най-голямо значение са показатели от ехокардиографията, а за третия – ехокардиографски и лабораторни показатели.

**Таблица 70. Матрица на първите три главни компонента**

Компонент	1	2	3
Елемент 1 (стойност)	BODE (0.22)	TCP (0.27)	ВИ (-0.24)
Елемент 2 (стойност)	PAPm (0.21)	ФС (-0.27)	ВИ_post (-0.24)
Елемент 3 (стойност)	PAPm_post (0.21)	ФИ (-0.27)	NeutPercent (0.23)
Елемент 4 (стойност)	mMRC (0.20)	LA_mm (0.25)	E (-0.20)
Елемент 5 (стойност)	CAT (0.20)	ЛП_плоч (0.21)	EosPercent (-0.20)

Съкращения: BODE – BODE индекс, PAPm - средно налягане в а. pulmonalis в покой (ехокардиография), PAPm\_post - средно налягане в а. pulmonalis след 6MWT (ехокардиография), TCP - телесистолен размер на



Оси: Двете оси, обозначени като "Dim1" и "Dim2", представляват съответно първия и втория главен компонент. Процентите (например 51.5% за Dim1) показват каква част от общата дисперсия в набора от данни е обхваната от всеки компонент.

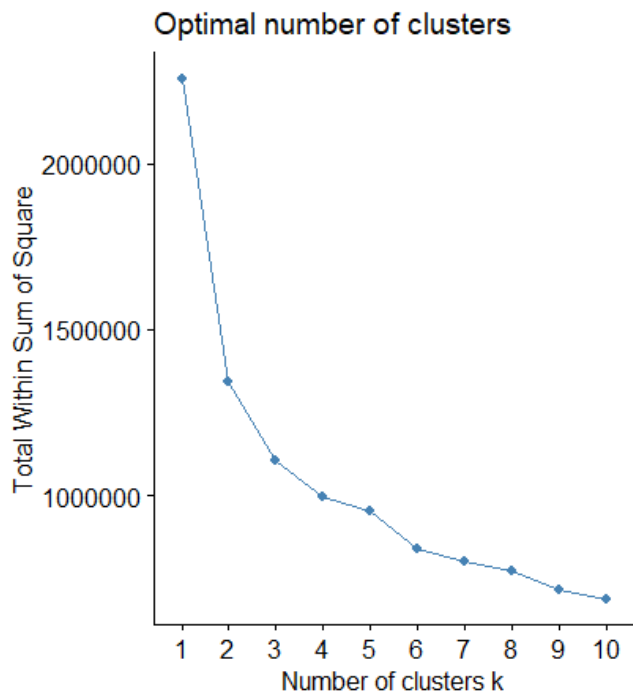
Вектори (стрелки): Представяват оригиналните променливи в набора от данни. Посоката и дължината на стрелката показват как всяка променлива допринася за двата основни компонента. Променливите, които са близо една до друга и в една и съща посока, имат сходни профили в наблюденията.

Цветен градиент: Цветният градиент вдясно е скала, показваща приноса или тежестта на всяка променлива.

Означения: Всяко означение съответства на променлива от оригиналния набор от данни.

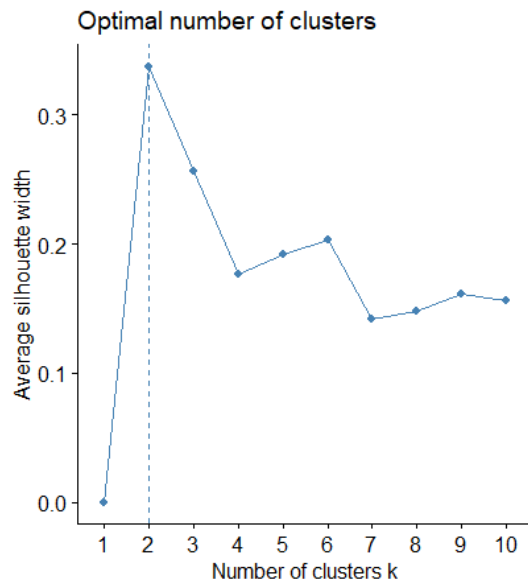
### 5.3.2. Метод на $K$ -средните (K-Means Clustering)

Методът на  $K$ -средните започва с определяне на броя на клъстерите, на които ще бъде разделена извадката. На Фигура 128 са показани резултатите от *elbow* метода за определяне на оптималния брой клъстери. Според този метод извадката може да бъде разделена на два, три или четири клъстера. Разделянето на повече от 4 клъстера е свързано с намалена степен на информативност.



Фигура 128. Определяне на оптимален брой клъстери чрез *elbow* метода

На Фигура 129 са показани резултатите от метода на средния силует за определяне на оптималния брой кълстери. Според този метод оптималният брой кълстери е 2.



**Фигура 129. Определяне на оптимален брой кълстери чрез метода на средния силует**

Кълстеризирането на извадката на 2, 3 и 4 кълстера е показано съответно на Фигура 130, Фигура 131 и Фигура 132.





**Фигура 132. Резултати от метода на К-средните при 4 клъстера**

Разделянето на извадката на два клъстера обособява следните групи (Таблица 71):

- в клъстер 1 попадат предимно пациенти с предходна диагноза бронхиална астма и АСО, с по-леко заболяване (ФЕО1) и по-малко симптоми, по-добро качество на живот (САТ и mMRC) и по-добра диафрагмална подвижност;
- в клъстер 2 попадат пациенти с авансирала ХОББ (по-нисък ФЕО1) с наличие както на емфиземен, така и на бронхитен фенотип, значими коморбидности (OSA, артериална хипертония, дислипидемия) и по-нисък физически капацитет (6MWT).

Трябва да се отбележи, че разликата в ВМІ между двата клъстера е 0.1 (26.3 срещу 26.2).

**Таблица 71. Средни стойности на параметрите в отделните кълстери (анализ с 2 кълстера)**

Характеристика	Кълстер 1	Кълстер 2	Средна стойност за извадката
Пол, мъже	60.4%	65.1%	62.5%
Възраст, години	63.2	67.4	65.1
Тютюнопушене, пакетогодини	23.7	34.8	28.7
ВМІ	26.3	26.2	26.3
Предходна диагноза бронхиална астма	17.0%	4.7%	11.5%
АСО	18.9%	4.7%	12.5%
Емфизем (фенотип)	47.2%	69.8%	57.3%
Хроничен бронхит (фенотип)	56.6%	72.1%	63.5%
OSA	3.8%	9.3%	6.3%
Артериална хипертония	64.2%	86.0%	74.0%
Дислипидемия	9.4%	27.9%	17.7%
ФЕО1 след бронходилататор	62.2%	47.9%	55.8%
Симптом: свирене в гърдите	60.4%	86.0%	71.9%
Симптом: експекторация	62.3%	83.7%	71.9%
Симптом: задух	71.7%	95.3%	82.3%
Умерено-тежки екзацербации в предходната година	0.58	0.84	0.70
Тежки екзацербации в предходната година	1.01	1.14	1.07
mMRC	1.51	2.74	2.1
CAT	10.7	21.7	15.6
Еозинофили, абсолютен брой	0.25	0.20	0.23
CRP (mg/dL)	3.59	5.42	4.41
Изминато разстояние на 6MWT, m	457.5	267.4	372.3
Десатурация след 6MWT, %	3.6	5.7	4.5
РАРm, mmHg	19.0	26.5	22.4

Наличие на пулмонална хипертония	30.2%	79.1%	52.1%
Подвижност на дясна диафрагма в покой, mm	52.6	42.5	48.1
Общ брой екзацербации след 1 година	0.94	1.70	1.28

При сравняване на резултатите с йерархичната клъстеризация се наблюдават по-ниски разлики (по-лоши резултати) между отделните групи. По-висока разлика се наблюдава единствено при средните стойности на CRP (1.83 срещу 1.35).

Разделянето на извадката на три клъстера обособява следните групи (Таблица 72):

- в клъстер 1 попадат пациенти с по-добро качество на живот и характеристики на заболяването;
- в клъстер 2 попадат пациенти с по-висока честота на АСО и междинни характеристики между клъстер 1 и клъстер 3.
- в клъстер 3 попадат пациенти с по-неблагоприятни характеристики на заболяването и влошено качество на живот

В този случай алгоритъмът показва възможност за стратифициране въз основа на тежестта на заболяването. Трябва да се отбележи, че обособените клъстери се различават по отношение на честотата на екзацербациите при проследяване (0.81 срещу 1.13 срещу 1.84).

**Таблица 72. Средни стойности на параметрите в отделните клъстери (анализ с 3 клъстера)**

Характеристика	Клъстер 1	Клъстер 2	Клъстер 3	Средна стойност за извадката
----------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------------

Пол, мъже	69.4%	47.8%	64.9	62.5%
Възраст, години	64.1	62.7	67.6	65.1
Тютюнопушене, пакетогодини	23.9	27.2	34.3	28.7
ВМІ	26.6	25.8	26.1	26.3
Предходна диагноза бронхиална астма	11.1%	26.1%	5.4%	11.5%
АСО	11.1%	26.1%	5.4%	12.5%
Емфизем (фенотип)	52.7%	39.1%	73.0%	57.3%
Хроничен бронхит (фенотип)	63.9%	56.5%	67.6%	63.5%
OSA	5.6%	4.3%	8.1%	6.3%
Артериална хипертония	63.9%	69.6%	86.5%	74.0%
Дислипидемия	8.3%	26.1%	21.6%	17.7%
ФЕО1 след бронходилататор	64.5%	58.0%	45.9%	55.8%
Симптом: свирене в гърдите	50.0%	78.3%	89.2%	71.9%
Симптом: експекторация	58.3%	73.9%	83.8%	71.9%
Симптом: задух	61.1%	95.7%	94.6%	82.3%
Умерено-тежки екзацербации в предходната година	0.50	0.70	0.89	0.70
Тежки екзацербации в предходната година	0.89	0.91	1.11	1.07
mMRC	1.25	2.17	2.78	2.1
SAT	9.5	13.5	22.9	15.6
Еозинофили, абсолютен брой	0.24	0.24	0.21	0.23
CRP (mg/dL)	3.26	4.24	5.65	4.41
Изминато разстояние на 6MWT, m	478.2	394.3	255.7	372.3
Десатурация след 6MWT, %	3.8	3.7	5.8	4.5
РАРm, mmHg	18.5	20.7	27.1	22.4
Наличие на пулмонална хипертония	25.0%	43.5%	83.8%	52.1%

Подвижност на дясна диафрагма в покой, mm	53.7	48.6	42.3	48.1
Общ брой екзацербации след 1 година	0.81	1.13	1.84	1.28

Разделянето на извадката на четири кълстера обособява следните групи (Таблица 73):

- в кълстер 1 попадат предимно мъже с добро качество на живот (САТ и mMRC), по-добра белодробна функция (ФЕО1) и съхранена физическа активност (6MWT);
- в кълстер 2 попадат пациенти с предходна диагноза бронхиална астма и АСО, които по показатели заемат междинни стойности между кълстер 1 и кълстер 3;
- в кълстер 3 попадат предимно пациенти с авансирала ХОББ (по-нисък ФЕО1) с наличие на емфиземен фенотип, пулмонална хипертония, намалена диафрагмална подвижност и по-нисък физически капацитет (6MWT);
- в кълстер 4 попадат пациенти които по показатели заемат междинни стойности между кълстер 1 и кълстер 3. Отличителна характеристика на този кълстер е ниската честота на дислипидемия.

Трябва да се отбележи значимият брой екзацербации в кълстер 3 (1.84 срещу 1.28 средно за следващата година при проследяване).

**Таблица 73. Средни стойности на параметрите в отделните кълстери (анализ с 4 кълстера)**

Характеристика	Кълстер 1	Кълстер 2	Кълстер 3	Кълстер 4	Средна стойност за

					<b>извадката</b>
Пол, мъже	<b>88.9%</b>	47.6%	64.9%	50.0%	62.5%
Възраст, години	<b>60.3</b>	63.2	67.6	66.9	65.1
Пакетогодини тютюнопушене	23.6	27.6	<b>34.3</b>	24.0	28.7
ВМІ	25.9	25.7	26.1	27.4	26.3
Предходна диагноза бронхиална астма	16.7%	<b>23.8%</b>	5.4%	5.0%	11.5%
АСО	16.7%	<b>23.8%</b>	5.4%	10.0%	12.5%
Емфизем (фенотип)	44.4%	42.9%	<b>73.0%</b>	55.0%	57.3%
Хроничен бронхит (фенотип)	66.7%	57.1%	67.6%	60.0%	63.5%
OSA	5.6%	4.8%	8.1%	5.0%	6.3%
Артериална хипертония	50.0%	66.7%	86.5%	80%	74.0%
Дислипидемия	11.1%	28.6%	21.6%	<b>5.0%</b>	17.7%
ФЕО1 след бронходилататор, %	<b>71.4</b>	58.2	<b>45.9</b>	57.4	55.8%
Симптом: свирене в гърдите	<b>33.3%</b>	81.0%	89.2%	65.0%	71.9%
Симптом: експекторация	<b>44.4%</b>	71.4%	83.8%	75.0%	71.9%
Симптом: задух	<b>44.4%</b>	95.2%	94.6%	80%	82.3%
Умерено-тежки екзацербации в предходната година	<b>0.17</b>	0.71	0.89	0.80	0.70
Тежки екзацербации в предходната година	1.00	0.81	1.24	1.10	1.07
mMRC резултат	<b>0.83</b>	2.19	<b>2.78</b>	1.70	2.1
САТ резултат	<b>6.06</b>	13.9	<b>22.9</b>	12.7	15.6
Еозинофили, абсолютен брой	0.25	0.23	0.21	0.24	0.23

CRP, mg/dL	<b>2.27</b>	3.84	5.64	4.66	4.41
Изминато разстояние на 6MWT, m	<b>527.2</b>	395.0	<b>255.7</b>	425.0	372.3
Десатурация след 6MWT, %	3.3	3.5	5.8	4.4	4.5
РАРm, mmHg	<b>17.7</b>	21.0	27.1	19.3	22.4
Наличие на пулмонална хипертония	22.2%	47.6%	<b>83.8%</b>	25.0%	52.1%
Подвижност на дясна диафрагма в покой, mm	<b>58.1</b>	48.1	42.3	49.7	48.1
Общ брой екзацербации след 1 година	0.83	1.10	<b>1.84</b>	0.85	1.28

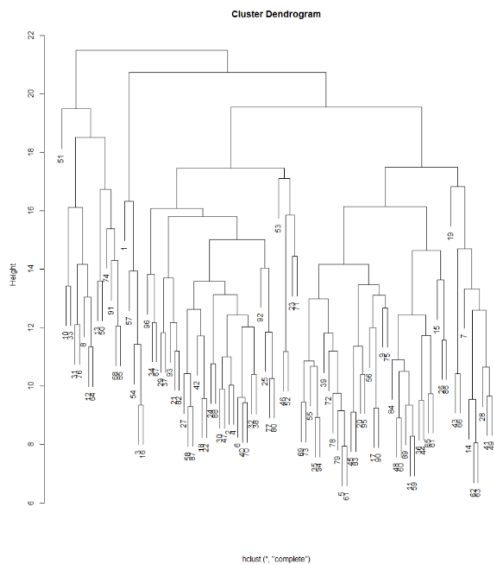
При сравняване на резултатите с йерархичната клъстеризация, методът на *K*-средните отново е свързан с по-ниски разлики (по-лоши резултати) между групите по отношение на отделните параметри и при прогнозиране на екзацербациите в следващата година.

### 5.3.3. Йерархична клъстеризация (Hierarchical Clustering)

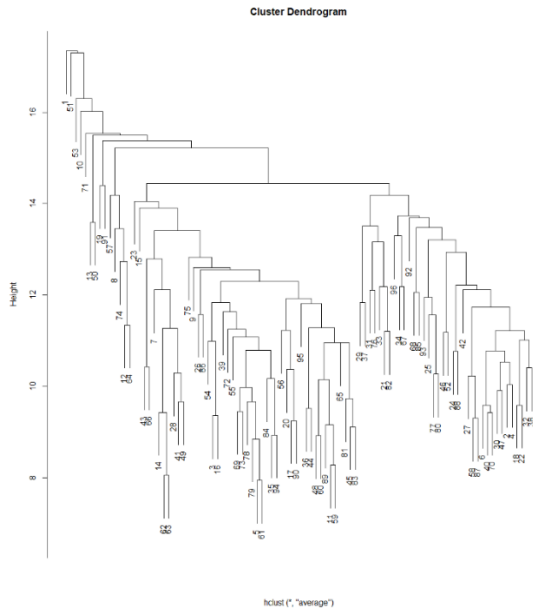
За установяване на оптималния брой на клъстерите са използвани агломеративните коефициенти, което позволява обективизиране на методите за йерархична клъстеризация за идентифициране на по-хомогенни клъстерни структури. Стойности, близки до „1“, предполагат силна клъстерна структура. На Таблица 74 са показани агломеративните коефициенти на различните методи. С най-висока стойност е методът „Ward.D“. На Фигура 133, Фигура 134, Фигура 135, Фигура 136, Фигура 137 и Фигура 138 са представени получените дендрограми от агломеративната клъстеризация при съответните методи.

**Таблица 74. Агломеративни коефициенти на различните методи**

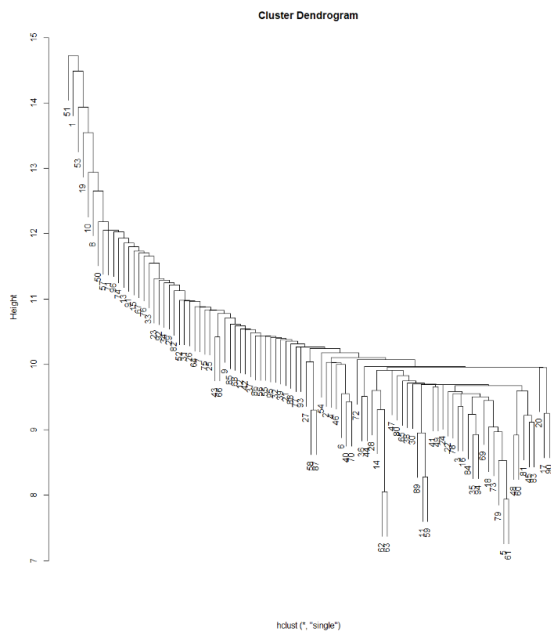
Метод	Агломеративен коефициент
Complete	0.483
Average	0.364
Single	0.300
Ward.D	0.746
Mcquitty	N/A
Centroid	N/A



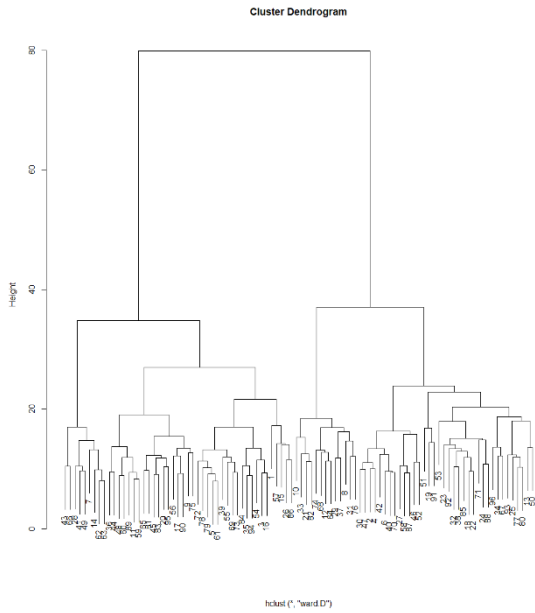
**Фигура 133. Дендрограма на агломеративна клъстеризация с method = “complete”**



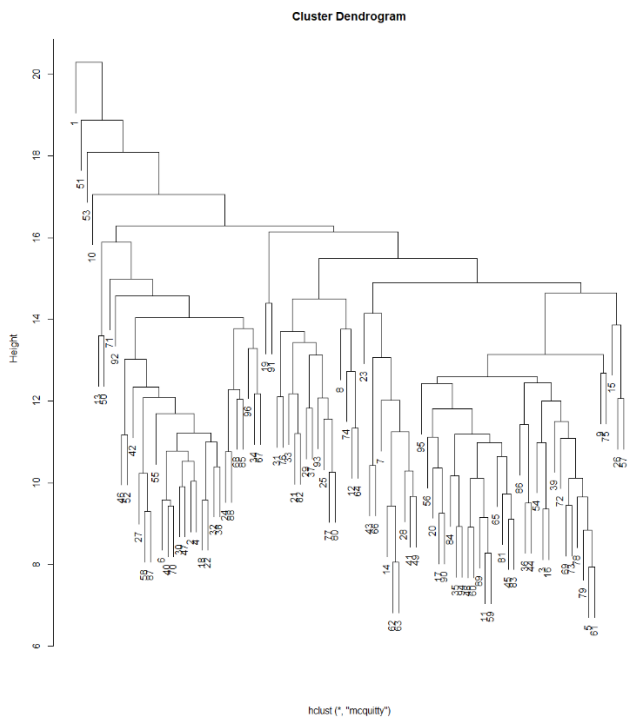
**Фигура 134. Дендрограма на агломеративна клъстеризация с method = “average”**



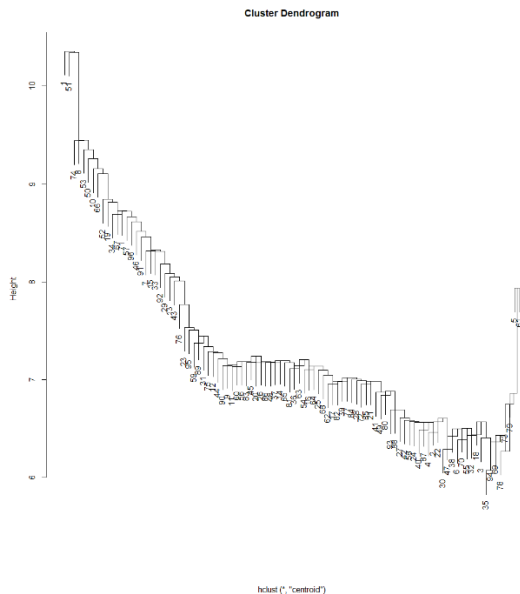
**Фигура 135. Дендрограма на агломеративна клъстеризация с method = “single”**



**Фигура 136. Дендрограма на агломеративна клъстеризация с method = “ward.D”**



**Фигура 137. Дендрограма на агломеративна клъстеризация с method = “mcquitty”**



**Фигура 138. Дендрограма на агломеративна клъстеризация с method = “centroid”**

Подобно на начина за определяне на оптималния брой клъстери при метода на *K*-средните, при йерархична клъстеризация също може да се приложи сходен подход с аналогичен резултат.

Проведеният клъстерен анализ показва наличието на възможни клинични клъстери, свързани с различна честота на екзацербации. Разделянето на извадката на два клъстера обособява следните групи (Таблица 75):

- в клъстер 1 (АСО фенотип) попадат предимно пациенти с предходна диагноза бронхиална астма и АСО, с по-леко заболяване (ФЕО1) и по-малко симптоми, по-добро качество на живот (САТ и mMRC) и по-добра диафрагмална подвижност.
- в клъстер 2 (не-АСО фенотип) попадат пациенти с авансирала ХОББ (по-нисък ФЕО1) с наличие както на емфиземен, така и на бронхитен

фенотип, значими коморбидности (OSA, артериална хипертония, дислипидемия) и по-нисък физически капацитет (6MWT).

Трябва да се отбележи, че разликата в ВМІ между двата клъстера е 0.7 (25.9 срещу 26.6).

**Таблица 75. Средни стойности на параметрите в отделните клъстери при йерархична клъстеризация (анализ с 2 клъстера)**

Характеристика	Клъстер 1	Клъстер 2	Средна стойност за извадката
Предходна диагноза бронхиална астма	19.1%	4.1%	11.5%
АСО	21.3%	4.1%	12.5%
Емфизем (фенотип)	44.7%	69.4%	57.3%
Хроничен бронхит (фенотип)	55.3%	71.4%	63.5%
OSA	2.1%	10.2%	6.3%
Артериална хипертония	57.4%	89.8%	74.0%
Дислипидемия	6.4%	28.6%	17.7%
ФЕО1 след бронходилататор, %	66.8%	45.2%	55.8%
Симптом: свирене в гърдите	48.9%	93.9%	71.9%
Симптом: експекторация	55.3%	87.8%	71.9%
Симптом: задух	66.0%	98.0%	82.3%
Умерено-тежки екзацербации в предходната година	0.49	0.90	0.70
Тежки екзацербации в предходната година	0.96	1.18	1.07
mMRC резултат	1.32	2.78	2.1
САТ резултат	9.0	22.0	15.6
Еозинофили, абсолютен брой	0.27	0.18	0.23
CRP, mg/dL	3.73	5.08	4.41
Изминато разстояние на 6MWT, m	435.6	311.6	372.3

Десатурация след 6MWT, %	3.1	5.9	4.5
РАРm, mmHg	17.7	26.9	22.4
Наличие на пулмонална хипертония	19.1%	83.7%	52.1%
Подвижност на дясна диафрагма в покой, mm	54.1	42.3	48.1
Общ брой екзацербации след 1 година	0.77	1.78	1.28

Разделянето на извадката на четири клъстера обособява следните групи (Таблица 76):

- в клъстер 1 (неекзацербатори) попадат предимно пациенти с добро качество на живот (САТ и mMRC), по-добра белодробна функция (ФЕО1), съхранена физическа активност (6MWT) и ниска честота на екзацербации в предходната година;
- в клъстер 2 (емфиземен фенотип) попадат пациенти с авансирала ХОББ (по-нисък ФЕО1) с наличие на емфиземен фенотип, пулмонална хипертония, намалена диафрагмална подвижност и по-нисък физически капацитет (6MWT).
- в клъстер 3 (АСО фенотип) попадат предимно по-млади жени с предходна диагноза бронхиална астма и АСО, с по-леко заболяване (ФЕО1), висок еозинофилен брой, сравнително добро качество на живот (САТ и mMRC) и по-добра диафрагмална подвижност.
- в клъстер 4 (бронхитен фенотип) попадат пациенти с висок ВМІ, бронхитен фенотип, значими коморбидности (OSA, артериална хипертония, дислипидемия), влошено качество на живот (САТ и mMRC) и сравнително по-високи маркери на възпаление (CRP).

**Таблица 76. Средни стойности на параметрите в отделните кълстери при йерархична кълстеризация (анализ с 4 кълстера)**

Характеристика	Кълстер 1	Кълстер 2	Кълстер 3	Кълстер 4	Средна стойност за извадката
Пол, мъже	71.1%	61.1%	<b>11.1%</b>	76.9%	62.5%
Възраст, години	63.8	67.2	<b>60.7</b>	66.1	65.1
Пакетогодини	25.0	34.8	<b>15.6</b>	31.8	28.7
ВМІ	25.9	24.9	25.8	<b>31.3</b>	26.3
Предходна диагноза bronхиална астма	5.3%	5.6%	<b>77.8%</b>	0%	11.5%
АСО	5.3%	5.5%	<b>88.9%</b>	0%	12.5%
Емфизем (фенотип)	47.4%	<b>80.1%</b>	33.3%	38.5%	57.3%
Хроничен бронхит (фенотип)	60.5%	66.7%	33.3%	<b>84.6%</b>	63.5%
OSA	2.6%	0%	0%	<b>38.5%</b>	6.3%
Артериална хипертония	55.3%	86.1%	66.7%	<b>100%</b>	74.0%
Дислипидемия	7.9%	19.4%	0%	<b>53.8%</b>	17.7%
ФЕО1, %, след bronходилататор	68.2	<b>41.3</b>	61.1	56.0	55.8%
Свирене в гърдите (симптом)	<b>39.5%</b>	97.2%	88.9%	84.6%	71.9%
Експекторация (симптом)	<b>52.6%</b>	83.3%	66.7%	100%	71.9%
Задух (симптом)	<b>60.5%</b>	97.2%	88.9%	100%	82.3%
Умерено-тежки екзацербации в предходната година	<b>0.39</b>	1.03	0.89	0.54	0.70
Тежки екзацербации в предходната година	<b>0.76</b>	1.13	1.78	1.31	1.07
mMRC	<b>1.2</b>	2.8	2.0	2.8	2.1

SAT	<b>7.9</b>	21.7	13.6	<b>22.8</b>	15.6
Еозинофилен брой	0.23	0.16	<b>0.44</b>	0.25	0.23
CRP	3.82	4.88	3.32	<b>5.62</b>	4.41
Изминато разстояние на 6MWT, m	<b>448.4</b>	<b>303.8</b>	381.7	333.5	372.3
Десатурация след 6MWT, %	3.1	7.0	2.9	2.8	4.5
РАРm, mmHg	17.7	<b>28.1</b>	17.4	23.5	22.4
Наличие на пулмонална хипертония	21.1%	<b>91.7%</b>	<b>11.1%</b>	61.5%	52.1%
Подвижност на дясна диафрагма в покой, mm	54.3	<b>39.8</b>	53.0	49.4	48.1
Общ брой екзацербации след 1 година	<b>0.34</b>	1.86	<b>2.56</b>	1.54	1.28

Наблюдават се значими разлики в честотата на екзацербациите между клъстерите, при разделяне на групата на два клъстера (0.77 срещу 1.78 обостряния) и четири клъстера (максимална честота от 2.56 в клъстер 3, минимална честота от 0.34 екзацербации в клъстер 1, със средна честота от 1.28 екзацербации в цялата извадка).

## 6. Дискусия

Настоящият научен труд демонстрира възможностите от приложението на изкуствен интелект и по-специално - машинно обучение, при пациенти с ХОББ върху прогнозирането на клинично значими крайни точки и анализира резултатите спрямо настоящите ръководства и препоръки, където това е възможно.

В първата част на докладваните резултати е проведена дескриптивна статистика с описание на променливите, разделени по групи (анамнестични показатели; честота на предходни екзацербации; спирометрични показатели; качество на живот и симптоми; хематологични показатели; ехокардиографски показатели; ехографски показатели; ЕКГ показатели; оценка на физическия капацитет), и последващ еднокомпонентен анализ (изследване на корелации между отделните променливи, определяне на оптимална гранична стойност и прогностична стойност на отделна променлива при прогнозиране на честотата на екзацербациите и композитна крайна точка).

Демонстрирана е възможността за установяване на оптимална гранична точка на отделна характеристика, която е свързана с най-висока прогностична стойност. В случаите, където такава е налична, е оценена нейната точност. В този контекст настоящото проучване потвърждава оптимална гранична точка на характеристиката PAPm от 20 mmHg за установяване на повишен риск от екзацербации. Настоящите препоръки за диагностициране на пулмонална хипертония препоръчват същата стойност (234). В случаите, където няма консенсусна крайна точка (например диафрагмална подвижност, някои ехокардиографски параметри), е демонстриран начинът на установяването на такава, заедно с методите за оценка на нейната информативност.

Настоящото проучване установява прогностичната стойност на редица параметри. Като новаторски аспект то за първи път характеризира влиянието на **диафрагмалната дисфункция** при протичането на ХОББ. Нещо повече, това е първото проучване, което изследва промяната на диафрагмалната подвижност при усилие и връзката му с редица параметри на заболяването. Въпреки че диафрагмалната подвижност в покой е свързана с много аспекти на заболяването, разликата в диафрагмалната подвижност след усилие допълнително характеризира протичането, особено по отношение на системното възпаление (CRP).

Диафрагмалната дисфункция е честа при пациенти с ХОББ. Тя влошава задуха, физическия капацитет и намалява качеството на живот. Пациентите с ХОББ имат намален физически капацитет и като последица от нарушената белодробна функция. Диафрагмалната подвижност в покой показва значима връзка с ФЕО1, фенотипа на честия екзацербатор, честотата на умерено-тежки екзацербации, качеството на живот и наличието на пулмонална хипертония. Аналогично, спадът на диафрагмалната подвижност след усилие показва значима връзка с ФЕО1, фенотипа на честия екзацербатор, честотата на тежките екзацербации, качеството на живот и наличието на пулмонална хипертония. В този смисъл пулмоналната рехабилитация може да подобри състоянието на пациентите с ХОББ, при които е налице диафрагмална дисфункция. Неинвазивната оценка на диафрагмалната функция чрез ехографско измерване на движението на диафрагмата в покой и след усилие може да допринесе за оценката на тежестта на заболяването.

Диафрагмата при здрав човек има средна екскурзия (амплитуда на движение) 63 mm, докато при пациенти с ХОББ – 23 mm, като това намаление е правопрпорционално на ФЕО1 (457). Друго проучване също показва, че пациентите с ХОББ имат по-малка амплитуда на диафрагмалните

екскурзии в сравнение с контролна група (36 mm спрямо 46 mm), като е налице зависимост с изминатото разстояние при 6MWT (458). В допълнение, свръхраздуването води до изместване от оптималната позиция, което намалява генерираното налягане при работа. Не всички проучвания обаче намират разлика в диафрагмалните екскурзии при пациенти с ХОББ спрямо здрави контроли (459).

Връзката между диафрагмалната подвижност, спада ѝ след усилие и ФЕО1 е очаквана и описана с оглед динамичното свръхраздуване (457,458). Останалите прояви вследствие на диафрагмалната дисфункция обаче заслужават внимание. Честотата на екзацербациите е по-честа при влошена диафрагмална функция. Пулмоналната хипертония е по-честа при намалена диафрагмална подвижност в покой, а спад на диафрагмалната подвижност с  $\geq 1$  mm след усилие е сигнификантен маркер за наличието ѝ. За отбелязване е и фактът, че диафрагмалната подвижност корелира с PAPm ( $r = -0.6$ ) в най-висока степен от всички изследвани параметри, дори в сравнение с ФЕО1 ( $r = -0.46$ ). Лабораторните маркери не показват връзка със спада в диафрагмалната подвижност, но пациентите със значителен спад на диафрагмалната подвижност след усилие ( $\geq 17$  mm) имат значимо по-високи стойности на CRP, предполагащо по-тежко възпаление.

Трябва да се има предвид, че „оптималната гранична точка“ е изчислена на базата на извадката в проучването. По този начин изчислените стойности могат да не са оптимални в популацията или в друга извадка. Това налага последващи проучвания да валидират представените резултати.

Към настоящия момент GOLD препоръчва броят на екзацербациите в предходната година като предиктор за честотата на екзацербациите в следващата година. Нови данни показват обаче, че анамнезата за екзацербации може да е компрометирана като рисков индикатор за ХОББ

(460). Клиничните ръководства препоръчват анамнезата за екзацербации като основен фактор за избора на терапия и за прогнозиране на риска от екзацербации на ХОББ, но анализ на данни от три различни клинични проучвания установява, че анамнезата за екзацербации сама по себе си не е най-точният инструмент за прогнозиране на риска. Сегашното определение на фенотипа на честия екзацербатор се основава на схващането, че най-добрият предиктор за бъдещи екзацербации са предходните екзацербации. Анамнезата за екзацербации вероятно е най-добрият индивидуален предиктор за бъдещи екзацербации, но не е достатъчно добра, за да служи като основа за надеждно определение на фенотипа, което да дава информация за избора на лечение. За да се установи по-стабилен фенотип на екзацербациите, е необходимо да се премине от настоящия еднофакторен подход към по-широка класификация на риска, основана на множество характеристики на пациента и заболяването. Нарастващите данни от кохорти на ХОББ, съчетано с употребата на статистически методи, би трябвало да постигне тази цел, което от своя страна ще доведе до по-стабилни и последователни стратегии за клинично поведение при пациентите.

Проучването IMPACT (460) анализира три изследвания, в които са включени 4107 пациенти с различни нива на риск за умерени или тежки екзацербации:

- плацебо рамото на проучването Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT; N = 2421);
- проучването Long-term Oxygen Treatment Trial (LOTT; N = 595);
- плацебо рамото на проучването Towards a Revolution in COPD Health (TORCH; N = 1091).

Рискът от екзацербация на заболяването е съответно нисък, среден и висок в трите изпитвания. Стратификацията на риска е осъществена чрез сравняване на ефективността на три алгоритъма:

- анамнеза за екзацербации;
- моделът, разработен от д-р Бертенс и колегите му в Нидерландия през 2013 година (461);
- последната версия на инструмента за прогнозиране на екзацербации на ХОББ, известен като АССЕРТ (462).

За оценка на прогностичната ефективност на алгоритмите в проучването е използвана площта под кривата (AUC). АССЕРТ превъзхожда анамнезата за екзацербации и алгоритъма на Бертенс във всички групи в LOTT (среден риск) и TORCH (висок риск), като и в двата случая резултатите са статистически значими. В SUMMIT (нисък риск) Бертенс алгоритъмът и АССЕРТ статистически значимо превъзхождат анамнезата за екзацербации. AUC при употреба само на анамнезата за екзацербации при прогнозиране на бъдещи обострения в SUMMIT, LOTT и TORCH е съответно 0.59 (95% CI 0.57 – 0.61), 0.63 (95% CI 0.59 – 0.67) и 0.65 (95% CI 0.63 – 0.68). Бертенс алгоритъмът има по-висока AUC в сравнение със самостоятелна анамнеза на обостренията в SUMMIT (увеличение с 0.10,  $P < 0.001$ ) и TORCH (увеличение с 0.05,  $P < 0.001$ ), но не и в LOTT (увеличение с 0.01,  $P = 0.84$ ). АССЕРТ алгоритъмът има по-висока AUC в сравнение само с анамнезата за екзацербации във всички изследвани групи, съответно с 0.08 ( $P < 0.001$ ), 0.07 ( $P = 0.001$ ) и 0.10 ( $P < 0.001$ ). В сравнение с алгоритъма на Бертенс, АССЕРТ има по-висока AUC с 0.06 ( $P = 0.001$ ) в LOTT и 0.05 ( $P < 0.001$ ) в TORCH, докато AUC не се различават в SUMMIT (промяна от -0.02,  $P = 0.16$ ).

Между 29 и 47% от пациентите с ХОББ изпитват поне една екзацербация годишно (463). Различията в клиничните характеристики и

системните прояви превръщат ХОББ в хетерогенно заболяване, което се свързва с различни рискове от екзацербации, хоспитализации и смъртност. В тази връзка **фенотипизирането** на ХОББ може да допринесе за по-точна оценка на този риск. Фенотипите на ХОББ зависят от характеристиките на оценяваната популация като тютюнопушене, респираторни симптоми, съпътстващи заболявания, спирометрия, физически капацитет и възпалителни биомаркери (464–466).

През годините са извършвани много промени на съществуващи алгоритми и предложения за различни класификации. Най-значимата от тях е въвеждането на класификацията А-В-С-Д на GOLD през 2011 година. През 2023 г. GOLD обединява групите С и D в една група, наречена "Е", за да подчертае клиничното значение на екзцербациите (35).

Проведеният клъстерен анализ в настоящия научен труд показва подобри резултати на йерархичната кластеризация при прогнозиране на риска от екзацербации. Значими разлики в честотата на екзацербациите между клъстерите се наблюдават при разделяне на групата на два клъстера (0.77 срещу 1.78 обостряния) и четири клъстера (максимална честота от 2.56 в клъстер 3, минимална честота от 0.34 екзацербации в клъстер 1, със средна честота в цялата извадка от 1.28 екзацербации).

Няколко проучвания също използват клъстерен анализ за изследване на кохорти от пациенти с ХОББ с цел идентифициране на клинични фенотипи (467–475). *Burgel et al.* идентифицират пациенти с ХОББ с тежко ограничение на въздушния поток в ранна възраст в две различни кохорти (468,469). Тези пациенти се характеризират с кахексия (468,469), емфизем и висока честота на екзацербации на ХОББ (469), мускулна слабост и остеопороза (469), но с много ниска честота на сърдечносъдови съпътстващи заболявания (468,469). И в двете проучвания този фенотип на заболяването е

свързан с много висок риск от смърт в сравнително млада възраст (468,469), което налага специфична терапевтична намеса при тази група. Такава група не е обособена в клъстерния анализ на това проучване и се припокрива в най-голяма степен с клъстер 2 (висока честота на емфизем, нарушена белодробна функция) и клъстер 3 (ниска сърдечносъдова коморбидност, висока честота на екзацербации).

АСО фенотипът е добре позната клинична група, като тези пациенти са по-млади, с по-малко пакетогодини тютюнопушене и по-често са жени в сравнение с другите фенотипи (476). Освен това пациентите с АСО имат относително запазено общо състояние в сравнение с други фенотипи, както по отношение на BODE индекса, така и по отношение на степента на обструкция. Това съответства в най-голяма степен на клъстер 3 в представения анализ. За отбелязване е, че това е и клъстерът с най-висока честота на екзацербации, въпреки относително запазената белодробна функция, ниското разпространение на тютюнопушенето и по-младата възраст.

В някои проучвания са идентифицирани групи пациенти с ХОББ с метаболитни и сърдечносъдови съпътстващи заболявания. *Garcia-Aymerich et al.* идентифицират група от пациенти със „системна“ ХОББ (467). Тези участници се характеризират с висок индекс на телесна маса и много висока честота на диабет, застойна сърдечна недостатъчност и исхемична болест на сърцето. Интересно е, че те имат по-високи нива на задух и влошен здравен статус спрямо участниците със сравнимо ограничение на въздушния поток, но с по-малко сърдечносъдови и метаболитни съпътстващи заболявания (467). Важно е да се отбележи, че тези пациенти са имали висок риск от хоспитализация поради сърдечносъдови събития и значителен риск от хоспитализация поради ХОББ и обща смъртност, въпреки че са имали

умерено ограничение на въздушния поток (467). Това описание най-много наподобява клъстер 4 в представения анализ.

Този анализ демонстрира значимостта на АСО фенотипа при оценката на риска от екзацербации. Интересно е да се отбележи, че анализът с два клъстера не разделя изследваната група на типичните фенотипи на ХОББ - емфиземен и бронхитен, а предпочита разделянето на групите на такива с висока и ниска честота на АСО. Емфиземната и бронхитната ХОББ са разграничени като клъстер 2 и клъстер 4 само при четириклъстерния анализ. През 2014 г. GOLD припознава АСО фенотипа, но през 2020 г. вече не използва този термин, въпреки практическата му стойност (477), както показва и този анализ.

В последните години разбирането на факторите, които допринасят за хетерогенността на заболяването, клиничните прояви и отговора към терапията, е значително подобро. Съответно, диагностичната оценка и клиничното поведение при ХОББ се превръщат в по-индивидуализирани. Въпреки тези постижения, настоящото клинично поведение при ХОББ и прогнозирането на риска, както се препоръчва от Глобалната инициатива за хронична обструктивна белодробна болест (GOLD), все още е далеч от това да бъде наистина „персонализирано“.

Интересът към прилагането на ИИ и МО нараства във всички области на медицината, което може да улесни персонализирането на подхода (429). МО може да осигури значителен напредък в прилагането на персонализираната медицина при ХОББ, като изчислява точен риск за конкретни крайни точки (например екзацербация, смърт и т.н.) при отделните пациенти (въз основа на параметри като белодробна функция, клинични и демографски променливи, предходни екзацербации, лабораторни биомаркери като еозинофили и др.).

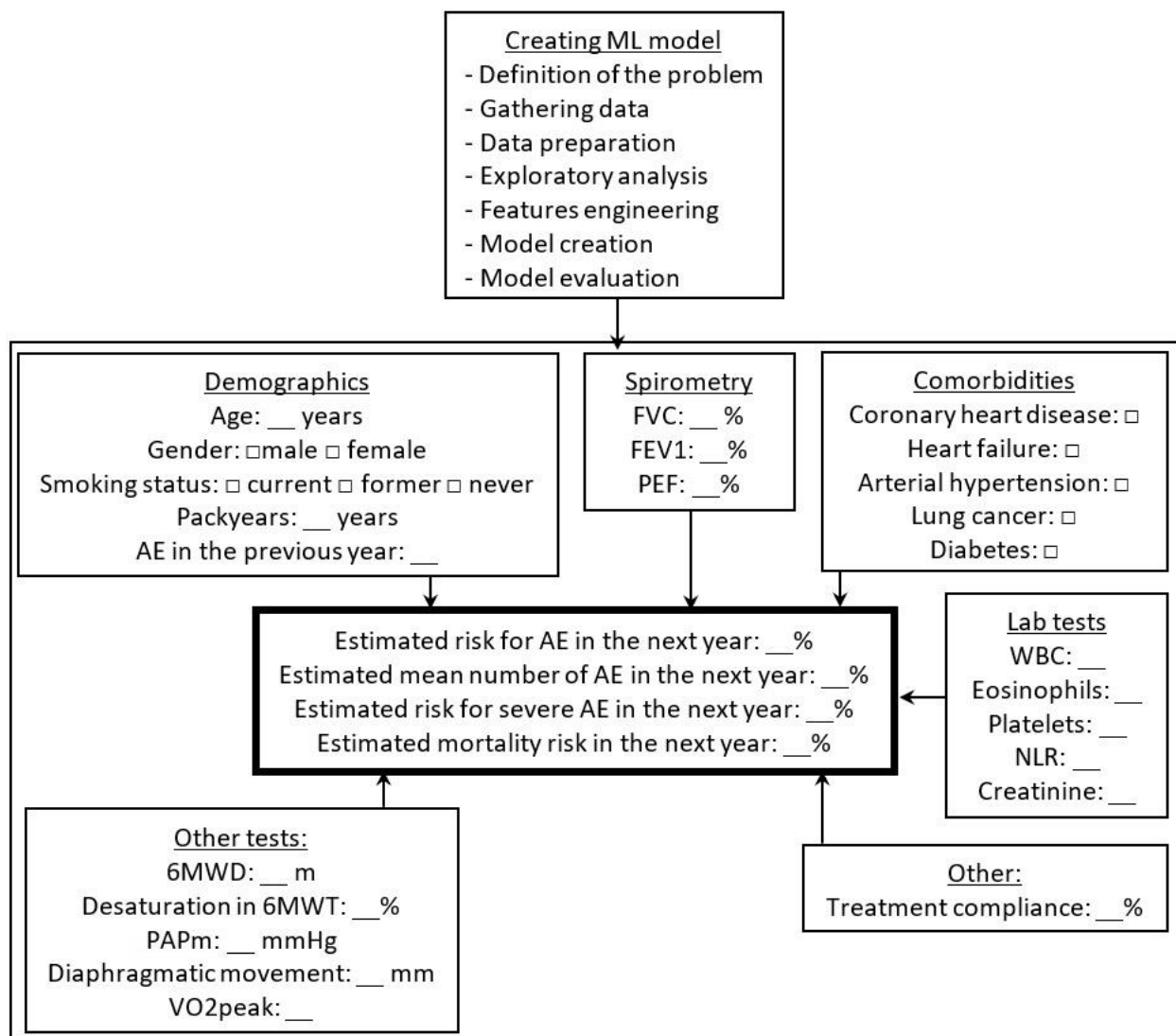
През 2012 г. *European Respiratory Journal* публикува една от първите ключови статии, в която се обсъжда необходимостта от персонализирана медицина при екзацербациите на ХОББ (478). Разпознаването на този подход е развито, за да се формират единици, към които може да се насочи вниманието (т.е. лечими черти, *treatable traits*) (479,480). Въпреки това, след тази последна “state-of-art” актуализация, е постигнат много малък напредък в съответната насока (481). От друга страна МО показва обещаващи резултати в това направление и би могло да помогне за идентифициране на респондерите и нереспондерите (или дори суперреспондерите) на определена интервенция (482). **Настоящият труд обобщава възможностите за персонализирана медицина при ХОББ и посочва възможностите за прилагане на МО.**

Извършването на информирана клинична оценка въз основа на съществуващите данни е основен принцип на медицината, базирана на доказателства. През последните години МО бързо се развива в медицината, като първите стъпки са направени и в респираторната медицина (429,483). От създаването на регресионния модел през 1805 г. обработката на данни непрекъснато се развива - от прости методи като дървета на решенията (*decision trees*) (1966 г.) до *Random Forest* (2001 г.). Понастоящем *boost* моделите (например *XGBoost* през 2014 г. и *CatBoost* през 2017 г.) са най-съвременните (*state-of-art*) и са обичайно един от първите избори. Най-новата тенденция в МО е прогнозиране чрез комбинация от няколко модела (т. нар. ансамблови модели). Ансамбловите методи съчетават статистика и МО, като използват набор от алгоритми за обучение, за да постигнат по-добра точност на прогнозиране, отколкото всеки от алгоритмите поотделно (484).

Независимо от модела, **основните етапи за създаване на МО алгоритъм са:**

- Дефиниране на проблема;
- Събиране на данни;
- Подготовка на данните;
- Проучвателен (експлораторен) анализ;
- Конструиране на променливите (features engineering);
- Създаване на модел;
- Оценка на модела.

Въпреки че създаването на модел изисква значителни познания в областта и умения за работа с данни, понастоящем се появяват автоматизирани рамки за МО (AutoML) (например Google Vertex AI, Microsoft Azure, Data Robot AI), които създават възможност за изграждане, обучение и внедряване на авангардни МО модели, без да е необходимо писане на код. Освен това могат да се разработят леснодостъпни надеждни и динамични интерфейси, които да адаптират оформлението и функционалността на разработените модели. Те могат да бъдат представени като празни полета за всеки параметър, които да се попълват от здравния работник (Фигура 139), и може лесно да бъде постигнато на различни платформи (например компютър, смартфон, таблет).



**Фигура 139. Пример за МО модел за оценка на едногодишен риск**

Съкращения: AE - екзацербация; FVC - форсиран витален капацитет; FEV1 - форсиран експираторен обем за първата секунда; PEF - върхов експираторен дебит; WBC - левкоцити; NLR - съотношение неутрофили-лимфоцити; 6MWD - изминато разстояние при шестминутен тест с ходене; 6MWT - шестминутен тест с ходене; PAPm - средно налягане в белодробната артерия; VO2peak - пиково поглъщане на кислород

В литературния обзор е проведен цялостен анализ на предиктивните фактори (демографски фактори, честота на предходни екзацербации, спирометрични показатели, качество на живот и симптоми, лабораторни показатели, ехокардиографски, ехографски и ЕКГ показатели и оценка на

физическия капацитет). Алгоритъмът на МО може да използва всички традиционни рискови фактори, но също така да включва и други, които могат да бъдат специфични за конкретната обстановка (например рискът от екзацербация може да бъде свързан със замърсяването на околната среда, но той варира значително в различните държави или в различните региони на една държава). Стандартен инструмент за прогнозиране, като например *DECAF score*, не може да обхване тези нюанси, докато МО може да оцени всички локални фактори и да генерира персонализирана прогноза на риска, като вземе предвид например околната среда на пациента, анамнезата, жилищните условия, сърдечна честота в покой, статуса на ваксинация срещу грип/пневмококи/COVID-19 и т.н.

Възможностите на МО, свързани с отстраняването на проблеми в набора от данни (например липсващи данни) също са значителни. Обработката на липсващи данни е от решаващо значение при подготовката на набори от данни за модели за машинно обучение, тъй като липсващите данни могат значително да повлияят на ефективността на тези модели. Изборът на подходящ метод зависи от естеството и количеството на липсващите данни, очакваното въздействие на липсващите данни върху модела и вида на използвания модел. Често е полезно да се изпробват няколко метода и да се сравнят техните резултати чрез техники за валидиране на модела. Някои от по-често срещаните методи за въвеждане на липсващи данни включват:

- Изтриване - изтриване на целия запис/ред (премахване на цели наблюдения, в които липсва каквато и да е стойност) или сдвоено изтриване (премахване на конкретни липсващи точки от данни, но запазване на останалите данни в наблюдението).

- Импутация – замяна на липсващите стойности със средната стойност, медианата или модата на наблюдаваните стойности в променливата. В някои случаи може да се използва импутация на случайна стойност (замяна на липсващите стойности с произволно избрани наблюдавани стойности), импутация на най-близките съседни стойности (замяна на липсващите стойности със средната стойност или медианата на k-най-близките наблюдавани стойности), интерполация и екстраполация (замяна на липсващите стойности чрез интерполация или екстраполация от наблюдаваните стойности).

- Импутация, базирана на модел - регресионна импутация (замяна на липсващите стойности с помощта на регресионен модел), стохастична регресионна импутация (подобна на регресионната импутация, но с добавяне на случайна остатъчна стойност към всяка импутация), множествена импутация (създаване на множество набори от данни с различни импутирани стойности, анализирани поотделно и след това осредняване на резултатите).

- Deep learning техники - автокодери и генератори на данни (невронни мрежи, които генерират нови данни, подобни на входните данни).

- Индикаторна променлива - добавяне на нова променлива, указваща дали липсват данни за дадено наблюдение, след което се присвояват липсващите данни (често с „нула“).

- Хибридни методи - комбиниране на различни методи за импутация.

В настоящия научен труд при липсващи данни е използвана замяна със средната стойност и медианата в зависимост от разпределението.

МО може да бъде следващата стъпка на персонализираната медицина при ХОББ, като дава точния риск (риск от обостряне, смърт и т.н.) на всеки пациент (въз основа на неговите параметри като белодробна функция, клинични данни, демографски данни, предходни екзацербации и т.н.) и по

този начин предоставя прогноза/риск за конкретния пациент въз основа на индивидуалните му характеристики (**индивидуален подход**). Това е стъпка напред в сравнение с обичайно използваното разпределяне на пациентите в конкретна група, за която са налични данни за прогноза/риск (**групов подход**).

### 6.1. Избор на най-добър модел за прогнозиране наличие на екзацербация

Сравнението на точността на моделите за прогнозиране наличие на екзацербация показва най-добри резултати за KNN (82.8%), Random Forest (82.8%) и Naïve Bayes (82.8%) моделите (Таблица 77).

**Таблица 77. Сравнение на моделите за прогнозиране наличие на екзацербация**

Модел	Нулев модел	Логистична регресия	KNN	Дърво на решението	Random Forest
Точност	65.5% (19/29)	65.5% (19/29)	<b>82.8% (24/29)</b>	79.3% (23/29)	<b>82.8% (24/29)</b>
Модел	Naïve Bayes	Невронна мрежа	SVM	XGBoost	CatBoost
Точност	<b>82.8% (24/29)</b>	65.5% (19/29)	79.3% (23/29)	79.3% (23/29)	79.3% (23/29)

Ансамбловият модел за прогнозиране наличие на екзацербация също класифицира правилно 82.8% (24/29) от наблюденията.

## 6.2. Избор на най-добър модел за прогнозиране на риск по GOLD

Сравнението на точността на моделите за прогнозиране на риск по GOLD показва най-добри резултати за логистична регресия (75.9%), следвани от CatBoost (72.4%) и дърво на решението (69.0%) и Random Forest (69.0%) моделите (Таблица 78).

**Таблица 78. Сравнение на моделите за прогнозиране на риск по GOLD**

Модел	Нулев (GOLD) модел	Логистична регресия	KNN	Дърво на решението	Random Forest
Точност	58.6% (17/29)	<b>75.9% (22/29)</b>	62.1% (18/29)	69.0% (20/29)	69.0% (20/29)
Модел	Naïve Bayes	Невронна мрежа	SVM	XGBoost	CatBoost
Точност	55.2% (16/29)	62.1% (18/29)	55.2% (16/29)	65.5% (19/29)	72.4% (21/29)

Ансамбловият модел за прогнозиране на риск по GOLD класифицира правилно 72.4% (21/29) от наблюденията.

## 6.3. Избор на най-добър модел за честота на екзацербации (непрекъснатата променлива)

Сравнението на RMSE на моделите за прогнозиране на честотата на екзацербациите като непрекъснатата променлива показва най-добри резултати за логистична регресия (0.970), следвани от Random Forest (0.989) и CatBoost (1.010) (Таблица 79).

**Таблица 79. Сравнение на моделите за прогнозиране на честотата на екзацербациите (непрекъснатата променлива)**

Модел	Нулев модел	Линейна регресия	Дърво на решението	Random Forest	Невронна мрежа	XGBoost	CatBoost
RMSE	1.100	<b>0.970</b>	1.329	0.989	1.028	1.174	1.010

Ансамбловият модел за прогнозиране на броя на екзацербациите (категорийна променлива) показва RMSE от 0.959.

#### **6.4. Избор на най-добър модел за честота на екзацербации (категорийна променлива)**

Сравнението на точността на моделите за прогнозиране на честотата на екзацербациите като категорийна променлива показва най-добри резултати за CatBoost модела (48.3%), следвани от Random Forest (44.8%) и XGBoost (34.5%) (Таблица 80).

**Таблица 80. Сравнение на моделите за прогнозиране на честотата на екзацербациите (категорийна променлива)**

Модел	Нулев модел	Логистична регресия	Дърво на решението	Random Forest	Невронна мрежа	XGBoost	<b>CatBoost</b>
Точност	34.5% (10/29)	31.0% (9/29)	31.0% (9/29)	44.8% (13/29)	34.5% (10/29)	37.9% (11/29)	<b>48.3% (14/29)</b>

Ансамбловият модел за прогнозиране на броя на екзацербациите като категорийна променлива класифицира правилно 41.4% (12/29) от наблюденията.

## 7. Заключение

Извършването на информирана клинична преценка въз основа на съществуващите данни е в основата на медицината, основана на доказателства. Възможността за определяне на максимално информативна гранична стойност в зависимост от зададената цел (минимизиране/максимизиране) позволява както оценка на настоящите препоръки за съответния показател, така и предложение на по-добри алтернативи.

Моделите, използващи МО за прогнозиране на риск от екзацербация и смърт при ХОББ превъзхождат настоящите ръководства и в почти всички случаи традиционните регресионни модели. Възможностите за създаване на модел за прогнозиране на индивидуален риск в зависимост от наличността на показателите и/или извадка при повишаване на точността показва предимствата на методиката.

Фенотипният анализ посредством K-means клъстеризация и йерархична клъстеризация показва показателите, които според МО имат най-голяма важност при обособяване на групи (фенотипи).

Алгоритмите за МО може да използват редица традиционни рискови фактори, но също така да включват и други, които могат да бъдат специфични за конкретното място (например рискът от екзацербация може да бъде свързан със замърсяването на околната среда, но може да варира значително в различните държави или в различните региони на една държава).

МО може да се превърне в следващата стъпка на персонализираната медицина при ХОББ, като дава точния риск (риск от обостряне, смърт и т.н.) на всеки пациент (въз основа на параметри като белодробна функция, клинични данни, демографски данни, предходни екзацербации и т.н.) и по

този начин предоставя прогноза/риск за конкретния пациент въз основа на индивидуалните му характеристики (индивидуален подход). Това е стъпка напред в сравнение с обичайно използваното разпределяне на пациентите в конкретна група, за която са налични данни за прогноза/риск (групов подход). Трябва изрично да се подчертае, че всички тези нови разработки в областта на ИИ и МО биха могли да помогнат за вземането на клинични решения, но не могат да заменят напълно лекаря. По този начин крайната отговорност за решенията остава в ръцете на клинициста.

## 8. Приноси

### Приноси с научно-теоретичен характер

1. Проведен е детайлен литературен обзор върху рисковите фактори, свързани с влошаване на прогнозата при ХОББ (екзацербации, смърт);
2. Направена е характеристика с подробно описание на широк набор от показатели (анамнестични данни/демографски показатели, спирометрични показатели, качество на живот, хематологични, ехокардиографски, ехографски, електрокардиографски показатели и тестове с натоварване) на популацията от пациенти с ХОББ;
3. Създадена е концептуална рамка за оценка на риска при различни крайни точки. Предложеният начин на работа не се ограничава само до ХОББ като заболяване и екзацербациите като крайна точка, а може да бъде използван при различни заболявания за прогноза на всякакви показатели, които могат да придобият числов израз.

### Приноси с научно-приложен характер

1. Проведен е анализ и е създаден модел с машинно обучение за прогнозиране на риска от екзацербация или смърт, използвайки единични параметри при пациенти с ХОББ;
2. Проведен е анализ и са създадени модели с машинно обучение за прогнозиране на риска от екзацербация или смърт, използвайки съвкупност от параметри при пациенти с ХОББ;
3. Проведен е анализ на резултатите от създадените модели един спрямо друг и спрямо настоящите препоръки, където е възможно;
4. Проведен е фенотипен анализ посредством няколко различни метода. Различните клъстери, идентифицирани в тази популация от пациенти с

ХОББ, са свързани с различни клинични прояви, съпътстващи заболявания и честота на екзацербациите.

## ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

### Публикации

1. Nuñez A, Marras V, Harlander M, **Меков Е**, Esquinas C, Turel M, et al. Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:681-90. [IF=3.274]
2. **Меков Е**, Miravitlles M, Petkov R. Artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine. *Expert Rev Respir Med* 2020;14(6):559-64. [IF=2.725]
3. Nuñez A, Marras V, Harlander M, **Меков Е**, Turel M, Petkov R, et al. Clinical and spirometric variables are better predictors of COPD exacerbations than routine blood biomarkers. *Respiratory Medicine* 2020;171:106091. [IF = 3.095]
4. **Меков Е**, Yanev N, Kurtelova N, Mihalova T, Tsakova A, Yamakova Y, Miravitlles M, Petkov R. Diaphragmatic Movement at Rest and After Exertion: A Non-Invasive and Easy to Obtain Prognostic Marker in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1041-1050. [IF = 3.355]
5. **Меков Е**, Ilieva V. Machine learning in lung transplantation: Where are we? *Presse Med* 2022;51(4):104140 [IF = 2.7].
6. **Меков Е**, Miravitlles M, Topalovic M, Singanayagam A, Petkov R. Stepping Up the Personalized Approach in COPD with Machine Learning. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2023;19(3):165-9. [IF = 0.2].
7. **Меков Е**, Yanev N, Petkov R, Kostadinov D. Neutrophil to lymphocyte ratio in COPD. *Thoracic medicine* 2018;10(3):8-15.

8. Petkov R, **Меков Е**, Yanev N, Kostadinov D. Diaphragm dysfunction in COPD. Thoracic medicine 2018;10(3):22-31.
9. **Меков Е**, Yanev N, Petkov R, Kostadinov D. Platelet count as a biomarker in COPD. Thoracic medicine 2019;11(3-4):34-41.
10. **Меков Е**, Ямакова Й, Петков Р. Ролята на телемедицината при ХОББ: мобилни приложения и интернет. Наука Пулмология 2022;3:18-22.
11. **Меков Е**, Петков Р. Как „Титаник“ продължава да променя бъдещето – машинно обучение в респираторната практика. Варненски медицински форум 2022;11(2):198-202.
12. **Меков Е**, Yanev N, Kurtelova N, Mihalova T, Yamakova Y, Petkov R. Echocardiographic changes of the left ventricle and left atrium in COPD. Acta Medica Bulgarica 2022;49(4):12-7.
13. **Меков Е**, Янев Н, Куртелова Н, Михалова Т, Ямакова Й, Петков Р. Колко активни са пациентите с ХОББ? MedInfo 2022;22(12):14-6.
14. **Меков Е**, Боянов М. Възможности на изкуствения интелект и машинното обучение като помощен инструмент при захарен диабет. Наука ендокринология 2022;4:126-30.
15. **Меков Е**, Янев Н, Куртелова Н, Михалова Т, Ямакова Й, Петков Р. ЕКГ отклонения при пациенти с ХОББ: срезови данни и прогностична стойност. MedInfo 2023;11:10-3.
16. **Меков Е**, Янев Н, Петков Р, Ямакова Й, Костадинов Д. Еозинофили при ХОББ. Торакална медицина 2024;13(1):32-41.

**Участия в международни форуми, резюмета, публикувани в списания с импакт фактор**

1. **Меков Е**, Yanev N, Kurtelova N, Tsakova A, Petkov R. (2020). Diaphragmatic movement in COPD patients in rest and after physical activity ERJ 2020;56(Suppl. 64):2205.
2. Nuñez A, Marras V, Esquinas C, Harlander M, Turel M, Lestan D, **Меков Е**, Petkov R, Pirina P, Negri S, Barrecheguren M, Miravittles M. Routine blood test biomarkers and their association with exacerbations in COPD. ERJ 2019;54(Suppl. 63):PA2588.

## 9. Използвана литература

1. Dong H, Hao Y, Li D, Su Z, Li W, Shi B, Gao P. Risk Factors for Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Industrial Regions of China: A Multicenter Cross-Sectional Study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2020;15:2249-56.
2. Zhang H, Wu F, Yi H, Xu D, Jiang N, Li Y, et al. Gender Differences in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Symptom Clusters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2021;16:1101-7.
3. Fermont JM, Masconi KL, Jensen MT, Ferrari R, Di Lorenzo VAP, Marott JM, et al. Biomarkers and clinical outcomes in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2019;74(5):439-46.
4. Müllerová H, Shukla A, Hawkins A, Quint J. Risk factors for acute exacerbations of COPD in a primary care population: a retrospective observational cohort study. *BMJ Open.* 2014 Dec 18;4(12):e006171.
5. Gadoury MA, Schwartzman K, Rouleau M, Maltais F, Julien M, Beaupré A, Renzi P, Bégin R, Nault D, Bourbeau J. Self-management reduces both short-and long-term hospitalisation in COPD. *Eur Respir J.* 2005;26:853-7.
6. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A, Anzueto A. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest.* 2015 Apr;147(4):999-1007.
7. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, Roberts CM. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J.* 2016 Jan;47(1):113-21.
8. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
9. Echave-Sustaeta JM, Comeche Casanova L, G Cosio B, Soler-Cataluña JJ, Garcia-Lujan R, Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity?. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9(1):1307-14.
10. Aramburu A, Arostegui I, Moraza J, et al. COPD classification models and mortality prediction capacity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:605-13.
11. Bahadori K, FitzGerald JM. Risk factors of hospitalization and readmission of patients with COPD exacerbation – systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2007;2(3):241-251.
12. Miravittles M, Calle M, Alvarez-Gutierrez F, Gobartt E, López F, Martín A. Exacerbations, hospital admissions and impaired health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Quality of Life Research.* 2006;15:471-80.
13. Gudmundsson G, Gislason T, Janson C, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, Nieminen MM, Aine T, Bakke P. Risk factors for rehospitalisation in COPD: role of health status, anxiety and depression. *Eur Respir J.* 2005;26:414-19.
14. Lau AC, Yam LY, Poon E. Hospital re-admission in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine.* 2001;95:876-84.
15. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, Escarrabill J, Felez MA, Sunyer J, Anto JM. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 2001;164:1002-7.
16. Anthonisen NR. Smoking, lung function and mortality. *Thorax.* 2000;55:729-30.
17. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.* 1999;159:158-64.
18. Pouw EM, Ten Velde GP, Croonen BH, Kester AD, Schols AM, Wouters EF. Early non-elective readmission for chronic obstructive pulmonary disease is associated with weight loss. *Clinical Nutrition.* 2000;19:95-9.
19. Cao Z, Ong KC, Eng P, Tan WC, Ng TP. Frequent hospital readmissions for acute exacerbation of COPD and their associated factors. *Respirology.* 2006;11:188-95.
20. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu JL. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration.* 2000;67:495-501.
21. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2003;124:459-67.

22. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MÁ, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925–31.
23. Connolly MJ, Lowe D, Anstey K, Hosker HSR, Pearson MG, Roberts CM. Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: effect of age related factors and service organization. *Thorax*. 2006;61:843–8.
24. Singh D, Agusti A, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019; 53: 1900164.
25. Bourbeau J, Bhutani M, Hernandez P, et al. Canadian Thoracic Society clinical practice guideline on pharmacotherapy in patients with COPD – 2019 update of evidence. *Can J Respir Crit Care Sleep Med* 2019; 3: 210–232.
26. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010; 363: 1128–1138.
27. Han MK, Quibrera PM, Carretta EE, et al. Frequency of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 619–626.
28. Blagev DP, Collingridge DS, Rea S, et al. Stability of frequency of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and health care utilization in clinical populations. *Chronic Obstr Pulm Dis* 2018; 5: 208–220.
29. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, et al. Natural history of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in a general practice-based population with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: 464–471.
30. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, et al. Defining the “frequent exacerbator” phenotype in COPD: a hypothesis-free approach. *Chest* 2018; 153: 1106–1115.
31. Lopez-Campos JL, Carrasco Hernández L, Muñoz X, et al. Current controversies in the stepping up and stepping down of inhaled therapies for COPD at the patient level. *Respirol* 2018; 23: 818–827.
32. Sadatsafavi M, McCormack J, Petkau J, Lynd LD, Lee TY, Sin DD. Should the number of acute exacerbations in the previous year be used to guide treatments in COPD? *Eur Respir J*. 2021 Feb 11;57(2):2002122. doi: 10.1183/13993003.02122-2020. PMID: 32855228; PMCID: PMC7876420.
33. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008; 31: 869–873.
34. Couper D, LaVange LM, Han M, et al. Design of the subpopulations and intermediate outcomes in COPD study (SPIROMICS). *Thorax* 2014; 69: 491–494.
35. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
36. Zhudnikov K, Palmér R, Jauhiainen A, Helmlinger G, Stepanov O, Peskov K, et al. Longitudinal FEV1 and Exacerbation Risk in COPD: Quantifying the Association Using Joint Modelling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:101-11.
37. Donohue JF, Jones PW, Bartels C, et al. Correlations between FEV1 and patient-reported outcomes: A pooled analysis of 23 clinical trials in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;49:11–19.
38. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:2587-2601.
39. Ding Y, Sun L, Wang Y, Zhang J, Chen Y. Efficacy of ICS versus Non-ICS Combination Therapy in COPD: A Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022;17:1051-1067.
40. Janson C. Treatment with inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2020;12(4):1561-1569.
41. Zider AD, Wang X, Buhr RG, Sirichana W, Barjaktarevic IZ, Cooper CB. Reduced COPD Exacerbation Risk Correlates With Improved FEV1: A Meta-Regression Analysis. *Chest*. 2017;152(3):494–501.
42. Ribbing J, Korell J, Cerasoli F, Milligan P, Martin S, O. Karlsson M. Predicting Reductions in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Exacerbations from FEV1-A Model-Based Meta-Analysis of Literature Data from Controlled Randomized Clinical Trials. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2015;42:S63S63.
43. Hoogendoorn M, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Al M, Mólken MRV. (2010). Association between lung function and exacerbation frequency in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*, 435-444.
44. Hurst JR, Siddiqui MK, Singh B, Varghese P, Holmgren U, de Nigris E. A Systematic Literature Review of the Humanistic Burden of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1303-1314.

45. Lopez-Campos JL, Fernandez-Villar A, Calero-Acuna C, et al. Evaluation of the COPD assessment test and GOLD patient types: a cross-sectional analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:975–984.
46. Lawrence PJ, Kolsum U, Gupta V, et al. Characteristics and longitudinal progression of chronic obstructive pulmonary disease in GOLD B patients. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):42.
47. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, et al. GOLD 2011 disease severity classification in COPDGene: a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43–50.
48. Adams S, Fan V, Nguyen H, et al. Clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease are associated with perception of dyspnea more than exacerbation risk or disease severity measured by lung function. *Chest*. 2012;142(4):676A.
49. Chen Y, Yao W, Kang J, et al. Distribution and significance of GOLD 2011 disease severity classification in patients with COPD in China: a national cross-sectional survey. *Eur Respir J*. 2013;42:P1870.
50. Kelly J, Crowley O, Smith C, et al. Determinants of the COPD assessment test (CAT) score in clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(1).
51. Sloots JM, Barton CA, Buckman J, et al. The predictive value of an adjusted COPD assessment test score on the risk of respiratory-related hospitalizations in severe COPD patients. *Chron Respir Dis*. 2017;14(1):72–84.
52. Feliz-Rodriguez D, Zudaire S, Carpio C, et al. Evolution of the COPD assessment test score during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: determinants and prognostic value. *Can Respir J*. 2013;20(5):e92–e97.
53. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, et al. Social and clinical predictors associated with prolonged hospital stays for patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Esp*. 2020;220(2):79–85.
54. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;30(5):907–913.
55. McKellar A, Cottrell WN, Whelan A. BODE score is a useful predictor of hospital admission in rural patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology*. 2008;13(3):438–443.
56. Esteban C, Quintana JM, Egurrola M, et al. Classifying the severity of COPD: are the new severity scales better than the old? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(6):783–790.
57. Esteban C, Quintana J, Moraza J, et al. Impact of hospitalisations for exacerbations of COPD on health-related quality of life. *Respir Med*. 2009;103(8):1201–1208.
58. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy* 2019; 74:1249–1256.
59. Pizzichini E, Pizzichini MM, Gibson P, et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1511–7.
60. Brightling CE, Monteiro W, Ward R, et al. Sputum eosinophilia and short-term response to prednisolone in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:1480–5.
61. Leigh R, Pizzichini MM, Morris MM, Maltais F, Hargreave FE, Pizzichini E. Stable COPD: predicting benefit from high-dose inhaled corticosteroid treatment. *Eur Respir J* 2006;27:964–71.
62. D. Singh, U. Kolsum, C.E. Brightling, N. Locantore, A. Agusti, R. Tal-Singer, et al., Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics, *Eur. Respir. J.* 44 (6) (2014) 1697–1700.
63. Narendra DK, Hanania NA. Targeting IL-5 in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:1045–51.
64. Moqbel R, Levi-Schaffer F, Kay AB. Cytokine generation by eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:1183–8.
65. Davoine F, Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front Immunol* 2014;5:570.
66. George L, Brightling CE. Eosinophilic airway inflammation: role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Chronic Dis* 2016;7:34–51.
67. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:335–49.
68. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001;193:255–62.
69. Bafadhel M, Pavord ID, Russell REK. Eosinophils in COPD: just another biomarker? *Lancet Respir Med* 2017;5:747–59.
70. O. Eltboli, C.E. Brightling, Eosinophils as diagnostic tools in chronic lung disease, *Expert Rev. Respir. Med.* 7 (1) (2013) 33–42.
71. Eltboli O, Bafadhel M, Hollins F, Wright A, Hargadon B, Kulkarni N, et al. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm Med* 2014;14:112.

72. Ying S, O'Connor B, Ratoff J, Meng Q, Fang C, Cousins D, et al. Expression and cellular provenance of thymic stromal lymphopoietin and chemokines in patients with severe asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2008;181:2790-8.
73. Gorska K, Nejman-Gryz P, Paplinska-Goryca M, Korczynski P, Prochorec- Sobieszek M, Krenke R. Comparative study of IL-33 and IL-6 levels in different respiratory samples in mild-to-moderate asthma and COPD. *COPD* 2018;15: 36-45.
74. Tworek D, Majewski S, Szewczyk K, Kiszalkiewicz J, Kurmanowska Z, Gorski P, et al. The association between airway eosinophilic inflammation and IL-33 in stable non-atopic COPD. *Respir Res* 2018;19:108.
75. Rutgers SR, Timens W, Kaufmann HF, van der Mark TW, Koeter GH, Postma DS. Comparison of induced sputum with bronchial wash, bronchoalveolar lavage and bronchial biopsies in COPD. *Eur Respir J* 2000;15: 109-15.
76. Weiszhar Z, Horvath I. Induced sputum analysis: step by step. *Breathe* 2013;9: 300-6.
77. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1004-14.
78. Gorska K, Maskey-Warzechowska M, Nejman-Gryz P, Korczynski P, Prochorec- Sobieszek M, Krenke R. Comparative study of periostin expression in different respiratory samples in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2016;126:124-37.
79. Hartjes F, Vonk JM, Faiz A, Hiemstra PS, Lapperre TS, Kerstjens HAM, et al. Predictive value of eosinophils and neutrophils on clinical effects of ICS in COPD. *Respirology* 2018;23:1023-31.
80. Proboszcz M, Mycroft K, Paplinska-Goryca M, Gorska K, Nejman-Gryz P, Jankowski P, et al. Relationship between blood and induced sputum eosinophils, bronchial hyperresponsiveness and reversibility of airway obstruction in mild-to- moderate chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2019;16:354-61.
81. Kim VL, Coombs NA, Staples KJ, Ostridge KK, Williams NP, Wootton SA, et al. Impact and associations of eosinophilic inflammation in COPD: analysis of the AERIS cohort. *Eur Respir J* 2017;50:1700853.
82. Negewo NA, McDonald VM, Baines KJ, Wark PA, Simpson JL, Jones PW, et al. Peripheral blood eosinophils: a surrogate marker for airway eosinophilia in stable COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11:1495-504.
83. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017; 5:956–967.
84. Chou K-T, Su K-C, Hsiao Y-H, Huang S-F, Ko H-K, Tseng C-M, et al. Postbronchodilator reversibility of FEV1 and eosinophilic airway inflammation in COPD. *Arch Bronconeumol* 2017;53:547-53.
85. Reid DW, Wen Y, Johns DP, Williams TJ, Ward C, Walters EH. Bronchodilator reversibility, airway eosinophilia and anti-inflammatory effects of inhaled fluticasone in COPD are not related. *Respirology* 2008;13:799-809.
86. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, et al. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids/long-acting B-2 agonist efficacy in COPD. *Thorax* 2016; 71:118–125.
87. Siddiqui SH, Pavord ID, Barnes NC, Guasconi A, Lettis S, Pascoe S, et al. Blood eosinophils: a biomarker of COPD exacerbation reduction with inhaled corticosteroids. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3669-76.
88. S. Vedel-Krogh, S.F. Nielsen, P. Lange, J. Vestbo, B.G. Nordestgaard, Blood eosinophils and exacerbations in COPD: the Copenhagen General Population Study, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193 (9) (2016) 965–974.
89. S. Landis, R. Suruki, K. Bonar, E. Hilton, C. Compton, Blood eosinophil levels in COPD patients in the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD), *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 193 (2016) A6329.
90. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, 2020. Available: [https:// goldcopd. org/ wp- content/ uploads/ 2019/ 12/ GOLD- 2020- FINAL- ver1. 2- 03Dec19\\_ WMV. pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf).
91. Bafadhel M, Petersson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a posthoc analysis of three randomised trials. *Lancet Respir Med* 2018; 6:117–126.
92. Bafadhel M. Eosinophils in COPD: are we nearly there yet? *Lancet Respir Med* 2017;5:913–4.
93. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2015; 3:435–442.

94. Siddiqui SH, Guasconi A, Vestbo J, et al. Blood Eosinophils: a biomarker of response to extrafine beclomethasone /formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192:523–525.
95. Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, Barker BL, Gupta V, George L, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD: relationship with bacterial load. *Respir Res* 2017;18:88.
96. Turato G, Semenzato U, Bazzan E, Biondini D, Tine M, Torrecilla N, et al. Blood eosinophilia neither reflects tissue eosinophils nor worsens clinical outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:1216-9.
97. Vogelmeier CF, Kostikas K, Fang J, Tian H, Jones B, Morgan CL, et al. Evaluation of exacerbations and blood eosinophils in UK and US COPD populations. *Respir Res* 2019;20:178.
98. Roche N, Chapman KR, Vogelmeier CF, Herth FJF, Thach C, Fogel R, et al. Blood eosinophils and response to maintenance chronic obstructive pulmonary disease treatment: data from the FLAME trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195:1189-97.
99. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
100. Calzetta L, Cazzola M, Matera MG, Rogliani P. Adding a LAMA to ICS/LABA therapy: a meta-analysis of triple combination therapy in COPD. *Chest* 2019; 155:758-70.
101. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;52:1801586.
102. You Y, Shi GC. Blood Eosinophils and Clinical Outcome of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration*. 2021;100(3):228-237. doi: 10.1159/000510516. Epub 2020 Dec 29. PMID: 33373986.
103. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:48–55.
104. Bafadhel M, Greening NJ, Harvey-Dunstan TC, et al. Blood eosinophils and outcomes in severe hospitalized exacerbations of COPD. *Chest* 2016;150:320–8.
105. Prins HJ, Duijkers R, Lutter R, et al. Blood eosinophilia as a marker of early and late treatment failure in severe acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2017;131:118–24.
106. MacDonald MI, Osadnik CR, Bulfin L, et al. Low and high blood eosinophil counts as biomarkers in hospitalized acute exacerbations of COPD. *Chest* 2019;156:92–100.
107. Holland M, Alkhalil M, Chandromouli S, et al. Eosinopenia as a marker of mortality and length of stay in patients admitted with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2010;15:165–7.
108. Singh, D., Wedzicha, J.A., Siddiqui, S. et al. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res* 21, 240 (2020).
109. Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Lange P, et al. Blood eosinophils and exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. The Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:965–74.
110. Kerkhof M, Sonnappa S, Postma DS, Brusselle G, Agusti A, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2017;50:1700761.
111. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141:2037–47 e10.
112. Adir Y, Hakrushi O, Shteinberg M, Schneer S, Agusti A. Circulating eosinophil levels do not predict severe exacerbations in COPD: a retrospective study. *ERJ Open Res*. 2018;4:00022–2018.
113. Miravittles M, Monteagudo M, Solntseva I, Alcázar B. Blood eosinophil counts and their variability and risk of exacerbations in COPD: a populationbased study. *Arch Bronconeumol*. 2020;S0300–2896(19)30623–4.
114. Watz H, Tetzlaff K, Wouters EF, et al. Blood eosinophil count and exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease after withdrawal of inhaled corticosteroids: a posthoc analysis of the WISDOM trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:390–398.
115. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind parallel group randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389:1919–1929.
116. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *New Engl J Med* 2018; 378:1671–1680.

117. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
118. Chapman KR, Hurst JR, Frent SM, Larbig M, Fogel R, Guerin T, et al. Longterm triple therapy de-escalation to indacaterol/glycopyrronium in patients with chronic obstructive pulmonary disease (SUNSET): a randomized, double-blind, triple-dummy clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:329-39.
119. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Oncedaily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
120. Hoppers JJ, Schouten JP, Weiss ST, et al. Asthma attacks with eosinophilia predict mortality from chronic obstructive pulmonary disease in a general population sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1869-74.
121. J. Kreindler, N. Locantore, M. Watkins, S. Lettis, R. Tal-Singer, Minimal effect of inhaled corticosteroids (ICS) on blood eosinophil count in steroid-naïve COPD patients, *Eur. Respir. J.* 46 (Suppl 59) (2015) PA2959.
122. N.C. Barnes, Y.S. Qiu, I.D. Pavord, D. Parker, P.A. Davis, J. Zhu, et al., Antiinflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173 (7) (2006) 736-743.
123. J. Bourbeau, P. Christodoulopoulos, F. Maltais, Y. Yamauchi, R. Olivenstein, Q. Hamid, Effect of salmeterol/fluticasone propionate on airway inflammation in COPD: a randomised controlled trial, *Thorax* 62 (11) (2007) 938-943.
124. Barnes NC, Sharma R, Lettis S, Calverley PM. Blood eosinophils as a marker of response to inhaled corticosteroids in COPD. *Eur Respir J* 2016;47:1374-82.
125. Izquierdo JL, Cosio BG. The dose of inhaled corticosteroids in patients with COPD: when less is better. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:3539-47.
126. Cheng S-L. Blood eosinophils and inhaled corticosteroids in patients with COPD: systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2775-84.
127. Suissa S, Ernst P. Precision medicine urgency: the case of inhaled corticosteroids in COPD. *Chest* 2017;152:227-31.
128. Vedel-Krogh S, Nordestgaard BG, Lange P, Vestbo J, Nielsen SF. Blood eosinophil count and risk of pneumonia hospitalisations in individuals with COPD. *Eur Respir J* 2018;51:1800120.
129. Ernst P. Blood eosinophils in COPD and the future risk of pneumonia. *Eur Respir J* 2018;52:1800981.
130. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:855-62.
131. R.L. DiSantostefano, D. Hinds, H.V. Le, N.C. Barnes, Relationship between blood eosinophils and clinical characteristics in a cross-sectional study of a US populationbased COPD cohort, *Respir. Med.* 112 (2016) 88-96.
132. Casanova C, Celli BR, De-Torres JP, Martinez-Gonzalez C, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50:1701162.
133. Shin SH, Park HY, Kang D, Cho J, Kwon SO, Park JH, et al. Serial blood eosinophils and clinical outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2018;19:134.
134. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018;52:1800427.
135. Oshagbemi OA, Burden AM, Braeken DCW, Henskens Y, Wouters EFM, Driessen JHM, et al. Stability of blood eosinophils in patients with chronic obstructive pulmonary disease and in control subjects, and the impact of sex, age, smoking, and baseline counts. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195: 1402-4.
136. Landis SH, Suruki R, Hilton E, Compton C, Galwey NW. Stability of blood eosinophil count in patients with COPD in the UK Clinical Practice Research Datalink. *COPD* 2017;14:382-8.
137. S.J. Szeffler, S. Wenzel, R. Brown, S.C. Erzurum, J.V. Fahy, R.G. Hamilton, et al., Asthma outcomes: biomarkers, *J. Allergy Clin. Immunol.* 129 (3 Suppl) (2012) S9-S23.
138. T.T. Mensinga, J.P. Schouten, S.T. Weiss, R. Van der Lende, Relationship of skin test reactivity and eosinophilia to level of pulmonary function in a community-based population study, *Am. Rev. Respir. Dis.* 146 (3) (1992) 638-643.
139. P. Winkel, B.E. Statland, A.M. Saunders, H. Osborn, H. Kupperman, Within-day physiologic variation of leukocyte types in healthy subjects as assayed by two automated leukocyte differential analyzers, *Am. J. Clin. Pathol.* 75 (5) (1981) 693-700.
140. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort *Arch Intern Med* 2009;169(6):588-94.

141. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010;65(3):258-65.
142. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients *Arch Pathol Lab Med* 2009;133(4):628-32.
143. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:5s-13s.
144. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004;59:574-80.
145. Yock PG, Popp RL. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984;70:657-62.
146. Galderisi M, Severino S, Cicala S, Caso P. The usefulness of pulsed tissue Doppler for the clinical assessment of right ventricular function. *Ital Heart J* 2002;3:241-7.
147. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:225-39.
148. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, Lomas DA. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2013 Jul;68(7):670-6.
149. Kim TH, Oh DK, Oh YM, Lee SW, Do Lee S, Lee JS. Fibrinogen as a potential biomarker for clinical phenotype in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis*. 2018 Sep;10(9):5260-5268.
150. Valvi D, Mannino DM, Müllerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:173-82.
151. Demeo DL, Sandhaus RA, Barker AF, Determinants of airflow obstruction in severe alpha-1 antitrypsin deficiency. *Thorax* 2007; 62:806-813.
152. Vijayaratha K, Stockley RA. Relationship between frequency, length, and treatment outcome of exacerbations to baseline lung function and lung density in alpha-1 antitrypsin-deficient COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:789-796.
153. Hill AT, Campbell EJ, Bayley DL, Evidence for excessive bronchial inflammation during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with alpha-1 antitrypsin deficiency (PI\*Z). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1968-1975.
154. Stockley RA, Hill AT, Hill SL, Bronchial inflammation: its relationship to colonizing microbial load and alpha-1 antitrypsin deficiency. *Chest* 2000; 117:291S-293S.
155. Lieberman J. Augmentation therapy reduces frequency of lung infections in antitrypsin deficiency: a new hypothesis with supporting data. *Chest* 2000; 118:1480-1485.
156. Pierce CN, Larson DF. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion* 2005;20:83-90.
157. Ozgul G, Seyhan EC, Ozgul MA, Gunluoglu MZ. Red Blood Cell Distribution Width in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Healthy Subjects. *Arch Bronconeumol* 2017;53(3):107-13.
158. Sincer I, Zorlu A, Yilmaz MB, et al. Relationship between red cell distribution width and right ventricular dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Heart Lung* 2012;41(3):238-43.
159. Kocak M. Evaluation of red cell distribution width levels during acute exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomedical Research* 2017;28(7):3009-11.
160. Tertemiz KC, Ozgen Alpaydin A, Sevinc C, Ellidokuz H, Acara AC, Cimrin A. Could “red cell distribution width” predict COPD severity? *Rev Port Pneumol (2006)* 2016;22:196-201.
161. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117(2):163-8.
162. Seyhan EC, Ozgul MA, Tutar N, Omur I, Uysal A, Altin S. Red blood cell distribution and survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease COPD 2013;10:416-24.
163. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-7.
164. Cavusoglu E, Chopra V, Gupta A, et al. Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography *Int J Cardiol* 2010;141(2):141-6.
165. Weyrich AS, Lindemann S, Zimmerman GA. The evolving role of platelets in inflammation. *J Thromb Haemost* 2003;1(9):1897-905.

166. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, Raftis J, McGuinness C, Deans A, Newby DE, Mills NL, MacNee W. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax*. 2011 Sep;66(9):769-74. doi: 10.1136/thx.2010.157529. Epub 2011 Apr 20. PMID: 21507906.
167. Bessman JD, Williams LJ, Gilmer PR Jr. Platelet size in health and hematologic disease. *Am J Clin Pathol* 1982;78(2):150-3.
168. Bae MH, Lee JH, Yang DH, Park HS, Cho Y, Chae SC. White blood cell, hemoglobin and platelet distribution width as short-term prognostic markers in patients with acute myocardial infarction. *J Korean Med Sci* 2014;29(4):519-26.
169. Bick Rodger L, Murano Genesis. *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: Clinical and Laboratory Practice*. Lippincott Williams & Wilkins; 2002. *Physiology of hemostasis*; p. 6.
170. Tsiara S, Elisaf M, Jagroop IA, Mikhailidis DP. Platelets as predictors of vascular risk: is there a practical index of platelet activity? *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9(3):177-90.
171. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003;22(5):809-14.
172. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, et al. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52(1):43-7.
173. Malerba M, Clini E, Malagola M, Avanzi GC. Platelet activation as a novel mechanism of atherothrombotic risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Hematol* 2013;6:475-83.
174. Voulgaris A, Archontogeorgis K, Nena E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Eur Respir J* 2018;52 (suppl 62):PA2503.
175. Wang M, Zhang J, Ji Q, et al. Evaluation of platelet distribution width in chronic obstructive pulmonary disease patients with pulmonary embolism. *Biomark Med* 2016;10:587-96.
176. Ekstrom MP, Hermansson AB, Strom KE. Effects of cardiovascular drugs on mortality in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(7):715-20.
177. Karadeniz G, Aktogu S, Erer OF, et al. Predictive value of platelet-to-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Biomark Med* 2016;10(7):701-10.
178. Polosa R, Malerba M, Cacciola RR, et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern Emerg Med* 2013;8:567-74.
179. Malerba M, Nardin M, Radaeli A, et al. The potential role of endothelial dysfunction and platelet activation in the development of thrombotic risk in COPD patients. *Expert Rev Hematol* 2017;10:821-32.
180. Biljak VR, Pancirov D, Cepelak I, Popovic-Grle S, Stjepanovic G, Grubisic TZ. Platelet count, mean platelet volume and smoking status in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Platelets* 2011;22(6):466-70.
181. Maclay JD, McAllister DA, Johnston S, et al. Increased platelet activation in patients with stable and acute exacerbation of COPD. *Thorax* 2011;66(9):769-74.
182. Steiropoulos P, Papanas N, Nena E, et al. Mean platelet volume and platelet distribution width in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the role of comorbidities. *Angiology* 2013;64(7):535-9.
183. Kalemci S, Akin F, Sarihan A, et al. Relationship between hematological parameters and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Intern Med* 2018;128:171-7.
184. Merolla M, Nardi MA, Hu L, Rockman CB, Berger JS. Platelet size is an excellent surrogate for increased platelet activity. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(14):E1600.
185. Bancroft AJ, Abel EW, McLaren M, Belch JJ. Mean platelet volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter thrombocytometer. *Platelets* 2000;11(7):379-87.
186. Dastjerdi MS, Emami T, Najafian A, Amini M. Mean platelet volume measurement, EDTA or citrate? *Hematology* 2006;11(5):317-9.
187. Makhlof HA, Sadek SH, Nafady AAH. Platelet function in diabetic and nondiabetic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Clin Respir J*. 2018 Jan;12(1):48-56. doi: 10.1111/crj.12477. Epub 2016 May 3. PMID: 27003100.
188. Agapakis DI, Massa EV, Hantzis I, et al. The Role of Mean Platelet Volume in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Respir Care* 2016;61(1):44-9.
189. Wang RT, Li JY, Cao ZG, Li Y. Mean platelet volume is decreased during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2013;18(8):1244-8.
190. Ulasli SS, Ozyurek BA, Yilmaz EB, Ulubay G. Mean platelet volume as an inflammatory marker in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Pol Arch Med Wewn* 2012;122(6):284-90.
191. Erden ES, Dokuyucu R, Demirkose M, et al. Assessment of mean platelet volume in chronic obstructive pulmonary disease during stable period and acute exacerbation. *J Clin Exp Invest* 2013;4(4):483-7.

192. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33(5):1165-85.
193. Borregaard N. Neutrophils: from marrow to microbes. *Immunity* 2010;33:657–70.
194. Brusselle GG, Joos GF, Bracke KR. New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011;378:1015–26.
195. Nathan C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities. *Nat Rev Immunol* 2006;6:173–82.
196. Lee H, Um SJ, Kim YS, et al. Association of the neutrophil-to-lymphocyte ratio with lung function and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2016;11:e0156511.
197. Stockley RA. Neutrophils and the pathogenesis of COPD. *Chest* 2002;121:151S–5S.
198. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of “overspill” of inflammatory mediators from the lungs? *Review Evidence Thorax.* 2010;65:930–6.
199. Furutate R, Ishii T, Motegi T, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio is related to disease severity and exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2016;55:223–9.
200. Yousef A, Alkhiary W. Role of neutrophil to lymphocyte ratio in prediction of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 2017;66(1):43-8.
201. Yasar Z, Buyuksirin M, Ucsular FD, et al. Is an elevated neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:956–62.
202. Sakurai K, Chubachi S, Irie H, et al. Clinical utility of blood neutrophil-lymphocyte ratio in Japanese COPD patients. *BMC Pulm Med* 2018;18:65.
203. Günay E, Sarınc Ulaşlı S, Akar O, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective study. *Inflammation* 2014;37:374–80.
204. Lee SJ, Lee HR, Lee TW, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective observational study. *Korean J Intern Med* 2016;31:891–8.
205. Shah DK, Mishra JK. Significance of neutrophil to lymphocyte ratio in patients of chronic obstructive pulmonary diseases: A prospective study at tertiary care centre in India. *Eur Respir J* 2015;46:PA3360.
206. Taylan M, Demir M, Kaya H, et al. Alterations of the neutrophil-lymphocyte ratio during the period of stable and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin Respir J* 2017;11:311–7.
207. Kurtipek E, Bekci TT, Kesli R, et al. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Pak Med Assoc* 2015;65:1283–7.
208. In E, Kuluozturk M, Oner O, et al. The importance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Thorac J* 2016;17:41–6.
209. Bilir B, Altintas N, Aydin M, et al. The predictive pole of neutrophil to lymphocyte ratio in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Gen Med* 2016;13:105–10.
210. Farah R, Ibrahim R, Nassar M, et al. The neutrophil/lymphocyte ratio is a better addition to C-reactive protein than CD64 index as a marker for infection in COPD. *Panminerva Med* 2017;59:203–9.
211. Tanrıverdi H, Ornek T, Erboy F, et al. Comparison of diagnostic values of procalcitonin, C-reactive protein and blood neutrophil/lymphocyte ratio levels in predicting bacterial infection in hospitalized patients with acute exacerbations of COPD. *Wien Klin Wochenschr* 2015;127:756–63.
212. van de Geijn GM, Van Denker S, Meuleman-van Waning V, et al. Evaluation of new laboratory tests to discriminate bacterial from nonbacterial chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Int J Lab Hematol* 2016;38:616–28.
213. Rahimirad S, Ghaffary MR, Rahimirad MH, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberk Toraks* 2017;65:25–31.
214. Aksoy E, Karakurt Z, Gungor S, Ocakli B, Ozmen İ, Yildirim E, Tuncay E, Agca MC, Ciftaslan Goksenoglu N, Adigüzel N. Neutrophil to lymphocyte ratio is a better indicator of COPD exacerbation severity in neutrophilic endotypes than eosinophilic endotypes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Sep 4;13:2721-2730. doi: 10.2147/COPD.S170353. PMID: 30233162; PMCID: PMC6130304.
215. Yao C, Liu X, Tang Z. Prognostic role of neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio for hospital mortality in patients with AECOPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2285–90.
216. Xiong W, Xu M, Zhao Y, et al. Can we predict the prognosis of COPD with a routine blood test? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:615–25.
217. Kumar P, Law S, Sriram KB. Evaluation of platelet lymphocyte ratio and 90-day mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2017;9:1509–16.
218. Saltürk C, Karakurt Z, Adiguzel N, et al. Does eosinophilic COPD exacerbation have a better patient outcome than non-eosinophilic in the intensive care unit? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1837–46.

219. Duman D, Aksoy E, Agca MC, et al. The utility of inflammatory markers to predict readmissions and mortality in COPD cases with or without eosinophilia. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2469–78.
220. Vaguliene N, Zemaitis M, Lavinskiene S, et al. Local and systemic neutrophilic inflammation in patients with lung cancer and chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Immunol* 2013;14:36.
221. Sørensen AK, Holmgaard DB, Mygind LH, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, calprotectin and YKL-40 in patients with chronic obstructive pulmonary disease: correlations and 5-year mortality – a cohort study. *J Inflamm (Lond)* 2015;12:20.
222. Kaveri SV, Mouthon L, Bayry J. Basophil and nephritis in lupus. *N Engl J Med*. 2010;363(11):1080–1082. doi: 10.1056/NEJMcibr1006936.
223. Nuñez A, Marras V, Harlander M, Mekov E, Esquinas C, Turel M, Lestan D, Petkov R, Yanev N, Pirina P, Negri S, Miravittles M, Barrecheguren M. Association Between Routine Blood Biomarkers and Clinical Phenotypes and Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Mar 31;15:681–690. doi: 10.2147/COPD.S240720. PMID: 32280207; PMCID: PMC7127861.
224. Nuñez A, Sarasate M, Loeb E, Esquinas C, Miravittles M, Barrecheguren M. Practical guide to the identification and diagnosis of asthma-COPD overlap (ACO). *COPD*. 2019;16:1–7. doi: 10.1080/15412555.2019.1575802.
225. Gao J, Chen B, Wu S, Wu F. Blood cell for the differentiation of airway inflammatory phenotypes in COPD exacerbations. *BMC Pulm Med*. 2020 Feb 24;20(1):50. doi: 10.1186/s12890-020-1086-1. PMID: 32093672; PMCID: PMC7041236.
226. Hilde JM, Hisdal J, Skjørtén I, et al. Left ventricular dysfunction in COPD without pulmonary hypertension. *PLoS ONE* 2020;15(7):e0235075.
227. Pelà G, Li Calzi M, Pinelli S, et al. Left ventricular structure and remodeling in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;11(1):1015–22.
228. Render, ML, Weinstein, AS, Blaustein, AS. Left ventricular dysfunction in deteriorating patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1995;107:162–8.
229. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest* 1998;113:576–83.
230. Jardin F, Gueret P, Prost JF, Farcot JC, Ozier Y, Bourdarias JP. Two-dimensional echocardiographic assessment of left ventricular function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:135–42.
231. Louridas G, Patakas D, Stavropoulos C. Left ventricular function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cardiology* 1981;67:73–80.
232. Saha B Kr, Sarkar D, Sarkar L, Bandyopadhyay R. Left ventricular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Res Rev* 2018; 6(07):385–90.
233. Simpson JA, Brunt KR, Collier CP, Iscoe S. Hyperinflation-induced cardiorespiratory failure in rats. *Journal of Applied Physiology* 2009;107(1):275–82.
234. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, Carlsen J, Coats AJS, Escribano-Subias P, Ferrari P, Ferreira DS, Ghofrani HA, Giannakoulas G, Kiely DG, Mayer E, Meszaros G, Nagavci B, Olsson KM, Pepke-Zaba J, Quint JK, Rådegran G, Simonneau G, Sitbon O, Tonia T, Toshner M, Vachiery JL, Vonk Noordegraaf A, Delcroix M, Rosenkranz S; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618–3731. doi: 10.1093/eurheartj/ehac237. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Apr 17;44(15):1312. PMID: 36017548.
235. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celmaj D, Denton C. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D34–D41.
236. Scharf SM, Iqbal M, Keller C, et al. Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:314–22.
237. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–94.
238. Minai OA, Fessler H, Stoller JK, et al. Clinical characteristics and prediction of pulmonary hypertension in severe emphysema. *Respir Med* 2014;108:482–90.
239. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155–61.
240. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005;127:1531–6.
241. Doi M, Nakano K, Hiramoto T, Kohno N. Significance of pulmonary artery pressure in emphysema patients with mild-to-moderate hypoxemia. *Respir Med* 2003;97:915–20.

242. Hilde JM, Skjørten I, Hansteen V, et al. Haemodynamic responses to exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013;41:1031-41.
243. Gupta NK, Agrawal RK, Srivastav AB, Ved ML. Echocardiographic evaluation of heart in chronic obstructive pulmonary disease patient and its correlation with the severity of disease. *Lung India* 2011;20:105-9.
244. Fishman AP. State of the art: Chronic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:775-94.
245. Katiyar V, Khare RK. Prevalence of pulmonary hypertension in COPD. *Int J Adv Med* 2018;5:356-60.
246. Seeger W, Adir Y, Barbera JA. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D109-D116.
247. Wrobel JP, Thompson BR, Williams TJ. Mechanisms of pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: A pathophysiologic review. *J Heart Lung Transplant* 2012;31:557-64.
248. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010;104:1877-82.
249. Preston I. Pulmonary Hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: Diagnosis and management. *Advances in PH: Pulmonary Hypertension Association* 8, 2009.
250. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, Mirhom R, Rasaholinjanahary J, Ehrhart M. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic COPD. *Thorax* 1981;36:752-8.
251. Andersen KH, Iversen M, Kjaergaard J, et al. Prevalence, predictors, and survival in pulmonary hypertension related to end-stage chronic obstructive pulmonary disease *J Heart Lung Transplant* 2012;31:373-80.
252. Burrows B, Kettel LJ, Niden AH, Rabinowitz M, Diener CF. Patterns of cardiovascular dysfunction in chronic obstructive lung disease *N Engl J Med* 1972;286:912-8.
253. Oswald-Mammoser M, Weitzenblum E, Quoix E, Moser G, Chaouat A. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest* 1995;107:1193-8.
254. Wells JM, Washko GR, Han MK, et al. Pulmonary arterial enlargement and acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2012;367:913-21.
255. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: Results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013;41:1292-301.
256. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
257. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:892-905.
258. Fletcher EC, Luckett RA, Miller T, et al. Pulmonary vascular hemodynamics in chronic lung disease patients with and without oxyhemoglobin desaturation during sleep. *Chest* 1989;95:757-64.
259. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. Outcome of COPD patients with mild daytime hypoxaemia with or without sleep-related oxygen desaturation. *Eur Respir J* 2001;17:848-55.
260. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371-85.
261. Shujaat A, Bajwa AA, Cury JD. Pulmonary Hypertension Secondary to COPD. *Pulm Med* 2012;2012:203952.
262. Naeije R, Barberà JA. Pulmonary hypertension associated with COPD. *Crit Care* 2001;5:286-9.
263. Hales CA. The site and mechanism of oxygen sensing for the pulmonary vessels. *Chest* 1985;88:235S-240S.
264. Stenmark KR, Fagan KA, Frid MG. Hypoxia-induced pulmonary vascular remodeling: Cellular and molecular mechanisms. *Circ Res* 2006;99:675-91.
265. Voelkel NF, Mizuno S, Bogaard HJ. The role of hypoxia in pulmonary vascular diseases: a perspective. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;304:L457-L465.
266. Nakamura A, Kasamatsu N, Hashizume I, et al. Effects of hemoglobin on pulmonary arterial pressure and pulmonary vascular resistance in patients with chronic emphysema. *Respiration* 2000;67:502-6.
267. Azarov I, Huang KT, Basu S, et al. Nitric oxide scavenging by red blood cells as a function of hematocrit and oxygenation. *Biol Chem* 2005;280:39024-32.
268. Missov ED, De Marco T. Cor Pulmonale. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2000;2:149-58.
269. Vonk Noordegraaf A, Marcus JT, Roseboom B. The effect of right ventricular hypertrophy on left ventricular ejection fraction in pulmonary emphysema. *Chest* 1997;112:640-5.
270. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:219-24.
271. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168(4):4058-62.

272. Janda S, Shahidi N, Gin K, Swiston J. Diagnostic accuracy of echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and metaanalysis. *Heart* 2011;97(8):612-22.
273. Fisher MR, For□a PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(7):615-21.
274. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Left atrium, right atrium and right ventricle. In: Feigenbaum H, ed. *Feigenbaum's echocardiography*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005, 181-213.
275. Rudski LG, Lai WW, A□lalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713.
276. Mekov E, Slavova Y. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in COPD – part 3: consequences. *Thoracic medicine* 2014;6(4):23-36.
277. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997;337:1799–806.
278. O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4:145–68.
279. Agusti A, Soriano JB. COPD as a systemic disease. *COPD* 2008;5:133-8.
280. Kim HC, Mofarrah M, Hussain SN. Skeletal muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008;3:637-58.
281. Decramer M, De Benedetto F, Del Ponte A, Marinari S. Systemic effects of COPD. *Respir Med* 2005;99(suppl B):S3-S10.
282. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:11-6.
283. Koerts-de Lang E, Schols AM, Rooyackers OE, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Wouters EF. Different effects of corticosteroid-induced muscle wasting compared with undernutrition on rat diaphragm energy metabolism. *Eur J Appl Physiol* 2000;82:493-8.
284. Thurlbeck WM. Diaphragm and body weight in emphysema. *Thorax* 1978;33:483-7.
285. Arora NS, Rochester DF. Effect of body weight and muscularity on human diaphragm muscle mass, thickness, and area. *J Appl Physiol* 1982;52:64-70.
286. Rochester D. The diaphragm: contractile properties and fatigue. *J Clin Invest* 1985;75:1397-402.
287. Hellebrandova L, Chlumsky J, Vostatek P, et al. Airflow limitation is accompanied by diaphragm dysfunction. *Physiol Res* 2016;65:469–79.
288. Cassart M, Pettiaux N, Gevenois PA, et al. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:504–8.
289. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492–501.
290. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1179–84.
291. Creutzberg EC, Wouters EFM, Mostert R, Pluymers RJ, Schols AMWJ. A role for anabolic steroids in the rehabilitation of patients with COPD? A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Chest* 2003;124:1733–42.
292. Langen RCJ, Haegens A, Vernooij JHJ, et al. NF- $\kappa$ B activation is required for the transition of pulmonary inflammation to muscle atrophy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2012;47:288–97.
293. Eid AA, Ionescu AA, Nixon LS, et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1414–8.
294. Guerri R, Gayete A, Balcells E, et al. Mass of intercostal muscles associates with risk of multiple exacerbations in COPD. *Respir Med* 2010;104:378–88.
295. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:809–13.
296. Ottenheijm CA, Heunks LM, Dekhuijzen RP. Diaphragm adaptations in patients with COPD. *Respiratory research*, 2008;9(1):12.
297. Unal O, Arslan H, Uzun K, et al. Evaluation of diaphragmatic movement with MR fluoroscopy in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Imaging* 2000;24:347–50.

298. Gauthier AP, Verbanck S, Estenne M, et al. Three-dimensional reconstruction of the in vivo human diaphragm shape at different lung volumes. *J Appl Physiol* (1985) 1994;76:495–506.
299. Gorman RB, McKenzie DK, Pride NB, et al. Diaphragm length during tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1461–9.
300. Sverzellati N, Colombi D, Randi G, et al. Computed tomography measurement of rib cage morphometry in emphysema. *PLoS One* 2013;8:e68546.
301. O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Res Pract* 2015;1:4.
302. Casaburi R, Rennard SI. Exercise limitation in chronic obstructive pulmonary disease. The O'Donnell threshold. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:873–5.
303. O'Donnell DE, Guenette JA, Maltais F, Webb KA. Decline of resting inspiratory capacity in COPD: the impact on breathing pattern, dyspnea, and ventilatory capacity during exercise. *Chest* 2012;141:753–62.
304. Kortianou EA, Aliverti A, Louvaris Z, et al. Limitation in tidal volume expansion partially determines the intensity of physical activity in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 2015;118:107–14.
305. Priori R, Aliverti A, Albuquerque AL, et al. The effect of posture on asynchronous chest wall movement in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 2013;114:1066–75.
306. Chien JY, Ruan SY, Huang YC, et al. Asynchronous thoraco-abdominal motion contributes to decreased 6-min walk test in patients with COPD. *Respir Care* 2013;58:320–6.
307. Alves GS, Britto RR, Campos FC, et al. Breathing pattern and thoracoabdominal motion during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:945–50.
308. Gilmartin JJ, Gibson GJ. Abnormalities of chest wall motion in patients with chronic airflow obstruction. *Thorax* 1984;39:264–71.
309. Doucet M, Debigare R, Joannisse DR, et al. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *Eur Respir J* 2004;24:971–9.
310. Garcia-Pachon E, Padilla-Navas I. Frequency of Hoover's sign in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract* 2006;60:514–7.
311. 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:e15–e62.
312. McCarthy B, Casey D, Devane D, et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD003793.
313. Iwasawa T, Takahashi H, Ogura T, et al. Influence of the distribution of emphysema on diaphragmatic motion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Jpn J Radiol* 2011;29:256–64.
314. Podnar S, Harlander M. Phrenic nerve conduction studies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Muscle Nerve* 2013;47:504–9.
315. Lopez-Navas K, Brandt S, Strutz M, Gehring H, Wenkebach U. Comparison of two methods to assess transdiaphragmatic pressure at different levels of work of breathing. *Biomed Tech* 2012;57 (Suppl. 1):937–40.
316. Boussuges A, Gole Y, Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography: methods, reproducibility, and normal values. *Chest* 2009;135:391–400.
317. Testa A, Soldati G, Giannuzzi R, et al. Ultrasound M-mode assessment of diaphragmatic kinetics by anterior transverse scanning in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2011;37:44–52.
318. Ueki J, De Bruin PF, Pride NB. In vivo assessment of diaphragm contraction by ultrasound in normal subjects. *Thorax* 1995;50:1157–61.
319. Smargiassi A, Inchingolo R, Tagliaboschi L, Di Marco Berardino A, Valente S, Corbo GM. Ultrasonographic Assessment of the Diaphragm in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients: Relationships with Pulmonary Function and the Influence of Body Composition – A Pilot Study. *Respiration* 2014;87:364–71.
320. Scheibe N, Sosnowski N, Pinkhasik A, Vonderbank S, Bastian A. Sonographic evaluation of diaphragmatic dysfunction in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1925–30.
321. Capria ME, D' Negri C, De Vito EL. Relationship between Hoover sign, functional and variables, and curvature radius in patients with obstructive pulmonary disease. *Medicina (B Aires)* 2003;63(5):369–76.
322. Smargiassi A, Schifino G, Tagliaboschi L, et al. Ultrasonographic assessment of diaphragm dysfunction in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2017;50 (Suppl 61):PA786.
323. Kawamoto H, Kambe M, Kuraoka T. [Evaluation of the diaphragm in patients with COPD (emphysema dominant type) by abdominal ultrasonography]. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2008;46(4):271–7.
324. Baria MR, Shahgholi L, Sorenson EJ, et al. B-mode ultrasound assessment of diaphragm structure and function in patients with COPD. *Chest* 2014;146:680–5.

325. Eryüksel E, Cimşit C, Bekir M, Cimsit Ç, Karakurt S. Diaphragmatic Thickness Fraction in Subjects at High-Risk for COPD Exacerbations. *Respir Care* 2017;pii:respcare.05646.
326. Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med* 2007;101(10):2113-8.
327. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(10):1259-66.
328. Nason LK, Walker CM, McNeeley MF, et al. Imaging of the diaphragm: anatomy and function. *Radiographics* 2012;32(2):E51-70.
329. Kok-Jensen A. Simple electrocardiographic features of importance for prognosis in severe chronic bronchial obstruction, *Scand. J. Respir. Dis.* 56 (1975) 273–284.
330. Smit JM, Burema J, May JF, et al., Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease with regard to the electrocardiogram, *J. Electrocardiol.* 16 (1983) 77–86.
331. Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD, *Respir. Med.* 89 (1995) 79–84.
332. Yildiz P, Tükek T, Akkaya V, et al. Ventricular arrhythmias in patients with COPD are associated with QT dispersion, *Chest* 122 (2002) 2055–2061.
333. Zulli R, Donati P, Nicosia F, et al. Increased QT dispersion: a negative prognostic finding in chronic obstructive pulmonary disease, *Intern. Emerg. Med.* 1 (2006) 279–286.
334. Vanfleteren LE, Franssen FM, Uszko-Lencer NH, et al. Frequency and relevance of ischemic electrocardiographic findings in patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Cardiol.* 108 (2011) 1669–1674.
335. Nilsson U, Blomberg A, Johansson B, Backman H, Eriksson B, Lindberg A. Ischemic ECG abnormalities are associated with an increased risk for death among subjects with COPD, also among those without known heart disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2507-2514.
336. Holtzman D, Aronow WS, Mellana WM, et al. Electrocardiographic abnormalities in patients with severe versus mild or moderate chronic obstructive pulmonary disease followed in an academic outpatient pulmonary clinic, *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 16 (2011) 30–32.
337. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Australas.* 2004;16:212–215.
338. Kumar W, Shaikh W, Kp S, Bhatta S, Hassan S. Electrocardiographic Abnormalities in Patients With Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Cureus.* 2021;13(12):e20820.
339. Weisman IM, Zeballos RJ. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994;15:421–445.
340. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Casaburi R, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation, 3rd edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999.
341. Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. *CARI Report* 1963;63:18.
342. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake: correlation between field and treadmill testing. *JAMA* 1968;203:201–204.
343. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976;1:822–823.
344. Butland RJA, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982; 284:1607–1608.
345. Solway S, Brooks D, Lacasse Y, Thomas S. A qualitative systematic overview of the measurement properties of functional walk tests used in the cardiorespiratory domain. *Chest* 2001;119:256–270.
346. Kadikar A, Maurer J, Kesten S. The six-minute walk test: a guide to assessment for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1997;16: 313–319.
347. Holden DA, Rice TW, Stelmach K, Meeker DP. Exercise testing, 6 min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection. *Chest* 1992;102:1774–1779.
348. Scieurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J 3rd, Ferson PF, Holbert JM, Brown ML, Landreneau RJ. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996;334:1095–1099.
349. Criner GJ, Cordova FC, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Leyenson V, O'Brien GM. Prospective randomized trial comparing bilateral lung volume reduction surgery to pulmonary rehabilitation in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2018–2027.
350. Sinclair DJM, Ingram CG. Controlled trial of supervised exercise training in chronic bronchitis. *BMJ* 1980;280:519–521.

351. Roomi J, Johnson MM, Waters K, Yohannes A, Helm A, Connolly MJ. Respiratory rehabilitation, exercise capacity and quality of life in chronic airways disease in old age. *Age Ageing* 1996;25:12–16.
352. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD. *Lancet* 1998;351:773–780.
353. Spence DPS, Hay JG, Carter J, Pearson MG, Calverley PMA. Oxygen desaturation and breathlessness during corridor walking in COPD: effect of oxitropium bromide. *Thorax* 1993;48:1145–1150.
354. Leggett RJ, Flenley DC. Portable oxygen and exercise tolerance in patients with chronic hypoxic cor pulmonale. *BMJ* 1977;2:84–86.
355. DeBock V, Mets T, Romagnoli M, Derde MP. Captopril treatment of chronic heart failure in the very old. *J Gerontol* 1994;49:M148–M152.
356. O’Keeffe ST, Lye M, Donnellan C, Carmichael DN. Reproducibility and responsiveness of quality of life assessment and six minute walk test in elderly heart failure patients. *Heart* 1998;80:377–382.
357. Bernstein ML, Despars JA, Singh NP, Avalos K, Stansbury DW, Light RW. Re-analysis of the 12 minute walk in patients with COPD. *Chest* 1994;105:163–167.
358. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T. Analysis of clinical methods used to evaluate dyspnea in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1185–1189.
359. Gulmans VAM, vanVeldhoven NHMJ, deMeer K, Helder PJM. The six-minute walking test in children with cystic fibrosis: reliability and validity. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:85–89.
360. Nixon PA, Joswiak ML, Fricker FJ. A six-minute walk test for assessing exercise tolerance in severely ill children. *J Pediatr* 1996;129:362–366.
361. Bittner V. Six-minute walk test in patients with cardiac dysfunction. *Cardiologia* 1997;42:897–902.
362. Peeters P, Mets T. The 6 minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J Gerontol* 1996;51A: M147–M151.
363. Zugck C, Kruger C, Durr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kubler W, Haass M. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;21:540–549.
364. Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:706–711.
365. Cahan MA, Montgomery P, Otis RB, Clancy R, Flinn W, Gardner A. The effect of cigarette smoking status on six-minute walk distance in patients with intermittent claudication. *Angiology* 1999;50:537–546.
366. King S, Wessel J, Bhambhani Y, Maikala R, Sholter D, Maksymowych W. Validity and reliability of the 6 minute walk in persons with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999;26:2233–2237.
367. Enright PL, McBurnie MA, Bittner V, Tracy RP, McNamara R, Arnold A, Newman AB; Cardiovascular Health Study. The 6-min walk test: a quick measure of functional status in elderly adults. *Chest*. 2003 Feb;123(2):387-98. doi: 10.1378/chest.123.2.387. PMID: 12576356.
368. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guilloffe M, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993;270:1702–1707.
369. Cahalin LP, Mathier MA, Semigran MJ, Dec GW, DiSalvo TG. The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure. *Chest* 1996;110:325–332.
370. Cote CG, Celli BR. In patients with COPD, the 6 minute walking distance is a better predictor of health care utilization than FEV1, blood gases, and dyspnea [abstract]. *Eur Respir J* 1998;383.
371. Cahalin L, Pappagianopoulos P, Prevost S, Wain J, Ginns L. The relationship of the 6-min walk test to maximal oxygen consumption in transplant candidates with end-stage lung disease. *Chest* 1995;108:452–459.
372. Guyatt GH, Thompson PJ, Berman LB, Sullivan MJ, Townsend M, Jones NL, Pugsley SO. How should we measure function in patients with chronic heart and lung disease? *J Chronic Dis* 1985;38:517–524.
373. Niederman MS, Clemente PH, Fein AM, Feinsilver SH, Robinson DA, Ilowite JS, Bernstein MG. Benefits of a multidisciplinary pulmonary rehabilitation program: improvements are independent of lung function. *Chest* 1991;99:798–804.
374. Guyatt GH, Townsend M, Keller J, Singer J, Nogradi S. Measuring functional status in chronic lung disease: conclusions from a random control trial. *Respir Med* 1991;85(Suppl B):17–21.
375. Guyatt GH, Pugsley SO, Sullivan MJ, Thompson PJ, Berman LB, Jones NL, Fallen EL, Taylor DW. Effect of encouragement on walking test performance. *Thorax* 1984;39:818–822.
376. Knox AJ, Morrison JF, Muers MF. Reproducibility of walking test results in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1988;43:388–392.

377. Nosedá A, Carpiáux J, Prigogine T, Schmerber J. Lung function, maximum and submaximum exercise testing in COPD patients: reproducibility over a long interval. *Lung* 1989;167:247–257.
378. Leger LA. A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO<sub>2</sub> max. *Eur J Appl Physiol* 1982;49:1–12.
379. Singh SJ, Morgan MDL, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019–1024.
380. Revall SM, Morgan MDL, Singh SJ, Williams J, Hardman AE. The endurance shuttle walk: a new field test for the assessment of endurance capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54:213–222.
381. Morales FJ, Martínez A, Méndez M, Agarrado A, Ortega F, Fernández-Guerra J, Montemayor T, Burgos J. A shuttle walk test for assessment of functional capacity in chronic heart failure. *Am Heart J* 1999;138:292–298.
382. Singh SJ, Morgan MDL, Hardman AE, Rowe C, Bardsley PA. Comparison of oxygen uptake during a conventional treadmill test and the shuttle walking test in chronic airflow limitation. *Eur Respir J* 1994;7:2016–2020.
383. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1384–1387.
384. Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487–492.
385. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121:409–415.
386. Guyatt GH, Sullivan MJ, Thompson PJ, Fallen EL, Pugsley SO, Taylor DW, Berman LB. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Can Med Assoc J* 1985; 132:919–923.
387. Lipkin DP, Scrivin AJ, Crake T, Poole-Wilson PA. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1986; 292:653–655.
388. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999;14:270–274.
389. Weiss RA, et al. Six minute walk test in severe COPD: reliability and effect of walking course layout and length. Paper presented at ACCP Conference; September 2000; San Francisco.
390. Stevens D, Elpern E, Sharma K, Szidon P, Ankin M, Kesten S. Comparison of hallway and treadmill six-minute walk tests. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1540–1543.
391. Jensen LA, Onyskiw JE, Prasad NGN. Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. *Heart Lung* 1998; 27:387–408.
392. Barthelemy JC, Geysant A, Riffat J, Antoniadis A, Berruyer J, LaCour JR. Accuracy of pulse oximetry during moderate exercise: a comparative study. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50:533–539.
393. Hebestreit H, Hulzebos EH, Schneiderman JE, et al. . Cardiopulmonary exercise testing provides additional prognostic information in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 987–995.
394. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. . Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167: 1193–1198.
395. Neder JA, Berton D, Rocha A, et al. . Abnormal pattern of response to incremental exercise. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, et al., eds. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 34–58.
396. Neder JA, Laveneziana P, Ward SA, et al. . Introduction: CPET in clinical practice. Recent advances, current challenges and future directions. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, et al., eds. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. x.
397. Harvie D, Levett DZH. Exercise testing for pre-operative evaluation. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, et al., eds. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 251–279.
398. Cline E, Holland AE, Pitt F, et al. , eds. *Textbook of Pulmonary Rehabilitation*. New York, Springer International Publishing, 2018.
399. O'Donnell DE, Revall SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 770–777.
400. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, Kampouras A, Rabinovich RA, Verges S, Kontopidis D, Boyd J, Tonia T, Langer D, De Brandt J, Goërtz YMJ, Burtin C, Spruit MA, Braeken DCW, Dacha S, Franssen FME, Laveneziana P, Eber E, Troosters T, Neder JA, Puhan MA, Casaburi R, Vogiatzis I, Hebestreit H. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2019 Dec 18;28(154):180101. doi: 10.1183/16000617.0101-2018. PMID: 31852745; PMCID: PMC9488712.

401. Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. . Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29: 185–209.
402. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211–277.
403. Palange P, Laveneziana P, Neder J, et al. , eds. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018.
404. Nixon PA, Orenstein DM, Kelsey SF, et al. . The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1992; 327: 1785–1788.
405. Wensel R, Opitz CF, Anker SD, et al. . Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation* 2002; 106: 319–324.
406. Lavolette L, Laveneziana P. Exercise testing in the prognostic evaluation of patients with lung and heart diseases. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, et al., eds. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 222–234.
407. O'Donnell D, Elbehairy A, Berton D, et al. . Exercise testing in the evaluation of pharmacotherapy in COPD. In: Palange P, Laveneziana P, Neder JA, eds. *Clinical Exercise Testing (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 235–250.
408. Ruf K, Hebestreit H. Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 83–90.
409. Stuart RJ, Ellestad MH. National Survey of Exercise Stress-Testing Facilities. *Chest* 1980; 77: 94–97.
410. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. . Exercise Standards for Testing and Training: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873–934.
411. Wassermann K, Hansen J, Sue D, et al. . Principles of exercise testing and interpretation: including pathophysiology and clinical applications. 4th Edn. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
412. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Respir Dis* 1975; 112: 219–249.
413. Palange P, Forte S, Onorati P, et al. . Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1715–1720.
414. Valli G, Vizza CD, Onorati P, et al. . Pathophysiological adaptations to walking and cycling in primary pulmonary hypertension. *Eur J Appl Physiol* 2008; 102: 417–424.
415. Hill K, Dolmage TE, Woon L, et al. . Comparing peak and submaximal cardiorespiratory responses during field walking tests with incremental cycle ergometry in COPD. *Respirology* 2012; 17: 278–284.
416. Porszasz J, Casaburi R, Somfay A, et al. . A treadmill ramp protocol using simultaneous changes in speed and grade. *Med Sci Sport Exer* 2003; 35: 1596–1603.
417. Miyamura M, Honda Y. Oxygen intake and cardiac output during treadmill and bicycle exercise. *J Appl Physiol* 1972; 32: 185–188.
418. McArdle WD, Katch FI, Pechar GS. Comparison of continuous and discontinuous treadmill and bicycle tests for max Vo<sub>2</sub>. *Med Sci Sports* 1973; 5: 156–160.
419. Mahler DA, Gifford AH, Waterman LA, et al. . Mechanism of greater oxygen desaturation during walking compared with cycling in patients with COPD. *Chest* 2011; 140: 351–358.
420. Hsia D, Casaburi R, Pradhan A, et al. . Physiological responses to linear treadmill and cycle ergometer exercise in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 605–615.
421. Murray JA, Waterman LA, Ward J, et al. . Perceptual and physiologic responses during treadmill and cycle exercise in patients with COPD. *Chest* 2009; 135: 384–390.
422. Man WD-C, Soliman MGG, Gearing J, et al. . Symptoms and quadriceps fatigability after walking and cycling in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 562–567.
423. Singh SJ, Puhan MA, Andrianopoulos V, et al. An official systematic review of the European Respiratory Society/American Thoracic Society: measurement properties of field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1447–1478.
424. Williams JEA, Green RH, Warrington V, et al. Development of the i-BODE: Validation of the incremental shuttle walking test within the BODE index. *Respir Med* 2012; 106: 390–396.
425. Ringbaek T, Martinez G, Brondum E, et al. Shuttle walking test as predictor of survival in chronic obstructive pulmonary disease patients enrolled in a rehabilitation program. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2010; 30: 409–414.
426. Emtner MI, Arnardottir HR, Hallin R, et al. Walking distance is a predictor of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101: 1037–1040.
427. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society Technical Standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2014; 44: 1428–1446.

428. The Lancet Respiratory Medicine. Opening the black box of machine learning. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):801.
429. Mekov E, Miravittles M, Petkov R. Artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine. *Expert Rev Respir Med.* 2020;14(6):559-564.
430. CB insights research healthcare remains the hottest AI category for deals; 2017 [cited 2020 Mar 09]. Available from: <https://www.cbinsights.com/research/artificial-intelligence-healthcare-startups-investors/>.
431. Investors poured \$4B into healthcare AI startups in 2019. [cited 2020 Mar 09]. Available from: <https://www.fiercehealthcare.com/tech/investors-poured-4b-into-healthcare-ai-startups-2019>.
432. Ganzert S, Guttman J, Kersting K, et al. Analysis of respiratory pressure-volume curves in intensive care medicine using inductive machine learning. *Artif Intell Med.* 2002;26(1-2):69-86.
433. Lakhani P, Sundaram B. Deep learning at chest radiography: automated classification of pulmonary tuberculosis by using convolutional neural networks. *Radiology.* 2017;284(2):574-582.
434. Kukreja S A comprehensive study on the applications of artificial intelligence for the medical diagnosis and prognosis of asthma. [cited 2019 Jul 16]. Available from SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3081746>.
435. González G, Ash SY, Vegas-Sánchez-Ferrero G, et al. Disease staging and prognosis in smokers using deep learning in chest computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(2):193-203.
436. Fernandez-Granero MA, Sanchez-Morillo D, Lopez-Gordo MA, et al. A machine learning approach to prediction of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Ferrández Vicente J, Álvarez-Sánchez J, de la Paz López F, et al., editors. *Artificial computation in biology and medicine*, 305-311. Springer International Publishing Switzerland: IWINAC; 2015. <https://www.springer.com/gp/book/9783319189130>.
437. Fernandez-Granero MA, Sanchez-Morillo D, Leon-Jimenez A, et al. Automatic prediction of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations through home telemonitoring of symptoms. *Biomed Mater Eng.* 2014;24(6):3825-3832.
438. Sanchez-Morillo D, Fernandez-Granero M, Leon A. Detecting COPD exacerbations early using daily telemonitoring of symptoms and k-means clustering: a pilot study. *Med Biol Eng Comput.* 2015;53 (5):441-451.
439. Hardinge M, Rutter H, Velardo C, et al. Using a mobile health application to support self-management in chronic obstructive pulmonary disease: a six-month cohort study. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2015;15:46.
440. Topalovic M, Das N, Burgel PR, et al., Artificial intelligence outperforms pulmonologists in the interpretation of pulmonary function tests. *Eur Respir J.* 53(4): 1801660. 2019.
441. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, et al. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2018;6(11):837-845.
442. Maldonado F, Moua T, Rajagopalan S, et al. Automated quantification of radiological patterns predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2014;43:204-212.
443. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al., Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J.* 49(1): pii:1601011. 2017.
444. Paredes M Can artificial intelligence help reduce human medical error? Two examples from ICUs in the US and Peru; 2018 [cited 2019 Jul 16]. Available from <https://techpolicyinstitute.org/wp660/content/uploads/2018/02/Paredes-Can-Artificial-Intelligence-helpreduce-human661-medical-errors-DRAFT.pdf>.
445. <https://www.ondrugdelivery.com/wp-content/uploads/2018/06/ONdrugDel-Connecting-DD-87-June-2018-Amiko-Sanner.pdf>.
446. Foster JM, Usherwood T, Smith L, Sawyer SM, Xuan W, Rand CS, Reddel HK. Inhaler reminders improve adherence with controller treatment in primary care patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Dec;134(6):1260-1268.e3. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.041. Epub 2014 Jul 22. PMID: 25062783.
447. Chan AH, Stewart AW, Harrison J, Camargo CA Jr, Black PN, Mitchell EA. The effect of an electronic monitoring device with audiovisual reminder function on adherence to inhaled corticosteroids and school attendance in children with asthma: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015 Mar;3(3):210-9. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00008-9. Epub 2015 Jan 21. PMID: 25617215.
448. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable Phase. *Arch Bronconeumol.* 2017;53(6):324-335.
449. Plaza V, Álvarez F, Calle M, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) between the Spanish COPD guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Arch Bronconeumol.* 2017;53(8):443-449.
450. Miller M.R, Hankinson J, Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26: 319-338.

451. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. 2019 [accessed 2019 January 18]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
452. Haji K, Royse A, Tharmaraj D, Haji D, Botha J, Royse C. Diaphragmatic regional displacement assessed by ultrasound and correlated to subphrenic organ movement in the critically ill patients-an observational study. *J Crit Care* 2015;30(2):439.e7–439.e13.
453. David A. Freedman (2009). *Statistical Models: Theory and Practice*. Cambridge University Press. p. 26. A simple regression equation has on the right hand side an intercept and an explanatory variable with a slope coefficient. A multiple regression equation has on the right hand side, each with its own slope coefficient.
454. Yan, Xin (2009), *Linear Regression Analysis: Theory and Computing*, World Scientific, pp. 1–2, ISBN 9789812834119, Regression analysis ... is probably one of the oldest topics in mathematical statistics dating back to about two hundred years ago. The earliest form of the linear regression was the least squares method, which was published by Legendre in 1805, and by Gauss in 1809 ... Legendre and Gauss both applied the method to the problem of determining, from astronomical observations, the orbits of bodies about the sun.
455. Cawley GC, Talbot NLC. On Over-fitting in Model Selection and Subsequent Selection Bias in Performance Evaluation. *Journal of Machine Learning Research* 2010;2079–107.
456. MacQueen, J. 1967. "Some Methods for Classification and Analysis of Multivariate Observations." In *Proceedings of the Fifth Berkeley Symposium on Mathematical Statistics and Probability, Volume 1: Statistics*, 281–97. Berkeley, Calif.: University of California Press. <http://projecteuclid.org:443/euclid.bsmsp/1200512992>.
457. Unal O, Arslan H, Uzun K, et al. Evaluation of diaphragmatic movement with MR fluoroscopy in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Imaging* 2000;24:347–50.
458. Paulin E, Yamaguti WP, Chammas MC, et al. Influence of diaphragmatic mobility on exercise tolerance and dyspnea in patients with COPD. *Respir Med* 2007;101(10):2113-8.
459. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(10):1259-66.
460. Ho JK, Safari A, Adibi A, Sin DD, Johnson K, Sadatsafavi M; IMPACT Study. Generalizability of Risk Stratification Algorithms for Exacerbations in COPD. *Chest*. 2022 Dec 9:S0012-3692(22)04216-7. doi: 10.1016/j.chest.2022.11.041. Epub ahead of print. PMID: 36509123.
461. Bertens LCM, Reitsma JB, Moons KGM, van Mourik Y, Lammers JJ, Broekhuizen B, Hoes AW, Rutten FH. Development and validation of a model to predict the risk of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:493-499 <https://doi.org/10.2147/COPD.S49609>.
462. Adibi A, Sin DD, Safari A, Johnson KM, Aaron SD, FitzGerald JM, Sadatsafavi M. The Acute COPD Exacerbation Prediction Tool (ACCEPT): a modelling study. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):1013-1021. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30397-2. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178776.
463. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128–38.
464. Burgel PR, Paillasseur JL, Roche N. Identification of clinical phenotypes using cluster analyses in COPD patients with multiple comorbidities. *Biomed Res Int* 2014;2014:420134.
465. Rennard SI, Locantore N, Delafont B, et al. Identification of Five chronic obstructive pulmonary disease subgroups with different prognoses in the ECLIPSE cohort using cluster analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12(3):303–12.
466. Kim S, Lim MN, Hong Y, et al. A cluster analysis of chronic obstructive pulmonary disease in dusty areas cohort identified three subgroups. *BMC Pulm Med* 2017;17:209.
467. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011;66(5):430–7.
468. Burgel P-R, Paillasseur J-L, Caillaud D, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *European Respiratory Journal* 2010;36(3):531–9.
469. Burgel PR, Paillasseur JL, Peene B, et al. Two distinct Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) phenotypes are associated with high risk of mortality. *PLoS ONE* 2012;7(12):e51048.
470. Altenburg WA, de Greef MHG, Ten Hacken NHT, Wempe JB. A better response in exercise capacity after pulmonary rehabilitation in more severe COPD patients. *Respiratory Medicine* 2012;106(5):694–700.
471. Burgel PR, Roche N, Paillasseur JL, et al. Clinical COPD phenotypes identified by cluster analysis: validation with mortality. *European Respiratory Journal* 2012;40(2):495–6.

472. Fens N, van Rossum AG, Zanen P, et al. Subphenotypes of mild-to-moderate COPD by factor and cluster analysis of pulmonary function, CT imaging and breathomics in a population-based survey. *COPD* 2013;10(3):277–85.
473. Paoletti M, Camiciottoli G, Meoni E, et al. Explorative data analysis techniques and unsupervised clustering methods to support clinical assessment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) phenotypes. *Journal of Biomedical Informatics* 2009;42(6):1013–21.
474. Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. *Respiratory Medicine* 2008;102(3):367–76.
475. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2013;187(7):728–35.
476. Calle Rubio M, Casamor R, Miravittles M. Identification and distribution of COPD phenotypes in clinical practice according to Spanish COPD Guidelines: the FENEPOC study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:2373–83.
477. Mekov E, Nuñez A, Sin DD, Ichinose M, Rhee CK, Maselli DJ, et al. Update on Asthma-COPD Overlap (ACO): A Narrative Review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:1783–99.
478. Sethi S. Personalised medicine in exacerbations of COPD: the beginnings. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1318–9.
479. Agustí A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2014;69(9):857–64.
480. McDonald VM, Fingleton J, Agustí A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE, Marks GB, Bardin PP, Beasley R, Pavord ID, Wark PAB, Gibson PG; participants of the Treatable Traits Down Under International Workshop; Treatable Traits Down Under International Workshop participants. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. *Eur Respir J*. 2019;53(5):1802058.
481. Franssen FM, Alter P, Bar N, Benedikter BJ, Iurato S, Maier D, Maxheim M, Roessler FK, Spruit MA, Vogelmeier CF, Wouters EF, Schmeck B. Personalized medicine for patients with COPD: where are we? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1465–1484.
482. Verstraete K, Das N, Gyselinck I, De Vos M, Janssens W. Machine learning for estimating individual treatment effects in randomized controlled trials. *Eur Respir J* 2021; 58: Suppl. 65, PA3450.
483. Gonem S, Janssens W, Das N, Topalovic M. Applications of artificial intelligence and machine learning in respiratory medicine. *Thorax* 2020;75(8):695–701.
484. Rokach L. Ensemble-based classifiers. *Artificial Intelligence Review* 2010;33(1–2):1–39.