lek. Piotr Kwast

Ocena przebiegu klinicznego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych w przebiegu mukowiscydozy w zależności od genotypu

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych
i nauk o zdrowiu w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Lidia Zawadzka-Głos

Klinika Otolaryngologii Dziecięcej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Obrona rozprawy doktorskiej
przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2026 r.

SŁOWA KLUCZOWE

Przewlekłe zapalenie zatok, mukowiscydoza, CFTR, dzieci

KEYWORDS

Chronic rhinosinusitis, cystic fibrosis, CFTR, children

Chciałbym podziękować serdecznie Pani Docent Lidii Zawadzkiej-Głos za ogromne wsparcie, pomoc, motywację, a także wyrozumiałość na każdym etapie mojej ścieżki rozwoju naukowego i klinicznego oraz Pani Doktor Katarzynie Zybert za współpracę i pomoc w opiece nad pacjentami z mukowiscydozą.

Spis treści

Spis treści 1

Spis rycin 3

Spis tabel 4

Spis wykresów 7

Wykaz stosowanych skrótów i skrótowców 11

Streszczenie 13

Summary 16

1. WSTĘP 19

1.1 Mukowiscydoza 19

1.2 Przewlekłe zapalenie zatok 24

1.3 Przewlekłe zapalenie zatok w przebiegu mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis-related chronic rhinosinusitis, CF-CRS)* 28

1.4 Motywacja do przeprowadzenia badania 33

2. Założenia i cel pracy 34

2.1 Hipoteza badawcza 34

2.2 Cele szczegółowe pracy 34

3. Materiał i metody 34

3.1 Projekt badania 34

3.2 Kryteria włączenia i wyłączenia z badania 35

3.3 Metodologia 36

4. Wyniki 47

4.1 Statystyka opisowa grupy badanej 47

4.2 Genotypy mukowiscydozy w grupie badanej 52

4.3 Analiza wyników tomografii komputerowej 62

4.4 Analiza wyników badania endoskopowego jam nosa przed zabiegiem 74

4.5 Analiza wyników badania histopatologicznego błony śluzowej.....79
4.6 Analiza wyników badania mikrobiologicznego wymazów pobranych śródoperacyjnie z zatok przynosowych.....81
4.7 Zbiorcze omówienie wyników analiz przeprowadzonych na całej grupie badanej.....87
4.8 Genotypy mukowiscydozy w grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok 90
4.9 Analiza wyników tomografii komputerowej w grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok 98
4.10 Analiza wyników badania endoskopowego jam nosa przed zabiegiem wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.....107
4.11 Analiza wyników badania histopatologicznego błony śluzowej wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.....112
4.12 Analiza wyników badania mikrobiologicznego wymazów pobranych śródoperacyjnie z zatok przynosowych wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.....113
4.13 Zbiorcze omówienie wyników analiz przeprowadzonych na grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.....118
5. Dyskusja.....121
Ograniczenia pracy.....133
6. Wnioski.....134
Bibliografia.....136

Spis rycin

Rycina 1 - uproszczony podział typów przewlekłego zapalenia zatok według EPOS 2020; PZZP - przewlekłe zapalenie zatok przynosowych; CF-CRS - przewlekłe zapalenie zatok przynosowych w przebiegu mukowiscydozy. 26

Spis tabel

Tabela 1 - Częstość występowania wariantów CFTR w populacji polskiej. 21
Tabela 2 - Porównanie cech genotypu „wysokiego” i „niskiego ryzyka” mukowiscydozy (10). 23
Tabela 3 – Podziały pacjentów w grupie badanej pod względem genotypu wykorzystane w badaniu. 37
Tabela 4 – Sposób przydzielania punktów w skali Lund-Mackay: zbiorcza tabela. 37
Tabela 5 – Sposób przydzielania punktów w skali Lund-Mackay. 38
Tabela 6 – Przykładowa punktacja przyznawana w skali Lund-Mackay dla obrazów TK wykorzystanych w badaniu. 39
Tabela 7 – porównanie przyznawanej punktacji w LMS i MLMS dla obrazów TK wykorzystanych w badaniu. 40
Tabela 8 – sposób przydzielania punktów w Skali Sheikh-Lind (SLS). 41
Tabela 9 – sposób przydzielania punktów w skala endoskopowej Lund-Kennedy (LKES). 42
Tabela 10 – Przykładowa punktacja w skali Lund-Kennedy w obrazach endoskopii sztywnej wykorzystanych w badaniu. 43
Tabela 11 – Przykładowe zmiany endoskopowe śródoperacyjne w materiale wykorzystanym w badaniu. 44
Tabela 12 – Podsumowanie analizy statystycznej różnicy wieku chłopców i dziewcząt w całej grupie badanej. 52
Tabela 13 – Podsumowanie analizy statystycznej różnic parametrów u pacjentów reperowanych i poddawanych pierwszej operacji zatok. 52
Tabela 14 – Wszystkie warianty CFTR w grupie badanej. 53
Tabela 15 – Najczęstsze warianty CFTR we wszystkich 174 allelach wśród pacjentów w całej grupie badanej. 54
Tabela 16 – Genotypy pacjentów przydzielonych do grupy low-risk. 58
Tabela 17 – Genotypy przykładowych pacjentów posiadających w jednym lub dwóch allelach mutację nieokreślonej klasy przydzielonych do grupy high-risk. 58
Tabela 18 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LMS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w całej grupie badanej. 64
Tabela 19 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w MLMS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w całej grupie badanej. 66

Tabela 20 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w SLS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w całej grupie badanej. 67
Tabela 21 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LMS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 68
Tabela 22 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w MLMS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 69
Tabela 23 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w SLS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 70
Tabela 24 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LKES pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w całej grupie badanej. 76
Tabela 25 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LKES pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 78
Tabela 26 – Składniki nacieku zapalnego wykazane w wynikach badania histopatologicznego w całej grupie badanej. 79
Tabela 27 – Wszystkie bakterie i grzyby zidentyfikowane w badaniach mikrobiologicznych u pacjentów w całej grupie badanej. 82
Tabela 28 – lekooporność wśród gronkowców wyhodowanych u pacjentów w całej grupie badanej. 83
Tabela 29 – Zbiorcze zestawienie wyników analiz statystycznych porównań parametrów dla podziału na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del w całej grupie badanej. 88
Tabela 30 – Zbiorcze zestawienie wyników analiz statystycznych porównań parametrów dla podziału na pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 89
Tabela 31 – Najczęstsze warianty CFTR we wszystkich 96 allelach wśród pacjentów w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 90
Tabela 32 – Wszystkie warianty CFTR w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 91
Tabela 33 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LMS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 101
Tabela 34 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w MLMS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 102

Tabela 35 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w SLS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 103
Tabela 36 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LMS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 104
Tabela 37 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w MLMS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 105
Tabela 38 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w SLS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 106
Tabela 39 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LKES pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 110
Tabela 40 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LKES pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 111
Tabela 41 – Wszystkie bakterie i grzyby zidentyfikowane w badaniach mikrobiologicznych u pacjentów w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 114
Tabela 42 – lekooporność wśród gronkowców wyhodowanych u pacjentów w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 115
Tabela 43 – Zbiorcze zestawienie wyników analiz statystycznych porównań parametrów dla podziału na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 119
Tabela 44 – Zbiorcze zestawienie wyników analiz statystycznych porównań parametrów dla podziału na pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 120
Tabela 45 – wyszczególnienie cytowanych publikacji, w których autorzy zastosowali podział pacjentów z CF względem genotypu wykorzystując jeden z podziałów zastosowane w niniejszym badaniu. 124

Spis wykresów

Wykres 1 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w całej grupie badanej. 47
Wykres 2 – Histogram rozkładu wieku (w latach) wśród dziewcząt w całej grupie badanej. 48
Wykres 3 – Histogram rozkładu wieku (w latach) wśród chłopców w całej grupie badanej. .48
Wykres 4 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku wśród chłopców i dziewcząt w obrębie całej grupy badanej. 49
Wykres 5 – Histogram rozkładu wieku (w latach) wśród pacjentów poddawanych reoperacji w całej grupie badanej. 50
Wykres 6 – Histogram rozkładu wieku (w latach) wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok w całej grupie badanej. 50
Wykres 7 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku wśród pacjentów reoperowanych i poddawanych pierwszej operacji zatok. 51
Wykres 8 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych wariantów CFTR w całej grupie badanej. 54
Wykres 9 – Wykres kołowy przedstawiający udział poszczególnych genotypów w podziale całej grupy badanej na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del. 55
Wykres 10 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie homozygot F508del w całej grupie badanej. 56
Wykres 11 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie nie-homozygot F508del w całej grupie badanej. 56
Wykres 12 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej. 57
Wykres 13 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych genotypów w obrębie grupy high-risk w całej grupie badanej. 59
Wykres 14 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych genotypów w obrębie grupy low-risk w całej grupie badanej. 60
Wykres 15 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie high-risk w całej grupie badanej. 60
Wykres 16 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie low-risk w całej grupie badanej. 61
Wykres 17 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku w grupie high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 61

Wykres 18 – Histogram rozkładu wyników w skali Lund-Mackay (LMS) w całej grupie badanej. 62
Wykres 19 – Histogram rozkładu wyników w zmodyfikowanej skali Lund-Mackay (MLMS) w całej grupie badanej. 63
Wykres 20 – Histogram rozkładu wyników w skali Sheikh-Lind (SLS) w całej grupie badanej. 63
Wykres 21 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej. 65
Wykres 22 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej. 66
Wykres 23 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej. 67
Wykres 24 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 68
Wykres 25 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 69
Wykres 26 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 71
Wykres 27 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupach pacjentów nieleczonych oraz leczonych modulatorami CFTR, niezależnie od genotypu CF. 72
Wykres 28 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupach pacjentów nieleczonych oraz leczonych modulatorami CFTR, niezależnie od genotypu CF. 73
Wykres 29 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupach pacjentów nieleczonych oraz leczonych modulatorami CFTR, niezależnie od genotypu CF. 74
Wykres 30 – Histogram rozkładu wyników w LKES w całej grupie badanej. 75
Wykres 31 – Wykres ramka-wąsy wyników w LKES w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej. 77
Wykres 32 – Wykres ramka-wąsy wyników w LKES w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej. 78
Wykres 33 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych wariantów CFTR w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 92
Wykres 34 – Wykres kołowy przedstawiający udział poszczególnych genotypów w podziale na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 93

Wykres 35 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 94
Wykres 36 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 94
Wykres 37 – Wykres ramka-wąsy wieku w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 95
Wykres 38 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych genotypów w obrębie grupy high-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 96
Wykres 39 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych genotypów w obrębie grupy low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 96
Wykres 40 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie high-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 97
Wykres 41 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 97
Wykres 42 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku w grupie high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 98
Wykres 43 – Histogram rozkładu wyników w skali Lund-Mackay (LMS) w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 99
Wykres 44 – Histogram rozkładu wyników w zmodyfikowanej skali Lund-Mackay (MLMS) w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 99
Wykres 45 – Histogram rozkładu wyników w skali Sheikh-Lind (SLS) w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 100
Wykres 46 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 101
Wykres 47 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 102
Wykres 48 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 103
Wykres 49 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 104
Wykres 50 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 105

Wykres 51 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 107
Wykres 52 – Histogram rozkładu wyników w skali Lund-Kennedy (LKES) w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 108
Wykres 53 – Wykres ramka-wąsy wyników w LKES w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 110
Wykres 54 – Wykres ramka-wąsy wyników w LKES w grupie high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. 111

Wykaz stosowanych skrótów i skrótowców

W pracy posługuję się skrótami i skrótowcami polsko- i anglojęzycznych nazw chorób, badań i procedur, które są na bieżąco wprowadzane w tekście. Poniżej znajduje się także słowniczek najważniejszych stosowanych skrótowców pojawiających się wielokrotnie w pracy:

CF – ang. *cystic fibrosis* – mukowiscydoza
TK – tomografia komputerowa
MRI – ang. *magnetic resonance imaging* – rezonans magnetyczny
CFTR – ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* - regulator przewodnictwa odpowiedzialny za wystąpienie mukowiscydozy; zgodnie z przyjętym zwyczajem nazwa genu w tekście zapisywana jest kursywą (*CFTR*), a nazwa białka będącego jego produktem - pismem prostym (CFTR)
PZZP – przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (ang. *chornic rhinosinusitis, CRS)*, określane również w tekście w formie krótszej jako „przewlekłe zapalenie zatok" oraz „przewlekłe zapalenie zatok przynosowych" zawsze w odniesieniu do tej samej jednostki chorobowej
CF-CRS – ang. *cystic fibrosis-related chronic rhinosinusitis* - przewlekłe zapalenie zatok przynosowych w przebiegu mukowiscydozy
CFTRRD – ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related disorder* – choroba związana z CFTR
EPOS 2020 – ang. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis 2020* - Europejskie Wytyczne na Temat Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa 2020
FESS – ang. *functional endoscopic sinus surgery* – funkcjonalna endoskopowa operacja zatok
LMS – ang. *Lund-Mackay Score* – skala Lund-Mackay
MLMS – ang. *modified Lund-Mackay Score* – zmodyfikowana skala Lund-Mackay
SLS – ang. *Sheikh-Lind Score* – skala Sheikh -Lind
LKES – ang. *Lund-Kennedy Endoscopic Score* – skala endoskopwa Lund-Kennedy
SA – łac. *Staphylococcus aureus*, gronkowiec złocisty
PA – łac. *Pseudomonas aeruginosa*, pałeczka ropy błękitnej
MSLBI – ang. *inducible macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance*, indukowalna oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminy typu B – oznaczenie szczepów gronkowca złocistego o powyższym mechanizmie antybiotykooporności.
MSLBK – ang. *macrolide-lincosamide-streptogramin B-ketolide resistance*, oporność na makrolidy, linkozamidy, streptograminy typu B i ketolidy – oznaczenie szczepów gronkowca złocistego o powyższym mechanizmie antybiotykooporności.

MRSA - ang. *methicyllin-resistant Staphylococcus aureus,* gronkowiec złocisty oporny na metycylinę.

Human Genome Variation Society (HGVS) zaleca stosowanie usystematyzowanego nazewnictwa mutacji genowych. Nazwy mutacji genetycznych wykorzystane w tekście niniejszej pracy to częściej stosowane w praktyce klinicznej oraz w publikacjach nazwy tradycyjne, które w miejscu pierwszego wprowadzenia rozszerzone są o nazewnictwo zgodnie z wytycznymi HGVS. Określenie *mutacja* oraz *wariant* w odniesieniu do genów są stosowane w tekście zamiennie.

Streszczenie

Wstęp

Mukowiscydoza (CF) jest ciężką chorobą ogólnoustrojową o szerokim spektrum objawów oraz zróżnicowanym przebiegu klinicznym, wywołaną mutacją w genie kodującym regulator przewodnictwa odpowiedzialny za wystąpienie mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*). U większości chorych przewlekłej chorobie dolnych dróg oddechowych towarzyszy zapalenie zatok. Wrodzony charakter mukowiscydozy oraz jej znaczący wpływ na długość życia sprawia, że w populacji chorych znaczący odsetek stanowią dzieci i młodzież. Znanych jest ponad 2000 mutacji genu *CFTR,* a populacja chorych jest zróżnicowana pod względem genetycznym. Związek genotypu CF z fenotypem choroby jest tylko do pewnego stopnia poznany, a relacja pomiędzy mutacjami *CFTR* a występowaniem i przebiegiem klinicznym przewlekłego zapalenia zatok w przebiegu CF (CF-chronic rhinosinusitis; CF-CRS) jest jeszcze mniej jasna.

Cel pracy

Ocena związku pomiędzy genotypem mukowiscydozy a nasileniem zmian zatokowych w badaniu tomografii komputerowej, obrazem endoskopii nosa, wynikami badań histopatologicznych wycinków śluzówki i wynikami badań mikrobiologicznych materiału pobranego śródoperacyjnie z zatok u dzieci z mukowiscydozą poddawanych operacji zatok.

Materiał i metody

Retrospektywne porównawcze badanie kohortowe w formie analizy danych medycznych zebranych w procesie diagnostyczno-leczniczym u pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych w materiale Kliniki Otolaryngologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w latach 2021-2025. W grupie badanej analizowano genotyp CF, wyniki tomografii komputerowej (TK) zatok w skali Lund-Mackay (LMS), zmodyfikowanej Lund-Mackay (MLMS) oraz Sheikh-Lind (SLS), wyniki endoskopii nosa w zakresie obecności polipów oraz wyniku w skali Lund-Kennedy (LKES), wyniki badania histopatologicznego (HP) pobranych śródoperacyjnie wycinków błony śluzowej zatok oraz wyniki badania mikrobiologicznych materiału pobranego śródoperacyjnie z zatok. Przeanalizowano różnice wyników w skalach oraz częstość występowania poszczególnych analizowanych wyników badań u pacjentów podzielonych w obrębie grupy badanej według dwóch kryteriów genotypu CF: na homozygoty mutacji F508del oraz pozostałych pacjentów (nie-homozygoty F508del) i według kryterium podziału na genotyp „wysokiego ryzyka” (high-risk) oraz „niskiego ryzyka” (low-risk). Wyniki poddano analizie statystycznej z określeniem poziomu

istotności różnicy pomiędzy dwoma grupami. Następnie wykonano analogiczną analizę dla podgrupy pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok w obrębie grupy badanej.

Wyniki

Cała grupa badana liczyła 87 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 17 lat, w której 55% stanowili chłopcy. 37 pacjentów było homozygotami F508del, a 50 zaliczono do grupy nie-homozygot F508del (posiadających dowolną inną kombinację wariantów *CFTR*). W podziale według drugiego kryterium grupa high-risk liczyła 73, a low-risk 14 pacjentów. Pacjenci poddawani reoperacji byli istotnie starsi od pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok (mediana wieku odpowiednio 15 i 7 lat ($p<0,01$).

Różnica wyników tomografii komputerowej (wyniki w skalach LMS, MLMS i SLS) oraz endoskopowej (w skali LKES) oraz w zakresie częstości odnajdowania polipów jam nosa nie różniły się istotnie zarówno w podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del oraz w podziale według genotypu high-risk i low-risk. Wyniki badania HP były jednolite w całej grupie badanej (dominacja limfocytów i plazmocytów w nacieku zapalnym), a częstość występowania eozynofilów w nacieku zapalnym nie różniła się istotnie w dwóch grupach zarówno w podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del oraz w podziale według genotypu high-risk i low-risk. Wyniki badań mikrobiologicznych w zakresie częstości izolacji więcej niż jednego patogenu z zatok, częstości izolacji szczepów *Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa*, szczepów posiadających mechanizmy lekooporności oraz patogenów uznawanych za szczególnie niebezpieczne dla pacjentów z CF nie różniły się istotnie zarówno w podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del oraz w podziale według genotypu high-risk i low-risk.

Wyniki analizy post-hoc podgrupy pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok również nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w ocenie tych samych parametrów.

W analizie wyników w skali LMS, MLMS i SLS w całej grupie badanej, bez analizy zależności od genotypu, stwierdzono ponadto istotnie mniejsze nasilenie zmian zatokowych w TK u pacjentów leczonych ivacaftorem, tezacaftorem i elexacaftorem, niż nie leczonych modulatorami oraz niż leczonych ivacaftorem i tezacafotrem.

Wnioski

W badaniu nie wykazano istotnej różnicy w nasileniu zmian zapalnych w obrazach tomografii komputerowej zatok przynosowych pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy CF. Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania egzofitycznych polipów oraz w nasileniu zmian zapalnych w badaniu endoskopii sztywnej jam nosa pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy CF. Nie wykazano istotnej różnicy w wynikach badania histopatologicznego błony śluzowej pobranej podczas operacji zatok pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy CF. Nie wykazano istotnej różnicy w wynikach badań

mikrobiologicznych materiału pobranego podczas operacji zatok pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy CF. Wyniki badania wskazują na konieczność poszukiwania innych czynników poza genotypem CF rozumianym jako posiadane warianty genu *CFTR* mogących mieć istotny wpływ na różny przebieg CF-CRS w grupie dzieci z mukowiscydozą.

Summary

Introduction

Cystic fibrosis (CF) is a severe systemic disease characterized by a wide spectrum of symptoms and variable clinical course, caused by mutations in the gene coding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). In most patients sinusitis accompanies chronic lower airway disease. The congenital nature of cystic fibrosis and its significant impact on life expectancy result in children and adolescents being the predominant affected population. More than 2,000 *CFTR* gene mutations are known, and the affected population is genetically heterogeneous. The association between CF genotype and phenotype is only partially understood, while the relationship between *CFTR* mutations and the occurrence and clinical course of chronic rhinosinusitis associated with CF (CF-CRS) is even less known.

Aim

To analyze the association between CF genotype and the severity of sinonasal changes on computed tomography, nasal endoscopy, histopathological findings of mucosal specimens, and microbiological results of intraoperatively collected discharge material in children with cystic fibrosis undergoing sinus surgery.

Material and Methods

A retrospective comparative cohort study was performed based on an analysis of medical data collected during the diagnostic and therapeutic process of patients with CF and chronic rhinosinusitis at the Department of Pediatric Otolaryngology of the Medical University of Warsaw between the year 2021 and 2025. The study group was assessed regarding to CF genotype, computed tomography (CT) findings as described using the Lund-Mackay (LMS), modified Lund-Mackay (MLMS), and Sheikh-Lind (SLS) scoring systems, nasal endoscopy results including the presence of polyps and the Lund-Kennedy endoscopic score (LKES), histopathological (HP) analysis of intraoperatively collected mucosal specimens, and microbiological results of intraoperatively collected sinus material. Differences in used clinical scores and the frequencies of individual study outcomes were analyzed in patients divided using two CF genotype criteria: F508del homozygotes versus all other patients (non-F508del homozygotes), and high-risk versus low-risk genotype. The results underwent statistical analysis, with the significance level of differences between both analyzed groups in each case determined. An analogous post-hoc analysis was subsequently performed in the subgroup of patients undergoing their first sinus surgery.

Results

The study group comprised 87 children aged 6 months to 17 years, of whom 55% were boys. Thirty-seven patients were F508del homozygotes, 50 were classified as non-F508del homozygotes (carrying any other combination of *CFTR* variants). According to the second classification criterion, 73 patients were classified as having a high-risk genotype and 14 as having a low-risk genotype. Patients undergoing revision surgery were significantly older than those undergoing their first sinus surgery (median age 15 and 7 years, respectively; $p<0.01$).

CT scores (LMS, MLMS, and SLS) and endoscopic scores (LKES), as well as the frequency of nasal polyps occurrence did not differ significantly between F508del homozygotes and non-F508del homozygotes as well as between patients with high-risk and low-risk genotypes. Histopathological findings were consistent throughout the entire study group, with lymphocytes and plasma cells predominating the inflammatory infiltrate. The frequency of eosinophil addition to the inflammatory infiltrate did not differ significantly between the two groups according to both used genotype classification criteria. Microbiological findings, including the frequency of isolation of more than one pathogen from the sinuses, the frequency of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolation, resistant strains, and pathogens considered particularly hazardous to patients with CF, did not differ significantly between both groups.

Post-hoc analysis of the subgroup of patients undergoing their first sinus surgery likewise revealed no statistically significant differences in any of the analyzed parameters.

In additional analysis of LMS, MLMS, and SLS scores in the entire study group, significantly less severe CT sinonasal changes were found in patients treated with ivacaftor, tezacaftor, and elexacaftor compared with patients not treated with CFTR modulators and those treated with ivacaftor and tezacaftor only.

Conclusions

The study did not show a significant difference in the severity of inflammatory changes on CT of the paranasal sinuses between patients with CF carrying different *CFTR* genotypes. No significant differences were found in the frequency of exophytic nasal polyps occurrence or in the severity of inflammatory changes on rigid nasal endoscopy between patients with different genotypes. No significant differences were observed in the histopathological findings of sinus mucosal specimens obtained during surgery between patients with different genotypes. Similarly, no significant differences were found in the microbiological results of material obtained during sinus surgery between patients with different genotypes. These findings indicate the need to investigate factors other than *CFTR* variant heterogeneity that may significantly influence the variable clinical course of CF-CRS in children with cystic fibrosis.

1. WSTĘP

1.1 Mukowiscydoza

Mukowiscydoza (ang. *Cystic Fibrosis - CF*) jest chorobą wieloukładową o genetycznym podłożu, w której zaburzenia funkcji kanału chlorkowego błony komórkowej prowadzą do ciężkiej dysfunkcji w obrębie wielu narządów i układów. Częstość występowania CF zależy od struktury etnicznej konkretnej populacji i sięga od 1:130 przypadków w niewielkiej populacji Huterytów w Alabamie do 1:100 000 w Azji wschodniej [1, 2]. W populacji europejskiej stanowi najczęstszą autosomalną recesywną chorobę genetyczną, gdzie jej częstość występowania szacuje się na 1:3000-5000 żywych urodzeń [3]. W Polsce żyje około 2000 osób chorych, a na świecie populacja ta szacowana jest na około 70 tysięcy [3, 4].

1.1.1 Diagnostyka i leczenie mukowiscydozy w Polsce

Co roku w Polsce rodzi się około 50 dzieci chorych na mukowiscydozę, z których znacząca większość jest diagnozowana niedługo po urodzeniu. Od 2009 roku w całym naszym kraju działa program przesiewowych badań w kierunku mukowiscydozy, w ramach którego krew pobrana na bibułę w 3-5 dobie życia dziecka analizowana jest pod kątem stężenia immunogennej trypsyny. Jej podwyższone stężenie jest następnie podstawą do wykonania badania genetycznego. Testy przesiewowe uzupełniane są następnie o badanie stężenia chlorków w pocie, elastazy w kale i inne. W ramach programu przesiewowych badań możliwe jest rozpoznanie mukowiscydozy przed ukończeniem przez dziecko 4 tygodni życia.

Prowadzeniem diagnostyki i leczeniem pacjentów pediatrycznych z CF zajmują się dedykowane ośrodki znajdujące się na terenie całego kraju, a w skład podstawowego zespołu terapeutycznego oprócz pediatrów i pulmonologów wchodzą między innymi pielęgniarki, fizjoterapeuci, dietetycy i psychologowie, genetycy i mikrobiolodzy [3]. Dla skutecznego funkcjonowania opieki nad pacjentami z CF istotna jest możliwość odbycia konsultacji specjalistycznych w zakresach wielu dziedzin, w tym konsultacji otolaryngologicznych. Klinika Otolaryngologii Dziecięcej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego od lat współpracuje klinicznie oraz naukowo w zakresie leczenia laryngologicznego z Zakładem Mukowiscydozy Instytutu Matki i Dziecka – Centrum Leczenia Mukowiscydozy w Dziekanowie Leśnym, największym ośrodkiem leczenia mukowiscydozy u dzieci w Polsce.

1.1.2 Genetyczne podłoże mukowiscydozy

Gen kodujący regulator przewodnictwa odpowiedzialny za wystąpienie mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR*) zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 7. Został on zidentyfikowany w 1989 roku, przeszło 50 lat po opisaniu mukowiscydozy jako jednostki chorobowej w roku 1938 [5]. Jego ekspresja jest obecna w komórkach nabłonkowych, w szczególności w obrębie układu oddechowego, pokarmowego, rozrodczego i w gruczołach wydzielania zewnętrznego. Kodowane przez niego białko CFTR pełni w komórce zarówno funkcje regulatorowe, jak i funkcję kanału błonowego dla jonów chlorkowych. Jego działanie jest ściśle powiązane z aktywnością wielu innych białek komórkowych oraz kanałów błonowych [6].

Mukowiscydoza dziedziczona jest w sposób autosomalny recesywny. Oznacza to, że do wystąpienia choroby niezbędne jest posiadanie nieprawidłowej wersji genu *CFTR* w obydwu allelach. Najczęściej odbywa się do na drodze otrzymania dwóch wariantów patogennych *CFTR* od obojga rodziców będących nosicielami, a więc posiadających jeden nieprawidłowy i jeden prawidłowy wariant *CFTR*. Nosiciele pojedynczego allelu patogennego nie chorują na mukowiscydozę, choć niektóre badania wskazują na to, że mogą mieć podwyższone ryzyko występowania niektórych chorób związanych z mukowiscydozą, jak chociażby przewlekłego zapalenia zatok [7].

Znanych jest obecnie ponad 2000 mutacji genu *CFTR* [8], z których większość dotyczy zmian sekwencji nukleotydów w obrębie kodujących białko egzonów, a część znajduje się w pozostałych obszarach genu. Duża liczba różnych wariantów genu przekłada się na różny stopień upośledzenia produkcji kodowanego białka, jego stabilności oraz funkcji. Część mutacji w obrębie *CFTR* odpowiada za całkowitą utratę funkcji kanału, a niektóre nie mają znaczenia klinicznego. W bazie danych prowadzonej przez Uniwersytet John Hopkins we współpracy z amerykańską fundacją mukowiscydozy (*Cystic Fibrosis Foundation, CFF*) o nazwie *The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2)*, dostępnej pod adresem http://cftr2.org, znajduje się obecnie 1245 mutacji powodujących wystąpienie mukowiscydozy (ostatnia aktualizacja z dnia 31 stycznia 2026 r.) [9]. Rejestr zawiera dane 88 tysięcy pacjentów z całego świata.

Dodatkowym aspektem wpływającym na heterogenność w obrębie światowej populacji z CF jest znaczna zmienność częstości występowania choroby oraz jej przebiegu w zależności od lokalizacji geograficznej. Ma to związek nie tylko z dostępem do opieki zdrowotnej, ale również z różnym występowaniem poszczególnych wariantów genu *CFTR* w populacjach. Polska populacja chorych na mukowiscydozę pod względem genetycznym jest zbliżona do populacji europejskiej i światowej. Częstość występowania wariantu F508del to 62,4% [4]. Najczęstsze mutacje *CFTR* w Polsce przedstawia Tabela 1. Wśród wspomnianych wyżej Huterytów w Alabamie 65% wariantów stanowi praktycznie niespotykany w Polsce M1101K (F508del stanowi w tej populacji 30%), a najczęstszą mutacją wśród Żydów aszkenazyjskich jest W1282X stanowiący 48% [1] (w populacji polskiej 1,5%) [4].

Wariant *CFTR*	Częstość (w %)
F508del	62,4
CFTRdele2,3	6,2
3849 + 10kbC>T	3,0
2143delT	2,8
R553X	2,5
N1303K	2,1
2184insA	1,8
G542X	1,6
2183AA>G	1,6
W1282X	1,5
1717-1G>A	1,4
pozostałe	13

Tabela 1 - Częstość występowania wariantów CFTR w populacji polskiej.
W zestawieniu uwzględniono mutacje występujące z częstością >1% [4].

1.1.3 Podział wariantów *CFTR*

Jak już wcześniej wspomniano, nie każda mutacja w obrębie genu *CFTR* wiąże się z nieprawidłową produkcją białka CFTR i co za tym idzie, z wystąpieniem choroby. Z ponad 2000 opisanych wariantów *CFTR* nieco ponad 1000 ma udokumentowaną patogenność, a wśród nich są wywołujące mukowiscydozę oraz nie wywołujące mukowiscydozy, ale mające związek z wystąpieniem chorób zależnych od *CFTR* (ang. *CFTR-related disorder – CFTR-RD)* [10]. Mutacje przypisywane są do jednej z czterech grup, zależnie od ich spodziewanego podstawowego efektu klinicznego [9]:

- Grupa 1 – mutacje wywołujące mukowiscydozę,
- Grupa 2 – mutacje niewywołujące mukowiscydozy,
- Grupa 3 – mutacje o zmiennym efekcie klinicznym,
- Grupa 4 – mutacje o nieznanej istotności klinicznej.

Szczególne znaczenie kliniczne posiada podział mutacji powodujących wystąpienie CF na klasy zależnie od mechanizmu mutacji *CFTR*, co w dużej mierze przekłada się na funkcję biała CFTR [1, 11].

- Klasa I (defekt syntezy) obejmuje mutacje nonsensowne, z przesunięciem ramki odczytu i mutacje miejsca splicingu skutkujące całkowitym zaburzeniem budowy białka CFTR.
- Klasa II obejmuje mutacje zmiany sensu, w których dochodzi do znacznego upośledzenia funkcji białka również np. poprzez jego przedwczesną degradację.
- Klasa III obejmuje mutacje zmiany sensu prowadzące do utraty funkcji CFTR przez dysfunkcje regulacji przepuszczalności kanału – zwane mutacjami „bramkującymi" (ang. *gating mutations*).
- Klasa IV obejmuje mutacje zmiany sensu skutkujące zmniejszeniem przepustowości CFTR jako kanału jonowego, przy zachowaniu tak zwanej „funkcji resztkowej białka" (ang. *minimal function mututions*).
- Klasa V obejmuje mutacje zmiany sensu lub zaburzenia splicingu skutkujące osłabieniem aktywności CFTR, również przy zachowaniu funkcji resztkowej.

Powyższa klasyfikacja stała się podstawą uproszczonego podziału na genotypy "wysokiego ryzyka" (ang. *high-risk genotype*) obejmujące przynajmniej jedną mutację klasy I-III w obu allelach oraz genotypy "niskiego ryzyka" (ang. *low-risk genotype*) obejmującego heterozygoty mutacji klasy IV-V [12]. Podział ten został dokonany na podstawie obserwacji długości przeżycia chorych, a więc w założeniu dotyczy wyższego lub niższego ryzyka wcześniejszego zgonu. Uważa się, że pacjenci homozygotyczni lub heterozygotyczni w zakresie klas I-III mają z reguły cięższy przebieg mukowiscydozy, niż pacjenci posiadający w przynajmniej jednym allelu mutację klasy IV lub V. Jest to w szczególności wyraźnie dostrzegalne w kontekście niewydolności zewnętrzwydzielniczej trzustki, w mniejszym stopniu w ciężkości choroby oskrzelowo-płucnej [11].

Do niecałkowicie aktualnego podziału na pięć klas dodawana jest obecnie klasa VI obejmująca mutacje powodujące obniżenie stabilności wytworzonego białka CFTR, również przekładająca się na łagodniejszy przebieg choroby i określana mianem *minimal function* [13]. Jej obecność, podobnie jak mutacji klasy IV i V, przekłada się na występowanie genotypu low-risk.

Porównanie cech genotypów wysokiego i niskiego ryzyka przedstawia Tabela 2.

Parametr	Genotyp high-risk	Genotyp low-risk
Długość życia	krótsza	dłuższa
Niewydolność trzustki	często	rzadko
Niedrożność smółkowa	częściej	rzadziej
Niewydolność oddechowa	wcześniej	później
Niedożywienie	częściej	rzadziej
Przewlekła choroba wątroby	częściej	rzadziej

Tabela 2 - Porównanie cech genotypu „wysokiego" i „niskiego ryzyka" mukowiscydozy [10].

Autorzy zwracają uwagę na słabą korelację między genotypem a fenotypem (obrazem klinicznym) oraz bardzo dużą zmienność indywidualną w populacji chorych na mukowiscydozę. Przytoczone powyżej podziały znajdują zastosowanie w badaniach naukowych oceniających grupy chorych, powinny być stosowane z bardzo dużą ostrożnością w odniesieniu do konkretnych pacjentów [10]. Istnieją przesłanki wskazujące na udział polimorfizmów innych genów w patogenezie mukowiscydozy, których obecność może przekładać się na poszczególne aspekty przebiegu choroby.

1.1.4 Mukowiscydoza jako choroba przede wszystkim dzieci

Do momentu wprowadzenia doustnej suplementacji enzymów trzustkowych i antybiotyków o szerokim spektrum działania oraz rozwinięcia wielospecjalistycznej opieki nad pacjentami z CF na przestrzeni XX wieku – dzieci stanowiły praktycznie jedyną grupę chorych na nią pacjentów. Jeszcze w latach ‘90 XX wieku mediana wieku w momencie zgonu u pacjentów z CF wynosiła w Polsce nieco ponad 9 lat [3]. Dzięki dynamicznemu postępowi w leczeniu spodziewana długość życia w mukowiscydozie nieustannie rośnie, jednak nadal znaczącą część populacji chorych stanowią dzieci. Badanie ankietowe wśród ośrodków zajmujących się leczeniem mukowiscydozy w Polsce w 2015 roku wykazało udział osób poniżej 18 roku życia w populacji pacjentów z CF na poziomie 75% [3]. Dane z raportu CFF z 2024 roku wskazują na spadek odsetka dzieci w populacji chorych między rokiem 1994 a 2024 z 66% do 38% [14].

Właściwe, wczesne wykrywanie choroby podstawowej ma kluczowe znaczenie dla jej przebiegu i rokowania dla dziecka, a następnie dorosłego z CF. Również odpowiednio wczesne rozpoznanie i właściwe leczenie towarzyszącego mukowiscydozie przewlekłego zapalenia zatok przyczynia się do zmniejszenia obciążenia zdrowotnego pacjentów.

1.2 Przewlekłe zapalenie zatok

1.2.1 Definicja przewlekłego zapalenia zatok

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP, ang. *chronic rhinosinusits - CRS*) jest polietiologiczną chorobą charakteryzującą się stanem zapalnym błony śluzowej w obrębie jam nosa i zatok, któremu towarzyszą objawy związane z upośledzeniem drożności nosa, obecnością wydzieliny i dyskomfortem lub bólem twarzy lub głowy. Pełna i precyzyjna nazwa choroby: przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, ze względu na jej długość, jest przytaczana w niniejszym tekście w sposób skrócony i w każdym przypadku oznacza tę samą jednostkę chorobową.

W 2020 roku ukazały się Europejskie Wytyczne na Temat Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis – EPOS 2020*), obszerny dokument stanowiący zbiór aktualnych danych naukowych dotyczących ostrego i przewlekłego zapalenia zatok wraz z wytycznymi dotyczącymi diagnostyki i leczenia. Jest to aktualizacja analogicznego dokumentu, który ukazywał się wcześniej w 2012, 2007 i 2005 roku i stanowi on najpewniejszy punkt odniesienia w opracowaniach dotyczących chorób zatok, jak i bazę wiedzy niezbędnej w pracy klinicznej.

Rozpoznanie przewlekłego zapalenia zatok według wytycznych EPOS 2020 opiera się na trzech kryteriach przedstawionych poniżej:

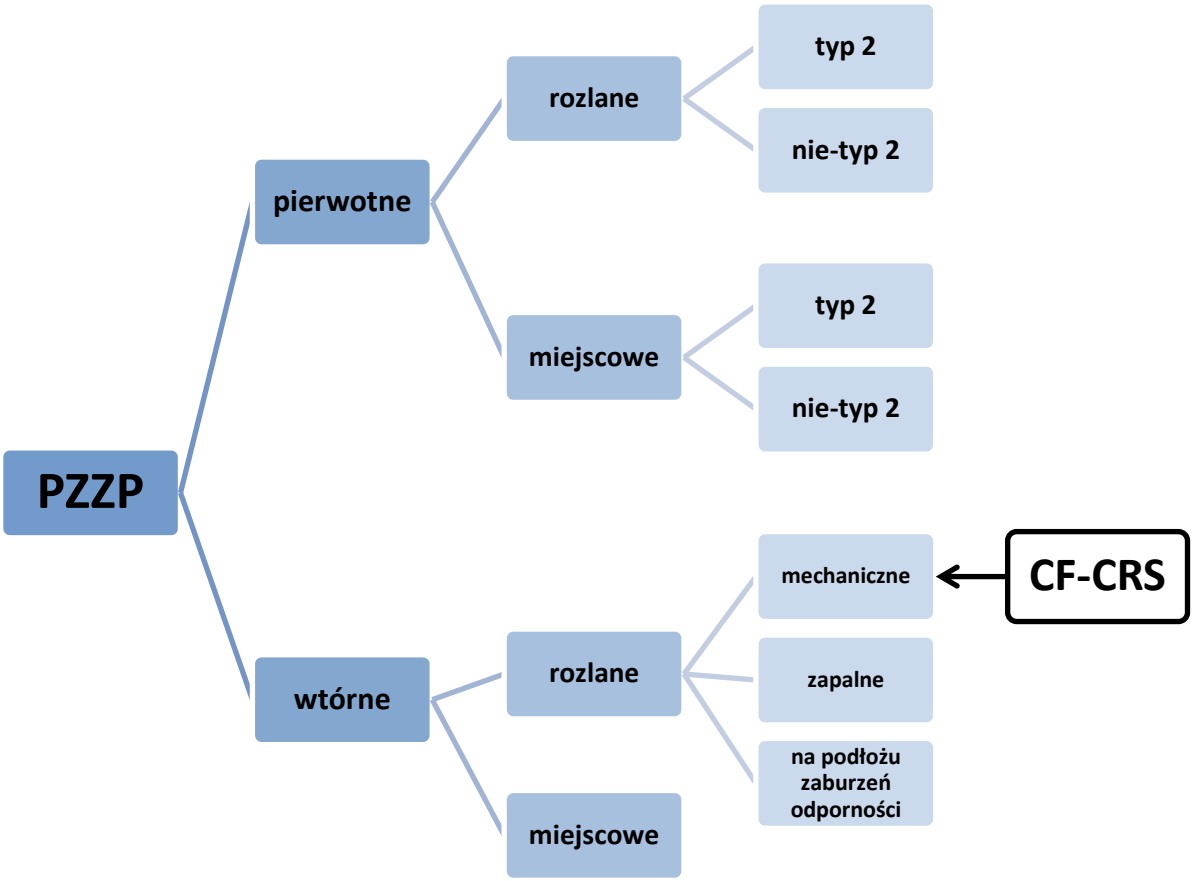
1. Obecność przynajmniej dwóch z kluczowych objawów: blokady nosa, kataru lub uczucia ściekania wydzieliny z nosa do gardła, bólu głowy lub twarzy, zaburzeń węchu (gdzie przynajmniej jednym ze zgłaszanych objawów musi być katar przedni lub tylny albo blokada nosa).
2. Długość trwania objawów musi wynosić przynajmniej 12 tygodni.
3. Obecność zmian śluzówkowych w obrębie zatok i/lub kompleksu ujściowo-przewodowego musi być potwierdzona w obiektywnym badaniu obrazowym tomografii komputerowej (TK) lub w endoskopii nosa [15].

Wytyczne zwracają ponadto uwagę na odmienność objawów u dzieci, u których zamiast rzadko raportowanych zaburzeń węchu bierze się pod uwagę obecność przewlekłego kaszlu, jako manifestacji spływania wydzieliny do gardła. Ważne jest również odnotowanie podejrzenia lub obecności innych jednostek chorobowych mogących przebiegać z podobnymi objawami: w szczególności nieżytu nosa (alergicznego lub niealergicznego), a u dzieci także przerostu migdałka gardłowego.

1.2.2 Podział PZZP

EPOS 2020 wyróżnia kilka podziałów w obrębie szerokiej definicji PZZP. Pierwszym jest podział przewlekłego zapalenia zatok na pierwotne i wtórne. W pierwotnym PZZP (ang. *primary CRS*) zapalenie błony śluzowej nosa i zatok jest traktowane jako nieposiadające nadrzędnej przyczyny, podczas gdy PZZP wtórne (ang. *secondary*) ma u podłoża inne zaburzenie ustroju, skutkujące wystąpieniem zapalenia błony śluzowej zatok. Podział ten nie wyklucza przy tym współistnienia np. pierwotnego PZZP z astmą oskrzelową. W kolejnym podziale wyróżniane jest zapalenie zlokalizowane (ang. *localized*) oraz rozlane (ang. *diffuse*), zależnie od zakresu objętej procesem chorobowym części zatok.

Fenotypowo PZZP można podzielić na zapalenie z polipami (ang. *chronic rhinosinusitis with nasal polyps, CRSwNP*) i bez polipów (ang. *chronic rhinosinusitis* sans *nasal polyps, CRSsNP*). Rozróżnienie używane jest równolegle z wprowadzonym w ostatniej edycji EPOS podziałem pierwotnego PZZP na „endotypy" (ang. *endotype*): typ 1, typ 2 i typ 3. Jego podstawę stanową różnice w biochemii i histologii procesu zapalnego toczącego się w błonie śluzowej. Z uwagi na podobieństwa typu 1 i 3 często stosuje się podział na „typ 2" i „nie-typ 2" jako zbiorcze określenie typu 1 i 3 (ang. *type 2 / non-type 2*). Wyszczególnienie poszczególnych endotypów przekłada się na trafniejszy dobór metod terapeutycznych i lepsze przewidywanie przebiegu choroby. Dokładne mechanizmy pierwotnego, podobnie jak każdego innego typu PZZP są ciągle przedmiotem intensywnych badań. Uproszczony schemat podziału PZZP na typy wraz z umiejscowieniem w tym schemacie przewlekłego zapalenia zatok w przebiegu mukowiscydozy (CF-CRS) przedstawia Rycina 1.



Rycina 1 - Uproszczony podział typów przewlekłego zapalenia zatok według EPOS 2020; PZZP - przewlekłe zapalenie zatok przynosowych; CF-CRS - przewlekłe zapalenie zatok przynosowych w przebiegu mukowiscydozy.

Szeroka definicja PZZP i mnogość równolegle używanych podziałów choroby odzwierciedla heterogeniczność poszczególnych przypadków chorych cierpiących z powodu tego schorzenia. Przykładowo dziecko z dyskinezą rzęsek (PZZP wtórne, rozlane, mechaniczne) i osoba dorosła z alergicznym grzybiczym zapaleniem zatok (PZZP pierwotne, zlokalizowane, typu 2) będą chorowali na teoretycznie tę samą jednostkę chorobową przebiegającą z katarem i uczuciem blokady nosa, podczas gdy przebieg choroby i odpowiednie dla nich metody leczenia będą zgoła inne. Podkreśla to konieczność indywidualnego podejścia do pacjenta w praktyce klinicznej oraz dokładne określanie kryteriów włączenia i wyłączenia oraz analizowanych parametrów w publikacjach naukowych.

1.2.3 Precyzyjna nomenklatura w publikacjach naukowych dotyczących PZZP

Szczegółowe definicje zawarte w EPOS 2020 dostarczają istotnych wskazówek dotyczących właściwego stosowania konkretnych określeń w pracy klinicznej i w badaniach naukowych, które mają duże znaczenie również w niniejszej pracy:

- Przewlekłe zapalenie zatok z polipami (CRSwNP) występuje, gdy:
    - u pacjentów uprzednio nieoperowanych: w badaniu endoskopii sztywnej nosa widoczne są wychodzące z przewodu nosowego środkowego masy polipów,
    - u pacjentów uprzednio operowanych: w badaniu endoskopowym wykonywanym przynajmniej 6 miesięcy po zabiegu pod małżowiną nosową środkową widoczne są uszypułowane polipy.
- W pozostałych przypadkach (w szczególności w przypadku uwidocznienia „brukowanej" śluzówki lub obrzękowych zmian w obrębie przewodu środkowego lub sitowia bez ewidentnych egzofitycznych polipów) należy traktować przewlekłe zapalenie zatok jako zapalenie bez polipów (CRSsNP) [15].

1.2.4 Przewlekłe zapalenie zatok u dzieci

EPOS 2020 spośród 464 stron zaledwie 20 poświęca problemowi przewlekłego zapalenia zatok u dzieci. Choroba występuje w tej grupie rzadziej niż u dorosłych i jego częstość występowania jest szacowana na 2-4% (u dorosłych jest to ok 5%) [15]. Kilka czynników składa się na dodatkowe utrudnienie diagnostyki i leczenia tej jednostki chorobowej.

- Objawy PZZP u młodszych dzieci pokrywają się w dużym stopniu z objawami przerostu i przewlekłego zapalenia migdałka gardłowego.
- Obrzęki śluzówkowe i częściowe zacienienie zatok w tomografii komputerowej są częstym znaleziskiem przypadkowym w populacji pediatrycznej.
- Alergia jest stwierdzana u dzieci częściej niż u dorosłych i nie u wszystkich pacjentów przebiega z typowymi objawami alergicznego nieżytu nosa.

Z jednej strony zjawiska te mogą przyczyniać się do nadrozpoznawalności PZZP u dzieci z przerostem adenoidu i alergią. Z drugiej strony przewlekłe zapalenie zatok bywa traktowane mylnie jako choroba wyłącznie dorosłych, której u dzieci się nie rozpoznaje, a co za tym idzie, niekoniecznie właściwie leczy.

1.3 Przewlekłe zapalenie zatok w przebiegu mukowiscydozy (ang. *cystic fibrosis-related chronic rhinosinusitis, CF-CRS)*

1.3.1 Patofizjologia CF-CRS

Występowanie białka CFTR w komórkach nabłonka dróg oddechowych dotyczy także nabłonka jam nosa i zatok przynosowych [16]. Nieprawidłowa struktura kanału chlorkowego prowadzi do produkcji gęstego, lepkiego śluzu i w konsekwencji do upośledzenia funkcji rzęsek nabłonka migawkowego [15]. Przewlekłe zapalenie zatok w mukowiscydozie klasyfikowane jest w EPOS 2020 jako rozlane i wtórne, określone ponadto jako "mechaniczne". W patofizjologii CF-CRS ważną rolę odgrywa kolonizacja zalegającej wydzieliny przez patogenne bakterie, niedotlenienie śluzówki na skutek całkowitego upośledzenia drożności ujść zatok oraz rozplem gruczołów śluzowych i blokada przewodów wyprowadzających gruczołów w błonie błony śluzowej [17, 18]. Prawidłowa funkcja białka CFTR jest ponadto niezbędna do prawidłowej funkcji limfocytów, monocytów, neutrofili i komórek dendrytycznych. Zaburzenia CFTR bezpośrednio przekładają się na pogorszenie funkcji komórek układu białokrwinkowego, a co za tym idzie, zwalczania infekcji [19].

Patomechanizm powstawania CF-CRS jest odrębny od tego spotykanego w pierwotnym PZZP i EPOS 2020 nie rozpatruje wtórnych zapaleń zatok pod kątem endotypów. Fenotyp PZZP u poszczególnych pacjentów z CF, mimo wielu istotnych cech wspólnych, potrafi różnić się równie bardzo, co różne przypadki pierwotnego PZZP.

1.3.2 Epidemiologia i przebieg kliniczny CF-CRS

W dużym uproszczeniu można stwierdzić, że prawie wszyscy chorzy na mukowiscydozę mają także chore zatoki, jednak dokładna częstość występowania CF-CRS w populacji chorych na mukowiscydozę nie jest jednoznacznie określona. W opracowaniach naukowych spotyka się wartości w zakresie od ok 80% do 100%. Rozbieżności te mogą wynikać z kilku faktów. Nie wszyscy pacjenci z mukowiscydozą mają zmiany radiologiczne w zatokach, ale tym bardziej tylko pewna część ma klasyczne objawy. Istnieje część pacjentów z rozpoznaniem CF, którzy mają radiologiczne i endoskopowe cechy przewlekłego zapalenia zatok, ale nie spełnia kryteriów diagnostycznych rozpoznania PZZP z uwagi na brak istotnych objawów klinicznych. Tacy pacjenci mogą w różnych analizach być brani pod uwagę jako posiadający lub nieposiadający CF-CRS.

Dla zilustrowania powyższego problemu można przytoczyć przykład 5-letniego dziecka z obustronnymi cechami endoskopowymi i radiologicznymi przewlekłego zapalenia zatok, które nie zgłasza uczucia niedrożności nosa, a w relacji rodziców dziecko zarówno w ciągu dnia jak i podczas snu ma prawidłowy, cichy, nosowy tor oddechowy. Nie skarży się ponadto na bóle głowy, katar ma tylko podczas przeziębienia, a przy irygacjach jam nosa butelką nie uzyskuje się wypływu treści

patologicznej. Wnętrze jego zatok szczękowych jest jednak wypełnione gęstą treścią śluzowo-ropną, a w lejku sitowym i pod małżowiną nosową środkową znajdują się polipowate przerosty błony śluzowej.

CF-CRS ma bardzo bezpośrednie podłoże genetyczne, a co za tym idzie, może być obecne już u bardzo młodych pacjentów. Podczas gdy przewlekłe zapalenie zatok jest uważane za chorobę głównie osób dorosłych, która w znacznie mniejszym stopniu może dotyczyć również dzieci, to CF-CRS dotyka przede wszystkim dzieci i młodzież, a następnie jest obecne także w wieku dorosłym. Niedawne badanie autorstwa Sommerburg i wsp. wykazało zmiany zatokowe w rezonansie magnetycznym twarzoczaszki u małych dzieci z mukowiscydozą, w tym u niemowląt, u których częstość występowania zmian w sitowiu wynosiła 100%, a w zatokach szczękowych w 67%. W grupie dwulatków zmiany w zatokach szczękowych były wykryte u 100% dzieci. U dzieci 6-letnich wszystkie badane zatoki szczękowe nosiły znamiona deformacji typowej dla CF-CRS [20]. Wskazuje to na bardzo wczesny początek procesu chorobowego. W ocenie obrazów tomografii komputerowej zatok u pacjentów z mukowiscydozą zazwyczaj zwraca ponadto uwagę częste występowanie hipoplazji oraz aplazji zatok (w szczególności czołowych i klinowych) oraz ogólnie gorsza pneumatyzacja zatok [21].

Wytyczne EPOS 2020 wskazują współistnienie mukowiscydozy jako kryterium wyłączenia pacjenta z grupy badanej w publikacjach dotyczących przewlekłego zapalenia zatok, jeżeli nie skupia się ono w szczególności na CF-CRS [15]. Działanie takie jest oczywiście zasadne z punktu widzenia jakości badań nad przewlekłym zapaleniem zatok, ale tym dobitniej wskazuje na konieczność postrzegania CF-CRS jako jednostki chorobowej odrębnej od pierwotnego PZZP, niereprezentowanej w większych badaniach nad zapaleniem zatok oraz ostrożnego przekładania wyników badań nad PZZP na pacjentów z CF-CRS. Konieczne jest tym samym odrębne analizowanie grup pacjentów z tym konkretnym typem PZZP.

1.3.3 Obraz kliniczny CF-CRS

Jednym z najbardziej charakterystycznych aspektów CF-CRS jest stosunkowo małe nasilenie objawów w stosunku do zmian endoskopowych i radiologicznych [22, 23]. Dzieci z mukowiscydozą, u których występuje upośledzenie drożności nosa, z reguły nie zgłaszają spontanicznie takiego objawu, prawdopodobnie na skutek jego bardzo wczesnego wystąpienia i powolnego nasilania się. Przewlekły katar bywa bagatelizowany w obliczu dużo poważniejszych objawów dotyczących dolnych dróg oddechowych, a kaszel na skutek ściekania wydzieliny po tylnej ścianie gardła może być przypisywany chorobie oskrzelowo-płucnej. Bóle głowy i twarzy w CF-CRS występują dość rzadko. Zdarza się, że dzieci z mukowiscydozą trafiają pod opiekę laryngologiczną dopiero w momencie nasilenia objawów (np. całkowitej lub prawie całkowitej niedrożności jednej lub obu jam nosa), podczas gdy przewlekłe zapalenie zatok z niewielkimi objawami było obecne już przez wiele lat. Z tego powodu w większości przypadków trudno jest określić dokładny moment początku choroby rozumianej jako *objawowe* CF-CRS.

W obrazie rynoskopowym i endoskopowym w CF-CRS dominuje obecność bardzo gęstej wydzieliny w jamach nosa oraz zmiany zapalne błony śluzowej najbardziej wyrażone w okolicy przewodu środkowego, lejka sitowego i dróg spływu wydzieliny z zatok, niekiedy powodujące widoczne rozdęcie ich światła na skutek upośledzenia drenażu. W niektórych przypadkach na błonie śluzowej powstają egzofityczne polipy, a niekiedy zwężenie ujść zatok spowodowane jest obrzękiem błony śluzowej z towarzyszącym "brukowaniem" bez polipów posiadających szypułę. Wydzielina ulegająca retencji wewnątrz zatok jest skolonizowana przez bakterie i wydostająca się w okolicach ujść zatok do jam nosa ma barwę żółtą bądź zieloną.

Część pacjentów prezentuje jedynie niektóre z wymienionych powyżej objawów i zdarza się często w rynoskopii stwierdzać przemieszczenie przyśrodkowej ściany zatoki szczękowej i wyrostka haczykowatego bez obecności jakiejkolwiek wydzieliny patologicznej w jamie nosa lub stwierdzać wyłącznie gęstą, zieloną wydzielinę pod małżowiną środkową, bez istotnego obrzęku śluzówki i wytwarzania polipów. Zdarzają się wreszcie pacjenci, u których w obrazie rynoskopowym i endoskopowym nie stwierdza się istotnych nieprawidłowości, a cierpią na bóle głowy z powodu całkowitej blokady spływu z zatoki czołowej.

1.3.4 Wyzwania diagnostyczne w rynologii dziecięcej

Mówiąc o obrazie w badaniu laryngologicznym i endoskopowym należy zwrócić uwagę na częste trudności w rzetelnym przeprowadzeniu badania u małych dzieci. Warunki współpracy z małym pacjentem lub pacjentką w połączeniu z wąską jamą nosa i obecnością wydzieliny niekiedy bywają na tyle trudne, że próba wykonania endoskopii sztywnej stwarza zagrożenie urażenia dziecka optyką przy małym prawdopodobieństwie uzyskania zadowalających jakościowo obrazów z badania. W rynoskopii przedniej, nawet po anemizacji błony śluzowej przy pomocy alfa-mimetyku, ocena okolicy przewodu środkowego bywa trudna lub wręcz niemożliwa. Endoskopia giętka (fiberoskopia, a w szczególności wideoendoskopia giętka) niekiedy jest najskuteczniejszą metodą oceny jam nosa.

Alternatywna do endoskopii w obiektywnym potwierdzaniu obecności cech PZZP tomografia komputerowa wiąże się z ekspozycją dziecka na promieniowanie jonizujące i powinna być stosowana ze szczególną rozwagą. Jest to badanie całkowicie niezbędne do planowania leczenia zabiegowego, jednak dobrze jest pozostawić je do wykonania w odpowiednim momencie, gdy odbywa się kwalifikacja do endoskopowej operacji zatok, aby uniknąć wielokrotnych ekspozycji młodego organizmu na promieniowanie. U mniejszych, ruchliwych dzieci dodatkowym problemem jest konieczność farmakologicznej sedacji do badania.

Badanie rezonansu magnetycznego pozwala uniknąć ekspozycji na promieniowanie jonizujące, ale dłuższy czas akwizycji obrazów sprawia, że znieczulenie ogólne do badania jest niezbędne częściej, niż w przypadku tomografii komputerowej, a obrazy MRI nie stanową wiarygodnej podstawy do planowania zabiegu operacyjnego.

Wywiad chorobowy z dzieckiem w wieku przedszkolnym lub wczesno-szkolnym na temat pojęć niekiedy dla niego abstrakcyjnych jak subiektywne odczucie drożności nosa nie zawsze daje wiarygodny rezultat. Doświadczenie kliniczne wskazuje, że zdecydowana większość przedszkolaków z ewidentnym upośledzeniem drożności jam nosa zapytano o to, „jak im się oddycha nosem" odpowiada „dobrze". Jak wspomniano w poprzednim rozdziale, typowe objawy PZZP rzadko są zgłaszane przez samo dziecko. Rozmowa z opiekunem na temat objawów u pacjenta także często wprowadza rozbieżności pomiędzy relacją pacjenta a opiekuna na temat obserwowanych lub domniemanych objawów. Szczególnie w grupie pacjentów z CF, mających zazwyczaj objawy z wielu układów, objawy rynologiczne mogą nie zwracać szczególnej uwagi opiekunów.

Obecność oraz użyteczność walidowanych polskojęzycznych kwestionariuszy ułatwiających ocenę (i kwantyfikację na potrzeby opracowań naukowych) ciężkości objawów nosowo-zatokowych i ich pływu na jakość życia dzieci jest ograniczona. Najczęściej stosowany w tym celu u dzieci kwestionariusz SN-5 znajduje także zastosowanie u chorych z CF [24-26], choć nie istnieje jeszcze jego walidowana dla języka polskiego wersja. W 2024 roku zespół z Łodzi pod kierownictwem J. Morawskiej opublikował walidowaną polską wersję kwestionariusza SNOT-22 służącego do oceny wpływu chorób zatok na jakość życia dorosłych. Kwestionariusz ten bywa także stosowany u dzieci od 12 roku życia (według niektórych najnowszych opracowaniach podaje się granicę 6-go roku życia, lecz na przykład polska wersja językowa nie była sprawdzana w tak młodej populacji) oraz u pacjentów z mukowiscydozą [27, 28].

Powyższe przykłady pokazują, że proces diagnostyczno-leczniczy małych pacjentów i pacjentek z CF na każdym etapie wymaga rozważnego, starannego i indywidualnego podejścia, w którym kluczową rolę odgrywa doświadczenie lekarza.

1.3.5 Genotyp CF a przebieg CF-CRS

Biorąc pod uwagę spektrum fenotypowe CF-CRS oraz zróżnicowane podłoże genetyczne mukowiscydozy można oczekiwać uchwytnego związku pomiędzy genotypem CF a fenotypem CF-CRS, jednak w praktyce klinicznej stosunkowo często spotyka się pacjentów z lżejszym przebiegiem zapalenia zatok przy cięższym przebiegu choroby podstawowej i na odwrót. Cechy fenotypowe zapalenia zatok takie jak obecność polipów, deformacja ścian zatok i tworzenie mucocele, obecność obfitej treści śluzowo-ropnej nie są stałe i nie wydają się być „na pierwszy rzut oka" ściśle związane z przebiegiem choroby podstawowej. Rodzaj i ciężkość dysfunkcji kanału chlorkowego może być związana z obrazem przebiegu PZZP, jednak w literaturze niewiele jest danych dotyczących takiej korelacji. EPOS 2020 poświęca niewielki rozdział problemowi współistnienia mukowiscydozy przy przewlekłym zapaleniu zatok, w którym autorzy wnioskują, że związek genetyki CF z przebiegiem PZZP jest wątpliwy [15]. Szczegółowy przegląd literatury dotyczącej tego zagadnienia, stanowiącego istotę niniejszej pracy, przedstawiony jest przy omówieniu wyników badania.

1.3.6 Leczenie przewlekłego zapalenia zatok w świetle wytycznych

Do podstawowych metod leczenia zachowawczego w przewlekłym zapaleniu zatok należy miejscowa sterydoterapia donosowa oraz irygacje jam nosa izotonicznym roztworem soli fizjologicznej. W określonych przypadkach wskazane bywa stosowanie krótkich kursów sterydoterapii doustnej. Od niedawna w niektórych typach PZZP u dorosłych stosuje się z dobrymi efektami leczenie biologiczne (przeciwciała monoklonalne) oraz stenty uwalniające steryd umieszczane w okolicach ujść zatok. Pozostałe proponowane leki oraz metody terapeutyczne leczenia zachowawczego nie znajdują obecnie poparcia w rekomendacjach opartych na badaniach naukowych. W przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego należy rozważyć wykonanie funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (ang. *functional endoscopic sinus surgery, FESS*) [15].

Wytyczne dotyczące leczenia PZZP u dzieci powielają w ograniczonym zakresie zalecenia dla dorosłych: podstawę leczenia zachowawczego obejmują sterydy donosowe i irygacje jam nosa. W przypadku niepowodzenia leczenia zachowawczego należy rozważyć leczenie operacyjne, przy czym u dzieci przed kwalifikacją do FESS należy rozważyć wykonanie adenotomii [15].

1.3.7 Leczenie CF-CRS w świetle wytycznych

W przypadku wtórego PZZP w przebiegu mukowiscydozy u dzieci liczba dostępnych rzetelnych badań naukowych, na których można oprzeć wytyczne, jest mała. Zarówno przegląd systematyczny Cochrane dotyczący skuteczności sterydów donosowych w CF-CRS z 2015 roku, ani późniejszy szerszy przegląd dotyczący metod zachowawczego leczenia CF-CRS z 2022 roku nie odnalazły ani jednego badania klinicznego spełniającego kryteria włączenia [29, 30]. Podobny był wynik przeglądu systematycznego Cochrane z 2023 roku dotyczącego skuteczności FESS w CF-CRS [31], w którym tylko jedno badanie spełniło kryteria włączenia do przeglądu. Dostępność wiarygodnych danych klinicznych na temat skuteczności poszczególnych metod leczenia w CF-CRS jest ograniczona.

Interdyscyplinarne rekomendacje Amerykańskiego Towarzystwa Mukowiscydozy w formie konsensusu z 2022 roku zalecają stosowanie irygacji nosa jako podstawową metodę leczenia zachowawczego w CF-CRS i leczenie operacyjne (FESS) w przypadku niepowodzenia terapii zachowawczej. Towarzystwo dopuszcza miejscowe stosowanie antybiotyków do zatok po FESS oraz stosowanie dornazy-alfa w nebulizacjach donosowych jako opcje terapeutyczne zarówno u dzieci jak i dorosłych z CF. Rutynowe stosowanie sterydów ogólnych oraz w nebulizacji jest przeciwwskazane. Stosowanie sterydów donosowych w postaci rozpylanego aerozolu jest zalecane wyłącznie u pacjentów z rozpoznanym alergicznym nieżytem nosa, zaś u pozostałych pacjentów pozostawione jest jako leczenie opcjonalne. Towarzystwo zaleca również niewykonywanie samej adenotomii jako pierwszego zabiegu u dzieci z CF-CRS oraz nie zaleca wykonywania rutynowego FESS wyłącznie z powodu pogorszenia funkcji płuc [32]. Podobne wnioski i zalecenia opublikowała w 2022 roku Krajewska i wsp. [33].

W ostatnich latach pojawiła się nowa grupa leków stosowanych w mukowiscydozie – modulatory CFTR. Leki te działają bezpośrednio na białko kanału chlorkowego poprawiając zarówno jego funkcję, jak i ekspresję w błonie komórkowej. Większość pacjentów z CF w europejskiej i polskiej populacji może skorzystać na leczeniu modulatorami CFTR, a od 2022 roku działa program lekowy Ministerstwa Zdrowia, w ramach którego dla części pacjentów leki te są refundowane.

1.4 Motywacja do przeprowadzenia badania

Przewlekłe zapalenie zatok w przebiegu mukowiscydozy jest chorobą o zaskakująco zróżnicowanym przebiegu klinicznym, istotnie różnym od innych typów przewlekłego zapalenia zatok. Pacjenci z mukowiscydozą stanowią istotną grupę wśród niewielkiej populacji dzieci z PZZP. Biorąc pod uwagę geograficzne i etniczne zróżnicowanie populacji z CF, w tym istotny odsetek pacjentów z rzadkimi mutacjami, duże znaczenie ma wykonywanie badań i obserwacji w ośrodkach w wielu krajach, na możliwie dużych grupach pacjentów. CF-CRS, jako jednostka chorobowa mająca swój początek w dzieciństwie, powinno stanowić szczególne zainteresowanie otolaryngologów dziecięcych. Podczas gdy istnieje pewien, choć ograniczony, związek między genotypem mukowiscydozy a jej przebiegiem, relacja pomiędzy CF-CRS a poszczególnymi mutacjami *CFTR* wydaje się być bardziej złożona. Poznanie czynników warunkujących przebieg zapalenia zatok w mukowiscydozie przyczyniłoby się do bardziej efektywnej diagnostyki i leczenia w tej grupie chorych. W niniejszej pracy chcę wykorzystać moje kliniczne doświadczenie w prowadzeniu diagnostyki i leczenia zapalenia zatok u pediatrycznych pacjentów z mukowiscydozą w celu zwiększenia zasobów wiedzy dotyczącej CF-CRS.

2. Założenia i cel pracy

2.1 Hipoteza badawcza

Istnieje związek pomiędzy genotypem mukowiscydozy a obrazem klinicznym przewlekłego zapalenia zatok związanego z mukowiscydozą u dzieci poddawanych operacji zatok.

2.2 Cele szczegółowe pracy

Ocena związku pomiędzy genotypem mukowiscydozy a nasileniem zmian zatokowych w badaniu tomografii komputerowej, obrazem endoskopii nosa, wynikami badań histopatologicznych wycinków śluzówki i wynikami badań mikrobiologicznych materiału pobranego śródoperacyjnie z zatok w grupie badanej poprzez weryfikację następujących hipotez:

1. Istnieje istotna różnica w nasileniu zmian zapalnych w obrazach tomografii komputerowej zatok przynosowych ocenionych w klinicznych skalach punktowych pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową.
2. Istnieje istotna różnica w występowaniu egzofitycznych polipów w badaniu endoskopii sztywnej jam nosa pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową.
3. Istnieje istotna różnica w nasileniu zmian zapalnych w badaniu endoskopii sztywnej jam nosa ocenionym w klinicznej skali punktowej pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową.
4. Istnieje istotna różnica w wynikach badania histopatologicznego błony śluzowej pobranej podczas operacji zatok pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową.
5. Istnieje istotna różnica w wynikach badań mikrobiologicznych materiału pobranego podczas operacji zatok pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową.

3. Materiał i metody

3.1 Projekt badania

Retrospektywne porównawcze badanie kohortowe w formie analizy danych medycznych zebranych w procesie diagnostyczno-leczniczym u pacjentów z mukowiscydozą i przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych w materiale Kliniki Otolaryngologii Dziecięcej Warszawskiego

Uniwersytetu Medycznego. Dane pozyskiwane były z systemu elektronicznego dokumentacji medycznej w Dziecięcym Szpitalu Klinicznym Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (DSK UCK WUM).

3.2 Kryteria włączenia i wyłączenia z badania

3.2.1 Podstawowe kryteria włączenia i wyłączenia

Do badania włączono dzieci z mukowiscydozą i przewlekłym zapaleniem zatok poddawane zabiegowi operacji endoskopowej zatok w latach 2021-2025 w Klinice Otolaryngologii Dziecięcej, w DSK UCK WUM.

Kryteria włączenia:

- wiek <18 roku życia,
- rozpoznanie mukowiscydozy potwierdzone badaniem genetycznym z określeniem mutacji w obydwu allelach genu *CFTR*,
- rozpoznanie przewlekłego zapalenia zatok na podstawie wytycznych EPOS 2020,
- kwalifikacja i przeprowadzenie u pacjenta zabiegu funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (ang. *functional endoscopic sinus surgery - FESS*) pierwszej lub reoperacji.

Kryteria wyłączenia:

- przeprowadzenie innego zabiegu operacyjnego niż FESS,
- przeprowadzenie zabiegu FESS u tego samego pacjenta w trakcie 1 roku poprzedzającego epizod leczniczy podlegający analizie,
- przeprowadzenie endoskopowej operacji zatok z powodu innego niż przewlekłe zapalenie zatok.
- brak wyniku badania genetycznego z identyfikacją wariantów *CFTR* w obydwu allelach.

Klinicznym kryterium kwalifikacyjnym do wykonania zabiegu FESS było niepowodzenie leczenia zachowawczego polegającego na stosowaniu sterydów donosowych oraz wykonywaniu irygacji nosa przez okres przynajmniej trzech miesięcy rozumiane jako brak poprawy, pogorszenie w trakcie leczenia lub niewystarczającą poprawę w zakresie objawów przewlekłego zapalenia zatok. W każdym przypadku decyzja o kwalifikacji do leczenia zabiegowego była podejmowana indywidualnie przez specjalistę otolaryngologii dziecięcej.

Dane pacjentów operowanych dwukrotnie w okresie objętym analizą były pozyskiwane tylko z pierwszego epizodu leczniczego.

3.2.2 Szczegółowe kryteria włączenia do poszczególnych analiz

Do każdej z przeprowadzonych analiz korelacji włączano pacjentów, dla których dostępne były w dokumentacji elektronicznej pacjenta dane niezbędne do wykonania analizy:

- Do analizy związku pomiędzy genotypem a ciężkością objawów radiologicznych kryterium włączenia stanowiła dostępność obrazów tomografii komputerowej twarzoczaszki danego pacjenta nie starszych niż 1 rok na dzień wykonywania zabiegu FESS.
- Do analizy związku pomiędzy genotypem a ciężkością objawów endoskopii nosa kryterium włączenia stanowiła dostępność zarejestrowanych obrazów endoskopii sztywnej jam nosa i zatok danego pacjenta nie starszych niż 1 rok na dzień wykonywania zabiegu FESS lub zarejestrowanych obrazów śródoperacyjnych z zabiegu FESS.
- Do analizy związku pomiędzy genotypem a wynikiem badań histopatologicznych błony śluzowej kryterium włączenia stanowiła dostępność wyniku badania histopatologicznego materiału pobranego śródoperacyjnie z jam nosa i zatok podczas zabiegu FESS z określeniem dominujących komórek nacieku zapalnego śluzówki.
- Do analizy związku pomiędzy genotypem a wynikami badań wymazów mikrobiologicznych z zatok kryterium włączenia stanowiła dostępność wyników badań mikrobiologicznych materiału pobranego śródoperacyjnie z zatok podczas wykonywania zabiegu FESS.

3.3 Metodologia

3.3.1 Dane pacjentów pochodzące z dokumentacji medycznej

Podstawowe dane dotyczące pacjentów włączonych do badania pozyskiwane były z elektronicznej dokumentacji prowadzonej w DSK UCK WUM w programie CGM CliniNet i zawierały wiek w momencie zabiegu, płeć, posiadane przez pacjenta warianty genu *CFTR,* historię przebytych wcześniej zabiegów oraz kwalifikację do leczenia zabiegowego PZZP. Dane zarejestrowane były w ramach badania podmiotowego przy przyjęciu do Kliniki Otolaryngologii Dziecięcej DSK UCK WUM.

3.3.2 Analiza genotypu mukowiscydozy

Pacjentów w grupie badanej pogrupowano według trzech kryteriów spotykanych we wcześniejszych opracowaniach w literaturze w celu wykonania kompleksowej analizy.

W podziale według pierwszego kryterium pacjentów przydzielono do grupy homozygot F508del, jeżeli w obydwu allelach posiadali tę mutację. Do drugiej grupy przydzielono pacjentów nie będących homozygotami pod kątem mutacji F508del, a więc posiadających jakąkolwiek inną konfigurację mutacji w obu allelach genu *CFTR*, w tym heterozygoty F508del i drugiej innej mutacji.

W podziale według drugiego kryterium pacjentów w grupie badanej podzielono pod kątem genotypu na posiadający genotyp “wysokiego ryzyka” (ang. *high-risk genotype*) i “niskiego ryzyka” (ang. *low-risk genotype*) zgodnie z klasyfikacją zaproponowaną przez McKone i wsp. [12]. Mutacjom odnotowanym u pacjentów przyporządkowano odpowiednie klasy (I-V). Pacjentów przydzielono następnie do grupy “wysokiego ryzyka”, jeżeli posiadali w obu allelach mutacje z klasy I, II lub III. Do

grupy niskiego ryzyka przydzielono pacjentów, u których w przynajmniej jednym allelu obecna była mutacja grupy IV lub V. W przypadku posiadania mutacji o nieustalonej przynależności do klasy, pacjenci zaliczani byli do grupy high-risk lub low-risk zależnie od przebiegu klinicznego choroby podstawowej. Szczegółowym kryterium była zachowana przynajmniej częściowa wydolność zewnętrzwydzielinicza trzustki jako wyznacznik lżejszego przebiegu choroby podstawowej. Obydwa podziały przedstawia Tabela 3.

kryterium	Grupa I	Grupa II
1	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del
2	Genotyp high-risk	Genotyp low-risk

Tabela 3 – Podziały pacjentów w grupie badanej pod względem genotypu wykorzystane w badaniu.

3.3.3 Analiza obrazów tomografii komputerowej

Obrazy tomografii komputerowej zatok poddawane analizie pochodziły z badań wykonanych w Zakładzie Radiologii DSK UCK WUM przed wykonaniem zabiegu FESS dostarczone przez pacjenta na płycie CD przed zabiegiem i zachowane w danych medycznych szpitala. Dostęp do obrazów radiologicznych uzyskano przez system Phillips Intellispace (Koninklijke Philips N.V.), w którym dokonywano analizy obrazów TK w płaszczyznach czołowych, osiowych i strzałkowych odnotowując wykształcenie zatok przynosowych oraz zmiany radiologiczne odpowiadające cechom przewlekłego stanu zapalnego zatok. W celu kwantyfikacji stopnia zaawansowania zmian zatokowych obrazy TK poddano analizie z zastosowaniem najczęściej spotykanych w literaturze skal radiologicznych znajdujących zastosowanie w ocenie przewlekłego zapalenia zatok, w tym u dzieci oraz u pacjentów z CF. Do pierwszej analizy TK zastosowano skalę Lund-Mackay (ang. *Lund-Mackay Score - LMS*). Schemat przydziału punktów w skali LMS przedstawia Tabela 4 oraz Tabela 5.

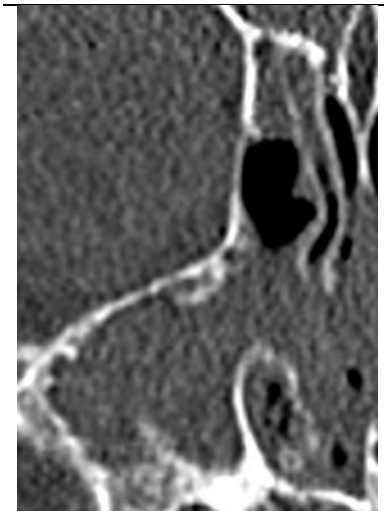
	Strona prawa	Strona lewa
Zatoka szczękowa	0-1-2	0-1-2
Sitowie przednie	0-1-2	0-1-2
Sitowie tylne	0-1-2	0-1-2
Zatoka klinowa	0-1-2	0-1-2
Zatoka czołowa	0-1-2	0-1-2
Kompleks ujściowo-przewodowy	0-2	0-2

Tabela 4 – Sposób przydzielania punktów w skali Lund-Mackay: zbiorcza tabela.

	0 punktów	1 punkt	2 punkty
każda zatoka lub grupa zatok	brak zacienienia	częściowe zacienienie	całkowite zacienienie
kompleks ujściowo-przewodowy	drożny	-	niedrożny

Tabela 5 – Sposób przydzielania punktów w skali Lund-Mackay.
Każdej strukturze po prawej i lewej stronie przyznaje się odpowiednią liczbę punktów, a następni je sumuje. Kompleks ujściowo-przewodowy ocenia się jako drożny lub niedrożny przydzielając odpowiednio 0 lub 2 punkty.

Wynik w LMS otrzymywany jest poprzez zsumowanie wszystkich punktów przydzielonych poszczególnym strukturom anatomicznym i zawiera się w granicach 0-24 punktów. W przypadkach skrajnych LMS=0 oznacza całkowicie powietrzne zatoki z drożnymi kompleksami ujściowo-przewodowymi, a wynik 24 oznacza obustronne całkowite zacienienie wszystkich zatok i niedrożne kompleksy ujściowo-przewodowe. W przypadku niewykształcenia zatoki przyznawane jest 0 punktów. Przykładową punktację dla poszczególnych struktur przedstawiono w Tabela 6.

	Niezacienione sitowie przednie - 0 punktów Subtotalnie zatoka szczękowa - 2 punkty Drożny kompleks ujściowo-przewodowy – 0 punktów
	Częściowo zacienione sitowie przednie – 1 punkt Całkowicie zacieniona zatoka szczękowa - 2 punkty Niedrożny kompleks ujściowo- przewodowy - 2 punkty

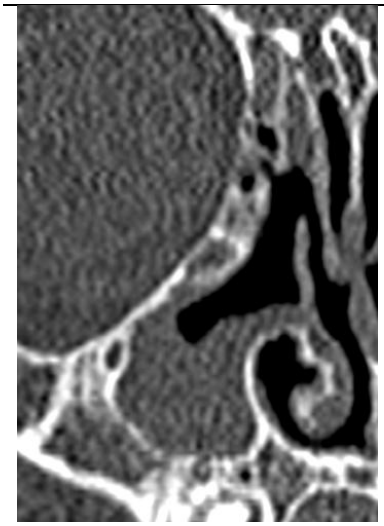
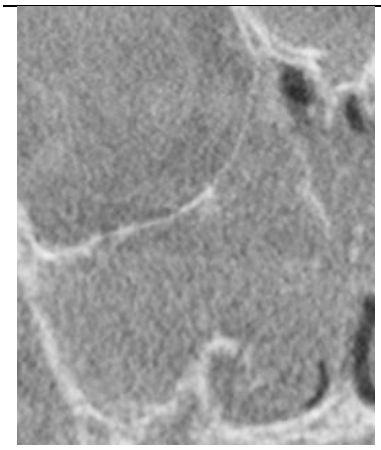
	Częściowo zacienione sitowie przednie - 1 punkt Subtotalnie zacieniona zatoka szczękowa - 2 punkty Drożny kompleks ujściowo- przewodowy - 0 punktów
	Całkowicie zacienione sitowie przednie - 2 punkty Całkowicie zacieniona zatoka szczękowa - 2 punkty Niedrożny kompleks ujściowo- przewodowy - 2 punkty

Tabela 6 – Przykładowa punktacja przyznawana w skali Lund-Mackay dla obrazów TK wykorzystanych w badaniu.

Do drugiej analizy TK zastosowano zmodyfikowaną skalę Lund-Mackay (MLMS) [34, 35], w której wynik LMS dostosowywany jest proporcjonalnie, z uwzględnieniem niewykształconych zatok oraz brakujących struktur (kompleks ujściowo-przewodowy u pacjentów po operacjach zatok), zgodnie z poniższym wzorem:

$$MLMS = \frac{(24 * LMS)}{(LMSmax)}$$

MLMS - wynik w zmodyfikowanej skali Lund-Mackay; LMS - wynik w skali Lund-Mackay; LMSmax – maksymalny możliwy do uzyskania wynik dla danego pacjenta uwzględniający nieistniejące struktury.

Wynik w MLMS mieści się w granicach 0-24 punktów, gdzie również w skrajnych przypadkach MLMS=0 oznacza całkowicie niezacienione zatoki, a MLMS=24 oznacza całkowite zacienienie wszystkich obecnych zatok i niedrożne kompleksy ujściowo-przewodzące. Dla zilustrowania różnicy pomiędzy skalą Lund-Mackay podstawową oraz zmodyfikowaną: podczas gdy

pacjent z zacienionymi wszystkimi zatokami bez aplazji którejkolwiek zatoki w obu skalach otrzyma 24 punkty, pacjent z niewykształconymi zatokami czołowymi i klinowymi otrzyma w MLMS 24 punkty, a w LMS 16 pkt. Przykładową punktację dla poszczególnych struktur w skali LMS i MLMS przedstawiono w Tabela 7.

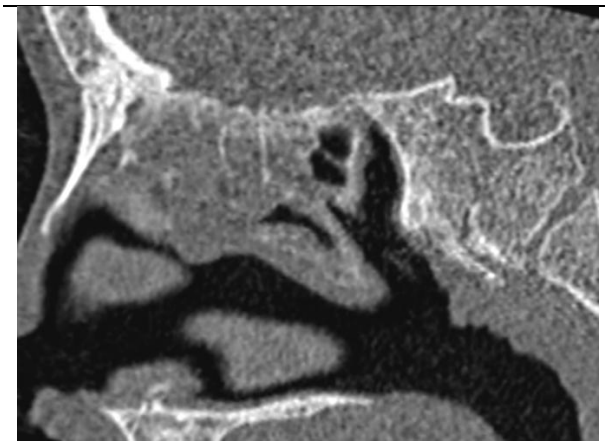
	Całkowite zacienienie sitowia przedniego i zatok szczękowych, niedrożne kompleksy ujściowo-przewodowe. LMS: 12/12 punktów dla analizowanych struktur MLMS: 12/12 punktów dla analizowanych struktur
	Niewykształcenie zatoki czołowej oraz klinowej, całkowite zacienienie sitowia przedniego i częściowe tylnego. LMS: 3/8 punktów dla analizowanych struktur MLMS: 3/4 punktów dla analizowanych struktur

Tabela 7 – porównanie przyznawanej punktacji w LMS i MLMS dla obrazów TK wykorzystanych w badaniu.

Do trzeciej analizy TK zastosowano skalę Sheikh-Lind (ang. *Sheikh-Lind Score, SLS*), dedykowaną do oceny obrazów tomografii komputerowej u pacjentów z CF [36]. Punkty w skali Sheikh-Lind przyznawane są osobno dla każdej strony ciała i sumowane dając wynik w granicach 0-18 punktów. Schemat przydziału punktów w SLS przedstawia Tabela 8.

	0 punktów	1 punkt	2 punkty	3 punkty
Zacienienie zatoki szczękowej	brak	<33%	33-66%	>66%
Blokada jamy nosa	brak	<33%	33-66%	>66%
Przemieszczenie bocznej ściany nosa w obrębie przewodu nosowego środkowego	brak	obecne	-	-
Brak lub odwapnienie wyrostka haczykowatego	brak	obecne	-	-
Rozdęcie którejkolwiek zatoki (mukocele)	brak	obecne	-	-

Tabela 8 – sposób przydzielania punktów w Skali Sheikh-Lind (SLS).
Punkty przydziela się dla prawej i lewej strony, a następnie sumuje.

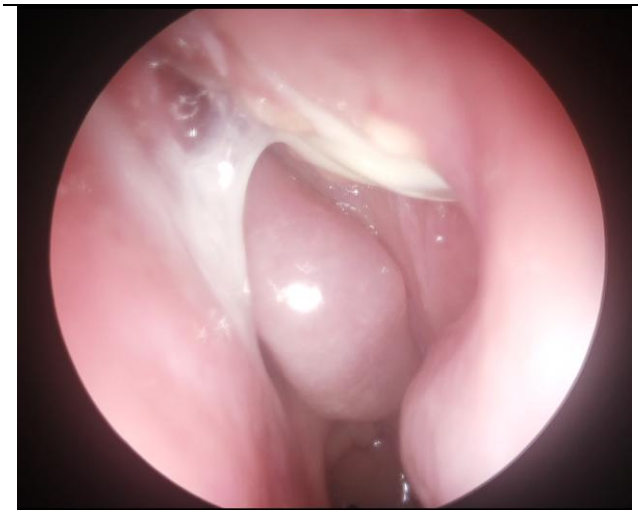
3.3.4 Analiza wyników badania endoskopowego jam nosa

Obrazy wykorzystane do analizy wyników badania endoskopowego pochodziły z nagrań i zdjęć śródoperacyjnych wykonywanych podczas zabiegu FESS oraz z badań endoskopii sztywnej i giętkiej wykonanej przed zabiegiem FESS w Klinice Otolaryngologii Dziecięcej UCKWUM DSK, jeżeli badania były wykonywane i zarejestrowane w przeciągu nie więcej niż 1 roku przed wykonaniem zabiegu FESS.

Obraz endoskopowy wnętrza jamy nosa poddawany analizie obejmował wygląd wnętrza jamy nosa i błony śluzowej okolicy przewodu nosowego wspólnego oraz okolicy małżowiny nosowej środkowej i przewodu nosowego środkowego. Obraz endoskopowy oceniano pod kątem obecności cech przewlekłego zapalenia przy wykorzystaniu skali endoskopowej Lund-Kennedy (ang. *Lund-Kennedy Endoscopy Score, LKES*) [37]. Schemat przyznawania punktów w LKES przestawia Tabela 9. Punktację w LKES przydziela się oddzielnie dla obu jam nosa, a następnie sumuje uzyskując wynik 0-20 punktów. Przykładową wykorzystaną punktację w LKES przedstawiono w Tabela 10.

	0 punktów	1 punkt	2 punkty
Polipy	brak	ograniczone do przewodu nosowego środkowego	wychodzące poza przewód środkowy
Wydzielina	brak	bezbarwna i rzadka	gęsta, ropna
Obrzęk	brak	umiarkowany	nasilony
Bliznowacenie	brak	umiarkowane	nasilone
Strupienie	brak	umiarkowane	nasilone

Tabela 9 – sposób przydzielania punktów w skala endoskopowej Lund-Kennedy (LKES). Punkty przydziela się dla prawej i lewej strony, a następnie sumuje.

	Lewa jama nosa: Brak polipów – 0 punktów Wydzielina gęsta, ropna – 2 punkty Obrzęk umiarkowany – 1 punkt Brak bliznowacenia – 0 punktów Brak strupienia – 0 punktów Ponadto widoczne ropnie wewnątrzśluzówkowe i przemieszczenie przyśrodkowe bocznej ściany jamy nosa.
	Lewa jama nosa: Polipy wychodzące poza przewód środkowy – 2 punkty Brak wydzieliny – 0 punktów Brak obrzęku – 0 punktów Brak bliznowacenia – 0 punktów Brak strupienia – 0 punktów Ponadto widoczne przemieszczenie przyśrodkowe bocznej ściany jamy nosa z dużym ciemiączkiem i polipami lejka sitowego wychodzącymi do jamy nosa, niewidoczna małżowina środkowa.

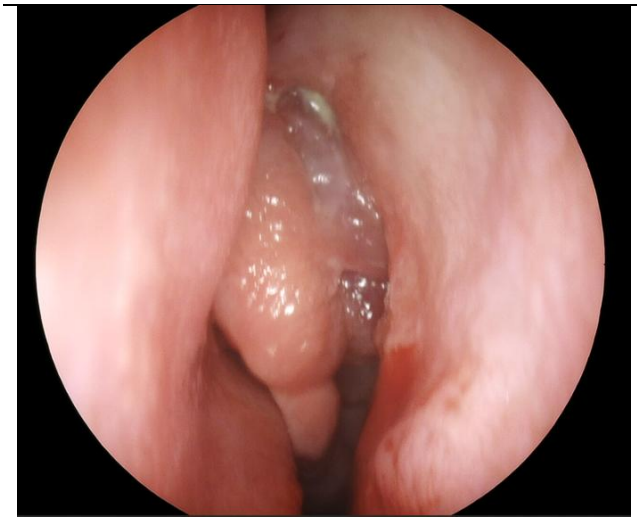
	Lewa jama nosa: Polipy ograniczone do przewodu środkowego – 1 punkt Wydzielina gęsta, ropna – 2 punkty Brak obrzęku – 0 punktów Brak bliznowacenia – 0 punktów Brak strupienia – 0 punktów
	Lewa jama nosa: Brak polipów – 0 punktów Brak wydzieliny – 0 punktów Brak obrzęku – 0 punktów Brak bliznowacenia – 0 punktów Brak strupienia – 0 punktów Widoczne minimalne przemieszczanie przyśrodkowego bocznej ściany nosa. Niemalże prawidłowy obraz endoskopowy również u dziecka z CF.

Tabela 10 – Przykładowa punktacja w skali Lund-Kennedy w obrazach endoskopii sztywnej wykorzystanych w badaniu.

3.3.5 Analiza śródoperacyjnego obrazu endoskopowego

W zarejestrowanych obrazach z endoskopii śródoperacyjnej, oprócz oceny wyniku endoskopii jam nosa w skali Lund-Kennedy, odnotowano każdorazowo obecność poszczególnych znalezisk w przebiegu zabiegu endoskopowej operacji zatok. Odnotowywano obecność: przemieszczenia przyśrodkowego bocznej ściany nosa, ropni wewnątrzśluzówkowych, typowej gęstej śluzowo-ropnej wydzieliny w świetle zatok, obecność egzofitycznych polipów. Poszczególne oceniane elementy z przykładowymi obrazami z endoskopii umieszczono w Tabela 11.

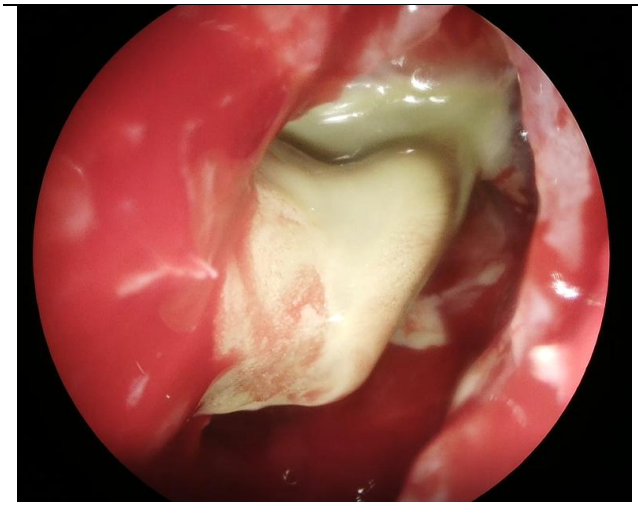
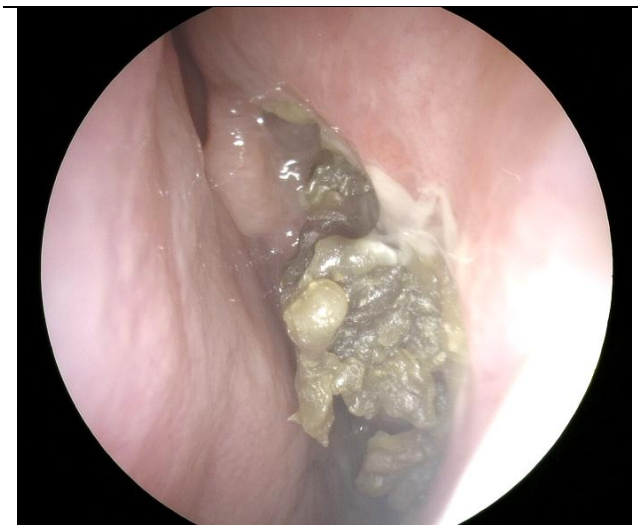
	Bardzo gęsta wydzielina śluzowo-ropna we wnętrzu otwartej operacyjnie zatoki
	Ropnie wewnątrzśluzówkowe na dolnej powierzchni małżowiny nosowej lewej
	Gęsta, wysychająca śluzowo-ropna wydzielina pod małżowiną nosową środkową lewą

Tabela 11 – Przykładowe zmiany endoskopowe śródoperacyjne w materiale wykorzystanym w badaniu.

3.3.6 Analiza wyników badania histopatologicznego

Materiał pobrany do badania histopatologicznego podczas operacji FESS stanowiły wycinki błony śluzowej oraz polipów pochodzące z przewodu nosowego środkowego i sitowia przedniego.

Materiał ten jest w Klinice Otolaryngologii Dziecięcej WUM rutynowo przesyłany do badania histopatologicznego w Zakładzie Patomorfologii UCK WUM przy zabiegach endoskopowych zatok. Materiał oceniany był w rutynowym badaniu mikroskopowym i uwzględniał wskazanie dominujących komórek nacieku zapalnego.

Wyniki badania histopatologicznego obecne w systemie elektronicznym były uwzględnione w analizie w zależności od dominujących komórek nacieku zapalnego.

3.3.7 Analiza wyników badań mikrobiologicznych

Materiał pobrany do badania mikrobiologicznego podczas operacji FESS stanowiły wymazy z wnętrza zatok przynosowych, w których stwierdzono śródoperacyjnie obecność patologicznej wydzieliny. Materiał ten jest w Klinice Otolaryngologii Dziecięcej WUM rutynowo pobierany i przesyłany do wykonania posiewu oraz badania mikrobiologicznego w kierunku bakterii tlenowych, beztlenowych oraz grzybów w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej DSK UCK WUM. Materiał oceniany był w rutynowym badaniu mikrobiologicznym i uwzględniał wskazanie szczepów patogennych wyhodowanych z materiału śródoperacyjnego oraz ich lekooporności w badaniu antybiogramu.

Materiał pobierany był pod kontrolą endoskopową po otwarciu światła zatoki lub grupy zatok i uwidocznieniu zalegającej treści wewnątrz zatoki za pomocą cienkiej jałowej wymazówki. W przypadku niestwierdzania treści patologicznej wewnątrz otwieranych zatok pobierany był wymaz z powierzchni błony śluzowej otwartych komórek sitowia lub zatoki szczękowej. W niektórych przypadkach śródoperacyjnie pobrano więcej niż jeden wymaz, z wnętrza różnych otwieranych zatok. W analizie zostały uwzględnione całościowo wszystkie badania mikrobiologiczne materiału pobranego w trakcie zabiegu.

Wyniki badania mikrobiologicznego obecne w systemie elektronicznym zostały poddane analizie w zależności od obecności drobnoustrojów patogennych i saprofitycznych, liczebności wyhodowanych szczepów bakterii oraz obecności poszczególnych izolatów bakteryjnych, a w szczególności:

- gronkowca złocistego (łac. *Staphylococcus aureus*),
- innych gronkowców (łac. S. epidermidis, S. hominis, S salivarius, S intermedius.)
- pałeczki ropy błękitnej (łac. *Pseudomonas aeruginosa*),
- innych patogenów szczególnie niebezpiecznych dla osób z CF (łac. *Burkholderia cepacia, Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter spp.*. i innych*)*
- grzybów

oraz obecności szczepów lekoopornych takich jak:

- gronkowca złocistego opornego na metycylinę (ang. *Methycylin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA*);

- pałeczki ropy błękitnej produkującej B-laktamazę o rozszerzonym spektrum działania (ang. *Extended-spectrum B-lactamase, ESBL*) i innych.

3.3.8 Analiza statystyczna danych

Dane poddane analizie należały do danych nominalnych (kategoria genotypu, obecność *Pseudomonas aeruginosa* itp.) i ilościowych w skali ilorazowej (wiek, wyniki w skalach LMS, MLMS, SLS, LKES).

Do porównania częstości występowania obserwacji (danych nominalnych) w tabelach dwudzielnych zastosowano różne testy statystyczne w zależności od liczności obserwacji w analizowanych podgrupach. W przypadku liczności >10 obserwacji w każdym z pól tabeli dwudzielnej wykorzystano test chi-kwadrat Pearsona, w przypadku liczności obserwacji 10-5 w którymkolwiek z pól tabeli (ale nie <5) wykorzystano test chi-kwadrat z poprawką Yates'a. W przypadku liczności obserwacji <5 w którymkolwiek z pól tabeli dwudzielnej użyto dwustronnego dokładnego testu Fishera.

W przypadku zmiennych ilorazowych przeanalizowano normalność rozkładu wartości w grupach za pomocą testu Shapiro-Wilka, a w przypadku potwierdzenia normalności rozkładu w obu porównywanych grupach sprawdzono równość wariancji w teście Levene'a. Do porównania grup w przypadku rozkładu normalnego oraz równych wariancji zastosowano test t-Studenta z porównaniem średnich. W przypadku braku rozkładu normalnego w obu grupach lub nierównych wariancji pomiędzy grupami zastosowano test U-Manna Whitneya z porównaniem median.

W każdym z wykorzystywanych testów statystycznych jako granicę istotności statystycznej przyjęto $p<0,05$. Obliczenia statystyczne przeprowadzono oraz wykresy wygenerowano w programie Statistica (TIBCO Software Inc. (2017). Statistica (data analysis software system), version 13. http://statistica.io).

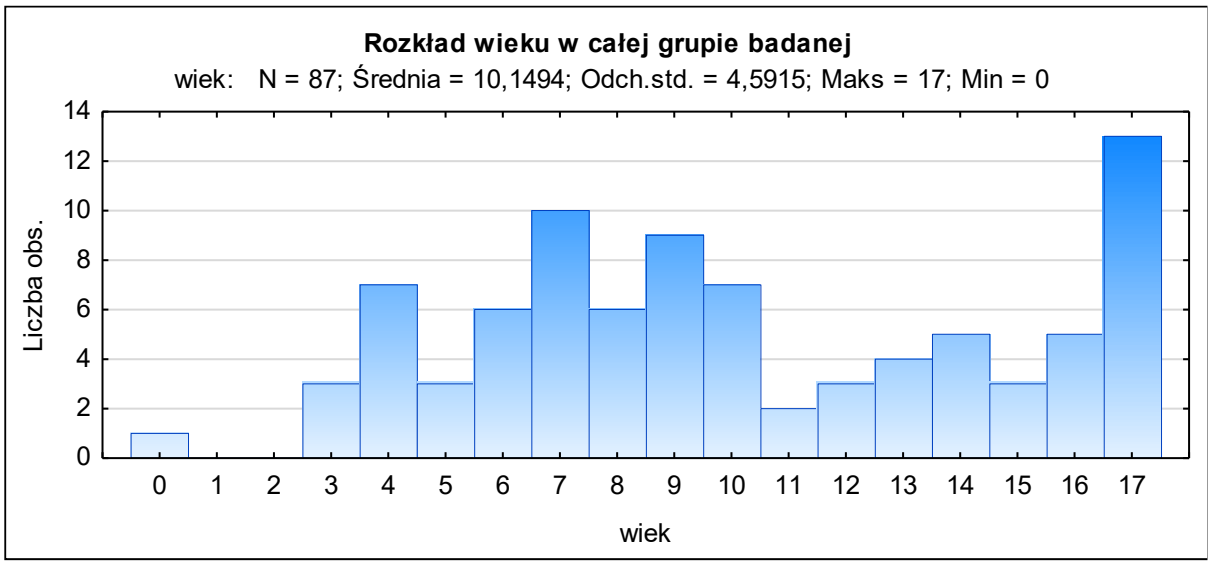
4. Wyniki

4.1 Statystyka opisowa grupy badanej

W okresie od 1 stycznia 2021 roku do 31 sierpnia 2025 roku w Klinice Otolaryngologii Dziecięcej WUM wykonano zabieg funkcjonalnej endoskopowej operacji zatok (FESS) u 89 dzieci z mukowiscydozą. U 5 pacjentów w analizowanym okresie wykonano więcej niż jeden zabieg FESS. W każdym z tych przypadków do analizy włączono tylko pierwszy zabieg wykonany w analizowanym okresie. Jeden pacjent z 2021 roku miał wykonany poprzedni zabieg FESS mniej niż rok wcześniej i został wyłączony z badania zgodnie z kryteriami wyłączenia. Ponadto jeden pacjent w 2025 roku miał wykonaną endoskopową operację zatok z powodu kostniaka sitowa, a nie z powodu przewlekłego zapalenia zatok. W tym przypadku również pacjent został wyłączony z badania zgodnie z przyjętymi kryteriami wyłączenia. Ostatecznie analizie poddano 87 dzieci.

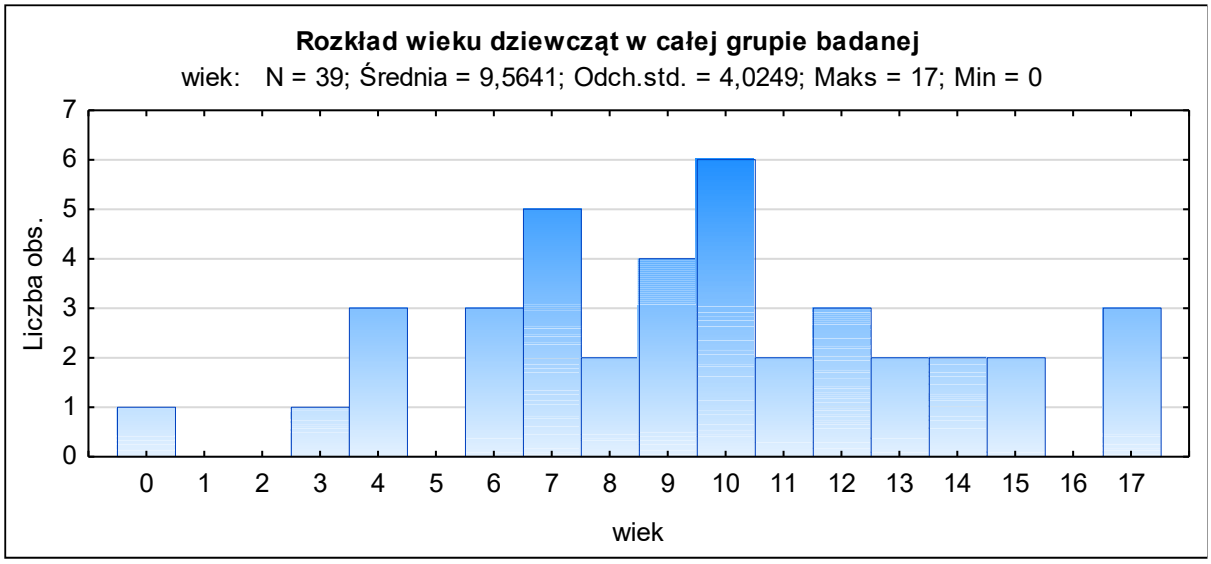
4.1.1 Struktura demograficzna grupy badanej

W grupie badanej 48 dzieci na 87 (55%) stanowili chłopcy, a 39 (45%) dziewczęta. Wiek pacjentów w momencie wykonania zabiegu wynosił od 6 miesięcy do 17 lat. Średnia wieku wynosiła 10,15 lat, a mediana 9 (IQR=7). Szczegółowe dane statystyki opisowej dla wieku grupy badanej przedstawia Wykres 1.

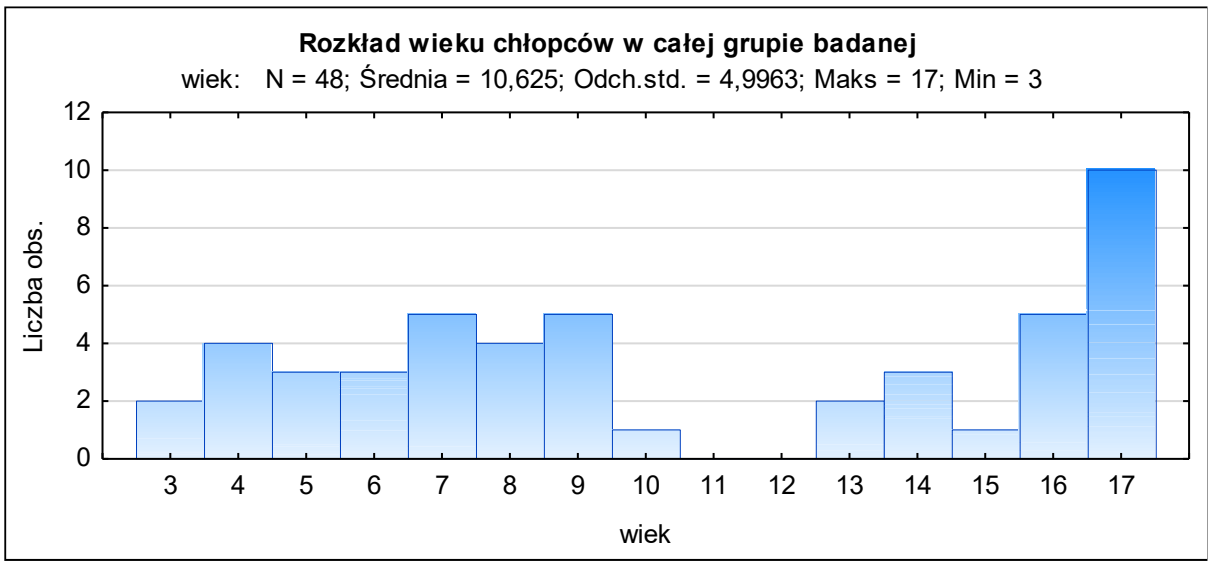


Wykres 1 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w całej grupie badanej.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



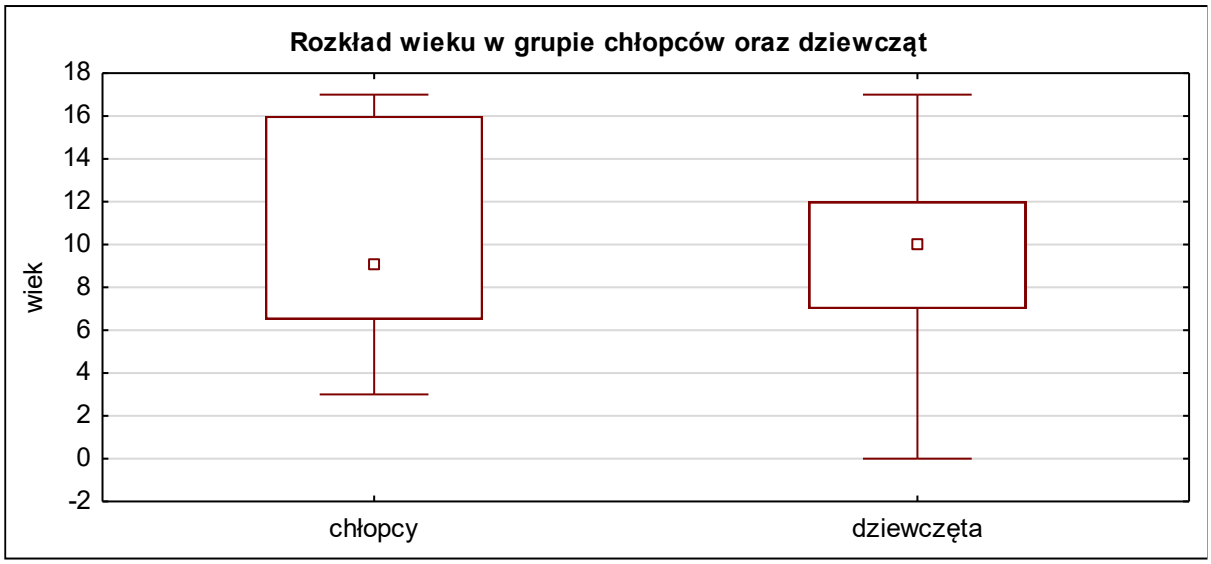
Wykres 2 – Histogram rozkładu wieku (w latach) wśród dziewcząt w całej grupie badanej.
N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 3 – Histogram rozkładu wieku (w latach) wśród chłopców w całej grupie badanej.
N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.

Rozkład wieku sprawdzono pod kątem normalności w teście Shapiro-Wilka w grupie badanej oraz odrębnie w grupie chłopców i dziewcząt uzyskując wynik wskazujący na brak istotnego odstępstwa od normalności rozkładu wyłącznie w grupie dziewcząt ($p=0,70$), a istotne odstępstwo od normalności rozkładu w całej grupie badanej ($p<0,05$) oraz grupie chłopców ($p<0,05$). Mediana wieku

chłopców wynosiła 9 lat (IQR=9,5), a dziewcząt 10 lat (IQR=5). Histogram wieku dziewcząt i chłopców w grupie badanej przedstawia Wykres 2 oraz Wykres 3, a rozkład wieku w grupie dziewcząt i chłopców w formie wykresu ramka-wąsy przedstawia Wykres 4. Różnicę pomiędzy wartościami wieku w obu grupach przeanalizowano w teście U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami (p=0,49).

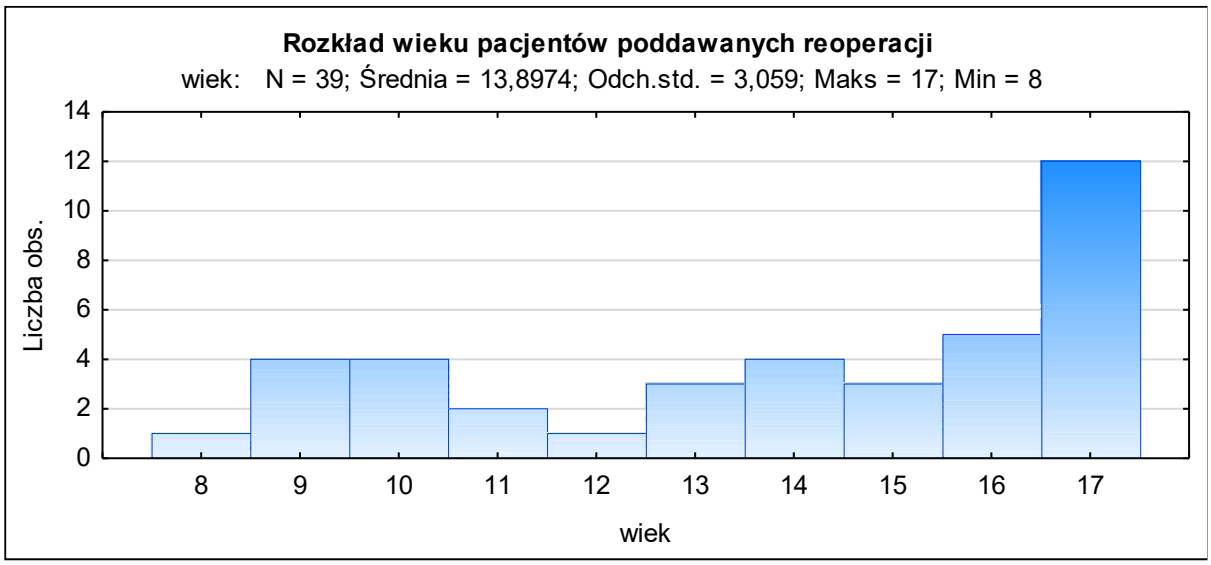


Wykres 4 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku wśród chłopców i dziewcząt w obrębie całej grupy badanej.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną, a kropka przedstawia medianę.

W okresie objętym analizą i w grupie badanej 39 spośród 87 pacjentów (45%) było poddanych reoperacji, a 48 pacjentów (55%) było poddanych pierwszej operacji endoskopowej zatok. Mediana wieku pacjentów poddawanych reoperacji wynosiła 15 lat (IQR=6), a pacjentów operowanych po raz pierwszy 7 lat (IQR=4).

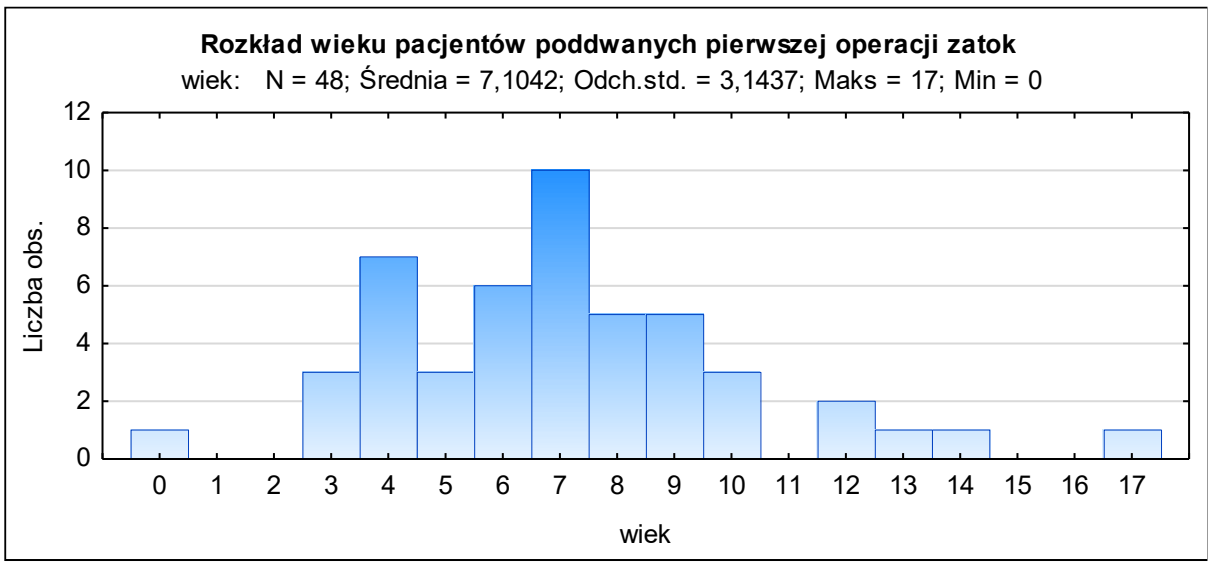
Rozkład wieku sprawdzono pod kątem normalności w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności rozkładu w grupie pacjentów reoperowanych ($p<0,05$) oraz grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok ($p<0,05$). Różnicę wieku w obu grupach poddano analizie w teście U Manna-Whitneya uzyskując wynik potwierdzający istotną różnicę pomiędzy grupami ($p<0,01$). Zatem w obrębie grupy badanej **pacjenci poddawani reoperacji byli istotnie starsi niż pacjenci poddawani pierwszej operacji zatok**. Rozkład wieku w obu grupach przedstawia Wykres 5 oraz Wykres 6.

.



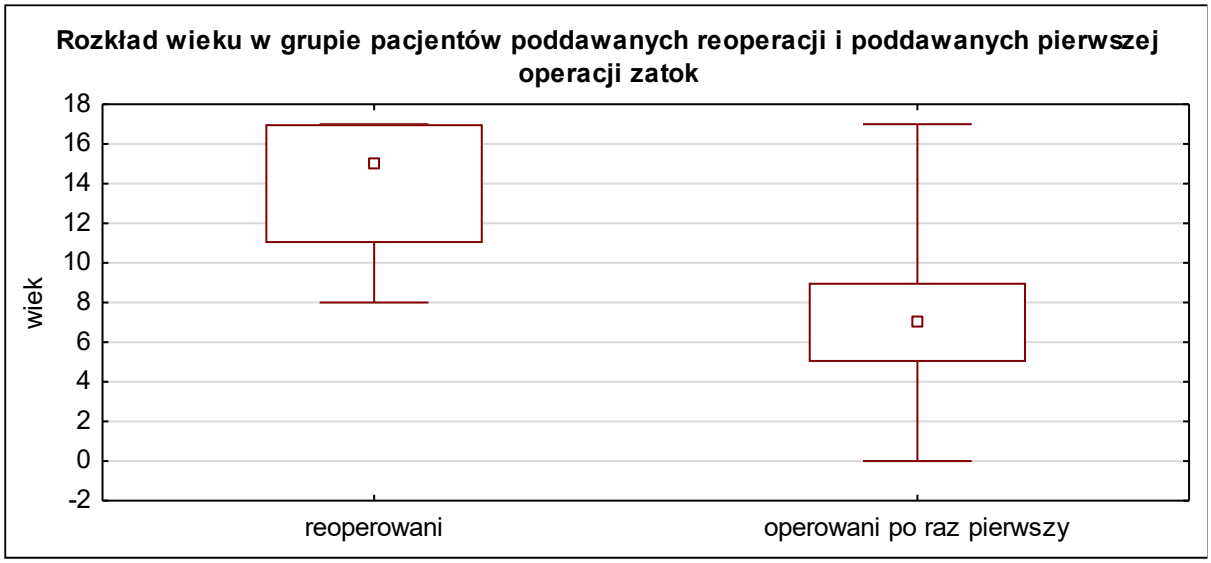
Wykres 5 – Histogram rozkładu wieku (w latach) wśród pacjentów poddawanych reoperacji w całej grupie badanej.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 6 – Histogram rozkładu wieku (w latach) wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok w całej grupie badanej.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 7 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku wśród pacjentów reoperowanych i poddawanych pierwszej operacji zatok.

„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną, a kropka przedstawia medianę.

Przeanalizowano częstość występowania genotypu homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del oraz high-risk i low-risk wśród pacjentów poddawanych reoperacji i poddawanych pierwszej operacji zatok. W obrębie grupy pacjentów poddawanych reoperacji (N=39) 20 (51%) należało do grupy homozygot F508del, a 19 (49%) do nie-homozygot F508del, podczas gdy w grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok (N=48) do grupy homozygot F508del należało 17 chorych (35%), a do grupy nie-homozygot F508del 31 (65%). Do sprawdzenia różnicy pomiędzy grupami zastosowano test chi-kwadrat Pearsona wykazując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,14).

W obrębie grupy pacjentów poddawanych reoperacji 34 (87%) należało do grupy high-risk, a 5 (13%) do low-risk, podczas gdy w grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok do grupy high-risk należało 39 chorych (81%), a do grupy low-risk 9 (19%). Do sprawdzenia różnicy pomiędzy grupami zastosowano test chi-kwadrat Pearsona z poprawką Yates'a wykazując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,65).

Podsumowanie analiz porównawczych w obrębie grupy badanej znajduje się w Tabela 12 oraz Tabela 13.

	chłopcy	dziewczęta	test	p
Mediana wieku	9	**10**	U Manna-Whitneya	**0,49**

Tabela 12 – Podsumowanie analizy statystycznej różnicy wieku chłopców i dziewcząt w całej grupie badanej.

	poddawani reoperacji	poddawani pierwszej operacji zatok	test	p
Mediana wieku	15	7	U Manna-Whitneya	**<0,01**
Posiadanie genotypu homozygoty F508del	51%	35%	Chi-kwadrat	**0,14**
Posiadanie genotypu high-risk	87%	81%	Chi-kwadrat+Yates	**0,65**

Tabela 13 – Podsumowanie analizy statystycznej różnic parametrów u pacjentów reperowanych i poddawanych pierwszej operacji zatok.

4.2 Genotypy mukowiscydozy w grupie badanej

Dane dotyczące mutacji powodujących mukowiscydozę były dostępne w dokumentacji medycznej dla wszystkich 87 pacjentów w grupie badanej. Każdy pacjent posiadał nieprawidłowy wariant *CFTR* w obydwu allelach. W grupie badanej odnaleziono 29 różnych wariantów *CFTR* (przedstawione w Tabela 14). Wśród 174 alleli najczęstszy wariant F508del był obecny w 61%, podczas gdy kolejne najczęściej występujące warianty odnajdowane były w zaledwie kilku allelach. 17 wariantów wystąpiło tylko w jednym allelu w całej grupie badanej. Wszystkie warianty *CFTR* występujące w grupie badanej przestawia Tabela 14. Najczęstsze warianty *CFTR* w grupie badanej przedstawia Tabela 15Tabela 15, a ich udział w grupie badanej przedstawia wykres Wykres 8.

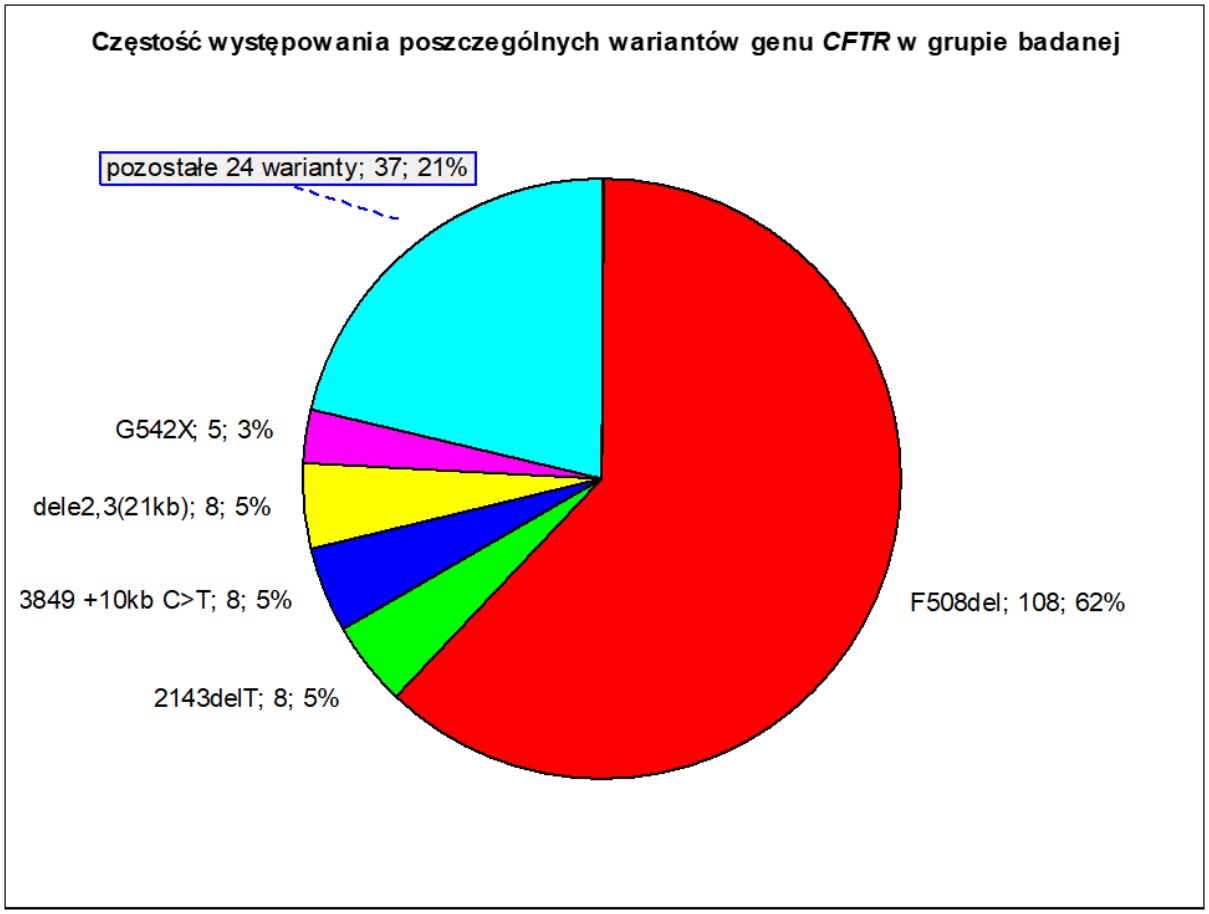
Nazwa mutacji	Klasa	Liczebność	komentarz
1717-1G>A	I	1	
185+1G>T	I	1	
1898+1G>A	I	1	
2043delG	I	1	
2143delT	I	8	
2183AA>G	I	1	
2184insA	I	3	
2347delG	I	1	
3659delC	I	1	
4218insT	I	1	
4374+1G>A	I	1	
dele2,3(21kb)	I	8	
E33X	I	1	
G542X	I	5	
Q1382X	I	1	
Q1412X	I	1	
R553X	I	4	
W1282X	I	2	
W356X	I	1	
F508del	II	108	
N1303K	II	3	
R334W	IV	3	
3849+10kbC>T	V	8	
3272-26A>G	?	2	Trzustka wydolna
S945L	?	1	Trzustka wydolna
4035_3038dupCCTA	?	2	Trzustka niewydolna
dele4-6a	?	1	Trzustka niewydolna
delPr-3	?	1	Trzustka niewydolna
W1282R	?	2	Trzustka niewydolna

Tabela 14 – Wszystkie warianty CFTR w grupie badanej.

Wskazano przynależność do klasy mutacji według McKone i wsp. oraz liczebność w obrębie wszystkich 174 alleli u pacjentów w całej grupie badanej.

Wariant	Liczebność
F508del	108 (62%)
2143delT	8 (5%)
3849 +10kb C>T	8 (5%)
dele2,3(21kb)	8 (5%)
G542X	5 (3%)
pozostałe 24 warianty	37 (21%)

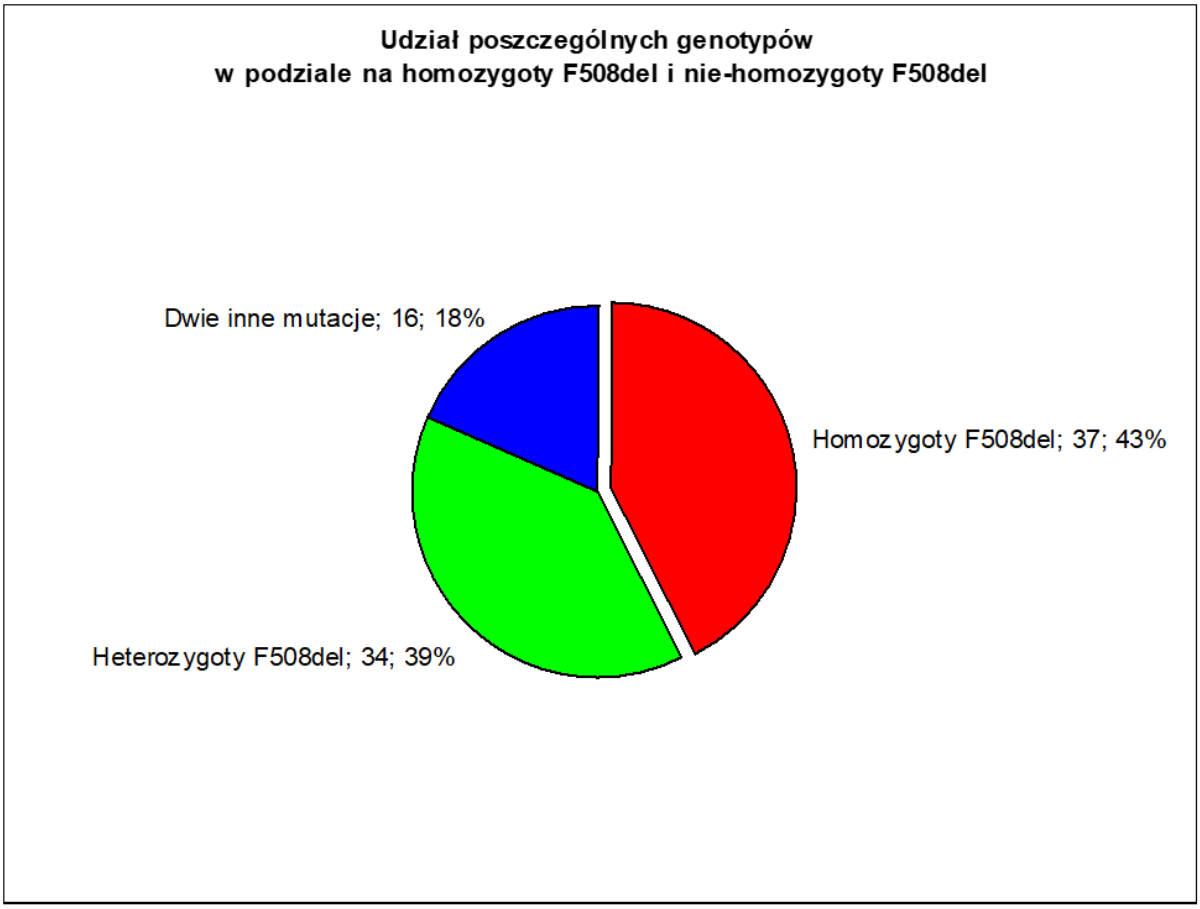
Tabela 15 – Najczęstsze warianty CFTR we wszystkich 174 allelach wśród pacjentów w całej grupie badanej.



Wykres 8 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych wariantów CFTR w całej grupie badanej.
Liczby na etykietach oznaczają liczebność oraz częstość występowania danego wariantu w 174 allelach wszystkich pacjentów w grupie badanej.

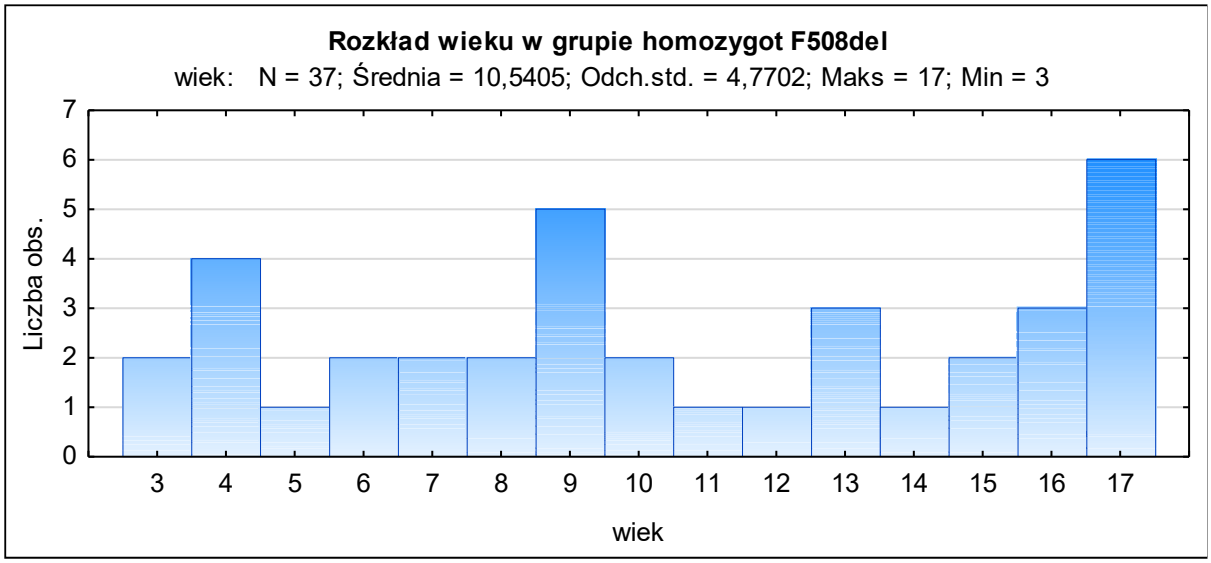
4.2.1 Grupowanie pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del

Mutacja F508del znajdowała się w 108 allelach u 71 pacjentów w grupie badanej. Spośród nich 37 stanowiły homozygoty F508del, a 34 heterozygoty mutacji F508del z inną mutacją *CFTR*. 16 pacjentów nie posiadało wariantu F508del z żadnym z alleli genu *CFTR*. Grupę heterozygot F508del oraz posiadających dwie inne mutacje połączono w grupę nie-homozygot F508del uzyskując liczebność grupy wynoszącą 50 pacjentów (Wykres 9).

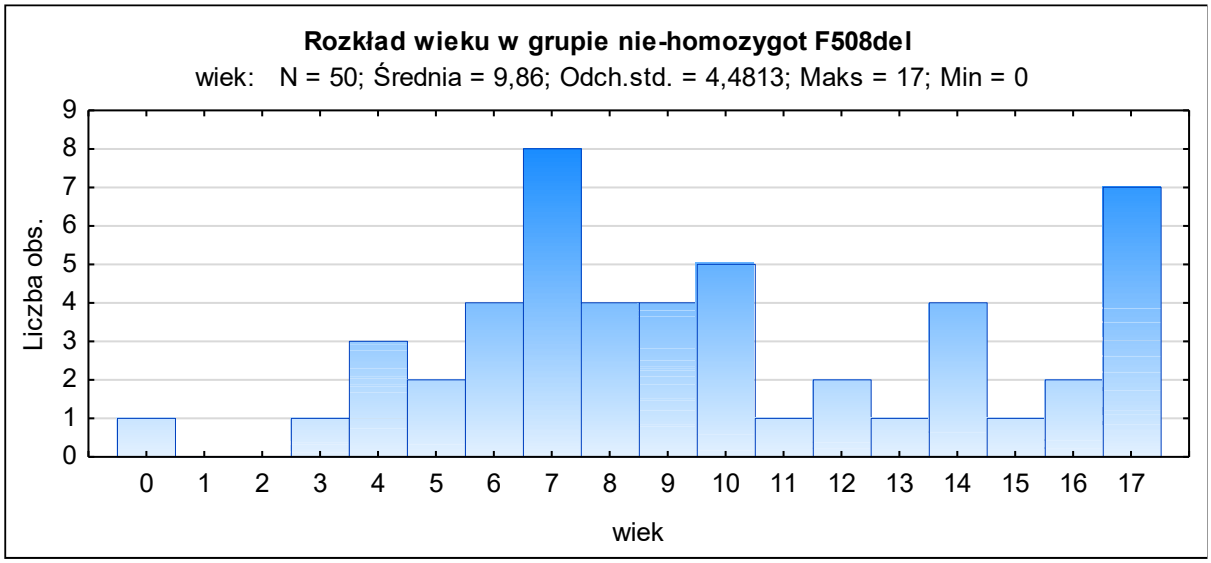


Wykres 9 – Wykres kołowy przedstawiający udział poszczególnych genotypów w podziale całej grupy badanej na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del.
Liczby na etykietach oznaczają liczebność oraz częstość występowania danego genotypu 87 pacjentów w grupie badanej.

Grupa homozygot F508del liczyła 37 pacjentów w wieku 3-17 lat (mediana=10, IQR=8), a grupa nie-homozygot F508del liczyła 50 pacjentów w wieku 0-17 lat (mediana=9, IQR=7). Strukturę wiekową grup przedstawia Wykres 10, Wykres 11 oraz Wykres 12.

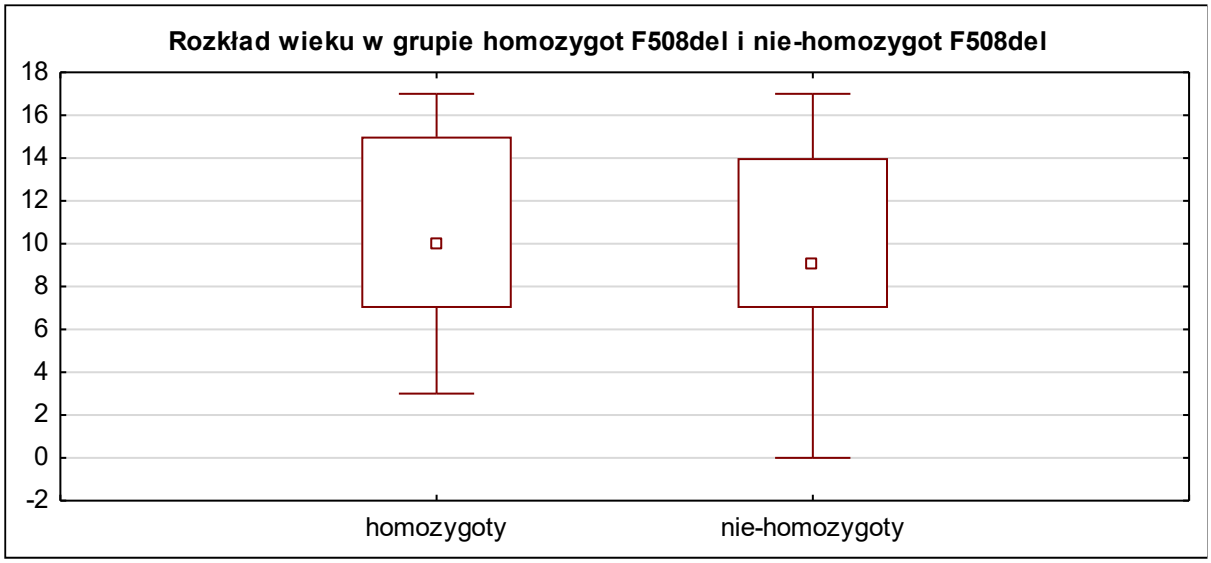


Wykres 10 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie homozygot F508del w całej grupie badanej. N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 11 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie nie-homozygot F508del w całej grupie badanej.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 12 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

Rozkład wieku sprawdzono pod kątem normalności w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności w grupie homozygot F508del (p=0,01) oraz w grupie nie-homozygot F508del (p=0,01). W celu sprawdzenia istnienia istotnej różnicy pomiędzy wiekiem pacjentów w obu grupach zastosowano dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,56).

Grupa homozygot liczyła 22 chłopców (59%) i 15 dziewcząt (41%), a grupa nie-homozygot F508del 26 chłopców (52%) i 24 dziewcząt (48%). Różnicę w częstości występowania chłopców i dziewcząt w obu grupach przeanalizowano w teście chi-kwadrat uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,49).

4.2.2 Grupowanie pacjentów na posiadających genotyp high-risk i low-risk

W celu dokonania podziału pacjentów względem genotypu wysokiego i niskiego ryzyka do każdego wariantu *CFTR* przyporządkowano odpowiadającą mu klasę według podziału zaproponowanego przez McKone i wsp. W przypadku nieznanej przynależności do klasy mutacji przyporządkowywano charakterystykę odpowiadającą przebiegowi klinicznemu CF: pacjenci z wydolną trzustką i łagodniejszym przebiegiem choroby podstawowej przyporządkowywani byli do grupy niskiego ryzyka, a z niewydolną trzustką i cięższym przebiegiem choroby podstawowej do grupy wysokiego ryzyka. Wykorzystano dane dostępne w dokumentacji medycznej pacjentów, dane dotyczące poszczególnych alleli dostępne w bazie cftr2 oraz dostępnej literaturze. W grupie high-risk

umieszczono zatem wszystkich pacjentów należących także do grupy homozygot F508del. Spośród pacjentów niebędących homozygotami F508del część pacjentów została przydzielona do grupy high-risk, a część do low-risk, zależnie od posiadanych wariantów oraz w niektórych przypadkach, przebiegu klinicznego choroby podstawowej. W Tabela 16 przedstawiono kompletną listę pacjentów przypisanych do grupy low-risk.

W Tabela 17 przedstawiono przykładowych pacjentów, u których niewydolność trzustki oraz ciężki przebieg kliniczny choroby podstawowej zdecydował o przydzieleniu do grupy high-risk.

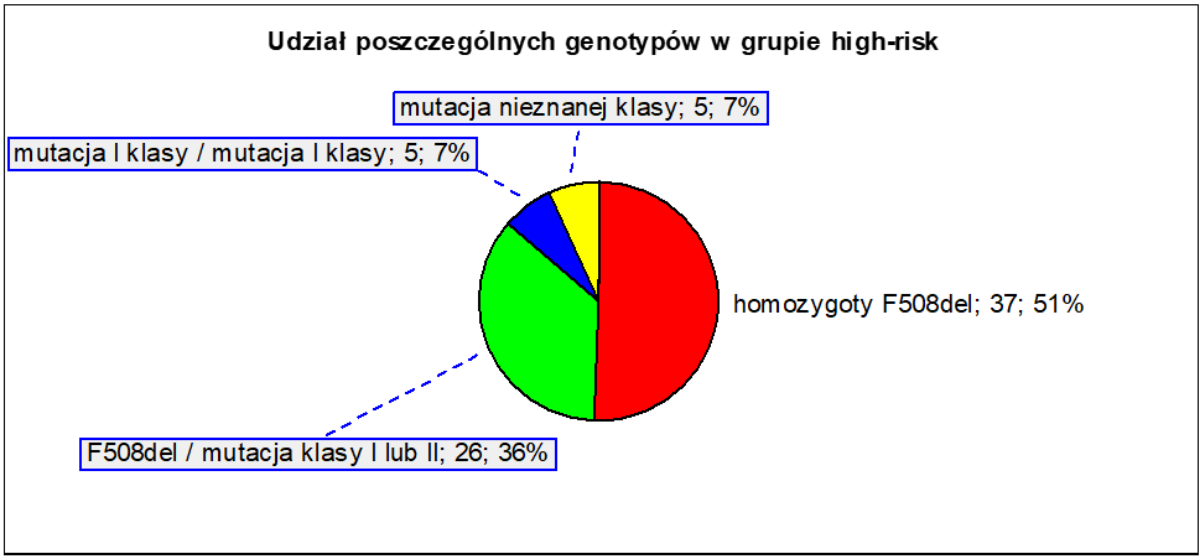
Allel 1	**klasa**	**Allel 2**	**klasa**	**Powód przydziału do grupy low-risk**
2143delT	I	R334W	IV	Mutacja IV klasy
G542X	I	3849+10kbC>T	V	Mutacja V klasy
F508del	II	3272-26A>G	?	Jedna mutacja nieokreślonej klasy, wydolna trzustka
F508del	II	3849+10kbC>T	V	Mutacja V klasy
F508del	II	3849+10kbC>T	V	Mutacja V klasy
F508del	II	3849+10kbC>T	V	Mutacja V klasy
4218insT	I	3849+10kbC>T	V	Mutacja V klasy
G542X	I	3849+10kbC>T	V	Mutacja V klasy
W1282X	I	3272-26A>G	?	Jedna mutacja nieokreślonej klasy, wydolna trzustka
F508del	II	3849+10kbC>T	V	Mutacja V klasy
W1282R	?	S945L	?	Dwie mutacje nieokreślonej klasy, wydolna trzustka
F508del	II	R334W	IV	Mutacja IV klasy
2143delT	I	3849+10kbC>T	V	Mutacja V klasy
N1303K	II	R334W	IV	Mutacja IV klasy

Tabela 16 – Genotypy pacjentów przydzielonych do grupy low-risk.
Klasa mutacji określona jest zgodnie z podziałem według McKone i wsp.

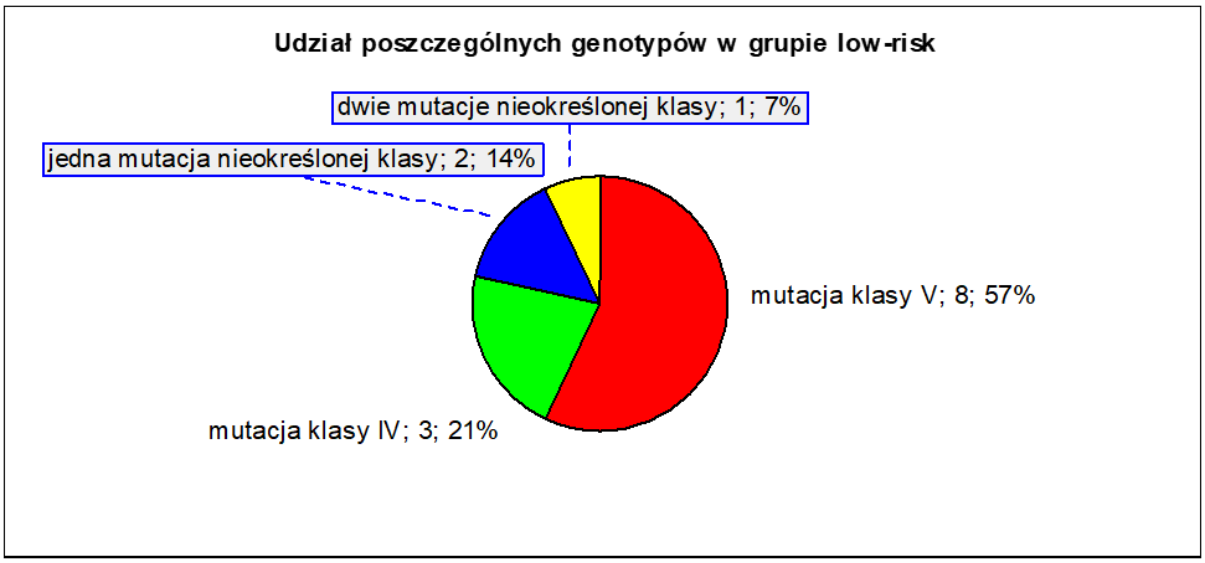
Allel 1	**klasa**	**Allel 2**	**klasa**	**komentarz**
F508del	II	dele4-6a	?	niewydolna trzustka
F508del	II	W1282R	?	niewydolna trzustka
4035_3038dupCCTA	?	4035_3038dupCCTA	?	niewydolna trzustka

Tabela 17 – Genotypy przykładowych pacjentów posiadających w jednym lub dwóch allelach mutację nieokreślonej klasy przydzielonych do grupy high-risk.

Do grupy high-risk przydzielono 37 pacjentów będących homozygotami F508del, 26 pacjentów będących heterozygotami F508del z drugą mutacją I lub II klasy, 5 pacjentów posiadających w obu allelach mutację klasy I oraz 5 pacjentów posiadających przynajmniej jedną mutację nieokreślonej klasy, z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby podstawowej – w sumie 73 pacjentów. Do grupy low-risk przydzielono 8 pacjentów posiadających w jednym allelu mutację klasy V, 3 pacjentów posiadających w jednym allelu mutację klasy IV oraz 3 pacjentów posiadających przynajmniej jedną mutację nieokreślonej klasy, z lekkim przebiegiem klinicznym choroby podstawowej – w sumie 14 pacjentów. Strukturę genotypów w grupie high-risk i low-risk przedstawiono na Wykres 13 oraz Wykres 14.

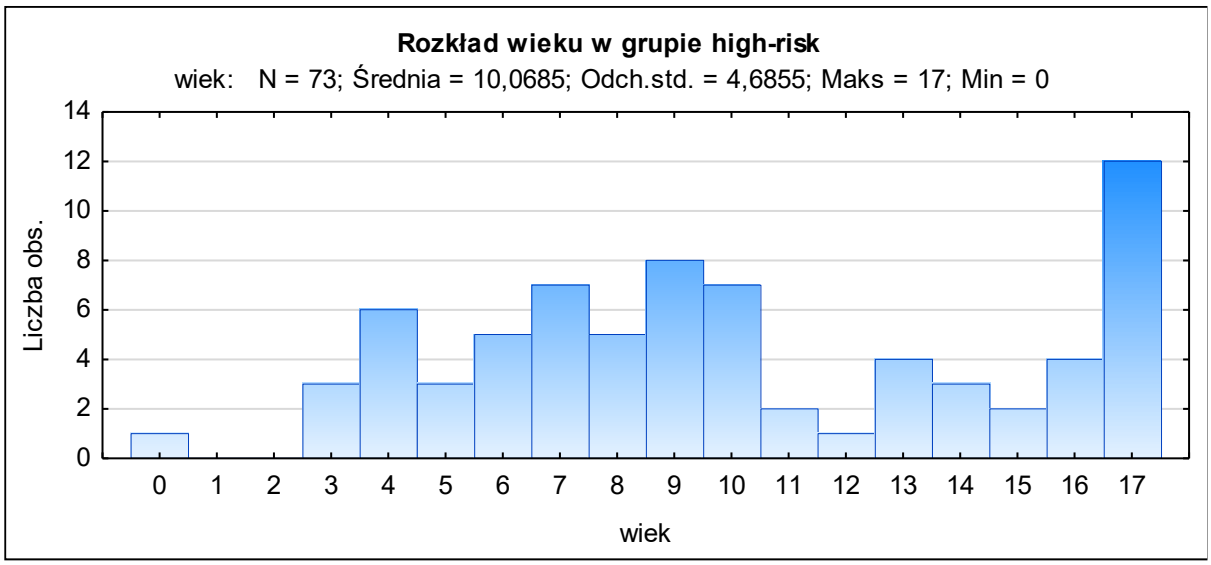


Wykres 13 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych genotypów w obrębie grupy high-risk w całej grupie badanej.
Liczby na etykietach oznaczają liczebność oraz częstość występowania danego genotypu wśród 73 pacjentów w grupie high-risk.

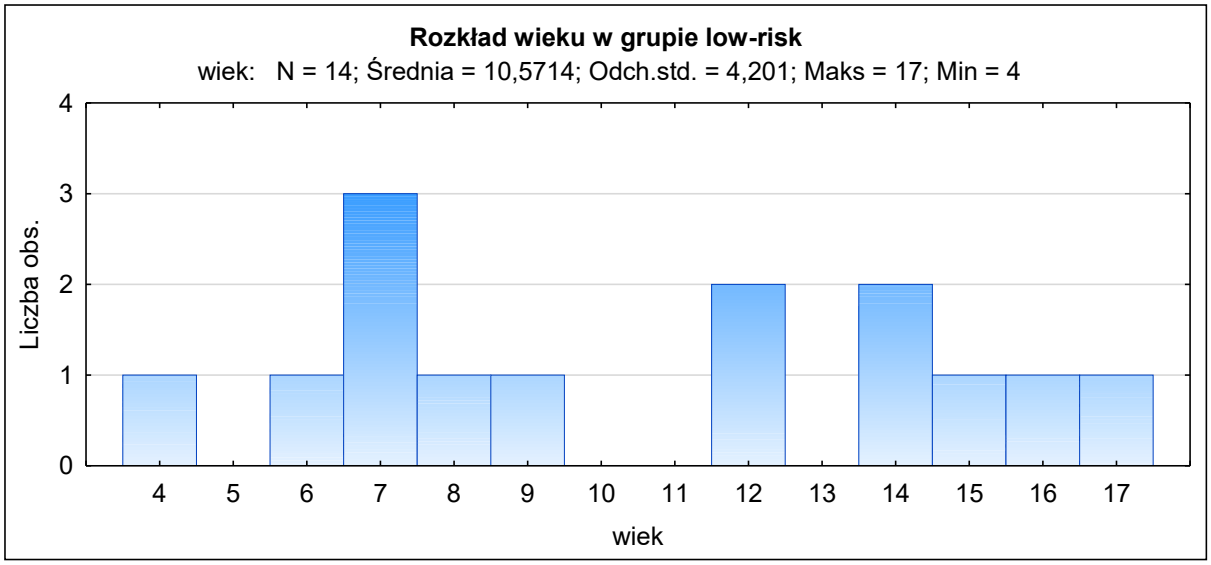


Wykres 14 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych genotypów w obrębie grupy low-risk w całej grupie badanej.
Liczby na etykietach oznaczają liczebność oraz częstość występowania danego genotypu wśród 14 pacjentów w grupie high-risk.

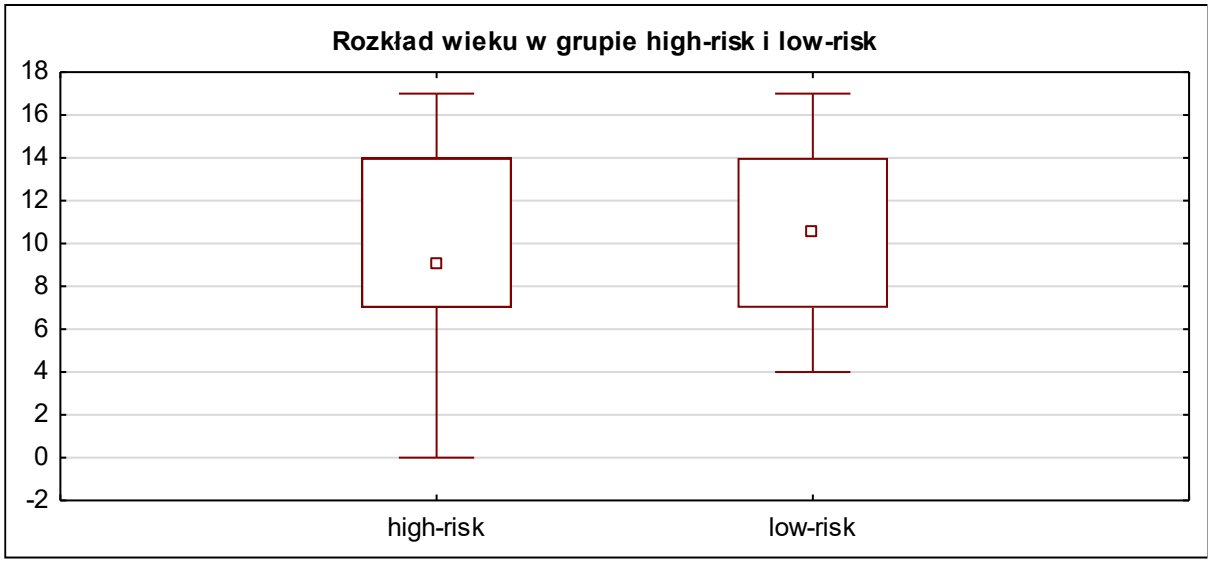
Grupa high-risk liczyła 73 pacjentów w wieku 0-17 lat (mediana=9, IQR=7), a grupa low-risk liczyła 14 pacjentów w wieku 4-17 lat (mediana=10,5, IQR=7). Strukturę wiekową grup przedstawia Wykres 15, Wykres 16 oraz Wykres 17.



Wykres 15 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie high-risk w całej grupie badanej.
N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 16 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie low-risk w całej grupie badanej. N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 17 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku w grupie high-risk i low-risk w całej grupie badanej. „Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

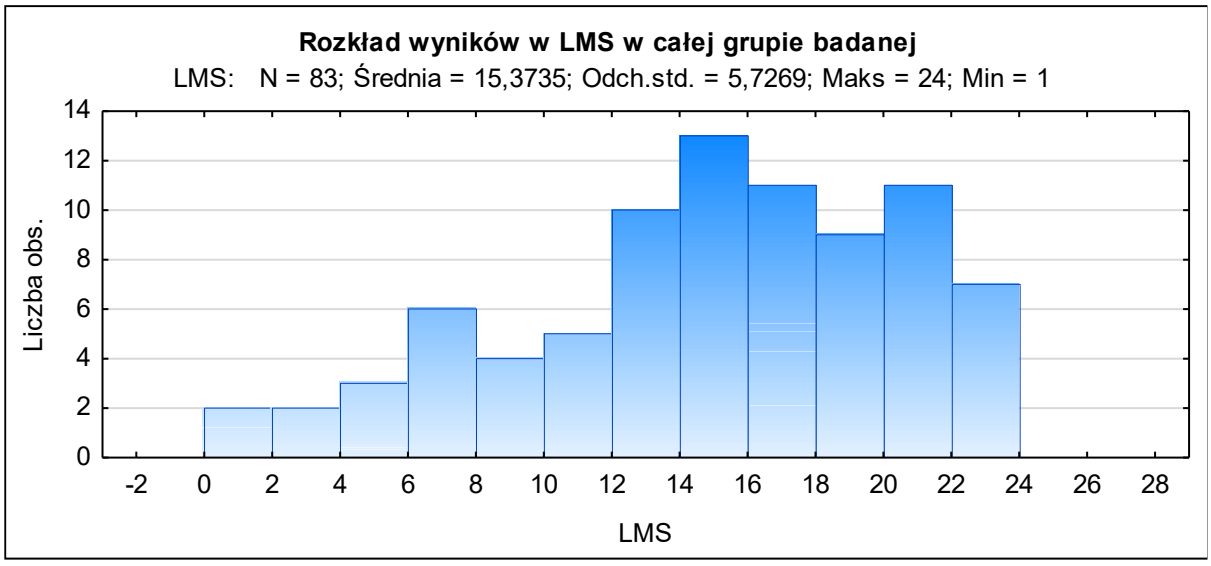
Rozkład wieku sprawdzono pod kątem normalności w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności w grupie high-risk ($p<0,01$) przy braku istotnego odstępstwa od normalności w grupie low-risk ($p=0,30$). W celu sprawdzenia istnienia istotnej różnicy

pomiędzy wiekiem pacjentów w obu grupach zastosowano dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,81).

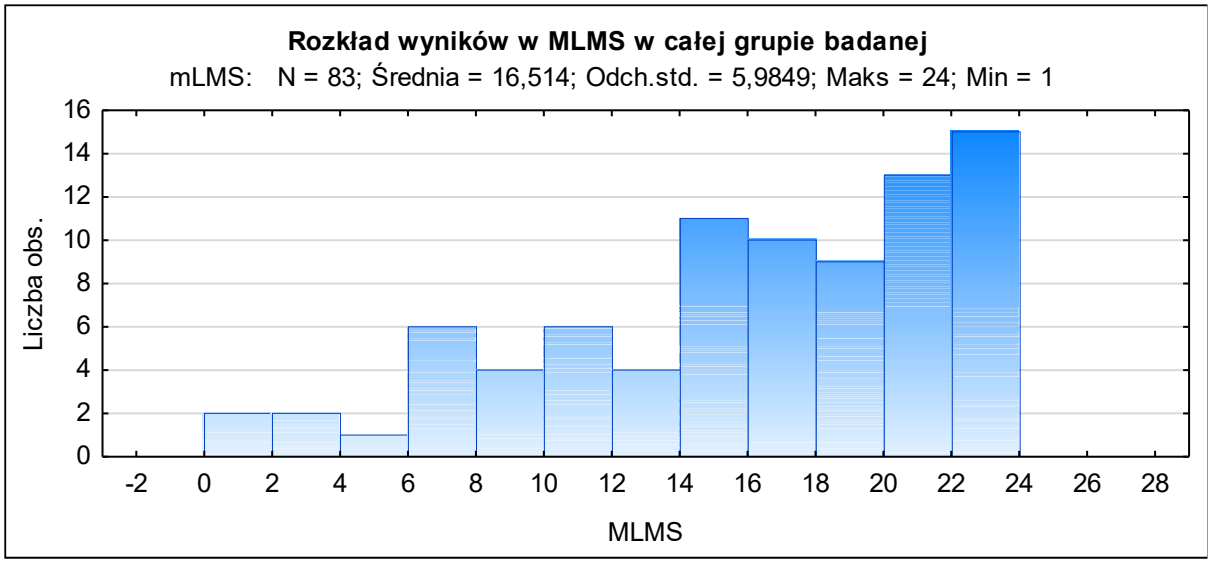
Grupa high-risk liczyła 41 chłopców (56%) i 32 dziewcząt (43%), a grupa low-risk 7 chłopców (50%) i 7 dziewcząt (50%). Różnicę w częstości występowania chłopców i dziewcząt w obu grupach przeanalizowano w teście chi-kwadrat z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,90).

4.3 Analiza wyników tomografii komputerowej

Na 87 pacjentów odnaleziono dostępne do analizy obrazy tomografii komputerowej u 83 (95%). Grupa homozygot liczyła 34, a nie-homozygot 49 pacjentów. Grupa high-risk liczyła 69 pacjentów, a low-risk 14. Wyniki w skali Lund-Mackay (LMS) zawierały się w granicach 1-24 punktów, a ich mediana wynosiła 16 (IQR=9). Wyniki w zmodyfikowanej skali Lund-Mackay (MLMS) zawierały się w granicach 1-24 punktów, ich mediana wynosiła 18 (IQR=9,6). Rozkład wyników w LMS i MLMS w całej grupie badanej przedstawia Wykres 18 oraz Wykres 19. Wyniki w skali Sheikh-Lind zawierały się w granicach 2-17 punktów, ich mediana wynosiła 11 (IQR=5), średnia wynosiła 10,45 (SD=3,73). Rozkład wyników w SLS przedstawia Wykres 20.

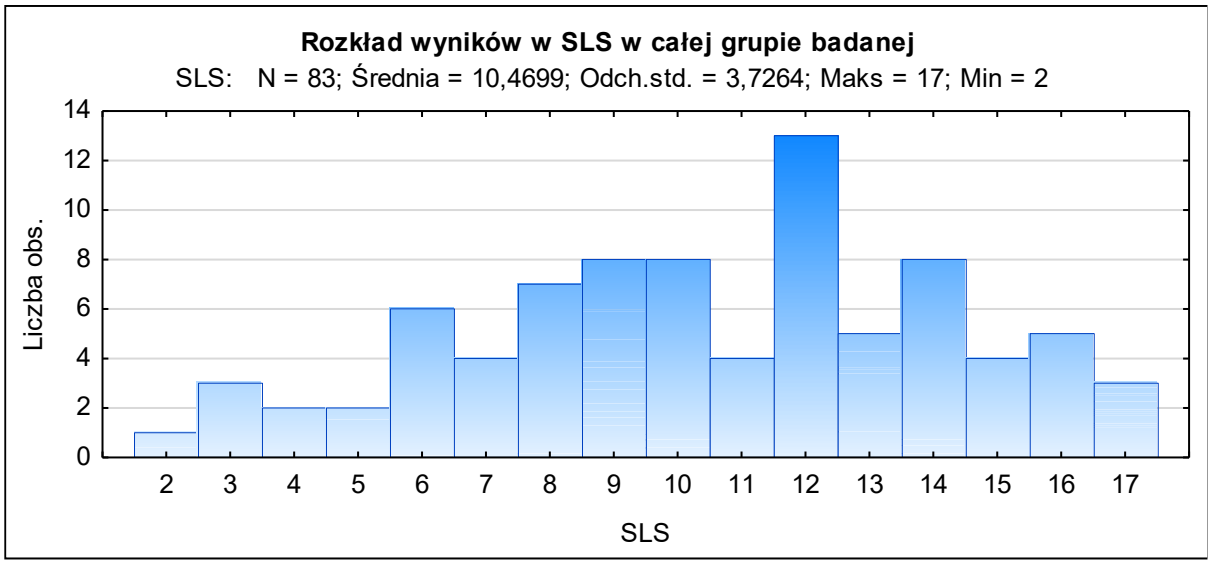


Wykres 18 – Histogram rozkładu wyników w skali Lund-Mackay (LMS) w całej grupie badanej. N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 19 – Histogram rozkładu wyników w zmodyfikowanej skali Lund-Mackay (MLMS) w całej grupie badanej.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 20 – Histogram rozkładu wyników w skali Sheikh-Lind (SLS) w całej grupie badanej.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.

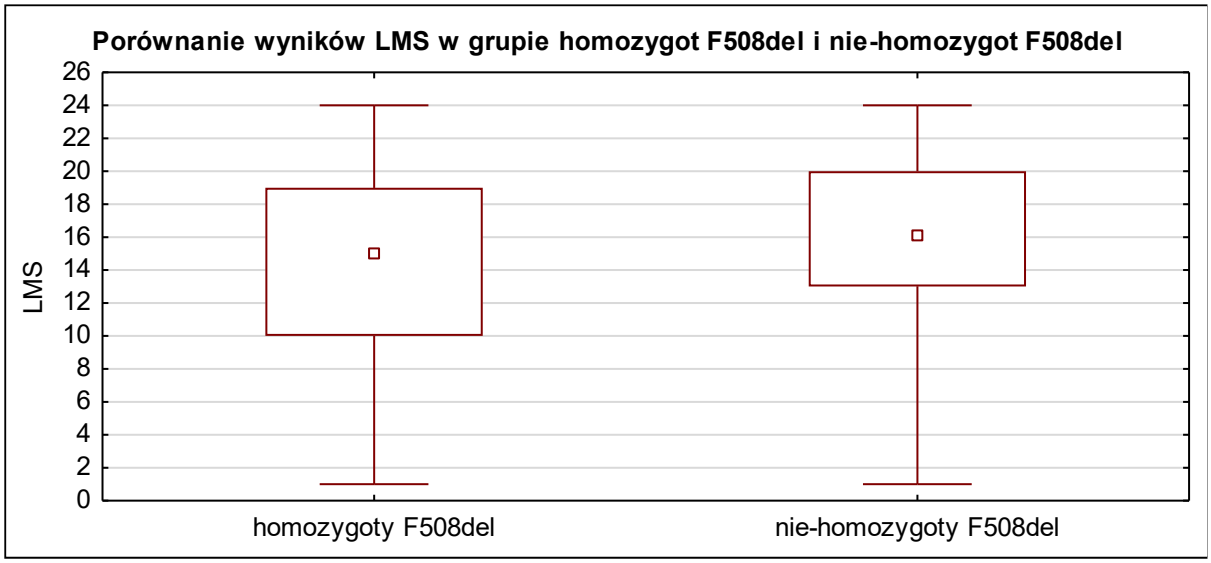
4.3.1 Analiza wyników tomografii komputerowej w zależności od genotypu mukowiscydozy

Hipoteza: Wyniki w skali LMS różnią się pomiędzy homozygotami F508del, a nie-homozygotami F508del.

Wyniki w skali LMS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na normalność rozkładu danych w grupie homozygot (p=0,17), lecz istotne odstępstwo od normalności rozkładu w grupie nie-homozygot (p=0,03). Mediana wyników LMS w grupie homozygot wynosiła 15 (IQR=9), a w grupie nie-homozygot 16 (IQR=7). Do sprawdzenia hipotezy zastosowano zatem dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,43). Wyniki LMS w obu grupach przedstawiono w Tabela 18 oraz na Wykres 21.

	Homozygoty F508del	**Nie-homozygoty F508del**
Rozkład normalny	Tak	Nie
Liczebność	34	49
Mediana	15	16
IQR	9	7
LMS: Test U Manna-Whitneya p=0,43		

Tabela 18 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LMS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w całej grupie badanej.
IQR – rozstęp międzykwartylowy.



Wykres 21 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej.

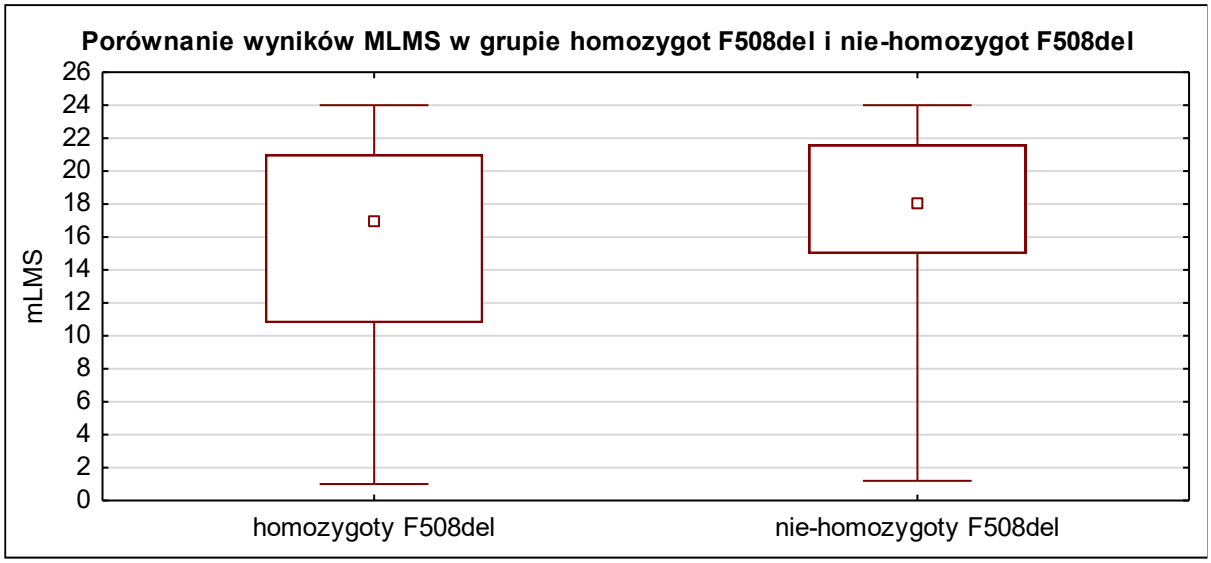
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

Hipoteza: Wyniki w skali MLMS różnią się pomiędzy homozygotami F508del, a nie-homozygotami.

Wyniki w skali MLMS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności rozkładu w grupie zarówno homozygot ($p=0,03$), jak i nie-homozygot ($p<0,01$). Mediana wyników w skali MLMS w grupie homozygot wynosiła 16,9 (IQR=10,2), a w grupie nie-homozygot 18 (IQR=6,6). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami ($p=0,32$). Wyniki MLMS w obu grupach przedstawiono w Tabela 19 oraz na Wykres 22.

	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del
Rozkład normalny	Nie	Nie
Liczebność	34	49
Mediana	16,9	18
IQR	10,2	6,6
MLMS: Test dwustronny U Manna-Whitneya p=0,32		

Tabela 19 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w MLMS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w całej grupie badanej.
IQR – rozstęp międzykwartylowy.



Wykres 22 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

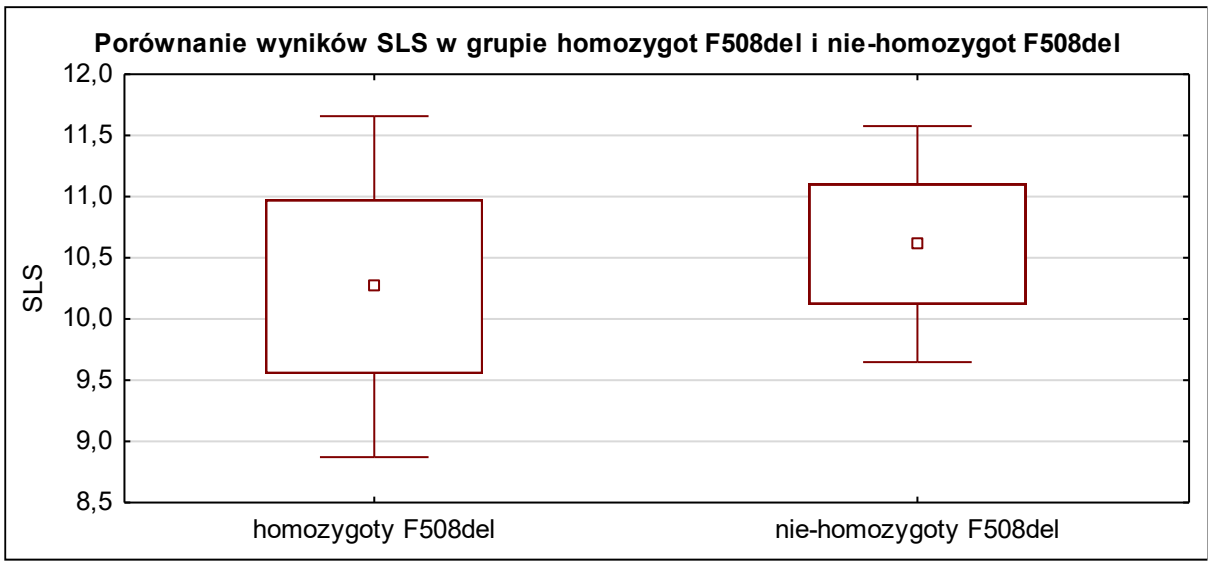
Hipoteza: Wyniki w skali SLS różnią się pomiędzy homozygotami F508del, a nie-homozygotami.

Wyniki w skali SLS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na normalność rozkładu danych w grupie homozygot (p=0,22), jak i nie-homozygot (p=0,15). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik brak istotnej różnicy w wariancjach (p=0,25). Średnia wyników SLS w grupie homozygot wynosiła 10,26 (SD=4,14), a w grupie nie-homozygot 10,61 (SD=3,44). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano zatem dwustronny test t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy

pomiędzy obydwoma grupami (p= 0,68). Wyniki SLS w obu grupach przedstawiono w Tabela 20 oraz na Wykres 23.

	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del
Rozkład normalny	Tak	Tak
Liczebność	34	49
Średnia	10,26	10,61
SD	4,14	3,44
SLS: Test t-Studenta p=0,68		

Tabela 20 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w SLS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w całej grupie badanej.
SD –odchylenie standardowe.



Wykres 23 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

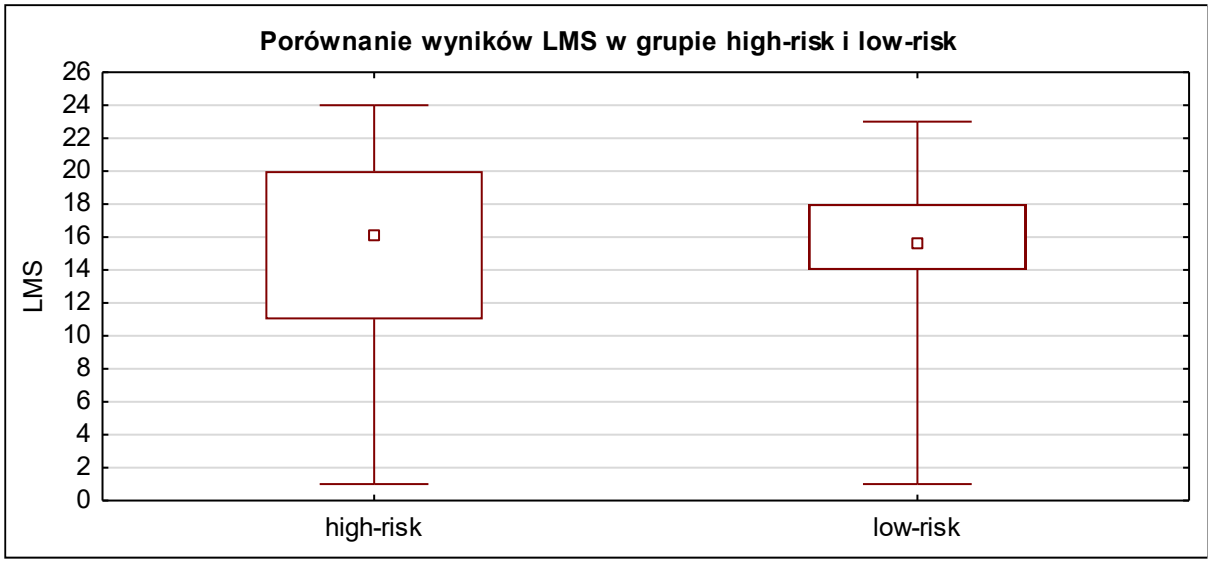
Hipoteza: Wyniki w skali LMS różnią się pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk.

Wyniki w skali LMS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności rozkładu w grupie high-risk (p=0,04), przy normalności rozkładu w grupie low-risk (p=0,21). Mediana wyników LMS w grupie high-risk wynosiła 16 (IQR=9), a w grupie low-risk 15,5 (IQR=4). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano zatem dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy

pomiędzy obydwoma grupami (p=0,89). Wyniki LMS w obu grupach przedstawiono w Tabela 21oraz na Wykres 24.

	High-risk	Low-risk
Rozkład normalny	Nie	Tak
Liczebność	69	14
Mediana	16	15,5
IQR	9	4
LMS: Test dwustronny U Manna-Whitneya p=0,89		

Tabela 21 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LMS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.
IQR – rozstęp międzykwartylowy.



Wykres 24 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

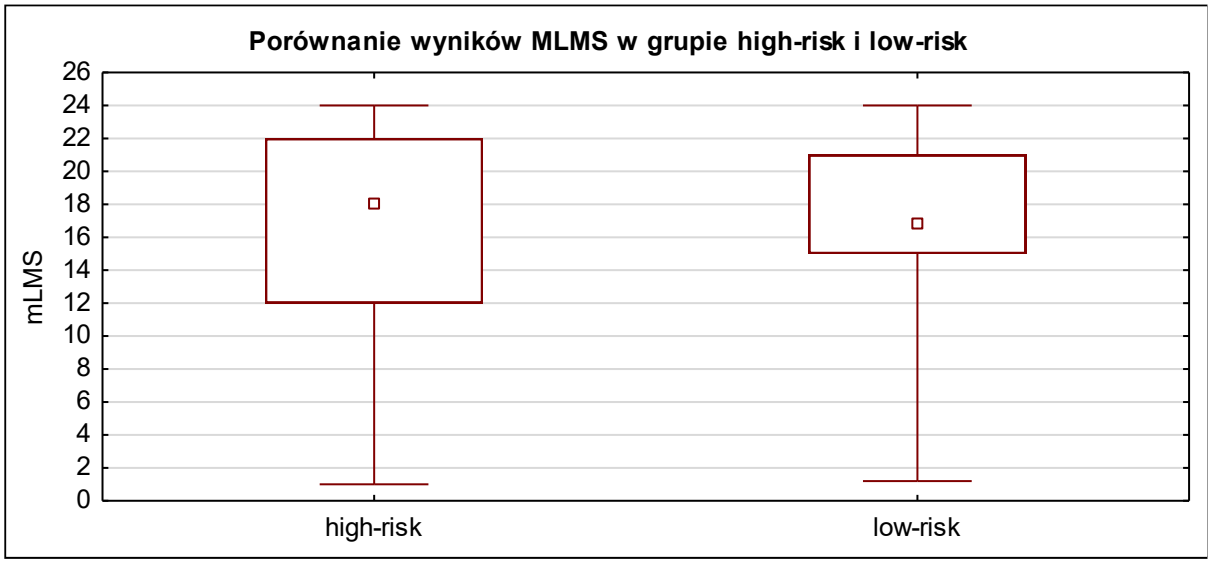
Hipoteza: Wyniki w skali MLMS różnią się pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk.

Wyniki w skali MLMS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności rozkładu w grupie high-risk (p<0,01), jak i w grupie low-risk (p=0,04). Mediana wyników MLMS w grupie high-risk wynosiła 18

(IQR=10), a w grupie low-risk 16,75 (IQR=6). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano zatem dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,89). Wyniki MLMS w obu grupach przedstawiono w Tabela 22 oraz na Wykres 25.

	High-risk	**Low-risk**
Rozkład normalny	Nie	Nie
Liczebność	69	14
Mediana	18	16,75
IQR	10	6
MLMS: Test dwustronny U Manna-Whitneya p=0,89		

Tabela 22 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w MLMS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.
IQR – rozstęp międzykwartylowy.



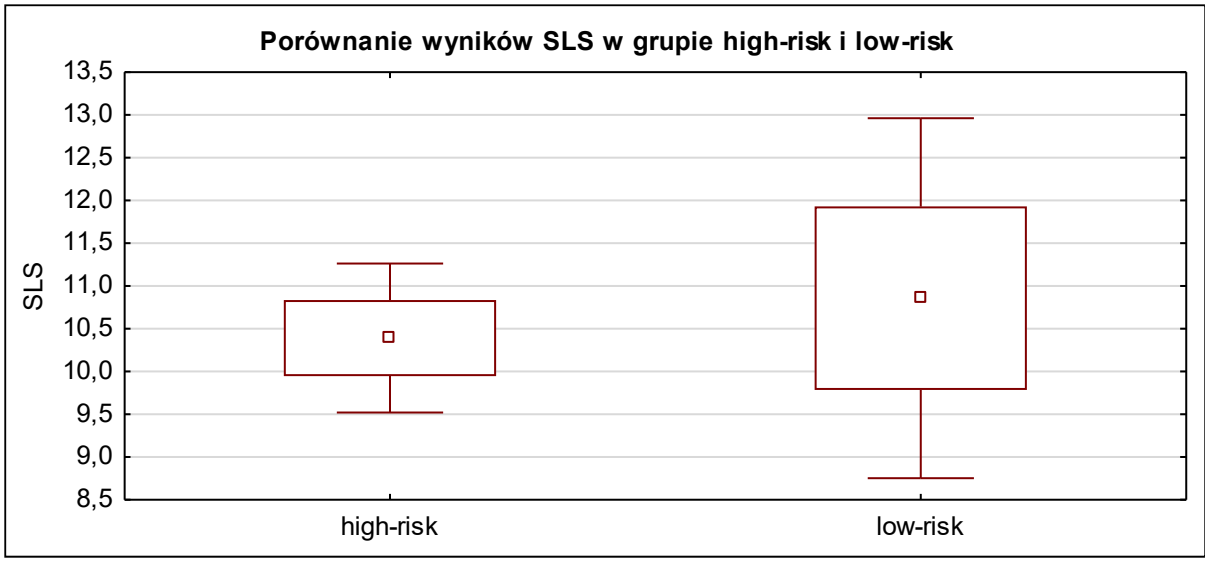
Wykres 25 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

Hipoteza: Wyniki w skali SLS różnią się pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk.

Wyniki w skali SLS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na normalność rozkładu w grupie high-risk (p=0,23), jak i w grupie low-risk (p=0,34). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik brak istotnej różnicy w wariancjach (p=0,82). Średnia wyników SLS w grupie high-risk wynosiła 10,39 (SD=3,69), a w grupie low-risk 10,86 (SD=4,02). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano zatem dwustronny test t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,67). Wyniki SLS w obu grupach przedstawiono w Tabela 23 oraz na Wykres 26.

	High-risk	**Low-risk**
Rozkład normalny	Tak	Tak
Liczebność	69	14
Średnia	10,39	10,86
SD	3,69	4,02
SLS: Test t-Studenta p=0,67		

Tabela 23 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w SLS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.
SD –odchylenie standardowe.



Wykres 26 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

4.3.2 Omówienie analizy wyników oceny tomografii komputerowej w zależności od genotypu mukowiscydozy

Zarówno w podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del oraz posiadających genotyp high-risk i low-risk nie odnaleziono istotnej różnicy pomiędzy wynikami w skali Lund-Mackay, zmodyfikowanej skali Lund-Mackay oraz skali Sheikh-Lind.

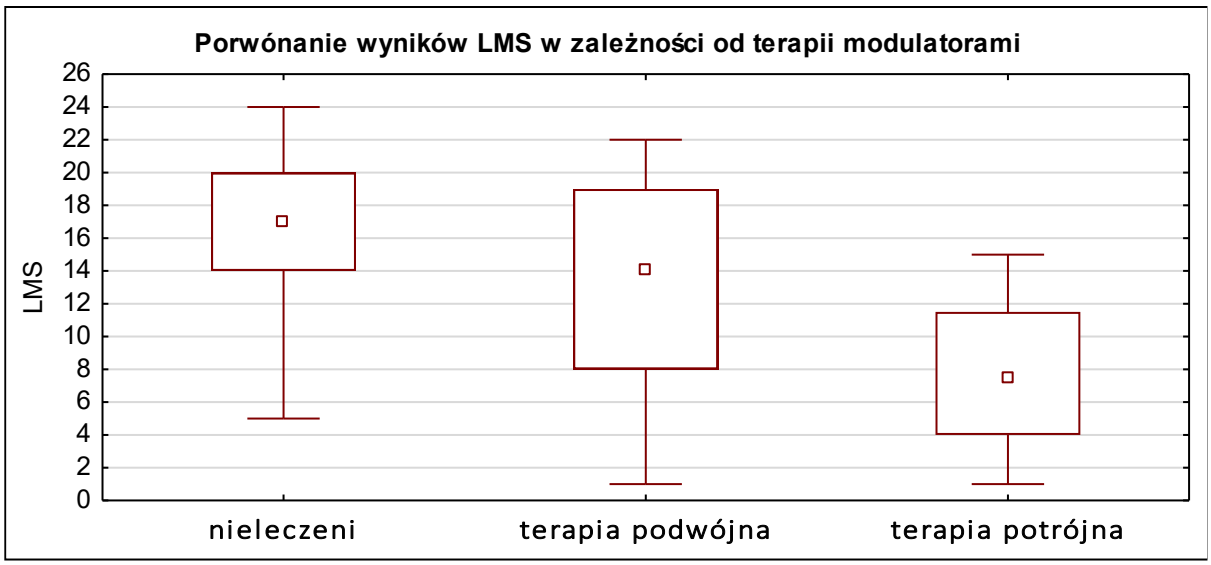
4.3.3 Analiza wyników tomografii komputerowej w relacji do otrzymywania przez pacjentów modulatorów CFTR

W obrębie całej grupy badanej 19 pacjentów otrzymywało w momencie operacji modulatory CFTR, z czego 5 pacjentów otrzymywało terapię potrójną (ivacaftor, tezacaftor i elexacaftror), a 14 terapię podwójną (ivacaftor i tezacaftor). Obrazy tomografii komputerowej nie były dostępne u jednego pacjenta leczonego terapią potrójną.

W grupie homozygot F508del modulatory otrzymywało 12 na 34 pacjentów (35%), z czego 3 (9%) otrzymywało terapię potrójną, a 9 (26%) terapię podwójną. W obrębie grupy nie-homozygot F508del modulatory otrzymywało 5 na 49 pacjentów (10%), z czego wszyscy otrzymywali terapię podwójną. W grupie high-risk modulatory otrzymywało 14 na 69 pacjentów (21%), z czego 4 (6%) otrzymywało terapię potrójną, a 10 (14%) terapię podwójną, podczas gdy w grupie low-risk modulatory otrzymywało 4 na 14 pacjentów (29%), z czego wszyscy otrzymywali terapię podwójną.

Jako że kwalifikacja pacjentów do leczenia modulatorami jest ściśle związana z genotypem CF nie dokonywano analizy zależności leczenia modulatorami od genotypu. Przeanalizowano wyniki w skali LMS, MLMS oraz SLS w poszczególnych grupach pacjentów pod kątem leczenia modulatorami CFTR.

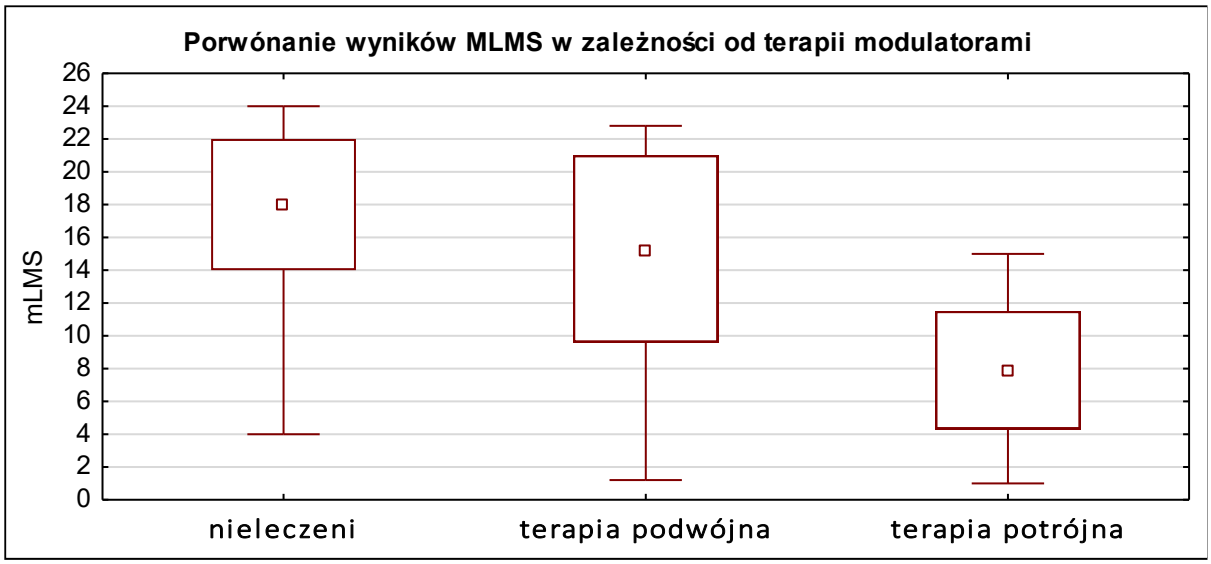
Mediana wyników LMS w grupie nie leczonej modulatorami (N=65) wynosiła 17 (IQR=6), w grupie leczonej terapią podwójną (N=14) wynosiła 14 (IQR=11) oraz w grupie leczonych terapią potrójną (N=4) wynosiła 7,5 (IQR=7,5). Z powodu istotnego odstępstwa od rozkładu normalnego w teście Shapiro-Wilka oraz małej liczności niektórych grup analizy przeprowadzono w teście U Manna-Whitneya. Różnica między wynikami LMS pomiędzy grupą leczonych terapią podwójną a grupą nie otrzymującą modulatorów nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,10) oraz różnica między grupą leczoną terapią potrójną a grupą leczoną terapią podwójną nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,20). Różnica pomiędzy grupą leczoną terapią potrójną a grupą nieotrzymującą modulatorów była istotna statystycznie (p=0,01), jak również różnica pomiędzy grupą otrzymującą terapię potrójną a pozostałymi pacjentami (nieotrzymującymi modulatorów oraz otrzymującymi terapię podwójną) była istotna statystycznie (p=0,02). Porównanie wyników przedstawiono na Wykres 27.



Wykres 27 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupach pacjentów nieleczonych oraz leczonych modulatorami CFTR, niezależnie od genotypu CF.
Terapia podwójna oznacza leczenie ivacaftorem i tezacaftorem, a potrójna – ivacaftorem, tezacaftorem i elexacaftorem. „Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

Mediana wyników MLMS w grupie nie leczonej modulatorami (N=65) wynosiła 18 (IQR=8), w grupie leczonej terapią podwójną (N=14) wynosiła 15,14 (IQR=11,4) oraz w grupie leczonych terapią

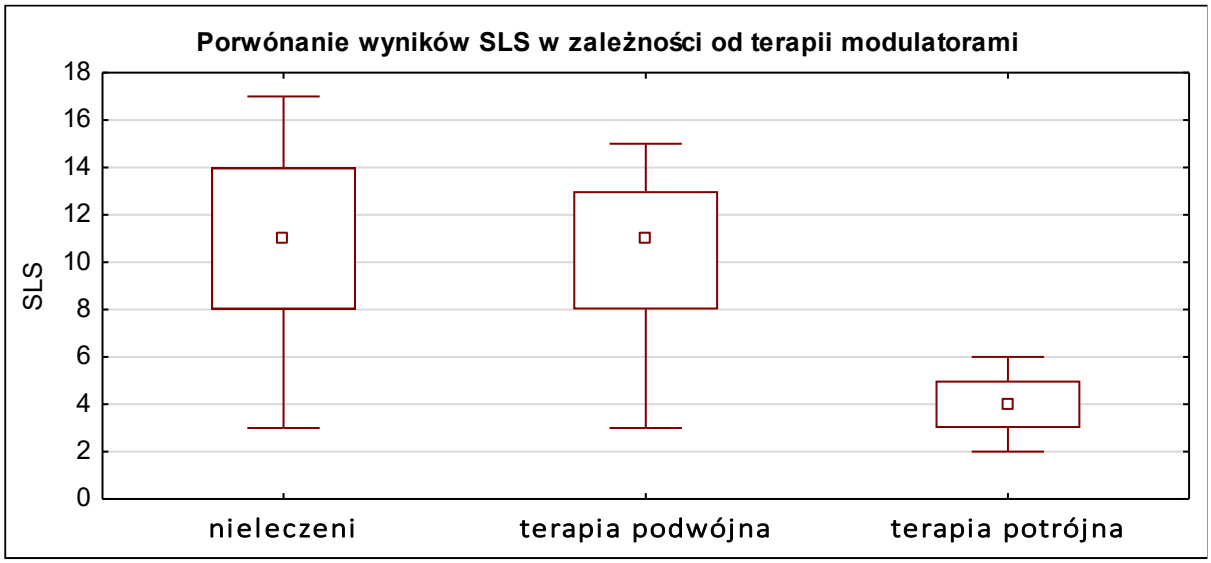
potrójną (N=4) wynosiła 7,82 (IQR=7,18). Z powodu istotnego odstępstwa od rozkładu normalnego w teście Shapiro-Wilka oraz małej liczności niektórych grup analizy przeprowadzono w teście U Manna-Whitneya. Różnica między wynikami MLMS pomiędzy grupą leczonych terapią podwójną a grupą nie otrzymującą modulatorów nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,13) oraz różnica między grupą leczoną terapią potrójną a grupą leczoną terapią podwójną nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,11). Różnica pomiędzy grupą leczoną terapią potrójną a grupą nieotrzymującą modulatorów była istotna statystycznie (p<0,01), jak również różnica pomiędzy grupą otrzymującą terapię potrójną a pozostałymi pacjentami (nieotrzymującymi modulatorów oraz otrzymującymi terapię podwójną) była istotna statystycznie (p<=0,01). Porównanie wyników przedstawiono na Wykres 28.



Wykres 28 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupach pacjentów nieleczonych oraz leczonych modulatorami CFTR, niezależnie od genotypu CF.
Terapia podwójna oznacza leczenie ivacaftorem i tezacaftorem, a potrójna – ivacaftorem, tezacaftorem i elexacaftorem. „Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

Mediana wyników SLS w grupie nie leczonej modulatorami (N=65) wynosiła 11 (IQR=6), w grupie leczonej terapią podwójną (N=14) wynosiła 11 (IQR=5) oraz w grupie leczonych terapią potrójną (N=4) wynosiła 4 (IQR=2). Z powodu istotnego odstępstwa od rozkładu normalnego w teście Shapiro-Wilka oraz małej liczności niektórych grup analizy przeprowadzono w teście U Manna-Whitneya. Różnica między wynikami SLS pomiędzy grupą leczonych terapią podwójną a grupą nie otrzymującą modulatorów nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0,49). Różnica pomiędzy grupą leczoną terapią potrójną a grupą nieotrzymującą modulatorów była istotna statystycznie (p<0,01), jak również różnica pomiędzy grupą otrzymującą terapię potrójną a pozostałymi pacjentami

(nieotrzymującymi modulatorów oraz otrzymującymi terapię podwójną) była istotna statystycznie (p<0,01) oraz różnica między grupą leczoną terapią potrójną a grupą leczoną terapią podwójną była istotna statystycznie (p=0,02). Porównanie wyników przedstawiono na Wykres 29.



Wykres 29 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupach pacjentów nieleczonych oraz leczonych modulatorami CFTR, niezależnie od genotypu CF.
Terapia podwójna oznacza leczenie ivacaftorem i tezacaftorem, a potrójna – ivacaftorem, tezacaftorem i elexacaftorem. „Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

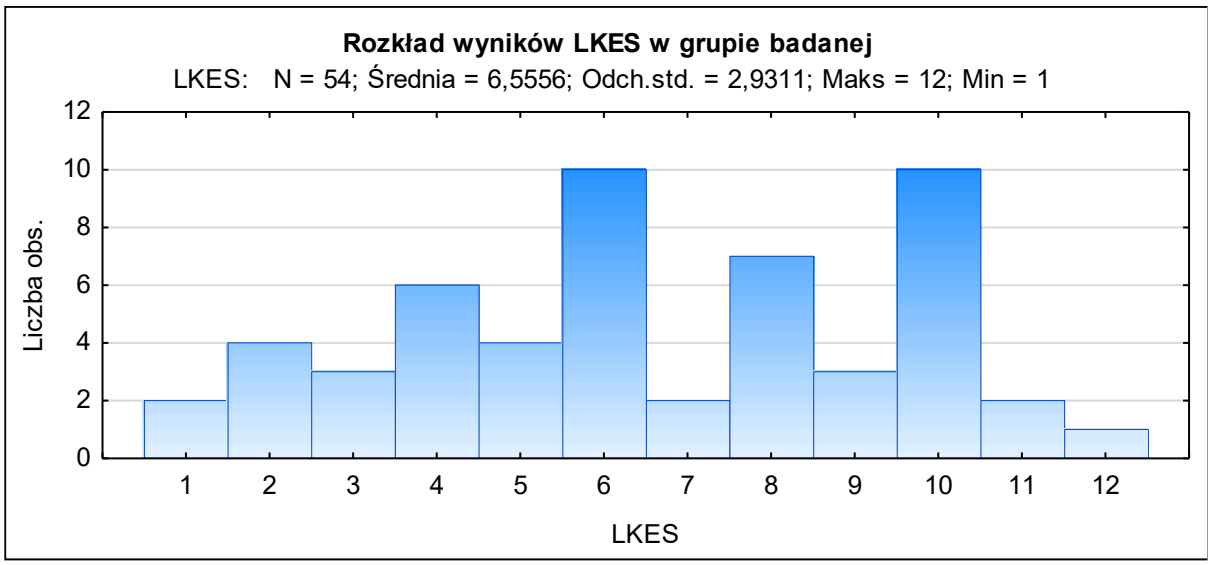
Wyniki wskazują na istotną różnicę w wynikach tomografii komputerowej ocenianej w skali Lund-Mackay, zmodyfikowanej Lund-Mackay oraz Sheikh-Lind pomiędzy pacjentami leczonymi terapią potrójną a pozostałymi pacjentami, przy braku istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi terapią podwójną a pacjentami nieotrzymującymi modulatorów CFTR. **Pacjenci otrzymujący modulatory CFTR w postaci terapii potrójnej mieli mniej nasilone zmiany w TK w stosunku do pacjentów nieotrzymujących modulatorów CFTR, jak również w stosunku do leczonych terapią podwójną.**

4.4 Analiza wyników badania endoskopowego jam nosa przed zabiegiem

Dane dotyczące wyników badania endoskopowego wykonywanego przed zabiegiem, u których zarejestrowane obrazy umożliwiły ocenę jam nosa wraz z oceną obecności egzofitycznych polipów w jamach nosa, dostępne były u 55 pacjentów (63% całej grupy badanej). Wśród tych pacjentów grupa

homozygot F508del liczyła 24 pacjentów, a grupa nie-homozygot F508del liczyła 31 pacjentów, podczas gdy grupa high-risk liczyła 47 pacjentów, a grupa low-risk liczyła 8 pacjentów. Egzofityczne polipy w badaniu endoskopowym występowały u 28 pacjentów (51% badanej grupy pacjentów).

Dane dotyczące wyników badania endoskopowego wykonywanego przed zabiegiem, u których zarejestrowane obrazy umożliwiły ocenę w skali Lund-Kennedy (*Lund-Kennedy Endoscopic Score*, LKES) dostępne były u 54 pacjentów (62% całej grupy badanej). Wśród tych pacjentów grupa homozygot F508del liczyła 20 pacjentów, a grupa nie-homozygot F508del liczyła 34 pacjentów, podczas gdy grupa high-risk liczyła 44 pacjentów, a grupa low-risk liczyła 10 pacjentów. Wyniki w LKES zawierały się w granicach 1-12 punktów, a ich mediana w całej badanej grupie wynosiła 6 (IQR=5). Rozkład wyników w LKES w grupie badanej przedstawiono na Wykres 30.



Wykres 30 – Histogram rozkładu wyników w LKES w całej grupie badanej.
N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.

4.4.1 Analiza obecności polipów jam nosa w badaniu endoskopowym w zależności od genotypu mukowiscydozy

Hipoteza: Obecność polipów w jamach nosa w badaniu endoskopowym była stwierdzana z różną częstością w grupie homozygot F508del i grupie nie-homozygot.

Spośród pacjentów z dostępnymi obrazami z endoskopii w grupie homozygot (n=24) polipy stwierdzono w 14 przypadkach (56%). W grupie nie-homozygot (n=31) w 14 przypadkach (44%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat Pearsona z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,49).

Hipoteza: Obecność polipów w jamach nosa w badaniu endoskopowym była stwierdzana z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów z dostępnymi obrazami z endoskopii w grupie high-risk (n=47) polipy stwierdzono w 25 przypadkach (53%). W grupie low-risk (n=8) w 3 przypadkach (38%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera wykazując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,47).

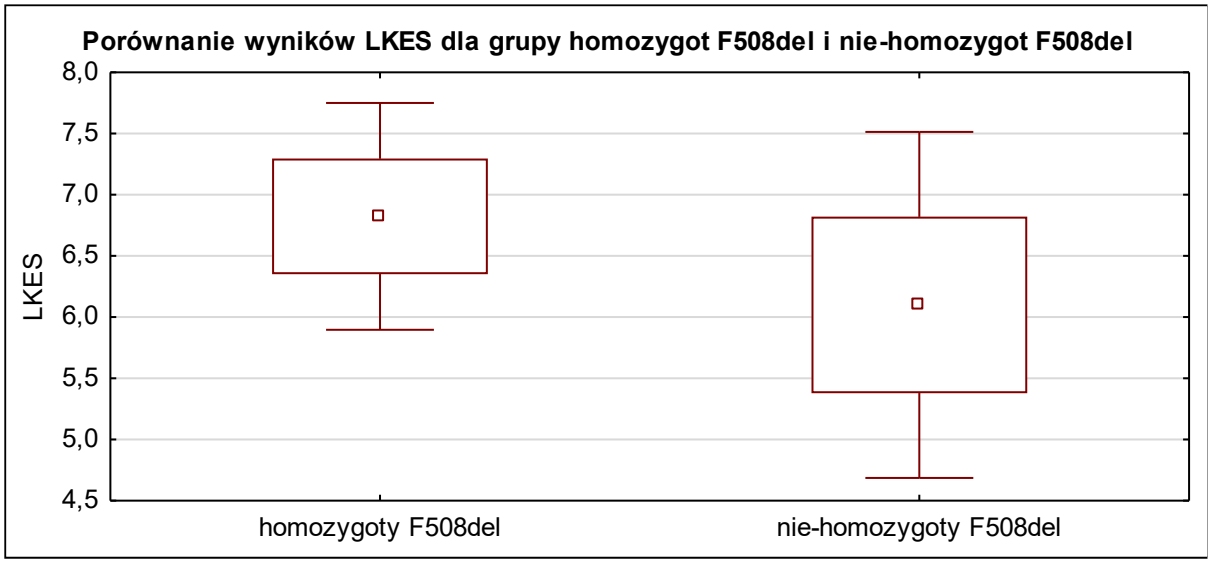
4.4.2 Analiza wyników endoskopii jam nosa w skali Lund-Kennedy w zależności od genotypu mukowiscydozy

Hipoteza: Wyniki w skali LKES różnią się pomiędzy homozygotami F508del, a nie-homozygotami F508del.

Wyniki w skali LKES sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na normalność rozkładu w grupie homozygot (p=0,17) i w grupie nie-homozygot (p=0,10). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik braku istotnej różnicy wariancji (p=0,39). Średnia wyników LKES w grupie homozygot wynosiła 6,10 (SD=3,23), a w grupie nie-homozygot 6,82 (SD=2,76). Wobec tego do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,39). Wyniki LKES w obu grupach przedstawiono w Tabela 24 oraz na Wykres 31.

	Homozygoty F508del	**Nie-homozygoty F508del**
Rozkład normalny	Tak	Tak
Liczebność	20	34
Średnia	6,10	6,82
SD	3,23	2,76
LKES: Test t-Studenta p=0,39		

Tabela 24 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LKES pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w całej grupie badanej.
SD –odchylenie standardowe.



Wykres 31 – Wykres ramka-wąsy wyników w LKES w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w całej grupie badanej.

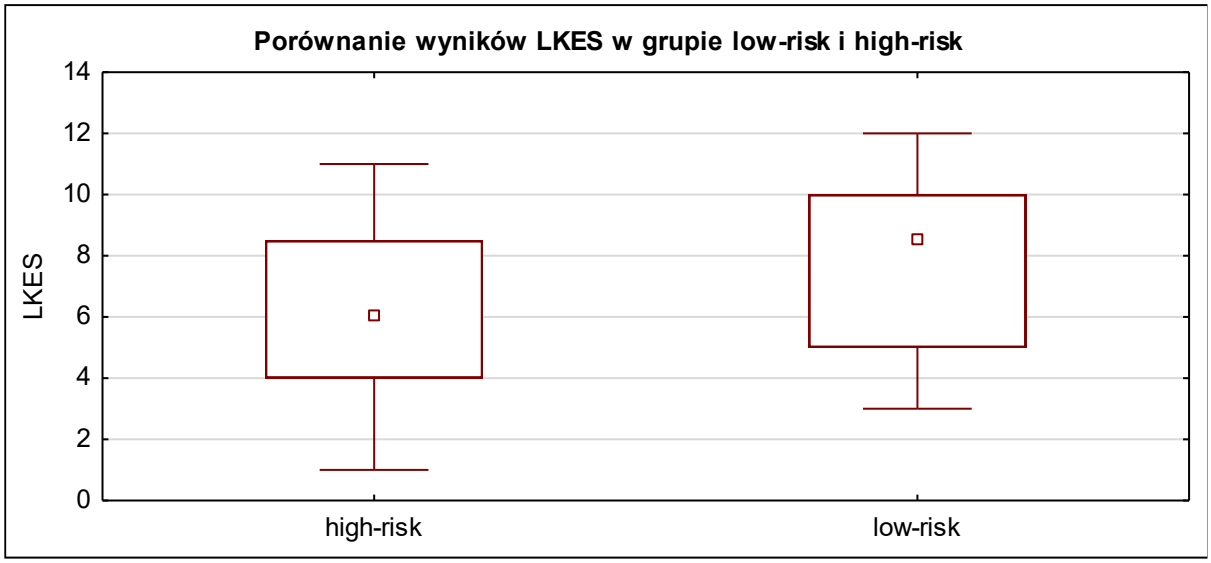
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

Hipoteza: Wyniki w skali LKES różnią się pomiędzy grupami high-risk i low-risk.

Wyniki w skali LKES sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności w grupie high-risk (p=0,02), przy wyniku wskazującym na normalność rozkładu w grupie low-risk (p=0,53). Mediana wyników w skali LKES w grupie high-risk wynosiła 6 (IQR=4,5), a w grupie low-risk 8,5 (IQR=5). Wobec tego do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,18). Wyniki LKES w obu grupach przedstawiono w Tabela 25 oraz na Wykres 32.

	High-risk	Low-risk
Rozkład normalny	Nie	Tak
Liczebność	44	10
Mediana	6	8,5
IQR	4,5	5
LKES: Test U Manna-Whitneya p=0,18		

Tabela 25 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LKES pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.
IQR – rozstęp międzykwartylowy.



Wykres 32 – Wykres ramka-wąsy wyników w LKES w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

4.4.3 Omówienie analizy wyników endoskopii jam nosa w zależności od genotypu mukowiscydozy

W podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del nie odnaleziono różnicy pomiędzy wynikami w skali Lund-Kennedy (identyczna mediana i zbliżony rozkład wyników). Niewielka różnica w podziale pacjentów na posiadających genotyp high-risk i low-risk (mediana odpowiednio 6 i 8,5) nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Częstość występowania polipów w jamach nosa nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami.

4.5 Analiza wyników badania histopatologicznego błony śluzowej

Dane dotyczące wyników badania histopatologicznego dostępne były dla 73 z 87 pacjentów (84%). U 2 pacjentów badanie nie było pobrane podczas zabiegu, u 12 pacjentów wynik nie zawierał adnotacji o dominujących komórkach zapalnych w nacieku, jedynie informację o obecności cech przewlekłego zapalenia błony śluzowej.

Poszczególne składniki komórkowe nacieku zapalnego w 73 dostępnych badaniach histopatologicznych zostały przedstawione w Tabela 26.

Składniki nacieku zapalnego błony śluzowej w badaniu HP	
Limfocyty	72 (99%)
Plazmocyty	67 (92%)
Eozynofile	9 (12%)
Neutrofile	1 (<1%)
Typy nacieku zapalnego w opisywanej grupie pacjentów	
Naciek obejmujący limfocyty lub plazmocyty bez udziału innych komórek zapalnych - w tym naciek wyłącznie limfocytarny - w tym naciek wyłącznie plazmocytarny	65 (89%) 5 1
Naciek limfocytarno-plazmocytarny z udziałem eozynofili	8 (11%)
Naciek limfocytarno-plazmocytarny z udziałem eozynofili i neutrofili	1 (<1%)
Naciek limfocytarno-plazmocytarny z udziałem neutrofili	1 (<1%)

Tabela 26 – Składniki nacieku zapalnego wykazane w wynikach badania histopatologicznego w całej grupie badanej.
W prawej kolumnie przedstawiono liczebność poszczególnych typów nacieku zapalnego wraz z częstością ich występowania.

Naciek zapalny w błonie śluzowej u wszystkich analizowanych pacjentów zawierał głównie lub wyłącznie limfocyty i plazmocyty. U 9 pacjentów opisano obecność eozynofili współwystępujących z limfocytami i plazmocytami. U jednego pacjenta naciek limfocytarno-plazmocytarny z udziałem eozynofili i neutrofili. U żadnego pacjenta nie opisano nacieku zapalnego z dominacją eozynofili lub neutrofili.

4.5.1 Analiza wyników badania histopatologicznego błony śluzowej zatok w zależności od genotypu mukowiscydozy

Większość pacjentów w badanej grupie miała stwierdzony w badaniu HP naciek limfocytarny lub plazmocytarny. U 9 pacjentów opisano udział innych komórek zapalnych, przede wszystkim (we wszystkich 9 przypadkach) eozynofili. Przeanalizowano różnice w częstości występowania eozynofili w nacieku zapalnym błony śluzowej zatok pod kątem różnic zależnych od genotypu.

Wśród 73 pacjentów z opisanym składem komórkowym nacieku zapalnego w badaniu HP grupa homozygot F508del liczyła 30 pacjentów, a grupa nie-homozygot F508del liczyła 43 pacjentów, podczas gdy grupa high-risk liczyła 61 pacjentów, a grupa low-risk liczyła 12 pacjentów.

Hipoteza: Naciek zapalny z udziałem eozynofili występował z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del.

Spośród pacjentów posiadających opisany wynik badania histopatologicznego w grupie homozygot F508del (n=30) naciek eozynofilowy występował w 3 przypadkach (10%), zaś w grupie nie-homozygot (n=43) w 6 przypadkach (14%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,73).

Hipoteza: Naciek zapalny z udziałem eozynofili występował z różną częstością w grupie pacejntów z genotypem high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów posiadających opisany wynik badania histopatologicznego w grupie high-risk (n=61) naciek eozynofilowy występował w 8 przypadkach (13%). W grupie low-risk (n=12) w 1 przypadku (8%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p = 1,00).

4.5.2 Omówienie analizy wyników badania histopatologicznego błony śluzowej zatok w zależności od genotypu mukowiscydozy

W podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del jak i w podziale na genotyp high-risk i low-risk niewielkie różnice w częstości występowania nacieku eozynofilowego oprócz stwierdzanych powszechnie limfocytów i plazmocytów w badaniu histopatologicznym błony śluzowej nie osiągnęły istotności statystycznej.

4.6 Analiza wyników badania mikrobiologicznego wymazów pobranych śródoperacyjnie z zatok przynosowych

Dane dotyczące wyników badania mikrobiologicznego dostępne były dla 86 z 87 pacjentów (99%). U jednego pacjenta badanie nie było pobrane podczas zabiegu.

Ujemny wynik badania mikrobiologicznego uzyskano u 4 pacjentów (5%). Spośród pacjentów, u których otrzymano dodatni wynik badania mikrobiologicznego (n=82) w 11 przypadkach (13% pacjentów) uzyskano wzrost wyłącznie bakterii należących do flory fizjologicznej dróg oddechowych lub skóry (np. *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus salivarius, Staphylococcus hominis* i inne). Wzrost pojedynczego patogenu uzyskano w 39 przypadkach (45% pacjentów), w 32 przypadkach (37% pacjentów) uzyskano wzrost dwóch patogenów, zaś w 8 przypadkach (9% pacjentów) uzyskano wzrost 3 patogenów.

Najczęściej izolowanym patogennym mikroorganizmem był gronkowiec złocisty, *Staphylococcus aureus* (SA) (55 przypadków izolacji u 52 pacjentów; 60%), następnie pałeczka ropy błękitnej, *Pseudomonas aeruginosa* (17 przypadków u 17 pacjentów; 20%) i *Haemophilus influenzae* (11 przypadków u 11 pacjentów; 13%). Pełna lista izolowanych patogenów przedstawiona jest w Tabela 27.

Nazwa patogenu	Liczba przypadków izolacji
Bakterie patogenne	
Staphylococcus aureus	55
Pseudomonas aeruginosa	17
Haemophilus influenzae	11
Escherichia coli	5
Streptococcus intermedius	2
Enterobacter cloacae	1
Patogeny uważane za szczególnie niebezpieczne dla pacjentów z CF	
Achromobacter xylosoxidans	1
Aspergillus fumigatus	1
Burkholderia multivorans	1
Pseudomonas aeruginosa oporny na imipenem	1
Bakterie należące do flory fizjologicznej	
Corynebacterium tuberculostearicum	2
Cutibacterium acnes	2
Acinetobacter pittii	1
Citrobacter freundii	1
Corynebacterium accolens	1
Corynebacterium propinquum	1
Fusobacterium nucleatum	1
Prevotella loescheii	1
Raoultella planticola	1
Staphylococcus haemolyticus	1
Staphylococcus hominis	1
Staphylococcus warneri	1
Streptococcus salivarius	1
Veilonella parvula	1

Tabela 27 – Wszystkie bakterie i grzyby zidentyfikowane w badaniach mikrobiologicznych u pacjentów w całej grupie badanej.

Spośród wyhodowanych kolonii *Staphylococcus aureus* w 20 przypadkach (38% pacjentów z wyhodowanym przynajmniej jednym szczepem SA oraz 23% wszystkich pacjentów) patogen posiadał mechanizmy oporności na antybiotyki. Do szczepów SA posiadających mechanizmy lekooporności zaliczono szczepy MSLBI (indukowalna oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminy typu B, ang. *inducible macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance)*, MSLBK (oporność na makrolidy, linkozamidy, streptograminy typu B i ketolidy, ang. *macrolide-lincosamide-streptogramin B-ketolide resistance*) oraz MRSA (gronkowiec złocisty oporny na metycylinę, ang. *methicyllin-resistant Staphylococcus aureus*). Częstość występowania opornych szczepów SA przedstawiono w Tabela 28. U 5 pacjentów wyhodowano ponadto dwa szczepy SA w różnych kombinacjach.

Mechanizm oporności	Liczba przypadków
brak	37
MSLBI	13
MSLBK	5
MRSA	4

Tabela 28 – lekooporność wśród gronkowców wyhodowanych u pacjentów w całej grupie badanej.

U 8 pacjentów wyhodowano patogeny uznane za szczególnie niebezpieczne: *Staphylococcus aureus* oporny na większość antybiotyków (MRSA) – 4 przypadki, *Pseudomonas aeruginosa* oporny na imipenem – 1 przypadek, *Burkholderia multivorans* ESBL- – 1 przypadek, *Aspergillus fumigatus* – 1 przypadek, *Achromobacter xylosoxidans* – 1 przypadek.

Wśród 86 pacjentów posiadających wynik badania mikrobiologicznego grupa homozygot F508del liczyła 36 pacjentów, a grupa nie-homozygot F508del liczyła 50 pacjentów, podczas gdy grupa high-risk liczyła 72 pacjentów, a grupa low-risk liczyła 14 pacjentów.

4.6.1 Analiza wyników badania mikrobiologicznego w zależności od genotypu mukowiscydozy

Hipoteza: Izolacja większej niż 1 liczby patogenów występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=36) izolacja więcej niż jednego patogenu wystąpiła w 16 przypadkach (44%), a w grupie nie-homozygot (n=50) w 25 przypadkach (50%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat Pearsona uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma (p=0,61).

Hipoteza: Izolacja szczepów *Staphylococcus aureus* (SA) występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=36) izolacja przynajmniej jednego szczepu SA wystąpiła w 18 przypadkach (58%), a w grupie nie-homozygot (n=50) w 34 przypadkach (68%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat Pearsona uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami i słaby związek między zmiennymi (p=0,09).

Hipoteza: Izolacja szczepów *Pseudomonas aeruginosa* (PA) występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=36) izolacja PA wystąpiła w 7 przypadkach (19%), a w grupie nie-homozygot (n=50) w 10 przypadkach (20%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat Pearsona z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,83).

Hipoteza: Izolacja patogenów posiadających mechanizm lekooporności występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=36) izolacja przynajmniej jednego szczepu posiadającego mechanizm lekooporności wystąpiła w 7 przypadkach (19%), a w grupie nie-homozygot (n=50) w 13 przypadkach (26%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat Pearsona z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,65).

Hipoteza: Izolacja patogenów uważanych za szczególnie niebezpieczne występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=36) izolacja przynajmniej jednego szczepu uznawanego za szczególnie niebezpieczny dla pacjentów z CF wystąpiła w 3 przypadkach (8%), a w grupie nie-homozygot (n=50) w 5 przypadkach (10%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=1,00).

Hipoteza: Izolacja większej niż 1 liczby patogenów występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=72) izolacja więcej niż jednego patogenu wystąpiła w 33 przypadkach (46%), a w grupie low-risk (n=14) w 8 przypadkach (57%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat Pearsona

z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,63).

Hipoteza: Izolacja szczepów *Staphylococcus aureus* (SA) występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=72) izolacja przynajmniej jednego szczepu SA wystąpiła w 42 przypadkach (58%), a w grupie low-risk (n=14) w 10 przypadkach (71%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,55).

Hipoteza: Izolacja szczepów *Pseudomonas aeruginosa* (PA) występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=72) izolacja PA wystąpiła w 14 przypadkach (19%), a w grupie low-risk (n=14) w 3 przypadkach (21%). Ze względu na rzadkie występowanie badanego zjawiska w podgrupach do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=1,00).

Hipoteza: Izolacja patogenów posiadających mechanizm lekooporności występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=72) izolacja przynajmniej jednego szczepu posiadającego mechanizm lekooporności wystąpiła w 15 przypadkach 21%), a w grupie low-risk (n=14) w 5 przypadkach (36%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat Pearsona z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,39).

Hipoteza: Izolacja patogenów uważanych za szczególnie niebezpieczne występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=72) izolacja przynajmniej jednego szczepu uznawanego za szczególnie niebezpieczny dla pacjentów z CF wystąpiła w 7 przypadkach (10%), a w grupie low-risk (n=14) w 1 przypadku (7%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=1,00).

4.6.2 Omówienie analizy wyników badań mikrobiologicznych w zależności od genotypu mukowiscydozy

W podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del jak i w podziale na genotyp high-risk i low-risk niewielkie różnice w częstości występowania *Staphylococcus aureus* oraz *Pseudomonas aeruginosa* nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnie większej częstości występowania patogenów posiadających mechanizmy lekooporności oraz patogenów uważanych za szczególnie niebezpieczne dla pacjentów z CF w żadnej z grup, przy czym częstość izolowania patogenów posiadających mechanizmy lekooporności była większa w grupie pacjentów z genotypem niskiego ryzyka.

4.7 Zbiorcze omówienie wyników analiz przeprowadzonych na całej grupie badanej

Przeprowadzone testy statystyczne nie wskazały na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi parametrami zarówno pomiędzy pacjentami podzielonymi pod kątem kryterium bycia lub nie bycia homozygotą mutacji F508del, jak i pod kątem posiadania genotypu high-risk i low-risk.

W podziale na homozygoty F508del oraz nie-homozygoty większość analizowanych parametrów wskazywała na potencjalnie cięższy przebieg przewlekłego zapalenia zatok u pacjentów w grupie nie-homozygot (nieznacznie wyższe wyniki w skalach punktowych określających zaawansowanie procesu zapalnego w zatokach w tomografii komputerowej oraz nieco częstsze odnajdowanie większej liczby różnych oraz potencjalnie trudniejszych w leczeniu patogenów), jednak wartości we wszystkich przypadkach były zbliżone i żadna zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

W podziale na pacjentów z genotypem high-risk i low-risk analizowane parametry nie wskazywały jednoznacznie na potencjalnie cięższy przebieg przewlekłego zapalenia zatok w żadnej z grup i choć istniała większa rozbieżność pomiędzy parametrami w obu grupach, niż w podziale na homozygoty F508del i nie-homozygoty, to żadna zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Zbiorcze zestawienie wyników wszystkich analiz statystycznych parametrów wykorzystanych w badaniu znajduje się w Tabela 29 dla podziału na homozygoty F508del i nie-homozygoty oraz Tabela 30 dla podziału na genotypy high-risk i low-risk.

Porównywany parametr	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del	test	p
Mediana wyników LMS	15	**16**	U Manna-Whitneya	**0,43**
Mediana wyników MLMS	16,9	**18**	U Manna-Whitneya	**0,32**
Średnia wyników SLS	10,26	**10,61**	t-Student	**0,68**
Częstość występowania polipów jam nosa	**56%**	44%	Chi-kwadrat + Yates	**0,49**
Średnia wyników LKES	6,10	**6,82**	t-Student	**0,39**
Częstość występowania eozynofili w nacieku zapalnym	**13%**	8%	Fisher	**1,00**
Częstość występowania >1 bakterii patogennej w badaniu mikrobiologicznym treści z zatok	44%	**50%**	Chi-kwadrat	**0,61**
Częstość izolacji szczepów S aureus	58%	**68%**	Chi-kwadrat	**0,09**
Częstość izolacji szczepów P aeruginosa	19%	**20%**	Chi-kwadrat + Yates	**0,83**
Częstość izolacji szczepów posiadających mechanizm lekooporności	19%	**26%**	Chi-kwadrat + Yates	**0,65**
Częstość izolacji szczepów szczególnie niebezpiecznych	8%	**10%**	Fisher	**1,00**

Tabela 29 – Zbiorcze zestawienie wyników analiz statystycznych porównań parametrów dla podziału na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del w całej grupie badanej.

Wytłuszczonym drukiem zaznaczono wartość większą dla każdego parametru.

Porównywany parametr	Gentoyp high-risk	Genotyp low-risk	test	p
Mediana wyników LMS	**16**	15,5	U Manna-Whitneya	**0,89**
Mediana wyników MLMS	**18**	16,75	U Manna-Whitneya	**0,89**
Średnia wyników SLS	10,39	**10,86**	t-Student	**0,67**
Częstość występowania polipów jam nosa	**53%**	38%	Fisher	**0,47**
Mediana wyników LKES	6	**8,5**	U Manna-Whitneya	**0,18**
Częstość występowania eozynofili w nacieku zapalnym	**13%**	8%	Fisher	**1,00**
Częstość występowania >1 bakterii patogennej w badaniu mikrobiologicznym treści z zatok	46%	**57%**	Chi-kwadrat + Yates	**0,63**
Częstość izolacji szczepów S aureus	58%	**71%**	Fisher	**0,55**
Częstość izolacji szczepów P aeruginosa	19%	**21%**	Fisher	**1,00**
Częstość izolacji szczepów posiadających mechanizm lekooporności	21%	**36%**	Chi-kwadrat + Yates	**0,39**
Częstość izolacji szczepów szczególnie niebezpiecznych	**10%**	7%	Fisher	**1,00**

Tabela 30 – Zbiorcze zestawienie wyników analiz statystycznych porównań parametrów dla podziału na pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w całej grupie badanej.

Wytłuszczonym drukiem zaznaczono wartość większą dla każdego parametru.

Z uwagi na brak wyników istotnych statystycznie w powyższych analizach na całej grupie badanej zdecydowano o przeprowadzeniu analiz post-hoc na podgrupie składającej się z pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok w celu zminimalizowania błędu spowodowanego spodziewaną większą heterogennością grupy pacjentów poddawanych reoperacji.

4.8 Genotypy mukowiscydozy w grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

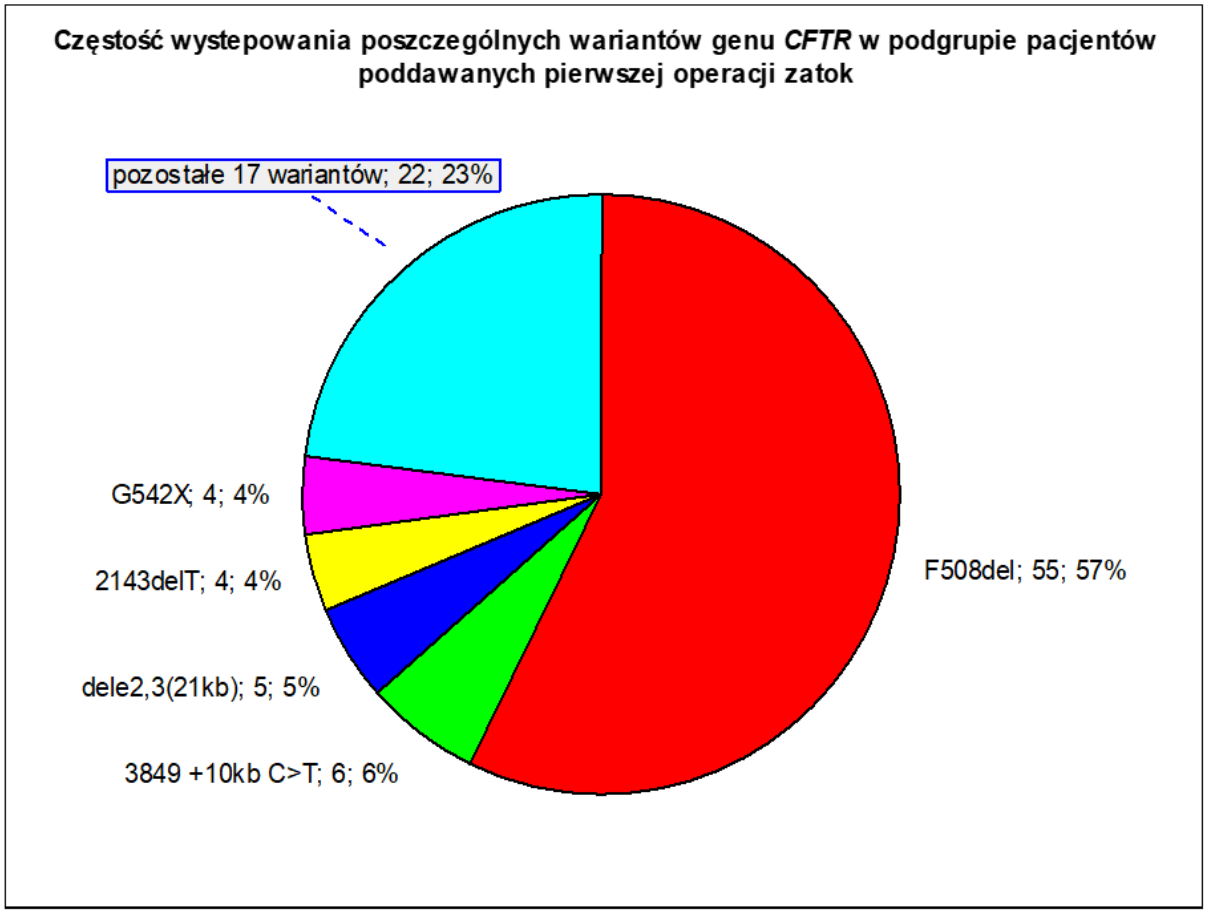
W podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok (48 pacjentów) odnaleziono 22 różnych wariantów *CFTR*. Wśród 96 alleli najczęstszy wariant F508del był obecny w 55 przypadkach (57%), podczas gdy kolejne najczęściej występujące warianty odnajdowane były w zaledwie kilku allelach. Najczęstsze warianty *CFTR* w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok przedstawia Tabela 31 oraz Wykres 33Tabela 15, a wszystkie odnalezione w tej podgrupie allele Tabela 32.

Wariant	liczba
F508del	55 (57%)
3849 +10kb C>T	6 (6%)
dele2,3(21kb)	5 (5%)
2143delT	4 (4%)
G542X	4 (4%)
pozostałe 17 wariantów	22 (23%)

Tabela 31 – Najczęstsze warianty CFTR we wszystkich 96 allelach wśród pacjentów w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Nazwa mutacji	Klasa	komentarz
1717-1G>A	I	
185+1G>T	I	
1898+1G>A	I	
2043delG	I	
2143delT	I	
2184insA	I	
2347delG	I	
4218insT	I	
dele2,3(21kb)	I	
E33X	I	
G542X	I	
Q1382X	I	
Q1412X	I	
R553X	I	
W356X	I	
F508del	II	
N1303K	II	
R334W	IV	
3849+10kbC>T	V	
3272-26A>G	?	Trzustka wydolna
S945L	?	Trzustka wydolna
4035_3038dupCCTA	?	Trzustka niewydolna
dele4-6a	?	Trzustka niewydolna
W1282R	?	Trzustka niewydolna

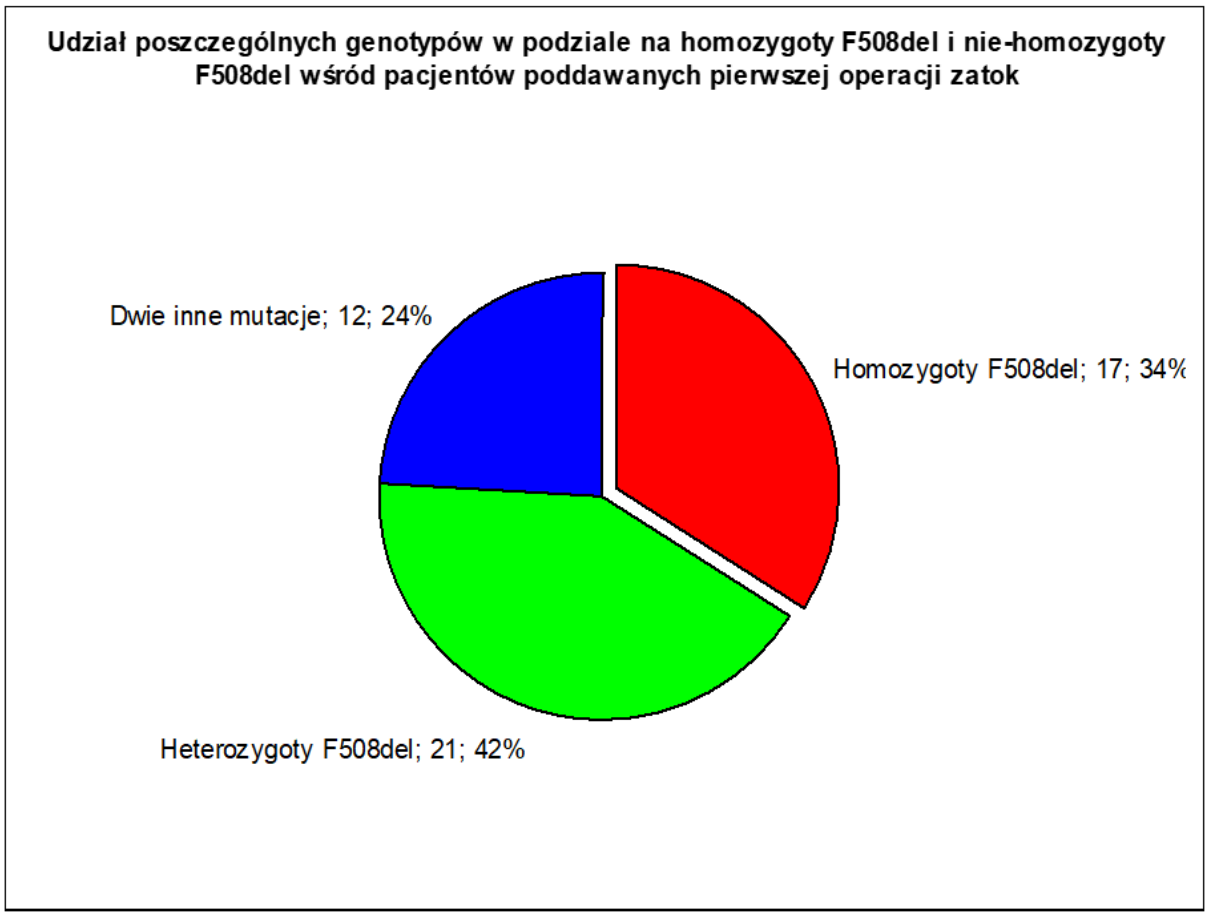
Tabela 32 – Wszystkie warianty CFTR w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. Wskazano przynależność do klasy mutacji według McKone i wsp. oraz liczebność w obrębie wszystkich 96 alleli u pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.



Wykres 33 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych wariantów CFTR w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
Liczby na etykietach oznaczają liczebność oraz częstość występowania danego wariantu w 96 allelach pacjentów w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

4.8.1 Grupowanie pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty

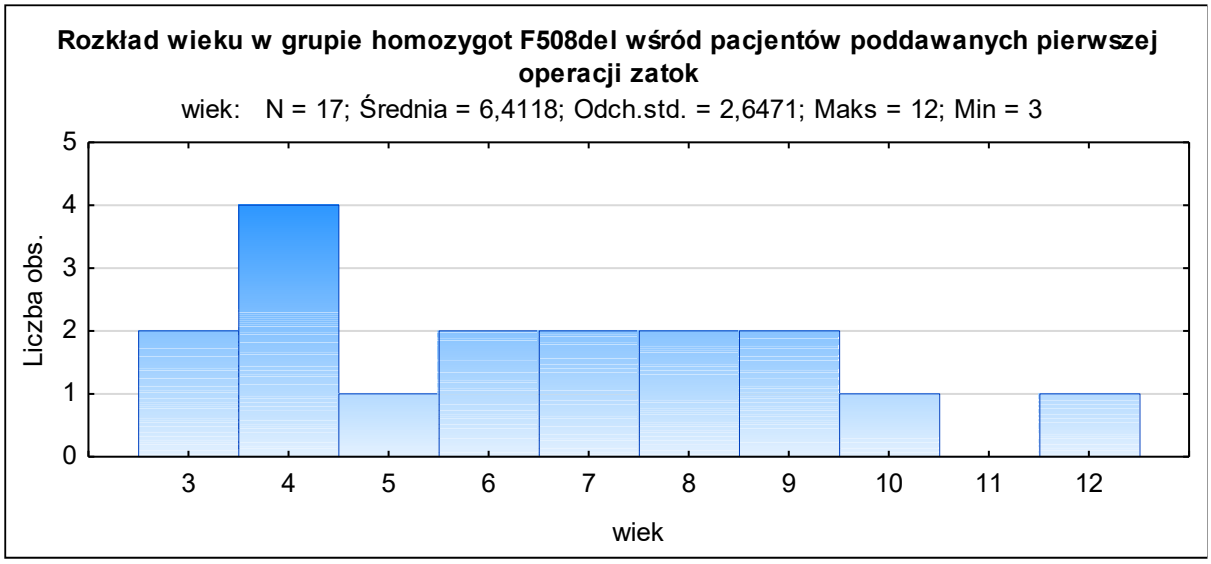
Mutacja F508del znajdowała się w 55 allelach u 37 pacjentów w grupie badanej. Spośród nich 17 stanowiły homozygoty F508del, a 21 heterozygoty mutacji F508del z inną mutacją *CFTR*. 12 pacjentów nie posiadało wariantu F508del z żadnym z alleli genu *CFTR*. Grupę heterozygot oraz posiadających dwie inne mutacje połączono w grupę nie-homozygot F508del uzyskując liczebność grupy wynoszącą 33 pacjentów (Wykres 34).



Wykres 34 – Wykres kołowy przedstawiający udział poszczególnych genotypów w podziale na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

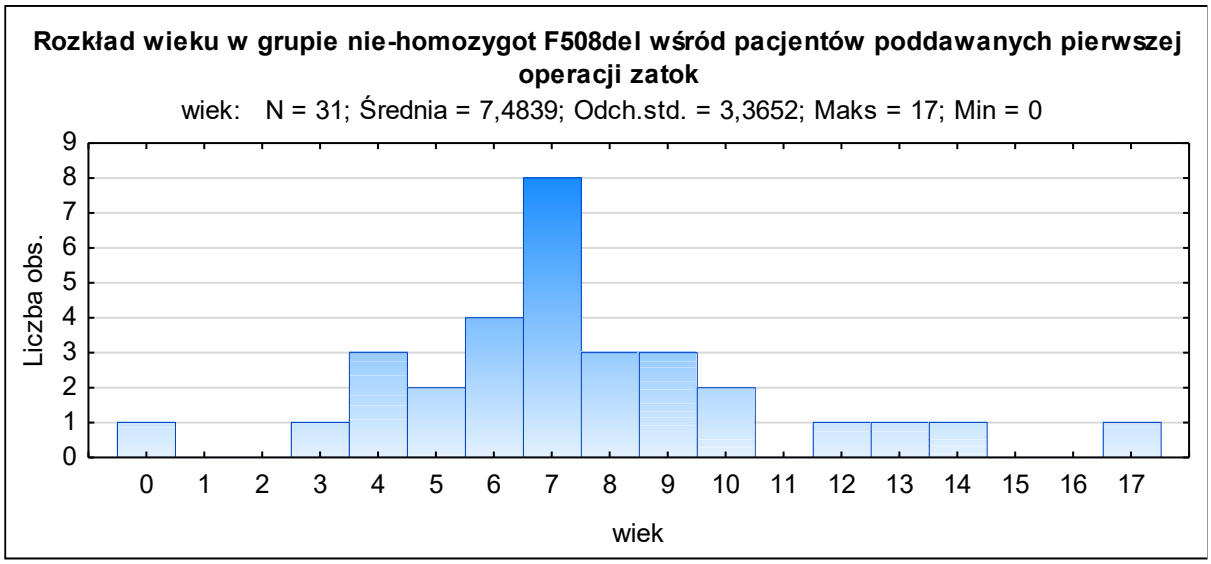
Liczby na etykietach oznaczają liczebność oraz częstość występowania danego genotypu 48 pacjentów w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. .

Grupa homozygot liczyła 17 pacjentów w wieku 3-12 lat (średnia=6,41, SD=2,65), a grupa nie-homozygot liczyła 31 pacjentów w wieku 0-17 lat (średnia=7,48, SD=3,37). Strukturę wiekową grup przedstawia Wykres 35, Wykres 36 oraz Wykres 37.



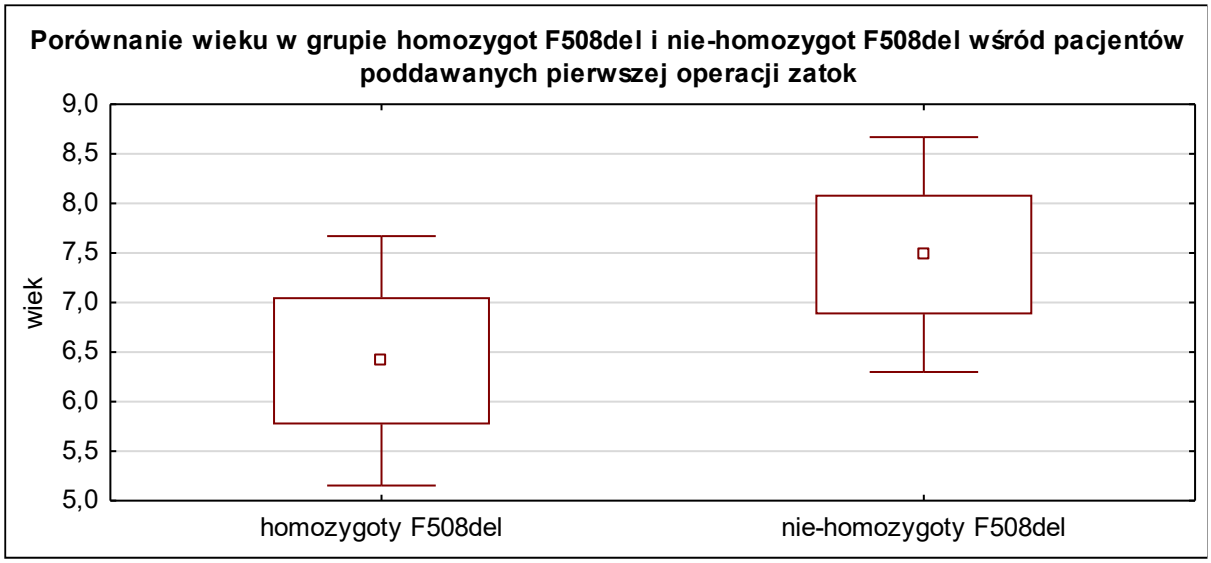
Wykres 35 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 36 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 37 – Wykres ramka-wąsy wieku w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

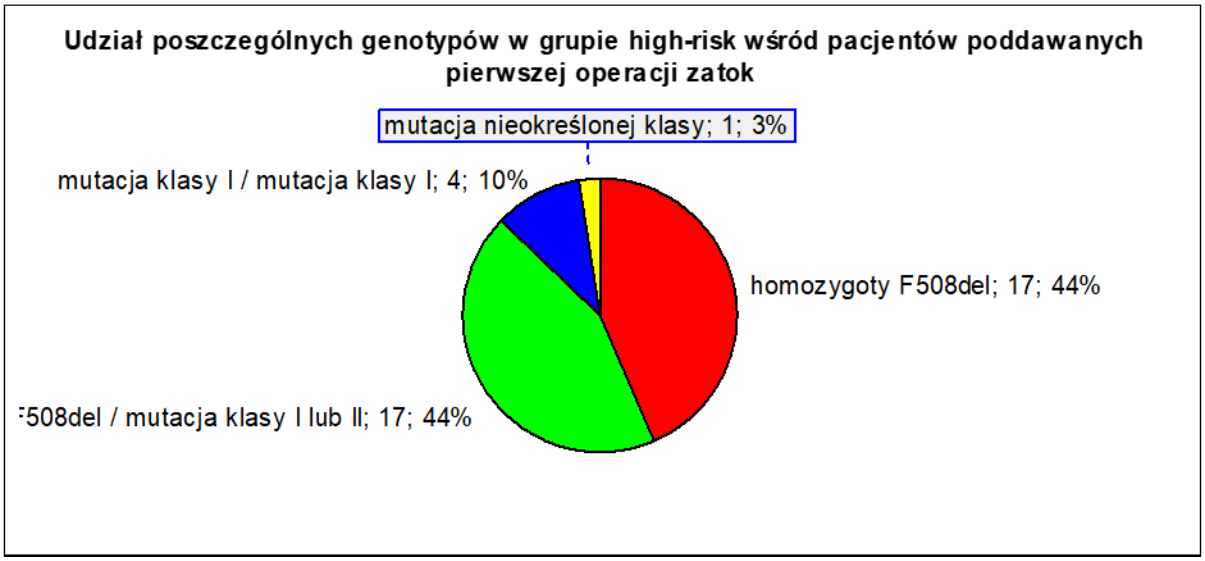
Rozkład wieku sprawdzono pod kątem normalności w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na brak istotnego odstępstwa od normalności zarówno w grupie homozygot (p=0,31), jak i w grupie nie-homozygot (p=0,10). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik brak istotnej różnicy w wariancjach (p=0,75). Różnicę pomiędzy wartościami wieku w obu grupach przeanalizowano w teście t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p= 0,26).

Grupa homozygot liczyła 9 chłopców (53%) i 8 dziewcząt (47%), a grupa nie-homozygot 16 chłopców (32%) i 34 dziewcząt (68%). Różnicę w częstości występowania chłopców i dziewcząt w obu grupach przeanalizowano w teście chi-kwadrat z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,83).

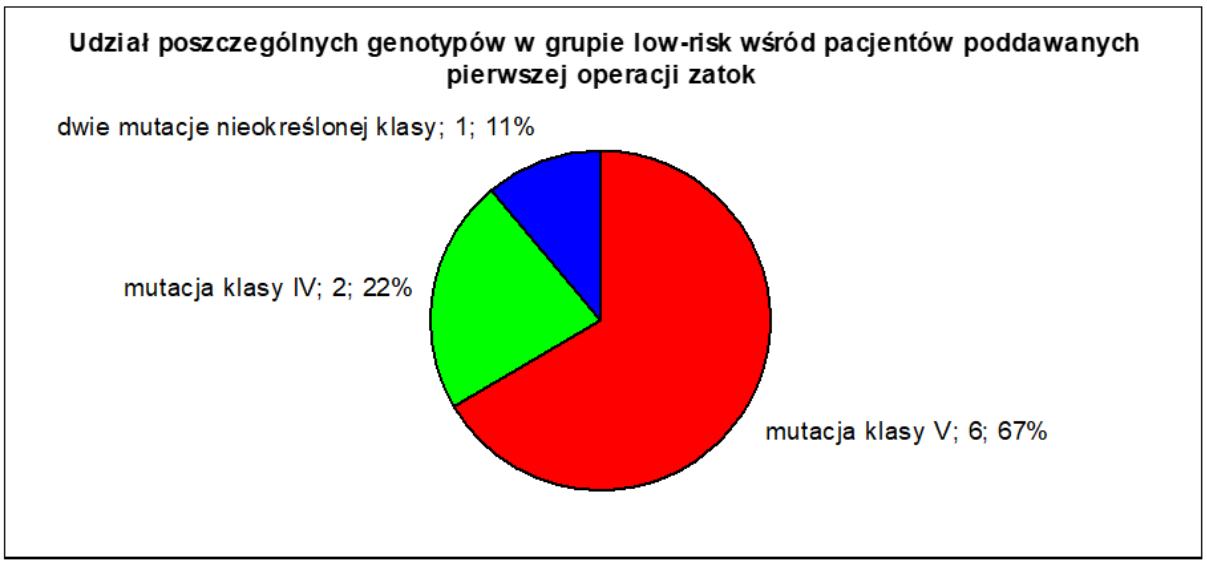
4.8.2 Grupowanie pacjentów na posiadających genotyp high-risk i low-risk

Zasady przyporządkowywania pacjentów do grupy high-risk oraz low-risk były takie same, jak w przypadku analizowania całej grupy pacjentów. Do grupy high-risk (39 pacjentów) przydzielono 17 pacjentów będących homozygotami F508del, 16 pacjentów będących heterozygotami F508del z drugą mutacją I lub II klasy, 4 pacjentów posiadających w obu allelach mutację klasy I oraz 1 pacjenta posiadającego jedną mutację klasy I oraz drugą nieokreślonej klasy, z ciężkim przebiegiem klinicznym choroby podstawowej. Do grupy low-risk (9 pacjentów) przydzielono 6 pacjentów posiadających w jednym allelu mutację klasy V, 2 pacjentów posiadających w jednym allelu mutację klasy IV oraz 1 pacjenta posiadającego dwie mutacje nieokreślonej klasy, z lekkim przebiegiem klinicznym choroby

podstawowej. Strukturę genotypów w grupie high-risk i low-risk przedstawiono w na Wykres 38 oraz Wykres 39.

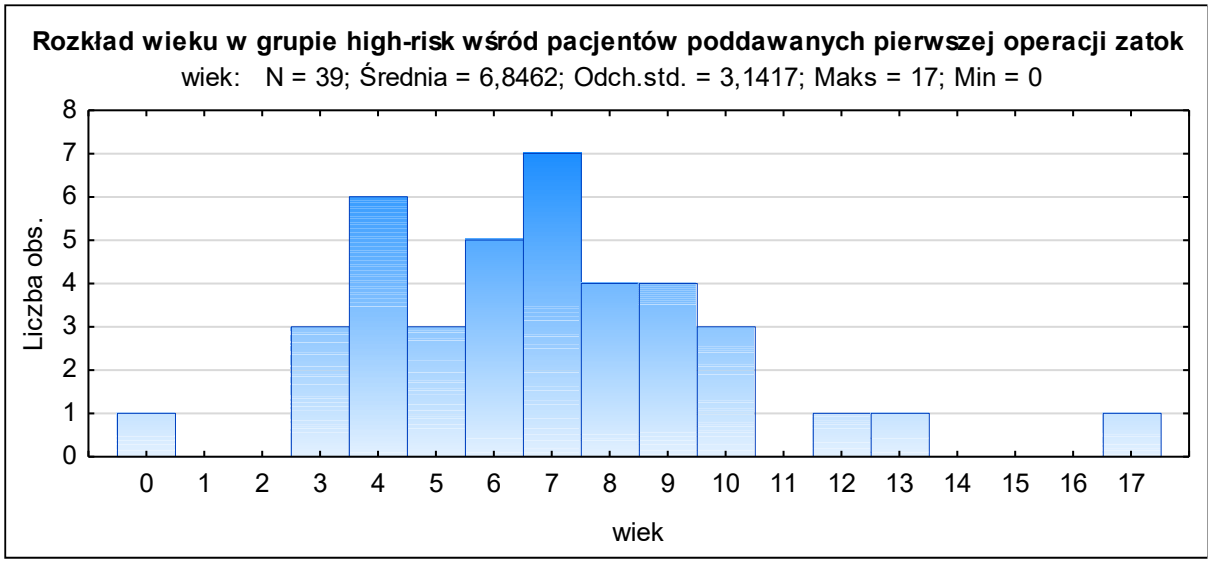


Wykres 38 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych genotypów w obrębie grupy high-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
Liczby na etykietach oznaczają liczebność oraz częstość występowania danego genotypu wśród 39 pacjentów w grupie high-risk.



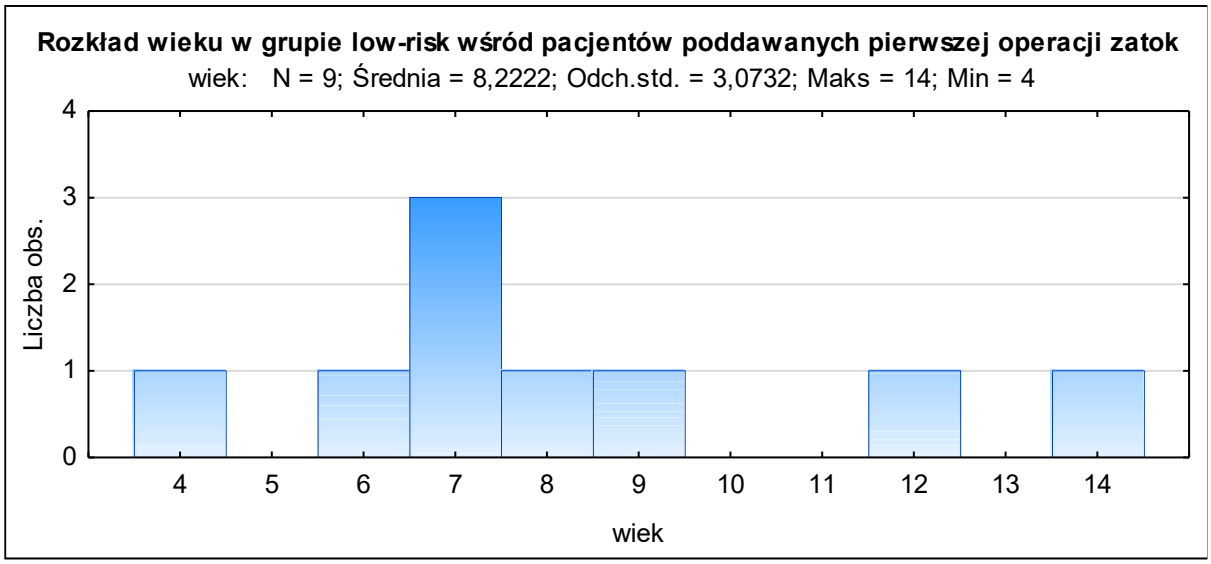
Wykres 39 – Wykres kołowy przedstawiający częstość występowania poszczególnych genotypów w obrębie grupy low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
Liczby na etykietach oznaczają liczebność oraz częstość występowania danego genotypu wśród 9 pacjentów w grupie high-risk.

Grupa high-risk liczyła 39 pacjentów w wieku 0-17 lat (średnia=6,85, SD=3,14), a grupa low-risk liczyła 9 pacjentów w wieku 4-14 lat (średnia=8,22, SD=3,07). Strukturę wiekową grup przedstawia Wykres 40, Wykres 41 oraz Wykres 42.



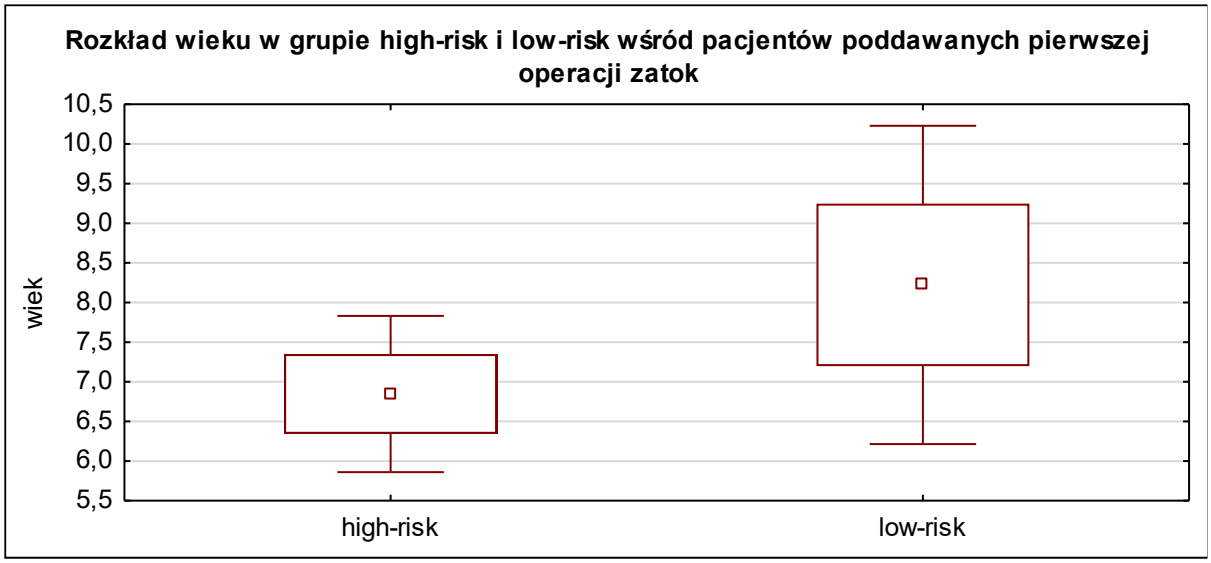
Wykres 40 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie high-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 41 – Histogram rozkładu wieku (w latach) w grupie low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 42 – Wykres ramka-wąsy rozkładu wieku w grupie high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

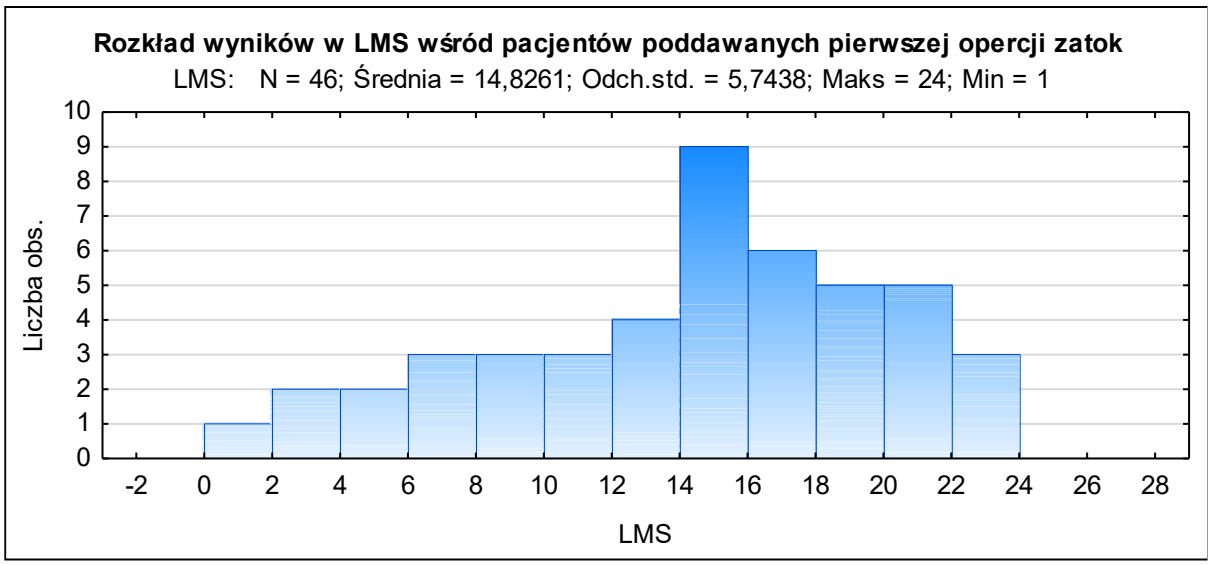
Rozkład wieku sprawdzono pod kątem normalności w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na brak istotnego odstępstwa od normalności w grupie high-risk (p=0,08) oraz w grupie low-risk (p=0,37). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik brak istotnej różnicy w wariancjach (p=0,98). Różnicę pomiędzy wartościami wieku w obu grupach przeanalizowano w teście t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p= 0,24).

Grupa high-risk liczyła 21 chłopców (54%) i 18 dziewcząt (46%), a grupa low-risk 4 chłopców (44%) i 5 dziewcząt (56%). Różnicę w częstości występowania chłopców i dziewcząt w obu grupach przeanalizowano w dokładnym dwustronnym teście Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,72).

4.9 Analiza wyników tomografii komputerowej w grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

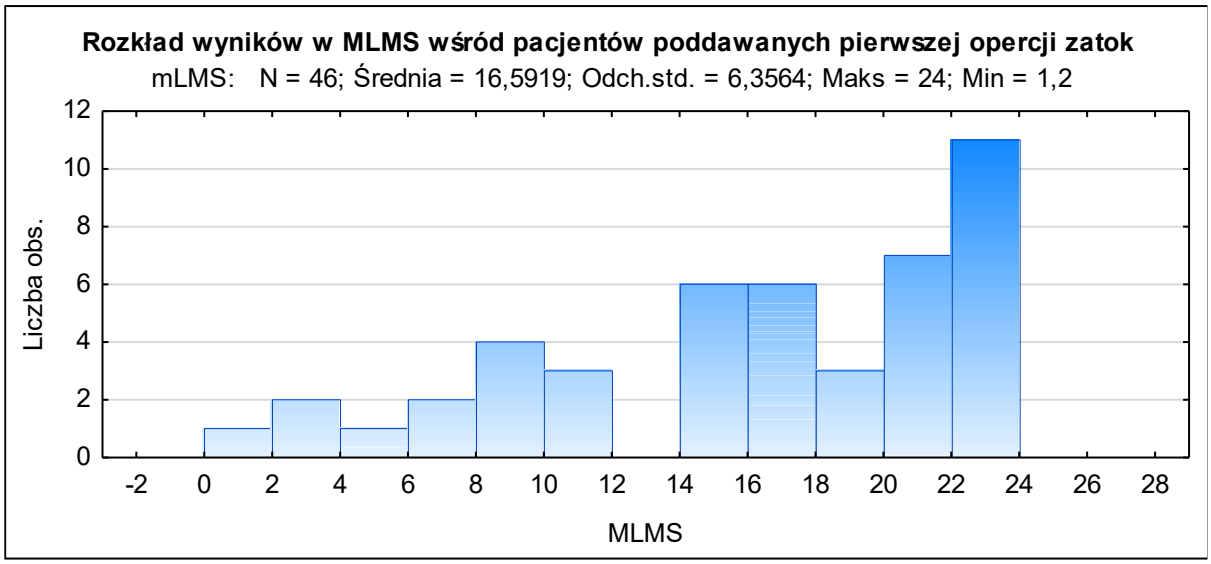
Na 48 pacjentów odnaleziono dostępne do analizy obrazy tomografii komputerowej u 46 (96%). Grupa homozygot F508del liczyła 16, a nie-homozygot F508del 30 pacjentów. Grupa high-risk liczyła 37, a low-risk 9 pacjentów. Wyniki w skali Lund-Mackay (LMS) zawierały się w granicach 1-24 punktów, a ich mediana wynosiła 15 (IQR=8). Wyniki w zmodyfikowanej skali Lund-Mackay (MLMS) zawierały się w granicach 1,2-24 punktów, ich mediana wynosiła 18 (IQR=10). Podsumowanie wyników w LMS i MLMS w całej grupie badanej przedstawia Wykres 43 oraz Wykres

44. Wyniki w skali Sheikh-Lind zawierały się w granicach 3-17 punktów, ich średnia wynosiła 10,9 (SD=3,99). Rozkład wyników w SLS przedstawia Wykres 45.



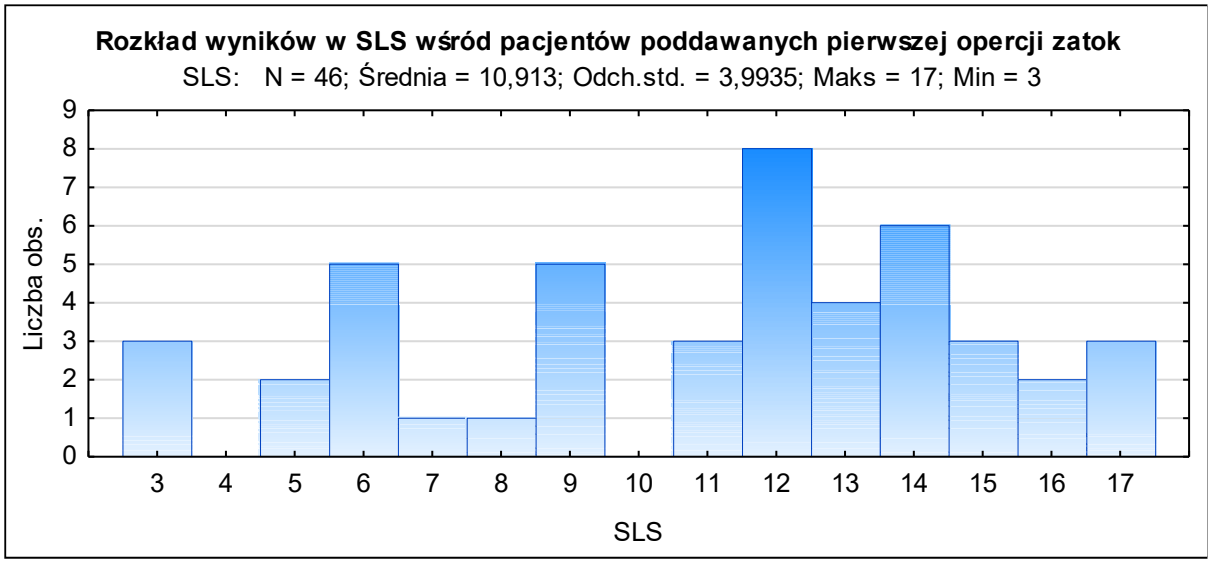
Wykres 43 – Histogram rozkładu wyników w skali Lund-Mackay (LMS) w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 44 – Histogram rozkładu wyników w zmodyfikowanej skali Lund-Mackay (MLMS) w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.



Wykres 45 – Histogram rozkładu wyników w skali Sheikh-Lind (SLS) w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.

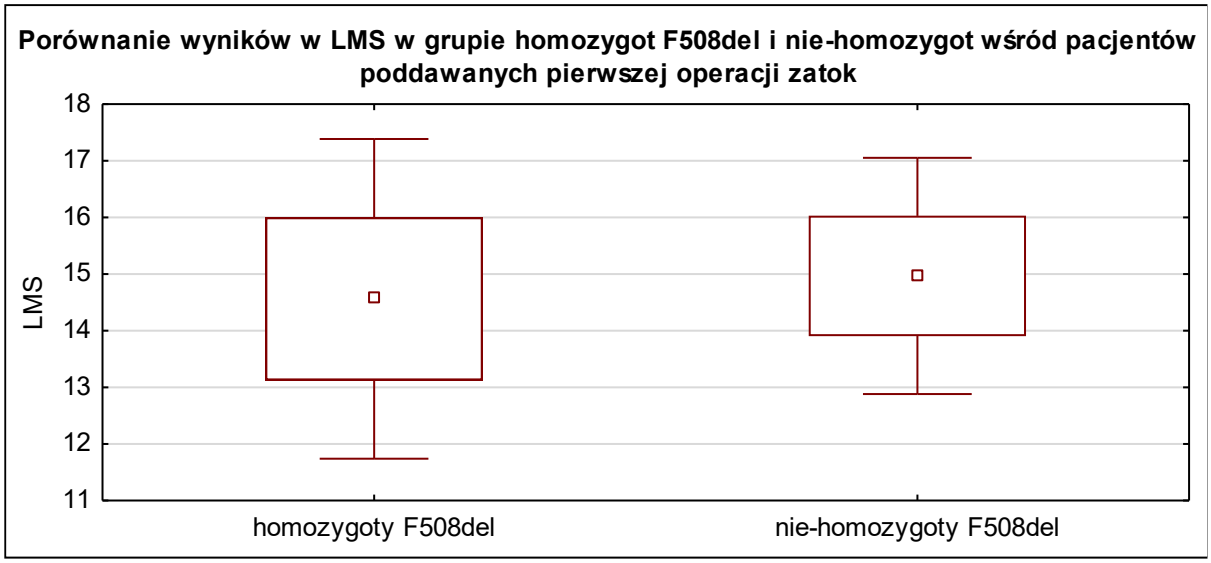
4.9.1 Analiza wyników tomografii komputerowej w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Hipoteza: Wyniki w skali LMS różnią się pomiędzy homozygotami F508del, a nie-homozygotami wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wyniki w skali LMS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na normalność rozkładu danych w grupie homozygot (p=0,69), oraz w grupie nie-homozygot (p=0,18). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik brak istotnej różnicy w wariancjach (p=0,96). Średnia wyników LMS w grupie homozygot wynosiła 14,56 (SD=5,76), a w grupie nie-homozygot 14,97 (SD=5,83). Do sprawdzenia hipotezy zastosowano zatem test t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,82). Wyniki LMS w obu grupach przedstawiono w Tabela 33 oraz na Wykres 46.

	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del
Rozkład normalny	Tak	Tak
Liczebność	16	30
Średnia	14,56	14,97
SD	5,76	5,83
LMS: Test t-Studenta p=0,82		

Tabela 33 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LMS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
SD – odchylenie standardowe



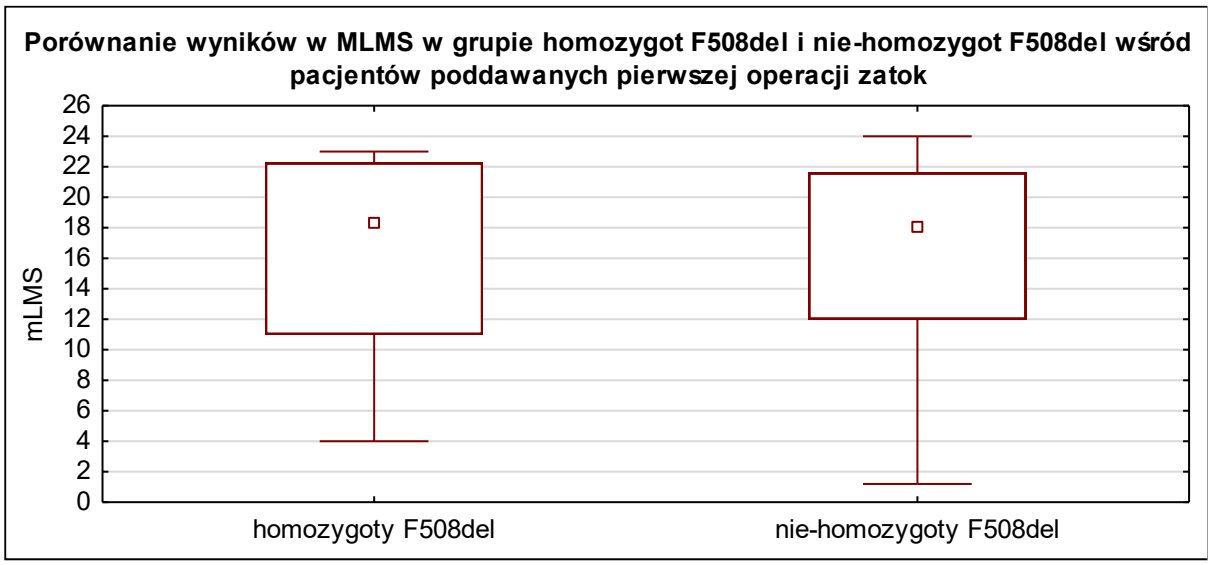
Wykres 46 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

Hipoteza: Wyniki w skali MLMS różnią się pomiędzy homozygotami F508del, a nie-homozygotami wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wyniki w skali MLMS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności rozkładu w grupie zarówno homozygot (p=0,04), jak i nie-homozygot (p=0,02). Mediana wyników MLMS w grupie homozygot wynosiła 18,22 (IQR=11,25), a w grupie nie-homozygot 18 (IQR=9,6). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano zatem dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,85). Wyniki MLMS w obu grupach przedstawiono w Tabela 34 oraz na Wykres 47.

	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del
Rozkład normalny	Nie	Nie
Liczebność	16	30
Mediana	18,22	18
IQR	11,25	9,6
MLMS: Test U Manna-Whitneya p=0,85		

Tabela 34 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w MLMS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. IQR – rozstęp międzykwartylowy.



Wykres 47 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

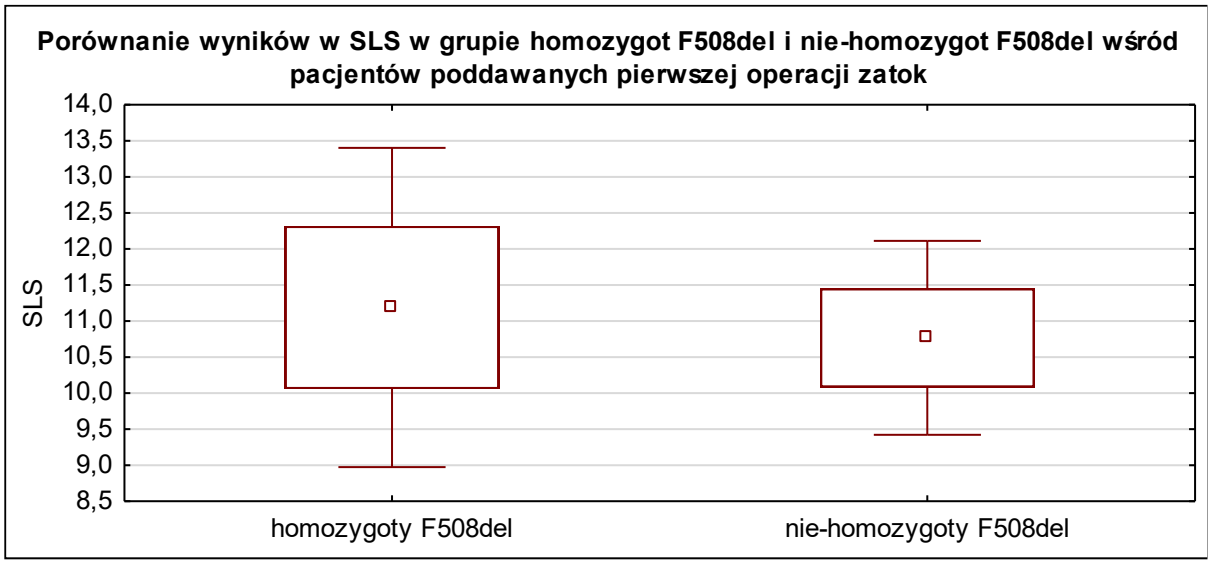
Hipoteza: Wyniki w SLS różnią się pomiędzy homozygotami F508del, a nie-homozygotami wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wyniki w SLS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na normalność rozkładu danych w grupie homozygot (p=0,20), jak i nie-homozygot (p=0,12). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik brak istotnej różnicy w wariancjach (p=0,32). Średnia wyników SLS w grupie homozygot wynosiła 11,19 (SD=4,52), a w grupie nie-homozygot 10,77 (SD=3,76). Do sprawdzenia powyższej hipotezy

zastosowano zatem dwustronny test t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p= 0,74). Wyniki SLS w obu grupach przedstawiono w Tabela 35 oraz na Wykres 48.

	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del
Rozkład normalny	Tak	Tak
Liczebność	16	30
Średnia	11,19	10,77
SD	4,52	3,76
SLS: Test t-Studenta p=0,74		

Tabela 35 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w SLS pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
SD – odchylenie standardowe



Wykres 48 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

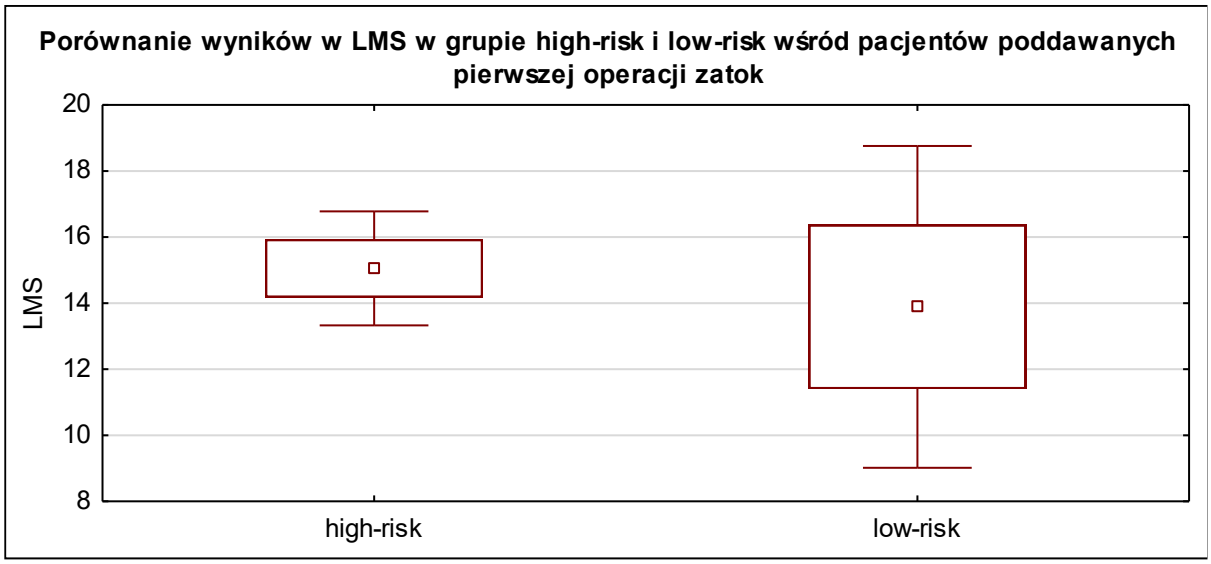
Hipoteza: Wyniki w LMS różnią się pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wyniki w LMS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na brak istotnego odstępstwa od normalności rozkładu zarówno w grupie high-risk (p=0,27), jak i w grupie low-risk (p=0,42). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono

w teście Levene'a uzyskując wynik brak istotnej różnicy w wariancjach (p=0,27). Średnia wyników LMS w grupie high-risk wynosiła 15,05 (SD=5,35), a w grupie low-risk 13,89 (SD=7,46). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano zatem test t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,59). Wyniki LMS w obu grupach przedstawiono w Tabela 36 oraz na Wykres 49.

	High-risk	**Low-risk**
Rozkład normalny	Tak	Tak
Liczebność	37	9
Średnia	15,5	13,89
SD	5,35	7,46
LMS: Test t-Studenta p=0,59		

Tabela 36 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LMS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
SD – odchylenie standardowe



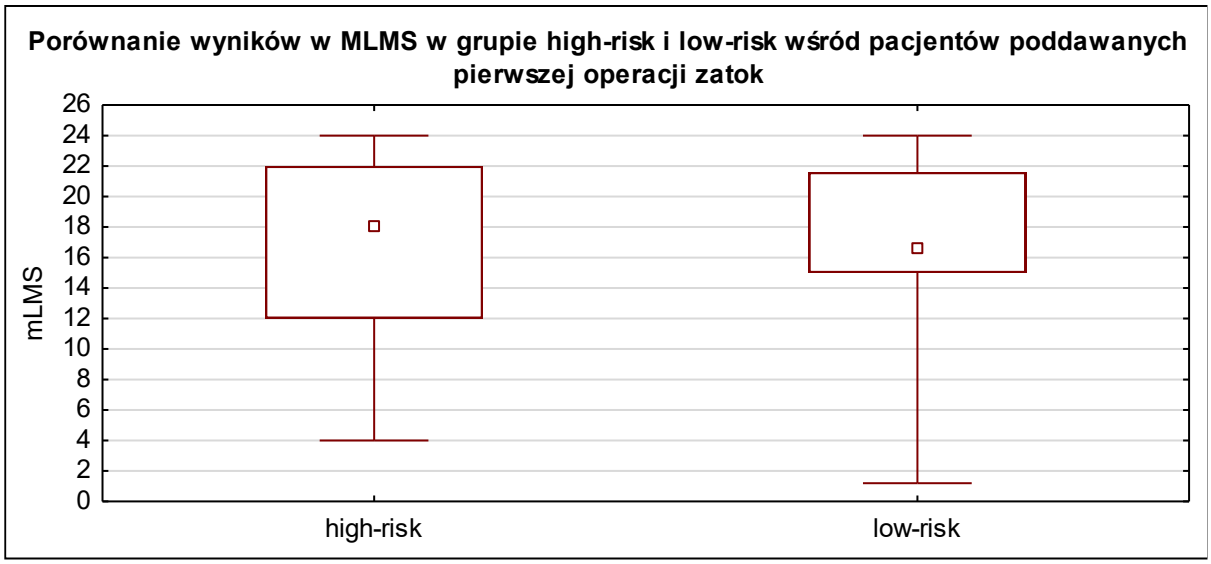
Wykres 49 – Wykres ramka-wąsy wyników w LMS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

Hipoteza: Wyniki w skali MLMS różnią się pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wyniki w skali MLMS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na istotne odstępstwo od normalności rozkładu w grupie high-risk ($p<0,01$), przy braku istotnego odstępstwa od normalności grupie low-risk ($p=0,13$). Mediana wyników MLMS w grupie high-risk wynosiła 18 (IQR=10), a w grupie low-risk 16,5 (IQR=6,6). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano zatem dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami ($p=0,76$). Wyniki MLMS w obu grupach przedstawiono w Tabela 37 oraz na Wykres 50.

	High-risk	**Low-risk**
Rozkład normalny	Nie	Tak
Liczebność	37	9
Mediana	18	16,5
IQR	10	6,6
MLMS: Test U Manna-Whitneya p=0,76		

Tabela 37 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w MLMS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
IQR – rozstęp międzykwartylowy.



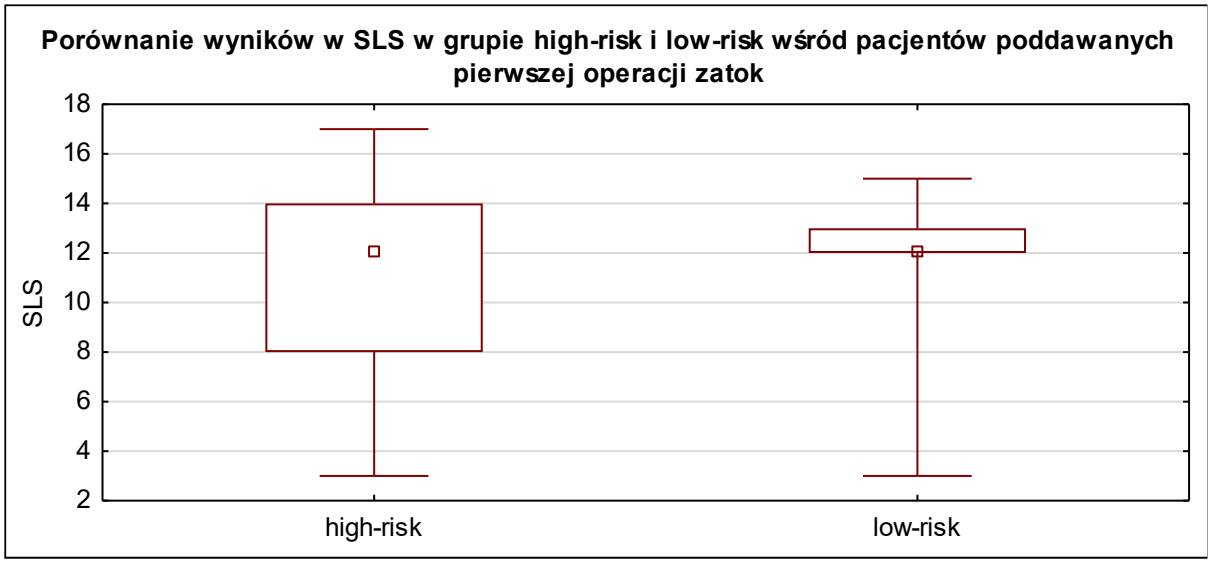
Wykres 50 – Wykres ramka-wąsy wyników w MLMS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

Hipoteza: Wyniki w skali SLS różnią się pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wyniki w skali SLS sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na brak istotnego odstępstwa od normalności rozkładu w grupie high-risk (p=0,10), przy istotnym odstępstwie od normalności w grupie low-risk (p<0,01). Mediana wyników SLS w grupie high-risk wynosiła 12 (IQR=6), a w grupie low-risk 12 (IQR=1). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano zatem dwustronny test U Manna-Whitneya uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,85). Wyniki SLS w obu grupach przedstawiono w Tabela 38 oraz na Wykres 51.

	High-risk	**Low-risk**
Rozkład normalny	Tak	Nie
Liczebność	37	9
Mediana	12	12
IQR	6	1
SLS: Test U Manna-Whitneya p=0,85		

Tabela 38 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w SLS pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
IQR – rozstęp międzykwartylowy.



Wykres 51 – Wykres ramka-wąsy wyników w SLS w grupie pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia rozstęp międzykwartylowy (zakres między 25 a 75 percentylem), „wąsy" zakres pomiędzy wartością minimalną i maksymalną z pominięciem wartości odstających („outlierów"), a kropka przedstawia medianę.

4.9.2 Omówienie analizy wyników oceny tomografii komputerowej w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

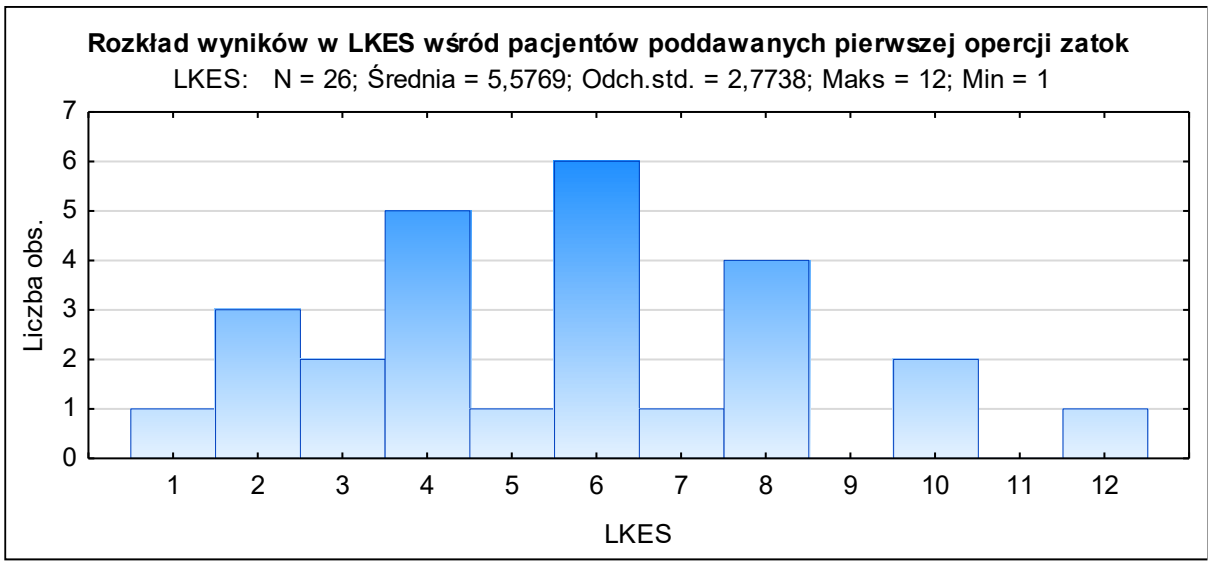
Zarówno w podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del oraz posiadających genotyp high-risk i low-risk nie odnaleziono istotnej różnicy pomiędzy wynikami w skali Lund-Mackay, zmodyfikowanej skali Lund-Mackay oraz skali Sheikh-Lind.

4.10 Analiza wyników badania endoskopowego jam nosa przed zabiegiem wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok dane dotyczące wyników badania endoskopowego wykonywanego przed zabiegiem, u których zarejestrowane obrazy umożliwiły ocenę jam nosa wraz z oceną obecności egzofitycznych polipów w jamach nosa, dostępne były u 30 pacjentów (63% grupy pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok). Wśród tych pacjentów grupa homozygot F508del liczyła 11 pacjentów, a grupa nie-homozygot F508del liczyła 19 pacjentów, podczas gdy grupa high-risk liczyła 25 pacjentów, a grupa low-risk liczyła 5 pacjentów. Egzofityczne

polipy w badaniu endoskopowym występowały u 13 pacjentów (43% grupy pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok).

Wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok dane dotyczące wyników badania endoskopowego wykonywanego przed zabiegiem, u których zarejestrowane obrazy umożliwiły ocenę w skali Lund-Kennedy (*Lund-Kennedy Endoscopic Score*, LKES) dostępne były u 26 pacjentów (54% grupy pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok). Wśród tych pacjentów grupa homozygot F508del liczyła 9 pacjentów, a grupa nie-homozygot F508del liczyła 17 pacjentów, podczas gdy grupa high-risk liczyła 21 pacjentów, a grupa low-risk liczyła 5 pacjentów. Wyniki w LKES zawierały się w granicach 1-10 punktów, a ich mediana w całej badanej grupie wynosiła 6 (IQR=5). Rozkład wyników w LKES w grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok przedstawiono na Wykres 52.



Wykres 52 – Histogram rozkładu wyników w skali Lund-Kennedy (LKES) w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

N oznacza liczebność grupy przedstawionej na wykresie; Odch. std. oznacza wartość odchylenia standardowego, Maks i Min oznaczają wartość maksymalną i minimalną, liczba obs. oznacza liczbę obserwacji.

4.10.1 Analiza obecności polipów jam nosa w badaniu endoskopowym w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Hipoteza: Obecność polipów w jamach nosa w badaniu endoskopowym była stwierdzana z różną częstością w grupie homozygot F508del i grupie nie-homozygot wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów z dostępnymi obrazami z endoskopii w grupie homozygot (n=11) polipy stwierdzono w 4 przypadkach (36%). W grupie nie-homozygot (n=19) w 9 przypadkach (47%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,71).

Hipoteza: Obecność polipów w jamach nosa w badaniu endoskopowym była stwierdzana z różną częstością w grupie high-risk i low-risk wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów z dostępnymi obrazami z endoskopii w grupie high-risk (n=25) polipy stwierdzono w 10 przypadkach (40%). W grupie low-risk (n=5) w 3 przypadkach (60%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera wykazując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,63).

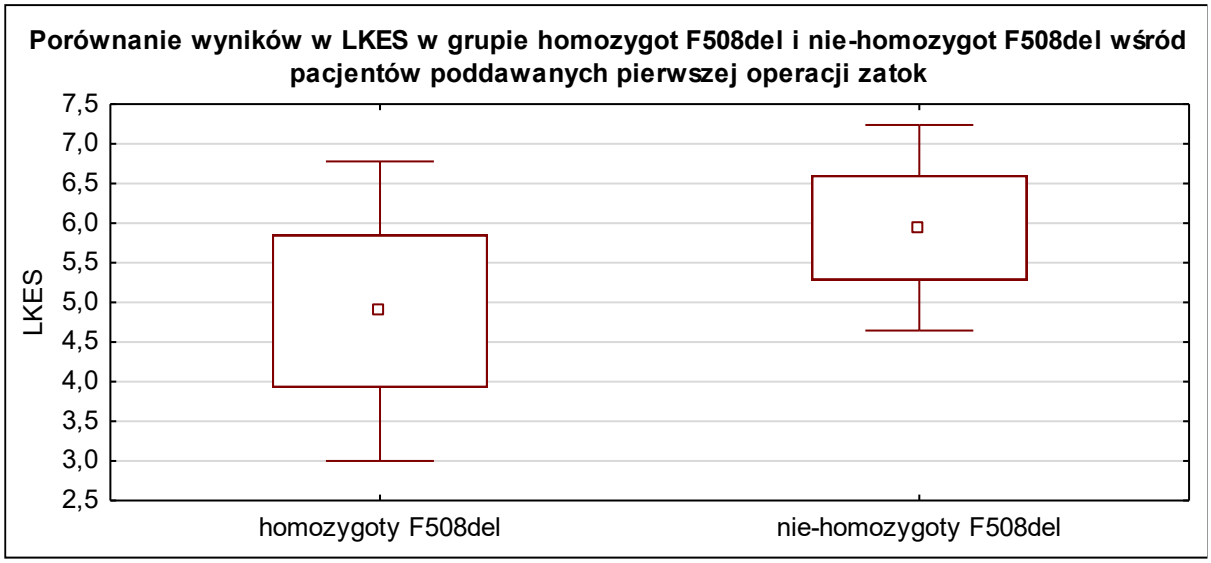
4.10.2 Analiza wyników endoskopii jam nosa w skali Lund-Kennedy w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Hipoteza: Wyniki w skali LKES różnią się pomiędzy homozygotami F508del, a nie-homozygotami wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wyniki w skali LKES sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na normalność rozkładu w grupie homozygot (p=0,84), jak i w grupie nie-homozygot (p=0,57). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik braku istotnej różnicy wariancji (p=0,71). Średnia wyników LKES w grupie homozygot wynosiła 4,89 (SD=2,89), a w grupie nie-homozygot 5,94 (SD=2,73). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,37). Wyniki LKES w obu grupach przedstawiono w Tabela 39 oraz na Wykres 53.

	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del
Rozkład normalny	Tak	Tak
Liczebność	9	17
Średnia	4,89	5,94
SD	2,89	2,73
LKES: Test t-Studenta p=0,37		

Tabela 39 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LKES pomiędzy homozygotami F508del i nie-homozygotami F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok. SD – odchylenie standardowe



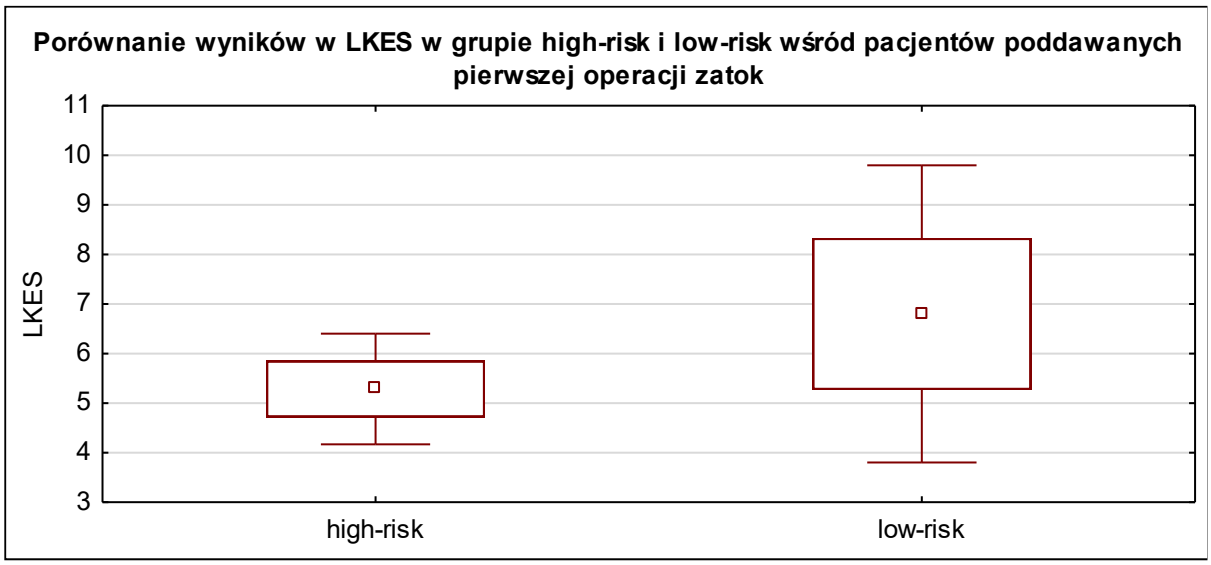
Wykres 53 – Wykres ramka-wąsy wyników w LKES w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

Hipoteza: Wyniki w skali LKES różnią się pomiędzy grupami high-risk i low-risk wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wyniki w skali LKES sprawdzono pod kątem normalności rozkładu w teście Shapiro-Wilka uzyskując wynik wskazujący na normalność rozkładu w grupie high-risk (p=0,31), jak i w grupie low-risk (p=0,81). Różnicę wariancji pomiędzy grupami sprawdzono w teście Levene'a uzyskując wynik braku istotnej różnicy wariancji (p=0,60). Średnia wyników LKES w grupie high-risk wynosiła 5,29 (SD=2,61), a w grupie low-risk 6,80 (SD=3,42). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test t-Studenta uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,28). Wyniki LKES w obu grupach przedstawiono w Tabela 40 oraz na Wykres 54.

	High-risk	Low-risk
Rozkład normalny	Tak	Tak
Liczebność	21	5
Średnia	5,29	6,80
SD	2,61	3,42
LKES: Test t-Studenta p=0,28		

Tabela 40 – Parametry analizy statystycznej różnicy wyników w LKES pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
SD – odchylenie standardowe



Wykres 54 – Wykres ramka-wąsy wyników w LKES w grupie high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.
„Ramka" przedstawia zakres odstępu 1 błędu standardowego od średniej, „wąsy" zakres pomiędzy odstępem 1,96 błędu standardowego od średniej, a kropka przedstawia średnią.

4.10.3 Omówienie analizy wyników endoskopii jam nosa w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

W podziale pacjentów zarówno na homozygoty F508del i nie-homozygoty oraz posiadających genotyp high-risk i low-risk nie odnaleziono istotnej różnicy pomiędzy wynikami w skali Lund-Kennedy. Częstość występowania polipów w jamach nosa nie różniła się istotnie pomiędzy badanymi grupami.

4.11 Analiza wyników badania histopatologicznego błony śluzowej wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Dane dotyczące wyników badania histopatologicznego dostępne były dla 44 z 48 pacjentów (92%). U 4 pacjentów opisano obecność eozynofili współwystępujących z limfocytami i plazmocytami (9%). Grupa homozygot F508del liczyła 15, a grupa nie-homozygot F508del 29 pacjentów, podczas gdy grupa high-risk liczyła 36, a grupa low-risk 8 pacjentów.

4.11.1 Analiza wyników badania histopatologicznego błony śluzowej zatok w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Hipoteza: Naciek zapalny z udziałem eozynofili występował z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów posiadających opisany wynik badania histopatologicznego w grupie homozygot F508del (n=15) naciek eozynofilowy nie występował u żadnego z pacjentów (0%), zaś w grupie nie-homozygot (n=29) w 4 przypadkach (14%). Z uwagi na małą częstość występowania nacieku eozynofilowego w obu grupach do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny dokładny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,28).

Hipoteza: Naciek zapalny z udziałem eozynofili występował z różną częstością w grupie pacejntów z genotypem high-risk i low-risk) wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów posiadających opisany wynik badania histopatologicznego w grupie high-risk (n=36) naciek eozynofilowy występował w 4 przypadkach (11%). W grupie low-risk (n=8) nie występował u żadnego z pacjentów (0%). Z uwagi na małą częstość występowania nacieku eozynofilowego w obu grupach do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p = 1,00).

4.11.2 Omówienie analizy wyników badania histopatologicznego błony śluzowej zatok w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

W podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del jak i w podziale na genotyp high-risk i low-risk niewielkie różnice w częstości występowania nacieku eozynofilowego oprócz stwierdzanych powszechnie limfocytów i plazmocytów w badaniu histopatologicznym błony śluzowej nie osiągnęły istotności statystycznej.

4.12 Analiza wyników badania mikrobiologicznego wymazów pobranych śródoperacyjnie z zatok przynosowych wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok dane dotyczące wyników badania mikrobiologicznego dostępne były dla wszystkich 48 pacjentów (100%). Ujemny wynik badania mikrobiologicznego uzyskano u 3 pacjentów (6%). Wzrost wyłącznie bakterii należących do flory fizjologicznej dróg oddechowych lub skóry (np. *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus salivarius, Staphylococcus hominis* i inne) uzyskano u 6 pacjentów (13%). Wzrost pojedynczego patogenu uzyskano w 15 przypadkach (31% pacjentów), w 17 przypadkach (35% pacjentów) uzyskano wzrost dwóch patogenów, zaś w 5 przypadkach (10% pacjentów) uzyskano wzrost 3 patogenów.

Najczęściej izolowanym patogennym mikroorganizmem był gronkowiec złocisty, *Staphylococcus aureus* (SA) (27 przypadków u 24 pacjentów; 50%), następnie *Haemophilus influenzae* (11 przypadków u 11 pacjentów; 23%) i pałeczka ropy błękitnej, *Pseudomonas aeruginosa* (7 przypadków u 7 pacjentów; 15%). Pełna lista izolowanych patogenów przedstawiona jest w Tabela 41.

Nazwa patogenu	Liczba przypadków izolacji
Bakterie patogenne	
Staphylococcus aureus	24
Haemophilus influenzae	11
Pseudomonas aeruginosa	7
Escherichia coli	4
Streptococcus intermedius	1
Enterobacter cloacae	1
Patogeny uważane za szczególnie niebezpieczne dla pacjentów z CF	
Achromobacter xylosoxidans	1
Aspergillus fumigatus	1
Bakterie należące do flory fizjologicznej	
Acinetobacter pittii	1
Corynebacterium propinquum	1
Fusobacterium nucleatum	1
Raoultella planticola	1
Staphylococcus haemolyticus	1
Staphylococcus hominis	1
Streptococcus salivarius	1

Tabela 41 – Wszystkie bakterie i grzyby zidentyfikowane w badaniach mikrobiologicznych u pacjentów w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród wyhodowanych kolonii *Staphylococcus aureus* w 10 przypadkach (48% pacjentów z wyhodowanym przynajmniej jednym szczepem SA oraz 21% wszystkich pacjentów) patogen posiadał mechanizmy oporności na antybiotyki. Do szczepów SA posiadających mechanizmy lekooporności zaliczono szczepy MSLBI (indukowalna oporność na makrolidy, linkozamidy i streptograminy typu B, ang. *inducible macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance)*, MSLBK (oporność na makrolidy, linkozamidy, streptograminy typu B i ketolidy, ang. *macrolide-lincosamide-streptogramin B-ketolide resistance*) oraz MRSA (gronkowiec złocisty oporny na metycylinę, ang. *methicyllin-resistant Staphylococcus aureus*). Częstość występowania opornych szczepów SA przedstawiono w Tabela 42. U 3 pacjentów wyhodowano ponadto dwa szczepy SA w różnych kombinacjach.

Mechanizm oporności	Liczba przypadków
brak	17
MSLBI	5
MSLBK	3
MRSA	4

Tabela 42 – lekooporność wśród gronkowców wyhodowanych u pacjentów w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

U 6 pacjentów wyhodowano patogeny uznane za szczególnie niebezpieczne: *Staphylococcus aureus* oporny na większość antybiotyków (MRSA) – 4 przypadki, *Aspergillus fumigatus* – 1 przypadek, *Achromobacter xylosoxidans* – 1 przypadek.

Wśród 48 pacjentów grupa homozygot F508del liczyła 17, a grupa nie-homozygot F508del 31 pacjentów, podczas gdy grupa high-risk liczyła 39, a grupa low-risk 9 pacjentów.

4.12.1 Analiza wyników badania mikrobiologicznego w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Hipoteza: Izolacja większej niż 1 liczby patogenów występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=17) izolacja więcej niż jednego patogenu wystąpiła w 10 przypadkach (59%), a w grupie nie-homozygot (n=31) w 14 przypadkach (45%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma (p=0,55).

Hipoteza: Izolacja szczepów *Staphylococcus aureus* (SA) występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=17) izolacja przynajmniej jednego szczepu SA wystąpiła w 5 przypadkach (29%), a w grupie nie-homozygot (n=31) w 19 przypadkach (61%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami i słaby związek między zmiennymi (p=0,07).

Hipoteza: Izolacja szczepów *Pseudomonas aeruginosa* (PA) występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=17) izolacja PA wystąpiła w 4 przypadkach (24%), a w grupie nie-homozygot (n=31) w 3 przypadkach (10%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dokładny dwustronny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,23).

Hipoteza: Izolacja patogenów posiadających mechanizm lekooporności występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=17) izolacja przynajmniej jednego szczepu posiadającego mechanizm lekooporności wystąpiła w 3 przypadkach (18%), a w grupie nie-homozygot (n=31) w 7 przypadkach (23%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dokładny dwustronny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=1,00).

Hipoteza: Izolacja patogenów uważanych za szczególnie niebezpieczne występowała z różną częstością w grupie homozygot F508del i nie-homozygot wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie homozygot F508del (n=17) izolacja przynajmniej jednego szczepu uznawanego za szczególnie niebezpieczny dla pacjentów z CF wystąpiła w 2 przypadkach (12%), a w grupie nie-homozygot (n=31) w 4 przypadkach (13%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dokładny dwustronny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=1,00).

Hipoteza: Izolacja większej niż 1 liczby patogenów występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=39) izolacja więcej niż jednego patogenu wystąpiła w 19 przypadkach (49%), a w grupie low-risk (n=9) w 5 przypadkach (56%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dokładny dwustronny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=1,00).

Hipoteza: Izolacja szczepów *Staphylococcus aureus* (SA) występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=39) izolacja przynajmniej jednego szczepu SA wystąpiła w 18 przypadkach (46%), a w grupie low-risk

(n=9) w 6 przypadkach (69%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,46).

Hipoteza: Izolacja szczepów *Pseudomonas aeruginosa* (PA) występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=39) izolacja PA wystąpiła w 6 przypadkach (15%), a w grupie low-risk (n=9) w 1 przypadku (11%). Ze względu na rzadkie występowanie badanego zjawiska w podgrupach do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dwustronny test dokładny Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=1,00).

Hipoteza: Izolacja patogenów posiadających mechanizm lekooporności występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=72) izolacja przynajmniej jednego szczepu posiadającego mechanizm lekooporności wystąpiła w 15 przypadkach 21%), a w grupie low-risk (n=14) w 5 przypadkach (36%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano test chi-kwadrat z poprawką Yates'a uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=0,39).

Hipoteza: Izolacja patogenów uważanych za szczególnie niebezpieczne występowała z różną częstością w grupie high-risk i low-risk.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie mikrobiologiczne w grupie high-risk (n=39) izolacja przynajmniej jednego szczepu uznawanego za szczególnie niebezpieczny dla pacjentów z CF wystąpiła w 5 przypadkach (13%), a w grupie low-risk (n=9) w 1 przypadku (11%). Do sprawdzenia powyższej hipotezy zastosowano dokładny dwustronny test Fishera uzyskując brak istotności statystycznej różnicy pomiędzy obydwoma grupami (p=1,00).

4.12.2 Omówienie analizy wyników badań mikrobiologicznych w zależności od genotypu mukowiscydozy wśród pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

W podziale pacjentów na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del jak i w podziale na genotyp high-risk i low-risk niewielkie różnice w częstości występowania *Staphylococcus aureus* nie osiągnęły istotności statystycznej. Nie stwierdzono istotnie większej częstości występowania patogenów posiadających mechanizmy lekooporności oraz patogenów uważanych za szczególnie niebezpieczne dla pacjentów z CF w żadnej z grup, przy czym częstość izolowania patogenów

posiadających mechanizmy lekooporności była większa w grupie pacjentów z genotypem niskiego ryzyka.

4.13 Zbiorcze omówienie wyników analiz przeprowadzonych na grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

Przeprowadzone testy statystyczne nie wskazały na istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi parametrami zarówno pomiędzy pacjentami podzielonymi pod kątem kryterium bycia lub nie bycia homozygotą mutacji F508del, jak i pod kątem posiadania genotypu high-risk i low-risk. Wyniki były zbieżne z tymi uzyskanymi przy analizie całej grupy badanej.

W podziale na homozygoty F508del oraz nie-homozygoty większość analizowanych parametrów wskazywała na potencjalnie cięższy przebieg przewlekłego zapalenia zatok u pacjentów w grupie nie-homozygot (nieznacznie wyższe wyniki w skalach punktowych określających zaawansowanie procesu zapalnego w zatokach w tomografii komputerowej oraz nieco częstsze odnajdowanie większej liczby różnych oraz potencjalnie trudniejszych w leczeniu patogenów), jednak wartości we wszystkich przypadkach były zbliżone i żadna zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

W podziale na pacjentów z genotypem high-risk i low-risk analizowane parametry nie wskazywały jednoznacznie na potencjalnie cięższy przebieg przewlekłego zapalenia zatok w żadnej z grup i choć istniała większa rozbieżność pomiędzy parametrami w obu grupach, niż w podziale na homozygoty F508del i nie-homozygoty, to żadna zaobserwowana różnica nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

Zbiorcze zestawienie wyników wszystkich analiz statystycznych parametrów w grupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok znajduje się w Tabela 43 dla podziału na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del oraz Tabela 44 dla podziału na genotypy high-risk i low-risk.

Porównywany parametr	Homozygoty F508del	Nie-homozygoty F508del	test	p
Średnia wyników LMS	14,56	**14,97**	t-Student	**0,82**
Mediana wyników MLMS	**18,22**	18	U Manna-Whitneya	**0,85**
Średnia wyników SLS	**11,19**	10,77	t-Student	**0,74**
Częstość występowania polipów jam nosa	36%	**47%**	Fisher	**0,71**
Średnia wyników LKES	4,89	**5,94**	t-Student	**0,37**
Częstość występowania eozynofili w nacieku zapalnym	0%	**14%**	Fisher	**0,28**
Częstość występowania >1 bakterii patogennej w badaniu mikrobiologicznym treści z zatok	**59%**	45%	Chi-kwadrat + Yates	**0,55**
Częstość izolacji szczepów S aureus	29%	**61%**	Chi-kwadrat + Yates	**0,07**
Częstość izolacji szczepów P aeruginosa	**24%**	10%	Fisher	**0,23**
Częstość izolacji szczepów posiadających mechanizm lekooporności	18%	**23%**	Fisher	**1,00**
Częstość izolacji szczepów szczególnie niebezpiecznych	12%	**13%**	Fisher	**1,00**

Tabela 43 – Zbiorcze zestawienie wyników analiz statystycznych porównań parametrów dla podziału na homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wytłuszczonym drukiem zaznaczono wartość większą dla każdego parametru.

Porównywany parametr	Gentoyp high-risk	Genotyp low-risk	test	p
Średnia wyników LMS	**15,5**	13,89	t-Student	**0,59**
Mediana wyników MLMS	**18**	16,5	U Manna-Whitneya	**0,76**
Mediana wyników SLS	12	12	U Manna-Whitneya	**0,85**
Częstość występowania polipów jam nosa	46%	**60%**	Fisher	**0,63**
Średnia wyników LKES	5,29	**6,80**	t-Student	**0,28**
Częstość występowania eozynofili w nacieku zapalnym	**11%**	0%	Fisher	**1,00**
Częstość występowania >1 bakterii patogennej w badaniu mikrobiologicznym treści z zatok	46%	**57%**	Chi-kwadrat + Yates	**0,63**
Częstość izolacji szczepów S aureus	58%	**71%**	Fisher	**0,55**
Częstość izolacji szczepów P aeruginosa	19%	**21%**	Fisher	**1,00**
Częstość izolacji szczepów posiadających mechanizm lekooporności	21%	**36%**	Chi-kwadrat + Yates	**0,39**
Częstość izolacji szczepów szczególnie niebezpiecznych	**10%**	7%	Fisher	**1,00**

Tabela 44 – Zbiorcze zestawienie wyników analiz statystycznych porównań parametrów dla podziału na pacjentów z genotypem high-risk i low-risk w podgrupie pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok.

Wytłuszczonym drukiem zaznaczono wartość większą dla każdego parametru.

5. Dyskusja

Mukowiscydoza (CF) jest ciężką chorobą ogólnoustrojową o szerokim spektrum objawów oraz zróżnicowanym przebiegu klinicznym. Objawy chorobowe dotyczą wielu narządów, wśród których dysfunkcje układu oddechowego obok niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki stanowią najbardziej istotny aspekt choroby. U większości chorych przewlekłej chorobie dolnych dróg oddechowych towarzyszy zapalenie zatok. Wrodzony charakter mukowiscydozy oraz jej znaczący wpływ na długość życia sprawia, że w populacji chorych w Polsce przeważający odsetek stanowią dzieci i młodzież. Pomimo tego, że mukowiscydoza jest najczęstszą genetyczną chorobą, to nadal jest chorobą rzadką i chore na nią dzieci nie stanowią dużego odsetka pacjentów w gabinecie otolaryngologicznym, choć trend ostatnich lat wskazuje na coraz częstsze rozpoznawanie przewlekłego zapalenia zatok w przebiegu mukowiscydozy (CF-CRS) zarówno w grupie dzieci jak i dorosłych [38].

Zróżnicowanie obrazu klinicznego zarówno samej choroby podstawowej, jak i przewlekłego zapalenia zatok w przebiegu mukowiscydozy u poszczególnych pacjentów wskazuje na zależność przebiegu choroby od częściowo tylko znanych czynników. Od momentu opisania mukowiscydozy jako jednostki chorobowej w 1938 roku badacze i klinicyści zajmujący się leczeniem chorych na nią dzieci obserwowali różne postacie kliniczne choroby: od pełnoobjawowych ciężkich przypadków z niewydolnością zewnętrzwydzieliniczą trzustki do przypadków lżejszych, w których trzustka zachowywała częściową funkcję, a pacjenci przeżywali dłużej. Od momentu wprowadzenia do leczenia suplementacji enzymów trzustkowych, to coraz skuteczniejsze leczenie przewlekłej choroby dróg oddechowych zaczęło mieć coraz większe znaczenie dla długości i jakości życia chorych. Od momentu identyfikacji genu kodującego regulator przewodnictwa odpowiedzialny za wystąpienie mukowiscydozy (*CFTR*) oraz powiązania jego mutacji z wystąpieniem mukowiscydozy w 1989 roku podłoże genetyczne CF skupiło uwagę badaczy pod kątem związku obecności konkretnych wariantów genu z przebiegiem klinicznym choroby.

Ujęcie populacji chorych na CF w badaniach naukowych

Zdecydowana większość badań naukowych prowadzonych u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok wyłącza z grupy badanej pacjentów z mukowiscydozą. Jest to także rekomendacja europejskiej grupy roboczej EPOS [15]. Badania nad przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych (PZZP) u dzieci są znacznie mniej liczne niż te prowadzone na grupach pacjentów dorosłych. Również badania prowadzone u pacjentów z CF-CRS jedynie niekiedy obejmują dzieci. Badana populacja jest więc słabo reprezentowana w piśmiennictwie naukowym. Dodatkową specyfiką światowej populacji z CF jest nierównomierny rozkład mutacji w różnych obszarach geograficznych i grupach etnicznych. Zjawisko to nakazuje zachować szczególną ostrożność podczas porównywania badań nad chorymi

prowadzonymi w różnych ośrodkach. W niniejszym badaniu pojawiająca się u ośmiu pacjentów mutacja dele2,3(21kb), u kolejnych ośmiu 3849+10kbC>T i u trzech 2184insA (w sumie 21 pacjentów) są mutacjami typowymi dla populacji centralno- i wschodnioeuropejskiej [4, 8, 39].

Najczęstsze mutacje *CFTR* i związany z nimi przebieg kliniczny CF jest dość dobrze poznany. Znacznie mniej informacji istnieje na temat mutacji rzadszych. W niniejszej pracy w całej grupie badanej występowało 29 różnych wariantów u 87 chorych, z czego tylko 5 wariantów było odnalezionych w 5 lub więcej allelach, a 17 najrzadszych wystąpiło wyłącznie w pojedynczym allelu w grupie badanej. Taka heterogeniczność grupy, odzwierciedlająca heterogeniczność populacji chorych na CF skłania badaczy do grupowania genotypów o spodziewanym podobnym przebiegu choroby w celu dokonywania analizy porównawczej.

Związek genotypu z przebiegiem mukowiscydozy

Od przełomu lat 80’ i 90’ wiadomo, że niektóre warianty *CFTR* odpowiadają za cięższy przebieg choroby, a inne za lżejszy. Jest to do pewnego stopnia związane z mechanizmem, w którym dany wariant wpływa na budowę i funkcję produkowanego białka CFTR. Zarówno mnogość wariantów genu *CFTR* w populacji chorych z CF, jak i zmienność przebiegu choroby pomiędzy chorymi z takim samym genotypem utrudnia stworzenie uniwersalnego podziału chorych pod kątem genotypu, który ściśle korelowałby z fenotypem choroby.

Podział pacjentów z CF na grupy pod kątem bycia homozygotą mutacji F508del

Najczęstsza w populacji zarówno światowej, jak i polskiej mutacja F508del odpowiedzialna jest za ciężki przebieg mukowiscydozy z niewydolnością trzustki. Podział grupy badanej na homozygoty F508del i pozostałych pacjentów jest łatwym do zastosowania podziałem, przy którym można uzyskać podobne wielkościowo podgrupy w obrębie grupy badanej. W polskiej populacji chorych homozygoty F508del stanowią ok. 40%. Zasadność dzielenia pacjentów w ten sposób w celu wykazania różnic w przebiegu choroby w zależności od genotypu budzi wątpliwości. Homozygoty F508del mają „klasyczny”, ciężki przebieg CF. Przebieg kliniczny choroby u heterozygot F508del oraz pacjentów posiadających inne mutacje uzależniony jest od niekiedy rzadkich wariantów, których wpływ na funkcję białka CFTR nie jest zawsze dobrze poznany.

W niniejszej w pracy badanej grupie większość heterozygot F508 del ma w drugim allelu wariant klasy I powodujący ciężki przebieg choroby podstawowej, a mniejszość posiada wariant klasy IV lub V. Grupa nie-homozygot F508del łączy zatem pacjentów o lekkim i ciężkim przebiegu mukowiscydozy, co może przyczyniać się do braku wyraźnej różnicy pomiędzy parametrami w grupie homozygot F508del i nie-homozygot F508del.

Podział pacjentów z CF na grupy pod kątem genotypu high-risk i low-risk

Drugi najczęściej spotykany podział genotypów CF wykorzystuje klasyfikację Welsha z 1993 r. Dzielącą warianty *CFTR* na klasy i umożliwia przyporządkowanie pacjentów do grupy wysokiego lub niskiego ryzyka (genotyp „high-risk" i "low-risk") [11]. McKone i wsp. w analizie ponad 15 tysięcy pacjentów znajdujących się w amerykańskim rejestrze chorych na CF wykazali związek genotypu high-risk z młodszym wiekiem w momencie śmierci [12]. Stosując podział na genotyp high-risk i low-risk wykazano ponadto, że występowanie niewydolności zewnątrzwydzielniczej trzustki, niedrożności smółkowej oraz niepłodności w przebiegu CF zależy w głównym stopniu od mutacji *CFTR*, podczas gdy ciężkość przewlekłej choroby dróg oddechowych zależy mniej więcej w równym stopniu od mutacji *CFTR*, innych czynników genetycznych oraz czynników środowiskowych (jak np. kolonizacja dróg oddechowych przez *Pseudomonas aeruginosa*) [1, 11, 40].

Podział na pacjentów z genotypami high-risk i low-risk wydaje się obiecujący w kontekście porównywania fenotypu CF i związanych z nią chorób, lecz jest obarczony problemem małej liczebności grupy low-risk, co utrudnia przeprowadzenie analizy statystycznej skutkującej uzyskaniem istotnego statystycznie wyniku. Jest to szczególnie widoczne w badaniach prowadzonych na pacjentach poddawanych operacji zatok. Przykładowo w pracy Weinstocka i wsp. z 2021 roku grupa low-risk składała się z 3 pacjentów (przy grupie high-risk liczącej 27) [41], a pracy Casserly i wsp. z 2015 r. grupa low-risk liczyła 5 pacjentów (przy grupie high-risk liczącej 58) [42].

W opracowaniach analizujących pacjentów nie w momencie operacji zatok grupy low-risk są niekiedy liczniejsze (na przykład badanie Ferril i wsp. zawierało 25 pacjentów w grupie high-risk i 30 pacjentów w grupie low-risk [43]). Jest to związane z obecnością w całej populacji pacjentów z genotypem low-risk większej liczby chorych, którzy nie mają objawowego CF-CRS i nie byli kwalifikowani do zabiegu FESS. Brook i wsp. w badaniu z 2017 r. wykazali korelację pomiędzy występowaniem genotypu high-risk i prawdopodobieństwem kwalifikacji do FESS [44]. Ma to duże znaczenie przy próbie interpretowania wyników badań przeprowadzonych na grupie pacjentów poddawanych operacji zatok w kontekście całej populacji chorych na CF.

W Tabela 45 zawarto podsumowanie cytowanych publikacji dotyczących korelacji genotypu CF i CF-CRS pod kątem stosowanego podziału pacjentów ze względu na genotyp.

High-risk i low-risk	Homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del
1996 Hubert **[45]**	1999 Jorissen [46]
2014 Berkhout **[47]**	2002 Henriksson [48]
2014 Ferril **[43]**	2007 Sakano [49]
2017 Brook **[44]**	2007 Woodworth [50]
2019 Abuzeid **[51]**	2014 Do [52] – podział na 3 grupy: homozygoty, heterozygoty i inne mutacje
2019 Halderman **[53]**	2017 Halderman [54]
2021 Weinstock **[41]**	
2015 Casserly **[42]**	

Tabela 45 – wyszczególnienie cytowanych publikacji, w których autorzy zastosowali podział pacjentów z CF względem genotypu wykorzystując jeden z podziałów zastosowane w niniejszym badaniu.

Związek genotypu CF z występowaniem przewlekłego zaplenia zatok

W literaturze spotyka się różne dane dotyczące częstości występowania CF-CRS w populacji z CF, co ma związek przede wszystkim ze specyficznym, skąpo objawowym obrazem klinicznym CF-CRS [55]. Wskazuje się na obraz radiologiczny i endoskopowy przemawiający za obecnością CRS u absolutnej większości pacjentów, z których mniej niż połowa zgłasza typowe dla CRS objawy [32, 56, 57]. Z reguły w opracowaniach na temat CF-CRS spotyka się określenia takie jak „praktycznie wszyscy" lub „absolutna większość" pacjentów z CF rozwija CF-CRS [23]. Berkhout i wsp. w opracowaniu z 2014 r. W grupie 104 pacjentów dorosłych z CF wykazali obecność CF-CRS u 63% chorych przy zastosowaniu kryteriów diagnostycznych zgodnych z obowiązującymi wówczas wytycznymi EPOS 2012 i przy zastosowaniu skali Rhinosinusitis Outcome Measure (RSOM-31) do oceny obecności objawów [47].

W niniejszej pracy wszyscy pacjenci w grupie badanej mieli rozpoznane przewlekłe zapalenie zatok zgodnie z wytycznymi EPOS 2020, a więc prezentowali typowe objawy kliniczne. W grupie badanej było to związane nie tylko z rozpoznaniem CRS, ale także kwalifikacją do zabiegu obejmującą utrzymywanie się objawów klinicznych pomimo leczenia zachowawczego. Ocena częstości występowania CF-CRS w populacji chorych na CF nie była przedmiotem tego opracowania.

Częstość występowania genotypu homozygoty F508del i nie-homozygoty F508del oraz genotypu high-risk i low-risk była podobna w grupie pacjentów reoperowanych i poddawanych pierwszej operacji (50% do 35% odpowiednio dla homozygot F508del i 87% do 81% odpowiednio dla genotypu high-risk).

Ocena zmian zatokowych w TK u dzieci z CF-CRS

Badanie tomografii komputerowej jest podstawowym narzędziem diagnostycznym wykorzystywanym do oceny obecności i stopnia nasilenia przewlekłych zmian zapalnych w obrębie zatok przynosowych. Jest ono także niezbędnym elementem przygotowania pacjenta do zabiegu endoskopowej operacji zatok.

Porównywanie wyników badania TK zatok pomiędzy poszczególnymi pacjentami umożliwiają stworzone specjalnie w tym celu skale punktowe, z których najszerzej stosowaną jest skala Lund-Mackay stworzona w 1993 r. [58]. Skala ta jest najczęściej wykorzystywana w opracowaniach naukowych uwzględniających ocenę i porównywanie ciężkości radiologicznych zmian zapalnych w obrębie zatok ze względu na swoją prostotę i użyteczność kliniczną [59]. Wielu autorów wskazuje na nieprzystosowanie skali LMS do oceny ciężkości zmian u pacjentów z CF-CRS [36, 60] oraz brak związku z nasileniem objawów i ryzykiem konieczności reoperacji [61]. Skala doczekała się zatem modyfikacji mających na celu przystosowanie jej do określonych populacji chorych, w tym dzieci oraz pacjentów z mukowiscydozą [34, 35, 62]. Modyfikacja skali przez Zinreicha opublikowana w 2004 r. zwiększająca precyzję oceny stopnia zacienienia światła zatoki nie znalazła szerszego zastosowania w opracowaniach naukowych [63, 64]. Wykorzystanie skali Lund-Mackay zmodyfikowanej do użycia w populacji pediatrycznej zaproponował Hill i wsp. w 2004 r. poprzez korektę uwzględniającą niewykształcone zatoki [65]. W publikacji z 2009 r. Orlandi i wsp. zaproponowali modyfikację skali LMS obejmującą korektę uwzględniającą niewykształcone zatoki oraz interpretację obrazów u pacjentów po operacjach zatok [35]. Autorzy wykorzystujący LMS z modyfikacją Orlandiego wskazują na szczególne przystosowanie tej skali do populacji pacjentów pediatrycznych z CF-CRS [34, 53].

Sheikh i wsp. w 2016 r. stworzyli nową, nie bazującą na LMS skalę punktową przeznaczoną specjalnie do oceny ciężkości zmian zatokowych w tomografii komputerowej u pacjentów z CF-CRS. Została ona opracowana i walidowana jednak wyłącznie na grupie dorosłych [36]. Eggesbo i wsp. w 2002 r. stworzyli skalę mającą na celu umożliwić odróżnienie pacjentów z CF-CRS od pacjentów z CRS, nie służącą jednak do porównywania pacjentów z CF pomiędzy sobą [66].

Melder i wsp. w 2020 r. zaproponowali całkowicie nową skalę pod nazwą „Pediatric Sinus Staging System" (PSSS). Bierze ona pod uwagę niewykształcenie lub częściowe wykształcone zatok u dzieci i w trakcie jej opracowywania były włączone do grupy badanej dzieci z CF-CRS [67]. W niniejszej pracy odstąpiono od wykorzystania skali PSSS z powodu braku innych publikacji wykorzystujących ją do oceny i co za tym idzie brakiem możliwości porównania wyników z dostępną literaturą.

Związek genotypu CF z nasileniem zmian zatokowych w TK w CF-CRS

Badania porównujące nasilenie zmian zatokowych w TK w zależności od genotypu CF są nieliczne. Sakano i wsp. w pracy z 2007 r. w grupie 50 chorych na CF dzieci i dorosłych odnaleźli

większe nasilenie zmian zatokowych (we własnej skali) w grupie heterozygot F508del, niż w grupie homozygot F508del, lecz wynik nie osiągnął istotności statystycznej [49]. Berkhout i wsp. w 2014 r. wykazali częstsze występowanie hipoplazji zatok, większe nasilenie zmian zapalnych (w skali LMS) oraz większe nasilenie osteoneogenezy w obrębie zatok przynosowych w grupie 104 pacjentów >10 roku życia z genotypem „high-risk" w stosunku do pacjentów z genotypem „low-risk" [47]. Również Berkhout i wsp. w roku 2016 wykonali badanie oceniające nasilenie zmian zatokowych u 58 dzieci z CF, ale uwzględnili nim porównanie grupy z CF-CRS z grupa kontrolną, bez analizy pod kątem genotypu wewnątrz grupy z CF-CRS [68]. Pierwsze badanie porównujące ciężkość zmian zatokowych pod względem genotypu obejmujące wyłącznie dzieci z CF-CRS wykonał Do i wsp. w 2014 r. Podzielili grupę 153 pacjentów pod kątem genotypu na homozygoty F508del, heterozygoty F508del i pacjentów posiadających inne mutacje w obu allelach. Badanie nie wykazało korelacji pomiędzy genetycznym podłożem CF a częstością wykonywania FESS, liczbą reoperacji, ciężkością zmian radiologicznych w zatokach (w skali LMS) [52]. Casserly i wsp. w badaniu z 2015 r. na grupie dorosłych z CF nie wykazali istotnej różnicy statystycznej pomiędzy wynikami w skali LMS dla grupy high-risk i low-risk [42]. Brook i wsp. w badaniu z 2017 r. wykazali związek pomiędzy genotypem „high-risk" a większym stopniem zajęcia zatok przynosowych w TK (w skali Lund-Mackay) w grupie 83 operowanych pacjentów dorosłych, z których 25 miało genotyp „low-risk" [44]. Abuzeid i wsp. w pracy z 2018 r. Poddali analizie 49 dorosłych pacjentów z CF-CRS, u których wykonano FESS, w podziale na genotyp „high-risk" i „low-risk", nie odnajdując istotnych statystycznie różnic pomiędzy nasileniem zmian radiologicznych (w sakli Lund-Mackay), zakresem wykonanego zabiegu oraz liczbą reoperacji [51]. Halderman i wsp. w badaniu z 2019 roku na grupie dorosłych z CF wykazali większe nasilenie zmian w skali MLMS u pacjentów z genotypem „high-risk" względem pacjentów z genotypem „low-risk" zwracając uwagę na stosowność używania w populacji chorych na CF skali zmodyfikowanej uwzględniającej aplazję zatok [53].

W niniejszym badaniu nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami pacjentów w żadnej z użytych skal. Różnice między wynikami w skali LMS i MLMS były nieco większe przy podziale pacjentów względem genotypu high-risk i low-risk oraz we wszystkich analizach były większe, niż różnice w skali SLS dla obydwu podziałów pod kątem genotypu. Ze względu na brak istotności statystycznej wyników, nie można na tej podstawie wnioskować na temat większej lub mniejszej użyteczności którejkolwiek ze skal w różnicowaniu między dwoma grupami pacjentów o różnych genotypach.

Ocena zmian zapalnych w endoskopii nosa u dzieci z CF-CRS

Zastosowanie endoskopii sztywnej u dzieci do oceny cech przewlekłego zapalenia zatok jest trudne z powodu ograniczonej współpracy ze strony pacjenta. Rzetelne badanie endoskopowe jest możliwe niekiedy do przeprowadzenia jedynie w znieczuleniu ogólnym.

W literaturze znaleźć można rozbieżne dane dotyczące częstości występowania polipów jam nosa u chorych z CF od kilku do ok 70%, zależnie od wieku pacjentów oraz techniki badania [69]. Częstość występowania polipów nosa u dzieci z CF jest zwykle ocenia na 15-50% przypadków [70-74] i rośnie wraz z wiekiem [75].

Zastosowanie endoskopowej skali Lund-Kennedy [37] do oceny nasilenia procesu zapalnego zatok jest szeroko przyjęte u pacjentów z CRS [76] oraz CF-CRS [42, 77].

Związek genotypu CF z nasileniem zmian endoskopowych w CF-CRS

Nie istnieje wiele badań naukowych porównujących ciężkość nasilenia zmian endoskopowych z genotypem mukowiscydozy, choć już pierwsze szerokie opracowanie porównujące genotyp i fenotyp mukowiscydozy stworzone w 1993 roku przez grupę roboczą Cystic Fibrosis Genotype–Phenotype Consortium włączyło do analizy fenotypu obecność polipów w nosie i nie wykryło istotnej różnicy w częstości ich występowania u pacjentów z poszczególnymi opisanymi wówczas najczęstszymi mutacjami [78]. W publikacji Huberta i wsp. z 1996 r. wykorzystującej opublikowany w 1993 r. przez Welsha i wsp. podział mutacji na klasy I-IV oceniano częstość występowania polipów nie wykazując istotnej różnicy pomiędzy pacjentów z „ciężkimi" i „lekkimi" mutacjami (co odpowiada podziałowi na low-risk i high-risk) [45]. Henriksson i wsp. w badaniu z 2002 roku na grupie 105 pacjentów >2 roku życia nie wykazali związku między występowaniem polipów a genotypem (w podziale pod względem homozygotyczności F508del) [48]. Weinstock i wsp. w publikacji z 2021 r. nie wykazali różnicy w częstości występowania polipów pomiędzy pacjentami z genotypem high-risk i low-risk, aczkolwiek grupa low-risk liczyła w tym badaniu jedynie 3 pacjentów [41]. Do i wsp. w cytowanym powyżej badaniu z 2014 r. nie wykazali różnic w częstości występowania polipów w grupie homozygot F508del i pozostałych pacjentów [52]. Casserly i wsp. we wspomnianym powyżej opracowaniu z 2015 r. wykorzystali skalę Lund-Kennedy do oceny nasilenia zmian zapalnych u pacjentów z CF-CRS nie znajdując różnicy między grupą high-risk i low-risk [42].

Jorissen i wsp. w 1999 r. wykazali na grupie 113 dorosłych korelację pomiędzy obecnością polipów, ciężkością przebiegu PZZP (we własnej 4-stopniowej skali klinicznej) oraz koniecznością leczenia operacyjnego u homozygot F508del względem pacjentów posiadających dowolne inne kombinacje wariantów *CFTR* [46]. Sakano i wsp. w opracowaniu z 2007 r. wykazali częstsze występowanie polipów w jamach nosa w grupie dzieci i dorosłych z CF w grupie homozygot F508del [49]. Abuzeid i wsp. w cytowanej powyżej pracy z 2018 r. wykazali brak istotnej różnicy w wynikach LKES pomiędzy pacjentami w grupie high-risk i low-risk oraz istotnie częstsze występowanie polipów w grupie low-risk (73% w stosunku do 40% w grupie high-risk) [51]. Babinski i wsp. w badaniu na polskiej populacji z CF z 2008 r. obejmującym 126 pacjentów w wieku 2-28 lat wykazali częstsze występowanie polipów w grupie pacjentów z „silnymi mutacjami", co odpowiada genotypowi high-risk [79].

Wyniki analiz w niniejszej pracy należy uznać za częściowo zgodne z dostępną literaturą. Różnice w wynikach dla poszczególnych grup nie były istotne statystycznie, ale również wskazywały na częstsze odnajdowanie polipów w jamach nosa w grupie homozygot F508del oraz w grupie low-risk.

Ocena wyników badania histopatologicznego śluzówki u dzieci z CF-CRS i ich związek z genotypem CF

W ramach niniejszego badania dostępne opisy badań histopatologicznych pobranych wycinków śluzówki z zatok stanowiły kliniczne potwierdzenie pobranej tkanki oraz zawierały informacje o składzie komórkowym nacieku zapalnego, bez analizy tkanek ukierunkowanych na poszczególne elementu struktury histologicznej śluzówki. W dotychczasowych badaniach wykazano, że skład komórkowy nacieków zapalnych jest różny w poszczególnych postaciach PZZP [80]. Zmiany histopatologiczne w śluzówce osób chorych na CF są częściowo zbliżone do zmian w innych postaciach PZZP: hiperplazja komórek kubkowych produkujących mucyny oraz hiperplazja gruczołów podśluzówkowych i białokrwinkowy naciek zapalny [18, 75, 81]. Fiorentino i wsp. w ocenie różnic w nacieku zapalnym u pacjentów z polipami w różnym wieku wykazali częstsze występowanie nacieku limfocytarno-eozynofilowego u dzieci, podczas gdy naciek limfocytarno-plazmocytarny był najczęstszym naciekiem w grupie dorosłych [82]. Badanie to nie wyłączało pacjentów z CF z grupy badanej, ale nie raportowano czy i jak wiele dzieci w niej miało CF-CRS.

Błona śluzowa oraz polipy w CF-CRS opisywane są zazwyczaj jako nie różniące się istotnie histologicznie od polipów w CRS i zawierające głównie naciek zapalny z komórek jednojądrzastych: limfocytów i plazmocytów [75, 83] lub limfocytów i makrofagów [84], podczas zapalny naciek z udziałem eozynofili jest stwierdzany częściej u pacjentów z innymi postaciami PZZP [85]. Schraven i wsp w badaniu z 2011 r. na grupie 16 dzieci z CF wykazali rzadsze występowanie eozynofili w nacieku zapalnym, niż w grupie kontrolnej pacjentów operowanych z powodu innej postaci PZZP [75]. Bergoin i wsp. w pracy z 2002 roku wykazali większą częstość występowania eozynofili w nacieku zapalnym u pacjentów z atopią w obrębie podgrupy pacjentów z CF [86].

Część badań wskazuje jednak na inny skład komórkowy nacieku zapalnego. Rowe-Jones i wsp. w pracy z 1997 roku stwierdzili przeważający naciek neutrofilowo-eozynofilowy w śluzówkce chorycvh na CF-CRS [87]. Steinke i wsp. w badaniu na grupie 16 operowanych pacjentów z CF-CRS wykazali częstość występowania eozynofilii w nacieku zapalnym śluzówki u 40% badanych (z których u 80% stwierdzono ponadto w nacieku zapalnym neutrofile) [83].

Część dostępnych badań skupia się na analizie składu komórkowego popłuczyn z nosa lub cytologii śluzówki nosa, a nie nacieku błony śluzowej w badaniu histopatologicznym. Badania popłuczyn nosowych u pacjentów z CF wykazały obecność neutrofili i eozynofilii w wydzielinie obecnej w jamach nosa z bardziej zaznaczoną przewagą neutrofili nad eozynofilami u pacjentów z CF

w porównaniu do pacjentów z PZZP z polipami bez CF, jak również związek większej neutrofilii z kolonizacją bakteryjną [49, 86]. Noah i wsp. w badaniu z 1997 roku na grupie dzieci w wieku przedszkolnym nie wykazali różnicy pomiędzy składem komórkowym popłuczyn nosowych pomiędzy pacjentami z CF i bez CF [88].

W dostępnej literaturze nie odnaleziono badań, których istotą było porównywanie cech nacieku zapalnego w badaniu histologicznym śródoperacyjnie pobranej śluzówki zatok w zależności od genotypu CF, nie tylko pod kątem składu komórkowego, ale także innych parametrów.

Rozbieżności w opisywanym składzie komórkowym nacieku zapalnego śluzówki w poszczególnych badaniach w literaturze nie występowały w wynikach niniejszego badania, gdzie odnotowano niski odsetek pacjentów z naciekiem zawierającym eozynofile oraz obecność neutrofilów tylko u jednego pacjenta w badanej grupie. Niniejsze badanie nie wykazało różnic w składzie komórkowym nacieku zapalnego błony śluzowej w uzależnieniu od genotypu mukowiscydozy. Obecność eozynofilii w śluzówce u niewielkiego odsetka badanach może mieć zapewne związek ze współwystępowaniem atopii u tych pacjentów, jednak dane na ten temat nie były jednak zbierane w trakcie badania.

Ocena wyników badań mikrobiologicznych u dzieci z CF-CRS

Odmienność profilu mikrobioty zatok u pacjentów z CF-CRS w stosunku do chorujących na inne typy przewlekłego zapalenia zatok jest dość szeroko opisana w literaturze [89]. Łatwa kolonizacja błony śluzowej związana z zaburzeniem bariery ochronnej wywołanej dysfunkcją CFTR skutkuje występowaniem u pacjentów z CF dogodnych warunków do trwałej kolonizacji zatok w szczególności przez bakterie Gram-ujemne oraz gronkowca złocistego [89, 90]. Dokładny związek kolonizacji górnych i dolnych dróg oddechowych jest wciąż przedmiotem dyskusji [91]. Badania molekularne wskazują na mniejszą różnorodność mikrobiologiczną dróg oddechowych u pacjentów z CF w stosunku do grup kontrolnych, co jest szczególnie wyrażone w dolnych drogach oddechowych oraz u pacjentów z przewlekłą kolonizacją *Pseudomonas aeruginosa* [91, 92].

Dominującym patogenem dróg oddechowych u młodszych pacjentów z CF jest z reguły *Staphylococcus aureus* (SA), podczas gdy *Pseudomonas aeruginosa* (PA) spotykany jest częściej u pacjentów starszych [93]. Kolonizacja śluzówki górnych dróg oddechowych u chorych na CF-CRS charakteryzuje się ponadto częstszym występowaniem śródśluzówkowych kolonii bakteryjnych oraz biofilmu, co może wpływać dodatkowo na trudniejszą eradykację patogenów [90, 94]. Maniakas i wsp. na grupie pacjentów z PZZP niezwiązanym z mukowiscydozą w badaniu z 2018 r. wykazali ponadto częstszy i szybszy nawrót zmian zapalnych w jamach nosa po FESS w badaniu endoskopowym u pacjentów posiadających w wymazach z zatok izolację SA [95].

Wyniki uzyskane w niniejszej pracy są zbieżne z danymi istniejącymi w literaturze na temat częstości izolacji poszczególnych patogenów z zatok dzieci operowanych z powodu CF-CRS. Digoy i

wsp. w pracy z 2012 r. na grupie 51 dzieci z CF poddawanych FESS stwierdzili częstość izolacji SA na poziomie 71% i PA na poziomie 21%. Badanie to nie wprowadzało różnicowania pacjentów pod względem genotypu [96]. W nieco wcześniejszym badaniu z 2008 r. Roby i wsp. w grupie 21 dzieci z CF poddawanych FESS odnaleźli SA w 41%, a PA w 19%. Berkhout i wsp. w cytowanej powyżej pracy z 2016 roku odnaleźli podobny stosunek częstości izolowania SA i PA przy znacznie wyższym odsetku badań zawierających wyłącznie florę fizjologiczną (48-86% w poszczególnych przedziałach wiekowych) i pomimo raportowania szczegółowych genotypów pacjentów w grupie badanej nie dokonali analizy zależności wyników badania mikrobiologicznego od genotypu CF [68]. Sobin i wsp. w badaniu z 2017 r. na grupie 105 pacjentów składającej się głownie z dzieci uzyskali wzrost SA u 57% pacjentów, z czego niecałą połowę stanowiły szczepy MRSA oraz wzrost PA w 19% przypadków. W badaniu tym wykazano również wzrost częstości izolacji MRSA w stosunku do wcześniejszych analiz [97]. Henriksson i wsp. w cytowanym wcześniej badaniu z 2002 r. wykazali związek kolonizacji zatok przez PA z występowaniem polipów nosa [48].

Stosowanie antybiotykoterapii przed zabiegiem operacyjnym umożliwiającym pobranie rzetelnych próbek materiału mikrobiologicznego z zatok jest powszechną praktyką. W cytowanych pracach podnoszony jest problem interpretacji wyników badań mikrobiologicznych materiału pobieranego po antybiotykoterapii [97], choć jedynie część publikacji raportuje ten czynnik jako ograniczenie badania.

Związek genotypu z wynikami mikrobiologicznymi w CF-CRS

Czynniki środowiskowe wpływające na przebieg choroby w mukowiscydozie oraz związanego z nią PZZP, do których zalicza się kolonizację bakteryjną dróg oddechowych, z reguły omawiane są oddzielnie od czynników genetycznych. Być może z tego powodu nawet w opracowaniach, w których analizowano mutacje *CFTR* oraz wyniki badań mikrobiologicznych w grupie badanej rzadko podejmowano temat ich zależności. Zarówno cytowane powyżej prace Sakano i wsp. oraz Berkhout i wsp. nie zawierają analizy zależności genotypu i kolonizacji bakteryjnej [49, 68]. W cytowanym powyżej opracowaniu Do i wsp. z 2014 r. zaobserwowano brak różnicy pomiędzy częstością izolacji *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* oraz *Pseudomonas aeruginosa* pomiędzy trzema analizowanymi grupami (homozygoty F508del, heterozygoty F508del oraz posiadający dwie inne mutacje) [52].

W niniejszej pracy różnica w częstości izolacji SA u pacjentów z grupy nie-homozygot F508del i homozygot F508del (odpowiednio 60% i 41% przypadków) jest jedynym uzyskanym parametrem bliskim istotności statystycznej (p=0,07). Należy podkreślić, że wartość p zbliżona, lecz nie przekraczająca 0,05 nie oznacza istotności statystycznej oraz nawet potencjalna istotność statystyczna nie jest jednoznaczna z istnieniem związku przyczynowo skutkowego pomiędzy zaobserwowanymi wartościami. Z uwagi na brak dotychczasowych doniesień wskazujących na różnice w częstości

izolowania poszczególnych patogenów u pacjentów posiadających różne genotypy CF, nie sposób odnieść ten wynik do szerszej grupy pacjentów.

Inne czynniki mogące wpływać na przebieg CF-CRS

Brak zaobserwowanej relacji pomiędzy mutacjami *CFTR* a znacznymi różnicami w przebiegu klinicznym pomiędzy pacjentami z CF-CRS oraz znaczne różnice w obrębie pacjentów posiadających takie same mutacje wskazują na istnienie innych czynników wpływających na przebieg CF-CRS. Wykazano, że ekspozycja na zanieczyszczenia powietrza takie jak tlenek azotu i benzen może modulować procesy immunologiczne błony śluzowej nosa i zatok oraz wpływać na ryzyko wystąpienia PZZP [98]. Zemke i wsp. w publikacji z 2019 r wykazali cięższy przebieg CF-CRS w ocenie endoskopowej oraz nasileniu objawów u pacjentów z cukrzycą w przebiegu CF i alergicznym nieżytem nosa. Badanie również wskazało na nasilenie się objawów z czasem u pacjentów z przewlekłym zakażeniem SA, a stopniową poprawę u pacjentów z infekcją PA [99].

Istnieje wiele potencjalnych czynników genetycznych wpływających na przebieg PZZP. Polimorfizmy genów kodujących białka biorące udział w funkcjonowaniu układu odpornościowego, budowie bariery śluzówkowej, produkcji cytokin zapalnych, regulacji komórek zapalnych i wielu innych czynników korelują we wstępnych badaniach z częstszym występowaniem PZZP. Badanie epigenetyczne wykazały czynniki środowiskowe mogące modyfikować także funkcję tych genów. Wymagane jest przeprowadzenie dalszych analiz ukierunkowanych na potwierdzenie mechanizmów patofizjologicznych stojących za zaobserwowaną korelacją [100]. Do tej pory wykazano, że polimorfizm genu kodującego receptor gorzkiego smaku TAS2R38 może wpływać na nasilenie zmian zatokowych w przewlekłym zapaleniu zatok [101], a także w grupie pacjentów z CF-CRS [102, 103].

Analiza pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok

W niniejszym badaniu po uzyskaniu wyników niepotwierdzających związku genotypu mukowiscydozy z analizowanymi parametrami CF-CRS zdecydowano o przeprowadzeniu analizy post-hoc podgrupy pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok w celu minimalizacji błędu spowodowanego heterogennością grupy badanej pod kątem wyników badań tomografii komputerowej, endoskopii i badań mikrobiologicznych. Ograniczenie grupy badanej do pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok spowodowało zmniejszenie podgrup i osłabienie części testów statystycznych, co mogło skutkować uzyskaniem wyników nieistotnych statystycznie. Większość badań dotyczących pacjentów z CF-CRS w dostępnej literaturze nie ogranicza grupy badanej do pacjentów poddawanych pierwszej operacji zatok lub nie raportuje liczności pacjentów „pierwszorazowych" i reoperowanych w grupie badanej, stąd odniesienie wyników do literatury przy takiej selekcji pacjentów jest niemożliwe.

Wyniki badania w świetle nowego leczenia zachowawczego modulatorami CFTR w mukowiscydozie

Od momentu wdrożenia do leczenia w mukowiscydozie nowych leków należących do grupy tak zwanych modulatorów CFTR sytuacja wielu chorych z CF uległa dużej zmianie. Badania wykazały znaczną skuteczność modulatorów, a w szczególności potrójnej terapii ivacaftorem, tezacaftorewm i elexacaftorem w poprawie licznych aspektów stanu klinicznego chorych, przede wszystkich dotyczących przewlekłej choroby płuc, częstości zaostrzeń oraz kolonizacji bakteryjnej dróg oddechowych [104], przy ograniczonym wpływie na funkcję zewnętrzwydzieliniczą trzustki [105]. Istnieją coraz liczniejsze doniesienia dotyczące pozytywnego pływu terapii modulatorami na CF-CRS [106-108].

Do terapii modulatorami CFTR kwalifikują się nie wszyscy pacjenci z CF, gdyż leki te mają skuteczność tylko u pacjentów z określonym genotypem [109]. Dodatkowo ta terapia jest obecnie nadal bardzo drogim leczeniem, co ogranicza dostęp do niej wielu pacjentom na świecie [110]. W Polsce od wiosny 2022 roku funkcjonował program lekowy Ministerstwa Zdrowia finansujący leczenie tezacaftorem, ivacaftorem i lumacaftorem (preparaty Kalydeco, Orkambi i Symkevi) dla dzieci powyżej 6 roku życia oraz potrójną terapię (ivacaftor, tezacaftor i elexacaftor) dla dzieci powyżej 12 roku spełniających odpowiednie kryteria kliniczne i genetyczne. Od połowy 2025 roku wprowadzony został kolejny program lekowy Ministerstwa Zdrowia, który między innymi obejmuje refundacją potrójnej terapii szerszą grupę pacjentów, w tym dzieci od 2 roku życia.

W niniejszej pracy pacjenci leczeni modulatorami stanowią istotny odsetek grupy badanej, jednak większość z nich była leczona w momencie operacji ivacaftorem i tezacaftorem (preparat Symkevi), a jedynie pięcioro otrzymywało potrójną terapię. Analiza nasilenia zmian zatokowych w tomografii komputerowej nie wykazała istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi tezacaftorem i ivacaftorem a pacjentami nieleczonymi modulatorami w momencie operacji. Czworo pacjentów otrzymujących potrójną terapię (ivacaftorm, tezacaftor i elexacaftor, preparat Kaftrio) miało istotnie niższe wyniki w skalach LMS, MLMS i SLS od reszty grupy badanej. Pacjenci leczeni modulatorami, którzy znaleźli się w grupie badanej spełniali kryteria włączenia do badania: posiadali objawowe PZZP bez satysfakcjonującej reakcji na leczenie zachowawcze. Pewna liczba pacjentów otrzymujących leczenie modulatorami (w szczególności Kaftrio) nie była kwalifikowana do operacji zatok z uwagi na ustąpienie objawów PZZP i ci pacjenci nie byli włączeni do niniejszego badania.

Korzystny wpływ terapii potrójnej modulatorami CFTR wykazany w niniejszym badaniu jest w zgodności z dostępną literaturą, choć uzyskany jest przy nielicznej grupie pacjentów leczonych Kaftrio. Dalsze badania ukierunkowane na analizę wpływu terapii modulatorami na przebieg CF-CRS mogą potwierdzić zaobserwowaną zależność.

Ograniczenia pracy

Ograniczenia niniejszego badania związane są przede wszystkim z jej retrospektywnym charakterem. Nie dla wszystkich pacjentów dane obecne w dokumentacji medycznej były kompletne. Grupa pacjentów włączonych do badania była poddawana zabiegowi operacyjnemu endoskopowej operacji zatok, do której kwalifikowani są pacjenci posiadający odpowiednio nasilone objawy PZZP oraz nie odpowiadający wystarczająco dobrze na leczenie zachowawcze. Grupa badana nie stanowi zatem odzwierciedlenia całej populacji dzieci chorych na mukowiscydozę, gdyż nie są w niej reprezentowani pacjenci bez rozpoznania klinicznego przewlekłego zapalenia zatok oraz pacjenci z łagodnym przebiegiem PZZP, którzy nie byli poddawani leczeniu operacyjnemu. Analiza poszczególnych parametrów wykorzystywanych w niniejszej pracy byłaby jednak niemożliwa u pacjentów niepoddawanych operacji, jako że zarówno materiał mikrobiologiczny i histopatologiczny możliwy jest do uzyskania jedynie śródoperacyjnie, tomografia komputerowa była wykonywana w większości przypadków w ramach przygotowania do zabiegu, a wyniki endoskopii sztywnej, szczególnie u młodszych dzieci, są bardziej rzetelne, gdy badanie przeprowadzone jest w znieczuleniu ogólnym.

Obrazy tomografii komputerowej w celu oceny w skalach punktowych były oceniane przez jednego badacza, a zastosowane skale kliniczne nasilenia zmian zapalnych w tomografii komputerowej (LMS, MLSM, SLS) oraz w endoskopii (LKES) nie są walidowane dla populacji pediatrycznej z mukowiscydozą.

W badaniu nie zbierano informacji o stosowaniu leczenia zachowawczego (glikokortykosteroidów miejscowych, irygacji nosa) w okresie poprzedzającym badanie TK oraz endoskopię nosa, gdyż wiarygodne dane na ten temat nie były dostępne w analizowanej dokumentacji medycznej. Należy także odnotować, iż większość pacjentów z CF poddawanych FESS otrzymywało w dniach poprzedzających zabieg antybiotykoterapię doustną lub dożylną, co mogło wpłynąć na wyniki badań mikrobiologicznych. Informacje dotyczące antybiotykoterapii przed zabiegiem nie były konsekwentnie odnotowywane w dokumentacji medycznej. W ocenie retrospektywnej nie jest ponadto możliwe ustalenie standardu postępowania dotyczącego śródoperacyjnego sposobu pobrania materiału z wnętrza zatok przynosowych i nie wiadomo w jakim stopniu próbki mogły być skontaminowane florą jam nosa.

W niniejszej pracy brane były pod uwagę parametry stanu klinicznego będące mierzalnymi wynikami badań dodatkowych. Nieodłącznym elementem kompleksowej oceny stanu klinicznego jest obecność i nasilenie objawów chorobowych u pacjenta. W retrospektywnej analizie danych z historii choroby takie dane są jednak odnotowywane w sposób uniemożliwiający porównywanie pacjentów między sobą i nie stanowiły przedmiotu niniejszego badania.

6. Wnioski

1. Nie wykazano istotnej różnicy w nasileniu zmian zapalnych w obrazach tomografii komputerowej zatok przynosowych ocenionych w klinicznych skalach punktowych (skali Lund-Mackay, zmodyfikowanej skali Lund-Mackay oraz skali Sheikh-Lind) pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową przy założeniu klinicznego podziału zarówno na homozygoty pod względem mutacji F508del i pacjentów niebędących homozygotami F508del oraz w podziale na genotyp high-risk oraz low-risk.
2. Nie wykazano istotnej różnicy w częstości występowania egzofitycznych polipów w badaniu endoskopii sztywnej jam nosa pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową przy założeniu klinicznego podziału zarówno na homozygoty pod względem mutacji F508del i pacjentów niebędących homozygotami F508del oraz w podziale na genotyp high-risk oraz low-risk.
3. Nie wykazano istotnej różnicy w nasileniu zmian zapalnych w badaniu endoskopii sztywnej jam nosa ocenionym w klinicznej skali punktowej (endoskopowa skala Lund-Kennedy) pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową.
4. Nie wykazano istotnej różnicy w wynikach badania histopatologicznego błony śluzowej pobranej podczas operacji zatok w zakresie składu komórkowego nacieku zapalnego pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową przy założeniu klinicznego podziału zarówno na homozygoty pod względem mutacji F508del i pacjentów niebędących homozygotami F508del oraz w podziale na genotyp high-risk oraz low-risk..
5. Nie wykazano istotnej różnicy w wynikach badań mikrobiologicznych materiału pobranego podczas operacji zatok w rozumieniu liczby wyhodowanych patogenów, częstości izolowania szczepów *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*, częstości izolowania szczepów posiadających mechanizmy lekooporności oraz częstości izolowania patogenów uważanych za szczególnie niebezpieczne dla pacjentów z mukowiscydozą pomiędzy pacjentami z mukowiscydozą posiadających różne genotypy wywołujące chorobę podstawową przy założeniu klinicznego podziału zarówno na homozygoty pod względem mutacji F508del i pacjentów niebędących homozygotami F508del oraz w podziale na genotyp high-risk oraz low-risk.

W ramach analizy danych zebranych w trakcie badania ustalono ponadto, iż:

1. Pacjenci poddawani reoperacji byli istotnie starsi od pacjentów poddawanych operacji zatok po raz pierwszy.
2. Nie wykazano istotnej różnicy w częstości wykonywania reoperacji u homozygot F508del oraz nie-homozygot F508del oraz u pacjentów z genotypem high-risk i low-risk. Analiza ta miała jednak charakter przekrojowy, bez okresu obserwacji (follow-up), stąd nie pozwala na ocenę rzeczywistego ryzyka reoperacji w każdej z grup.
3. Pacjenci otrzymujący modulatory CFTR w postaci terapii potrójnej mieli mniej nasilone zmiany w TK w stosunku do pacjentów nieotrzymujących modulatorów CFTR, jak również w stosunku do leczonych terapią podwójną.

Różnice w wynikach w skalach interwałowych oraz w częstościach analizowanych zjawisk przy podziale pacjentów z CF na homozygoty F508del oraz nie-homozygoty F508del a także przy podziale na genotyp high-risk i low-risk były w większości przypadków niewielkie. Zdaniem autora brak uzyskanego wyniku istotnego statystycznie może nie wynikać jedynie ze zbyt małej grupy badanej, a potwierdzać brak istotnej różnicy pomiędzy grupami. W ocenie autora nie istnieje inny, lepszy podział pacjentów z CF pod względem genotypu oraz obciążenia (bias) badania nie osłabiają jego mocy na tyle, aby de facto obecna różnica pomiędzy analizowanymi grupami pacjenta miała nie ujawnić się w niniejszym badaniu. Zatem przebieg kliniczny CF-CRS uzależniony jest najprawdopodobniej w dominującym stopniu od innych czynników genetycznych, epigenetycznych oraz środowiskowych, niż od mutacji w genie *CFTR*.

Bibliografia

1. Mickle, J.E. and G.R. Cutting, *Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations.* Clin Chest Med, 1998. **19**(3): p. 443-58, v.
2. *WHO Human Genetics Programme.The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis: report of a joint meeting of WHO/IECFTN/ICF(M)A/ECFS, Genoa, Italy 19 June 2002.* . 2002, WHO.
3. Sands, D., *Mukowiscydoza - choroba wieloukładowa*. 2018, Poznań: Termedia.
4. Sobczyńska-Tomaszewska, A., et al., *Newborn screening for cystic fibrosis: Polish 4 years' experience with CFTR sequencing strategy.* Eur J Hum Genet, 2013. **21**(4): p. 391-6.
5. Collins, F.S., *Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications.* Science, 1992. **256**(5058): p. 774-9.
6. Rowe, S.M., S. Miller, and E.J. Sorscher, *Cystic fibrosis.* N Engl J Med, 2005. **352**(19): p. 1992-2001.
7. Yong, M., et al., *The prevalence of CFTR mutations in patients with chronic rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis.* Clin Otolaryngol, 2022. **47**(1): p. 24-33.
8. Zybert, K., et al., *Clinical characteristics of rare CFTR mutations causing cystic fibrosis in Polish population.* Pediatr Pulmonol, 2020. **55**(8): p. 2097-2107.
9. *The Clinical and Functional TRanslation of CFTR (CFTR2); available at http://cftr2.org. @ Copyright 2011 US CF Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital for Sick Children.*
10. Castellani, C., et al., *Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice.* J Cyst Fibros, 2008. **7**(3): p. 179-96.
11. Welsh, M.J. and A.E. Smith, *Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis.* Cell, 1993. **73**(7): p. 1251-4.
12. McKone, E.F., C.H. Goss, and M.L. Aitken, *CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis.* Chest, 2006. **130**(5): p. 1441-7.
13. Boyle, M.P. and K. De Boeck, *A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect.* Lancet Respir Med, 2013. **1**(2): p. 158-63.
14. *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2024 Annual Data Report*. 2025: Bethesda, Maryland.
15. Fokkens, W.J., et al., *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020.* Rhinology, 2020. **58**(Suppl S29): p. 1-464.
16. Puchelle, E., et al., *Differential localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in normal and cystic fibrosis airway epithelium.* Am J Respir Cell Mol Biol, 1992. **7**(5): p. 485-91.
17. Milczewska, J. and D. Sands, *Mukowiscydoza – wyzwanie także dla laryngologa.* Polski Przegląd Otorynolaryngologiczny, 2013. **2**(2): p. 79-85.
18. Knipping, S., et al., *Cystic fibrosis: ultrastructural changes of nasal mucosa.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007. **264**(12): p. 1413-8.
19. Averna, M., P. Melotti, and C. Sorio, *Revisiting the Role of Leukocytes in Cystic Fibrosis.* Cells, 2021. **10**(12).
20. Sommerburg, O., et al., *Magnetic Resonance Imaging Detects Chronic Rhinosinusitis in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis.* Ann Am Thorac Soc, 2020. **17**(6): p. 714-723.
21. Kaluzna-Mlynarczyk, A., et al., *The development of paranasal sinuses in patients with cystic fibrosis: sinuses volume analysis.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2024. **281**(2): p. 795-803.
22. Johnson, B.J., G.W. Choby, and E.K. O'Brien, *Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis—Current management and new treatments.* Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 2020. **5**(3): p. 368-374.
23. Spielman, D.B., et al., *The management of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis: An evidenced-based review with recommendations.* Int Forum Allergy Rhinol, 2022. **12**(9): p. 1148-1183.

24. Kay, D.J. and R.M. Rosenfeld, *Quality of life for children with persistent sinonasal symptoms.* Otolaryngology - Head and Neck Surgery, 2003. **128**(1): p. 17-26.
25. Wentzel, J.L., et al., *Quantitative Sinonasal Symptom Assessment in an Unselected Pediatric Population with Cystic Fibrosis.* American Journal of Rhinology & Allergy, 2015. **29**(5): p. 357-361.
26. Xie, D.X., et al., *Evaluating the sinus and Nasal Quality of Life Survey in the pediatric cystic fibrosis patient population.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2017. **102**: p. 133-137.
27. Thamboo, A., et al., *Use of the SNOT-22 and UPSIT to appropriately select pediatric patients with cystic fibrosis who should be referred to an otolaryngologist: cross-sectional study.* JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **140**(10): p. 934-9.
28. Cheng, M.Y., et al., *Validating the Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-22) in comparison to the Sino-Nasal 5 Questionnaire (SN-5) in a pediatric population.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2025. **194**: p. 112376.
29. Karanth, T.K., et al., *Medical interventions for chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2022. **4**(4): p. CD012979.
30. Beer, H., K.W. Southern, and A.C. Swift, *Topical nasal steroids for treating nasal polyposis in people with cystic fibrosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(6): p. CD008253.
31. Almeida, P.R.L., et al., *Surgery for nasal polyposis in cystic fibrosis.* Cochrane Database Syst Rev, 2023. **12**(12): p. Cd014084.
32. Kimple, A.J., et al., *Cystic Fibrosis Foundation otolaryngology care multidisciplinary consensus recommendations.* Int Forum Allergy Rhinol, 2022. **12**(9): p. 1089-1103.
33. Krajewska, J., et al., *Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022. **279**(1): p. 1-24.
34. Kwast, P., et al., *Assessment of the severity of chronic sinusitis in children with cystic fibrosis using the Lund-Mackay Score depending on genotype.* New Medicine, 2019. **23**.
35. Orlandi, R.R. and R.H. Wiggins, 3rd, *Radiological sinonasal findings in adults with cystic fibrosis.* Am J Rhinol Allergy, 2009. **23**(3): p. 307-11.
36. Sheikh, S.I., et al., *Novel Computed Tomography Scoring System for Sinus Disease in Adults With Cystic Fibrosis.* Annals of Otology, Rhinology & Laryngology, 2016. **125**(10): p. 838-843.
37. Lund, V.J. and D.W. Kennedy, *Staging for rhinosinusitis.* Otolaryngol Head Neck Surg, 1997. **117**(3 Pt 2): p. S35-40.
38. Qu, R.W., et al., *National Trends in Chronic Rhinosinusitis and Inpatient Sinus Surgery in Adults with Cystic Fibrosis.* OTO Open, 2025. **9**(1): p. e70064.
39. Sands, D., et al., *Diagnosing cystic fibrosis in newborn screening in Poland - 15 years of experience.* Dev Period Med, 2015. **19**(1): p. 16-24.
40. Kristidis, P., et al., *Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis.* Am J Hum Genet, 1992. **50**(6): p. 1178-84.
41. Weinstock, M.S., A.D. Shaffer, and A.L. Stapleton, *Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients.* Am J Otolaryngol, 2021. **42**(5): p. 103016.
42. Casserly, P., et al., *Nasal endoscopy and paranasal sinus computerised tomography (CT) findings in an Irish cystic fibrosis adult patient group.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015. **272**(11): p. 3353-9.
43. Ferril, G.R., et al., *Comparison of radiographic and clinical characteristics of low-risk and high-risk cystic fibrosis genotypes.* Int Forum Allergy Rhinol, 2014. **4**(11): p. 915-20.
44. Brook, C.D., et al., *Factors influencing the need for endoscopic sinus surgery in adult patients with cystic fibrosis.* Am J Rhinol Allergy, 2017. **31**(1): p. 44-47.
45. Hubert, D., et al., *Genotype-phenotype relationships in a cohort of adult cystic fibrosis patients.* Eur Respir J, 1996. **9**(11): p. 2207-14.
46. Jorissen, M.B., K. De Boeck, and H. Cuppens, *Genotype-phenotype correlations for the paranasal sinuses in cystic fibrosis.* Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(5 Pt 1): p. 1412-6.
47. Berkhout, M.C., et al., *Sinonasal manifestations of cystic fibrosis: a correlation between genotype and phenotype?* J Cyst Fibros, 2014. **13**(4): p. 442-8.

48. Henriksson, G., et al., *Nasal Polyps in Cystic Fibrosis: Clinical Endoscopic Study With Nasal Lavage Fluid Analysis.* Chest, 2002. **121**(1): p. 40-47.
49. Sakano, E., et al., *Nasal and paranasal sinus endoscopy, computed tomography and microbiology of upper airways and the correlations with genotype and severity of cystic fibrosis.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2007. **71**(1): p. 41-50.
50. Woodworth, B.A., et al., *The delta F508 mutation in cystic fibrosis and impact on sinus development.* Am J Rhinol, 2007. **21**(1): p. 122-7.
51. Abuzeid, W.M., et al., *Correlations between cystic fibrosis genotype and sinus disease severity in chronic rhinosinusitis.* Laryngoscope, 2018. **128**(8): p. 1752-1758.
52. Do, B.A., et al., *Effect of the F508del genotype on outcomes of endoscopic sinus surgery in children with cystic fibrosis.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2014. **78**(7): p. 1133-7.
53. Halderman, A.A., et al., *Impact of high- versus low-risk genotype on sinonasal radiographic disease in cystic fibrosis.* Laryngoscope, 2019. **129**(4): p. 788-793.
54. Halderman, A.A., et al., *F508del genotype in endoscopic sinus surgery: do differences in outcomes exist between genotypic subgroups?* Int Forum Allergy Rhinol, 2017. **7**(5): p. 459-466.
55. Moss, R.B. and V.V. King, *Management of sinusitis in cystic fibrosis by endoscopic surgery and serial antimicrobial lavage. Reduction in recurrence requiring surgery.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995. **121**(5): p. 566-72.
56. Liang, J., et al., *Medical management of chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a systematic review.* Laryngoscope, 2014. **124**(6): p. 1308-13.
57. Kang, S., O. Piltcher, and P.d.T. Dalcin, *Sinonasal alterations in computed tomography scans in cystic fibrosis: A literature review of observational studies.* International forum of allergy & rhinology, 2014. **4**.
58. Lund, V.J. and I.S. Mackay, *Staging in rhinosinusitis.* Rhinology, 1993. **31**: p. 183-183.
59. Hopkins, C., et al., *The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict?* Otolaryngol Head Neck Surg, 2007. **137**(4): p. 555-61.
60. Rasmussen, J., et al., *CT of the paranasal sinuses is not a valid indicator for sinus surgery in CF patients.* Journal of Cystic Fibrosis, 2012. **11**(2): p. 93-99.
61. Carter, J.M., et al., *Lund-mackay staging system in cystic fibrosis: a prognostic factor for revision surgery?* Ochsner J, 2014. **14**(2): p. 184-7.
62. Do, B.A., et al., *Lund-Mackay and modified Lund-Mackay score for sinus surgery in children with cystic fibrosis.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2015. **79**(8): p. 1341-5.
63. Zinreich, S.J., *Imaging for staging of rhinosinusitis.* Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl, 2004. **193**: p. 19-23.
64. Okushi, T., et al., *A modified Lund-Mackay system for radiological evaluation of chronic rhinosinusitis.* Auris Nasus Larynx, 2013. **40**(6): p. 548-53.
65. Hill, M., et al., *Incidental paranasal sinus imaging abnormalities and the normal Lund score in children.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2004. **130**(2): p. 171-5.
66. Eggesbø, H.B., et al., *Proposal of a CT scoring system of the paranasal sinuses in diagnosing cystic fibrosis.* Eur Radiol, 2003. **13**(6): p. 1451-60.
67. Melder, K., et al., *The Pediatric Sinus Staging System: A Computed Tomography-Based Approach to Grading Pediatric Sinus Disease.* Laryngoscope, 2021. **131**(2): p. E642-e648.
68. Berkhout, M.C., et al., *CT-abnormalities, bacteriology and symptoms of sinonasal disease in children with Cystic Fibrosis.* J Cyst Fibros, 2016. **15**(6): p. 816-824.
69. Weinstock, M.S., A.D. Shaffer, and A.L. Stapleton, *Predictors of sinonasal disease onset, progression, and severity in pediatric cystic fibrosis patients.* American Journal of Otolaryngology, 2021. **42**(5): p. 103016.
70. Weber, S.A.T., et al., *Nasal polyposis in cystic fibrosis: follow-up of children and adolescents for a 3-year period.* Braz J Otorhinolaryngol, 2017. **83**(6): p. 677-682.
71. Cimmino, M., et al., *Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis.* Clin Otolaryngol Allied Sci, 2003. **28**(2): p. 125-32.
72. Weber, S.A.T. and G.F. Ferrari, *Incidence and evolution of nasal polyps in children and adolescents with cystic fibrosis.* Brazilian Journal of Otorhinolaryngology (English Edition), 2008. **74**(1): p. 16-20.

73. Mainz, J.G. and A. Koitschev, *Pathogenesis and management of nasal polyposis in cystic fibrosis.* Curr Allergy Asthma Rep, 2012. **12**(2): p. 163-74.
74. Slieker, M.G., et al., *Children with cystic fibrosis: who should visit the otorhinolaryngologist?* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(11): p. 1245-8.
75. Schraven, S.P., et al., *Prevalence and histopathology of chronic polypoid sinusitis in pediatric patients with cystic fibrosis.* J Cyst Fibros, 2011. **10**(3): p. 181-6.
76. DeConde, A.S., et al., *Development of a clinically relevant endoscopic grading system for chronic rhinosinusitis using canonical correlation analysis.* Int Forum Allergy Rhinol, 2016. **6**(5): p. 478-85.
77. Boari, L. and N.P. de Castro Júnior, *Diagnosis of chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis: correlation between anamnesis, nasal endoscopy and computed tomography.* Braz J Otorhinolaryngol, 2005. **71**(6): p. 705-10.
78. *Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis.* N Engl J Med, 1993. **329**(18): p. 1308-13.
79. Babinski, D. and M. Trawinska-Bartnicka, *Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2008. **72**(5): p. 619-24.
80. Van Zele, T., et al., *Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators.* Allergy, 2006. **61**(11): p. 1280-9.
81. Wu, X., et al., *Histologic characteristics and mucin immunohistochemistry of cystic fibrosis sinus mucosa.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2011. **137**(4): p. 383-9.
82. Fiorentino, V., et al., *The Morphology of Nasal Polyps in Different Age Groups: Histopathological Features.* J Pers Med, 2024. **14**(4).
83. Steinke, J.W., et al., *Etiology of nasal polyps in cystic fibrosis: not a unimodal disease.* Ann Otol Rhinol Laryngol, 2012. **121**(9): p. 579-86.
84. Lesprit, E., et al., *Characterization of inflammatory reaction in upper airways of cystic fibrosis patients.* Histol Histopathol, 2000. **15**(2): p. 395-402.
85. Sobol, S.E., et al., *Cytokine profile of chronic sinusitis in patients with cystic fibrosis.* Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2002. **128**(11): p. 1295-8.
86. Bergoin, C., et al., *Cell and cytokine profile in nasal secretions in cystic fibrosis.* Journal of Cystic Fibrosis, 2002. **1**(3): p. 110-115.
87. Rowe-Jones, J.M., et al., *Polypoidal rhinosinusitis in cystic fibrosis: a clinical and histopathological study.* Clin Otolaryngol Allied Sci, 1997. **22**(2): p. 167-71.
88. Noah, T.L., et al., *Nasal and bronchoalveolar lavage fluid cytokines in early cystic fibrosis.* J Infect Dis, 1997. **175**(3): p. 638-47.
89. Møller, M.E., et al., *Sinus bacteriology in patients with cystic fibrosis or primary ciliary dyskinesia: A systematic review.* Am J Rhinol Allergy, 2017. **31**(5): p. 293-298.
90. Høiby, N., et al., *Diagnosis of biofilm infections in cystic fibrosis patients.* Apmis, 2017. **125**(4): p. 339-343.
91. Lucas, S.K., et al., *Diversity of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis microbiota correlates with different pathogen dominance.* J Cyst Fibros, 2021. **20**(4): p. 678-681.
92. Boutin, S., et al., *Comparison of Microbiomes from Different Niches of Upper and Lower Airways in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis.* PLOS ONE, 2015. **10**(1): p. e0116029.
93. Salsgiver, E.L., et al., *Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients With Cystic Fibrosis.* Chest, 2016. **149**(2): p. 390-400.
94. Kim, R.J., et al., *Chronic rhinosinusitis and cystic fibrosis: the interaction between sinus bacteria and mucosal immunity.* Int Forum Allergy Rhinol, 2015. **5**(5): p. 380-5.
95. Maniakas, A., et al., *Staphylococcus aureus on Sinus Culture Is Associated With Recurrence of Chronic Rhinosinusitis After Endoscopic Sinus Surgery.* Front Cell Infect Microbiol, 2018. **8**: p. 150.
96. Digoy, G.P., et al., *Bacteriology of the paranasal sinuses in pediatric cystic fibrosis patients.* Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2012. **76**(7): p. 934-8.
97. Sobin, L., et al., *Microbiology of the Upper and Lower Airways in Pediatric Cystic Fibrosis Patients.* Otolaryngol Head Neck Surg, 2017. **157**(2): p. 302-308.

98. Yang, H.H., et al., *Traffic and Industrial Pollutants and Chronic Rhinosinusitis.* JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2026. **152**(7): p. 705-713.
99. Zemke, A.C., et al., *Clinical predictors of cystic fibrosis chronic rhinosinusitis severity.* Int Forum Allergy Rhinol, 2019. **9**(7): p. 759-765.
100. Lal, D., et al., *Genetics and epigenetics of chronic rhinosinusitis.* J Allergy Clin Immunol, 2023. **151**(4): p. 848-868.
101. Adappa, N.D., et al., *The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery.* Int Forum Allergy Rhinol, 2014. **4**(1): p. 3-7.
102. Adappa, N.D., et al., *T2R38 genotype is correlated with sinonasal quality of life in homozygous ΔF508 cystic fibrosis patients.* Int Forum Allergy Rhinol, 2016. **6**(4): p. 356-61.
103. Castaldo, A., et al., *TAS2R38 is a novel modifier gene in patients with cystic fibrosis.* Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 5806.
104. Gavillet, H., et al., *Remodelling of cystic fibrosis respiratory microbiota in response to extended elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor therapy.* Microbiome, 2026. **14**(1).
105. Ramsey, M.L. and C.Y. Ooi, *Updates on pancreas exocrine function in cystic fibrosis for the era of highly effective modulator therapy.* J Cyst Fibros, 2026. **25**(3): p. 437-442.
106. Minzoni, A., et al., *Cystic fibrosis-related chronic rhinosinusitis: the key role of a comprehensive evaluation in the era of highly effective modulator therapy.* Eur Arch Otorhinolaryngol, 2024. **281**(12): p. 6397-6404.
107. Beswick, D.M., et al., *Predictors of Sinonasal Improvement After Highly Effective Modulator Therapy in Adults with Cystic Fibrosis.* Laryngoscope, 2024. **134**(9): p. 3965-3973.
108. Beswick, D.M., et al., *Factors that predict pursuing sinus surgery in the era of highly effective modulator therapy.* Int Forum Allergy Rhinol, 2024. **14**(4): p. 807-818.
109. Anwar, S., et al., *Cystic Fibrosis: Understanding Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Mutation Classification and Modulator Therapies.* Adv Respir Med, 2024. **92**(4): p. 263-277.
110. Karadag, B., *Disparities in Access to Cystic Fibrosis Therapy Across Countries.* Pediatr Pulmonol, 2026. **61**(3): p. e71560.

Komisja Bioetyczna
przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym

Tel.: 022/ 57 - 20 -303
Fax: 022/ 57 - 20 -165

ul. Żwirki i Wigury nr 61
02-091 Warszawa

e-mail: komisja.bioetyczna@wum.edu.pl
www.komisja-bioetyczna.wum.edu.pl

Warszawa, dnia 08.06.2026

AKBE/ 222 / 2026

Lek. Piotr Kwast
Klinika Otolaryngologii Dziecięcej
ul. Żwirki i Wigury 63A
02-091 Warszawa

OŚWIADCZENIE

Niniejszym oświadczam, że Komisja Bioetyczna przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym w dniu 08 czerwca 2026 r. przyjęła do wiadomości informację na temat badania pt. „Związek genotypu mukowiscydozy z obrazem klinicznym przewlekłego zapalenia zatok u dzieci poddawanych endoskopowej operacji zatok." Przedstawione badanie nie stanowi eksperymentu medycznego w rozumieniu art. 21ust.1 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz.U.z 2018r poz.617) i nie wymaga uzyskania opinii Komisji Bioetycznej przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym, o której mowa w art. 29 ust.1ww. ustawy.

Przewodnicząca Komisji Bioetycznej

Prof. dr hab. n. med. Magdalena Kuźma –Kozakiewicz