



**UNIwersytet Medyczny**  
**IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU**

mgr Ewelina Wolańska

**Analiza genotypu i fenotypu dzieci z zespołem  
CHARGE oraz ocena jakości życia ich rodzin.**

**Analysis of the genotype and phenotype of children with CHARGE syndrome and  
assessment of their families' quality of life.**

**ROZPRAWA DOKTORSKA**

Promotor: Prof. dr. hab. n. med. Robert Śmigiel

**Wrocław 2024**

*Pragnę podziękować wszystkim, bez których niniejsza praca nie mogłaby powstać.*

*Przede wszystkim promotorowi mojej pracy prof. dr. hab. n. med. Robertowi Śmigłowi,  
za wszelką pomoc w realizacji badania, za cierpliwość i życzliwość,  
a szczególnie za cenne uwagi merytoryczne.*

*Dziękuję rodzicom dzieci z zespołem CHARGE  
na zgodę na udział w badaniach oraz poświęcony czas.*

*Szczególne podziękowania składam mojemu Marcinowi, Rodzicom i Siostrze  
za wiarę we mnie, wsparcie i motywację w chwilach zwątpienia.*

## Spis treści

WYKAZ SKRÓTÓW .....	5
WSTĘP.....	6
WADY WRODZONE .....	6
CHOROBY RZADKIE.....	8
ZESPÓŁ CHARGE.....	9
Charakterystyka kliniczna.....	9
Kryteria rozpoznania zespołu.....	11
Diagnostyka zespołu CHARGE.....	13
Diagnostyka prenatalna.....	13
Diagnostyka postnatalna .....	14
Diagnostyka różnicowa.....	15
Zespoły monogenowe oraz poligenowe.....	15
Zespół Joubert .....	15
Zespół Kabuki .....	15
Zespół Treachera-Collinsa .....	16
Zespół uwarunkowany mutacją w genie PAX2 .....	17
Zespół Pallistera i Hall (GLI3 disorders).....	17
Zespół Alagille'a.....	17
Zespół Feingolda 1 .....	18
Zespół Abruzzo i Ericksona .....	18
Syndromiczne małocze typu 5 .....	19
Zespół Mowata-Wilson .....	19
Zespół skrzelowo-uszno-nerkowy .....	20
Zespół Kallmanna .....	20
Dysostoza żuchwowo-twarzowa z małogłowiem .....	20
Zespół Cullera-Jonesa .....	21
Liczbowe zaburzenia chromosomów .....	21
Zespół Pataua .....	21
Zespół Edwardsa .....	22
Aberracje w strukturze chromosomów .....	22
Zespół kociego oka .....	22
Zespół DiGeorge'a .....	23
HOLISTYCZNA OPIEKA NAD OSOBĄ Z ZESPOŁEM CHARGE.....	23
Wielospecjalistyczna opieka .....	23
Metody oceny rozwoju dziecka .....	23
Opieka lekarska.....	24
Opieka terapeutyczna.....	25

Terapie wspomagające .....	26
Instytucje wspierające pacjentów z niepełnosprawnością .....	26
Wsparcie instytucjonalne – orzeczenie o niepełnosprawności, dodatek pielęgnacyjny i inne .....	26
CEL PRACY .....	28
MATERIAŁ I METODY .....	29
Grupa badana oraz kryteria włączenia i wykluczenia.....	29
Procedura badania .....	30
Analiza statystyczna.....	30
WYNIKI.....	32
Dane demograficzne .....	32
Dane z okresu okołourodzeniowego i dotyczącego rozwoju dziecka.....	34
Dane genotypowe.....	36
Dane fenotypowe .....	37
Dane socjo-ekonomiczne i jakości życia rodziny .....	42
DYSKUSJA .....	62
Ocena genotypu osób z zespołem CHARGE.....	63
Ocena fenotypu dzieci z zespołem CHARGE .....	64
Badanie jakości życia rodziny.....	69
Znaczenie praktyczne wyników przeprowadzonych badań.....	72
Ograniczenia badań.....	72
WNIOSKI .....	73
STRESZCZENIE .....	75
BIBLIOGRAFIA .....	78
SPIS TABEL I WYKRESÓW .....	85
Dorobek naukowy .....	88
Życiorys .....	90
Wykształcenie .....	91

# WYKAZ SKRÓTÓW

**aCGH-** (arrayCGH, Array Comparative Genomic Hybridization) - porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy

**CNV-** (ang. Copy-Number Variation) - warianty liczby kopii

**DNA-** kwas deoksyrybonukleinowy

Dziedziczenie: **AD** - autosomalne dominujące; **AR** - autosomalne recesywne

**FISH-** (ang. Fluorescence In situ Hybridization, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) - molekularna technika cytogenetyczna

**GM-** (ang. General Movement) - globalne wzorce ruchowe wg Prechtl'a

**KORP-** Karty Oceny Rozwoju Psychoruchowego

**MFDR-** (ang. Munich Functional Developmental Diagnosis) Monachijską Funkcjonalną Diagnostykę Rozwojową

**MLPA** (ang. Multiplex ligation-dependent probe amplification) – metoda badania zmian liczby kopii DNA, takich jak duplikacje i delecje eksonów

**MRI-** (ang. magnetic resonance imaging) – rezonans magnetyczny

**NGS-** (ang. next-generation sequencing) sekwencjonowanie nowej generacji

**OMIM-** (ang. Online Mendelian Inheritance in Man)

**ORPHA-** organizacja chorób rzadkich w Europie powołana przez instytucje Unii Europejskiej tworząca kody chorób rzadkich (kody ORPHA) – [www.orpha.net](http://www.orpha.net)

**PRWWR-** Polskim Rejestrze Wrodzonych Wad Rozwojowych

**SNV-** (ang. Single-Nucleotide Variation) – warianty pojedynczego nukleotydu

**TK-** tomografia komputerowa

**WES** (ang. whole exome sequencing) – sekwencjonowanie całego eksomu, wszystkich sekwencji kodujących

**WWR-** wczesne wspomaganie rozwoju

# WSTĘP

## WADY WRODZONE

Podstawą dla zrozumienia zaburzeń o podłożu genetycznym jest odpowiednie zdefiniowanie pojęcia wad wrodzonych. Ze względu na złożoność problemu występowania wad wrodzonych, definicji jest wiele i obejmują szerokie spektrum nieprawidłowości anatomicznych i funkcjonalnych, występujących przy urodzeniu. Wiele wad wrodzonych jest niemożliwych do przewidzenia, mogą również pojawiać się sporadycznie (*de novo*), czyli występują incydentalnie. Ich rozpoznanie nawet nie zawsze jest możliwe we wczesnym okresie życia dziecka [Śmigiel & Szczaluba 2021].

Definicja, na której bazują liczne artykuły naukowe, przedstawia wady wrodzone jako różnorodne patologie, które powstają w okresie prenatalnym. Wrodzone wady rozwojowe obejmują zarówno zewnętrzne jak i wewnętrzne zaburzenia, powstałe w okresie życia płodowego i dotyczą wszelkich nieprawidłowych cech morfologicznych czy zaburzonych funkcji tkanek i komórek. Jak wspomniano wyżej, nie wszystkie wady ujawniają się w pierwszym okresie życia dziecka, nie zawsze też wymagają natychmiastowej interwencji medycznej [Śmigiel & Patkowski 2018].

Statystyki dotyczące dużych wad wrodzonych, przedstawione w rządowym serwisie Ministerstwa Zdrowia i Narodowego Funduszu Zdrowia, szacują ich występowanie na poziomie od 2 do 4% noworodków żywo urodzonych [PRWWR; Wojcik MH 2020]. Ponadto literatura podaje, że częstość występowania wrodzonych wad u noworodków martwo urodzonych wynosi 10%. Szacuje się, że 50% płodów z wadami wrodzonymi nie dożywa porodu [Śmigiel & Szczaluba 2021].

W Polskim Rejestrze Wrodzonych Wad Rozwojowych (PRWWR) ujęto kilka schematów klasyfikacji wad, opierając się na różnorodnych kryteriach podziału. Zastosowano podział epidemiologiczny, patogenetyczny oraz syndromiczny (rozdzielenie na wady rozwojowe izolowane i mnogie). Podział patogenetyczny obejmuje malformacje, deformacje, dysrupcje, dysplazje.

Tabela 1 Podział patogenetyczny wad rozwojowych.

Typ wady	Definicja opis	Przykład
Malformacja	występują w wyniku zadziałania wewnętrznych czynników na rozwój płodu	wada serca, rozszczep podniebienia,
Deformacja	występują w wyniku zadziałania mechanicznych czynników na rozwój płodu	stopy końsko-szpotawe

Dysrupcje	występują w wyniku zadziałania zewnętrznych czynników na rozwój płodu	zespół pasm owodniowych
Dysplazja	zaburzenie dotyczące budowy i funkcji komórek jednej tkanki	dysplazje kostne i ektodermalne

W jednym z podziałów epidemiologicznych znajduje się podział na wady letalne, czyli śmiertelne oraz wady nieograniczające przeżywalności. Wady letalne prowadzą zarówno do zgonu wewnątrzmacicznego płodu, wskutek czego dochodzi do poronienia lub urodzenia martwego dziecka, jak i śmierci dziecka po urodzeniu lub w okresie niemowlęcym. Niezależnie od zastosowanej technologii czy nowoczesnej aparatury, świat nauki nie odkrył terapii wspomagającej leczenie, którego celem byłaby skuteczna pomoc dziecku. Nowoczesne aparaty ultrasonograficzne dają możliwość wykrycia części wad letalnych w trakcie życia płodowego. Ponadto wiele letalnych wad rozwojowych jest potwierdzanych w okresie prenatalnym przez badania genetyczne wykonywane z komórek trofoblastu lub amniocytów. Prenatalne rozpoznanie wady letalnej umożliwia rodzicom oraz zespołowi medycznemu świadome podjęcie decyzji na temat miejsca porodu oraz zastosowanie odpowiednich procedur medycznych. Po zdiagnozowaniu wady letalnej u płodu, należy odjąć rodzinę wsparciem psychologicznym oraz skierować pacjentkę do hospicjum perinatalnego. Zadaniem hospicjum jest kompleksowa opieka obejmująca zarówno ciężarną i dziecko po urodzeniu – a także bliskich członków rodziny. Dotyczy ona czasu przed porodem, w jego trakcie oraz po narodzinach dziecka. Ideą osób tworzących hospicja perinatalne jest stworzenie holistycznego wsparcia rodziny oraz ochrona pacjenta przed uporczywą terapią [Krzeszowiak & Śmigiel 2016; Sobolewska et.al. 2021].

Kolejnym podziałem jest klasyfikacja wad na wady duże i małe. Wady duże wymagające medycznej interwencji, nierzadko są powodem uniemożliwiającym przeżycie pacjenta lub powodują poważne konsekwencje oddziałujące długotrwale na organizm pacjenta. Do dużych wad rozwojowych zaliczamy m.in.: wadę serca, zarośnięcie przełyku lub odbytu, rozszczep wargi lub podniebienia. Natomiast wady małe nie wywierają istotnego wpływu na funkcjonowanie pacjenta oraz interwencja medyczna nie jest obligatoryjna. Część małych wad wrodzonych występuje jako wyjątkowa cecha budowy ciała człowieka. Określa się, że występuje ona u ok. 5% zdrowej populacji. Przykładami małych wad wrodzonych są:

- szczelina tęczówki,
- wyrośnięta przeduszna,
- polidaktylia- dodatkowy palec

- klinodaktylia - skrócenie i skrzywienie piątych palców u rąk w płaszczyźnie poziomej dłoni,
- syndaktylia - izolowane zrośnięcie poszczególnych palców,
- krótkie wędzidełko,
- rozdwojony języczek,
- wnetrostwo.

Małe wady wrodzone stanowią drogowskazy w trakcie badania przedmiotowego pacjentów. W wielu zespołach genetycznych charakterystyczne są liczne małe wady rozwojowe, które mogą współwystępować z wadami dużymi. Określanie znaczenia małych wad rozwojowych często umożliwia specjalście wybór celowanego badania genetycznego.

Wady rozwojowe można podzielić także na wady izolowane i wady mnogie. Wszystkie wymienione wady mogą występować zarówno sporadycznie, jak i pojawiać się rodzinnie. Wady izolowane występują pojedynczo lub mogą pojawiać się w obrębie jednego narządu. Natomiast wady mnogie otwierają kolejny podział wad rozwojowych, wyodrębniając z osobna: sekwencje, zespoły, asocjacje i kompleksy. [Śmigiel & Patkowski 2018; Śmigiel & Szczaluba 2021].

Sekwencja składa się z pierwotnego defektu, który zapoczątkowuje szereg nieprawidłowości, nie tylko w obrębie danego narządu. Mianem zespołu określamy zbiory wielu wad z różnych narządów, które tworzą jeden typowy obraz kliniczny, do którego zwykle przypisujemy jeden czynnik etiologiczny np. aberracje w liczbie i strukturze chromosomów lub uszkodzenie pojedynczego genu. Asocjacje, nieprzypadkowe skojarzenie wad rozwojowych, których wspólne występowanie zachodzi częściej niż możliwość przypadkowego ich wystąpienia. Różnicą pomiędzy określeniem danego zbioru wad rozwojowych zespołem, a nie asocjacją jest charakterystyka obrazu klinicznego, który nie jest na tyle stały, aby mógł zostać określany jako zespół oraz jest także identyfikowany czynnik etiologiczny. Kompleksy to zbiory wielu różnych malformacji, będących efektem zakłóconego jednego obszaru embriologicznego lub jego części [Kaczan & Śmigiel 2012].

## CHOROBY RZADKIE

Wiele wad wrodzonych, szczególnie zespoły wad rozwojowych ma podłoże genetyczne. Choroby genetyczne definiuje się jako zaburzenie w zapisie informacji genetycznej lub na innych etapach tworzenia funkcji białka. W chorobach genetycznych liczną grupę stanowią rzadkie zespoły genetyczne. Ich obraz kliniczny stanowi zespół różnych wad rozwojowych. Choroby rzadkie cechują się niską częstością występowania co oznacza jednostkowe liczby pacjentów z daną chorobą lub rzadkie



ich rozpoznawanie. W państwach Unii Europejskiej określa się chorobę rzadką jako występującą u 5:10 000 osób w danej populacji, natomiast chorobę ultra rzadką jako występującą rzadziej niż 1:50 000 osób. Według danych statystycznych na świecie około 300 milionów osób jest dotkniętych chorobami rzadkimi, w Polsce dotyczy to około 2,3-3 milionów obywateli. Wyliczenia wskazują, iż pomimo niskiej częstości występowania poszczególnych chorób problem ten jest często spotykany w praktyce klinicznej. Proces diagnozy ze względu na swoją wieloetapowość jest skomplikowany i czasochłonny. Jednak postawienie trafnej diagnozy daje szansę na szybką interwencję, co zwiększa prawdopodobieństwo poprawy jakości życia pacjenta i jego rodziny. Postawiona diagnoza daje możliwość wyznaczenia leczenia zarówno celowanego jak i objawowego.

## ZESPÓŁ CHARGE

### Charakterystyka kliniczna

Zespół CHARGE (Kod Orpha: 138, Kod OMIM: 214800 [**Orphanet**]) jest rzadkim zespołem wielu wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych, określane również jako zespół Halla i Hittner, został po raz pierwszy opisany w 1979 roku przez panią doktor H. Hittner oraz przez pana doktora B. Hall [**Hall BD 1979**]. Pierwotnie sklasyfikowany był jako asocjacja, czyli nieprzypadkowe skojarzenie określonych wad rozwojowych. Natomiast dopiero w roku 2004 zostało określone jego podłoże genetyczne przez L.E. Vissersa, co spowodowało zmianę klasyfikacji z asocjacji na zespół [**Vissers LE et al. 2004**]. Warianty patogenne w genie *CHD7* (gen zlokalizowany na chromosomie 8 i ramieniu długim q12) zostały wskazane jako przyczyna zespołu CHARGE [**Aramaki et al. 2006; Śmigiel & Szczałuba 2021**].

Obecnie intensywnie zmienia się terminologia zespołów genetycznych. Również dotyczy to zespołu CHARGE. Coraz częściej sugeruje się nazwę zaburzenie powiązane z uszkodzeniem genu *CHD7* (*CHD7* disorder), które obejmuje całe spektrum fenotypowe wynikające z heterozygotycznych wariantów patogennych w genie *CHD7* (min. zespół CHARGE, ale także inne podzbiory cech, które składają się na częściowy fenotyp zespołu CHARGE). W prezentowanej pracy doktorskiej stosowana będzie nazwa zespół CHARGE.

Częstość występowania zespołu CHARGE oceniana jest na 1:12 000-15 000 żywych urodzeń. Zespół CHARGE dziedziczony jest autosomalnie dominująco. U zdecydowanej większości pacjentów z postawionym rozpoznaniem zespołu CHARGE jego występowanie ma charakter *de novo* (sporadyczny, niedziedziczny od rodziców) [**GeneReviews - CHD7 Disorder**].

Rozpoznanie zespołu ustala się na podstawie obrazu klinicznego pacjenta oraz badań genetycznych. Obraz kliniczny składa się z kilku wad wrodzonych, których akronim tworzy nazwę zespołu:

- **C** - coloboma - szczelina struktury anatomicznej oka, ubytki w gałce ocznej np. wada tęczy, siatkówki, naczyniówki, tarczy nerwu wzrokowego, bezocze, małowocze. Wady występujące u około 80-90% chorych.
- **H** - heart defect - wada serca, w tym: ubytek przegrody międzyprzedsionkowej lub przegrody międzykomorowej, tetralogia Fallota, prawostronne odejście łuku aorty, przetrwały przewód tętniczy oraz dwuuściowa prawa komora serca z kanałem przedsionkowo-komorowym. Wady serca występują u około 60-85% chorych.
- **A** - atresia choanae- zarośnięcie nozdrzy tylnych błoniaste lub kostne. Wady nozdrzy występują u około 55-85% chorych.
- **R** - retarded growth- upośledzenie wzrostu, występujące u około 70-85% chorych
- **G** - genital hypoplasia- nieprawidłowości narządów płciowych: u pacjentek płci żeńskiej mogą wystąpić: opóźnienie procesu dojrzewania płciowego, hipoplazja warg sromowych, zarośnięcie macicy, zarośnięcie szyjki macicy/ pochwy. Natomiast u pacjentów płci męskiej można zaobserwować wnętrostwo, mikropenis, mosznę rozdwojoną oraz także opóźnienie procesu dojrzewania płciowego. U obu płci opisuje się hipogonadyzm hipogonadotropowy. Wady występują u około 53-100% chorych.
- **E** - ear- niedosłuch o różnym stopniu nasilenia oraz charakterystyczna dysmorfia małżowin usznych, m.in. małe oklapnięte małżowiny uszne, trójkątna muszla małżowiny, nisko położone, oklapnięte, odstające, asymetryczne małżowiny zmniejszona chrząstka, niedorozwój obrąbka, brak grobelki a także hipoplazja kanałów półkolistych. Wady słuchu i małżowin usznych występujące u około 85-100% chorych.

Jednym z najczęstszych objawów jest niepełnosprawność intelektualna występująca u 60-100% osób z zespołem CHARGE. Charakterystyczną zmianą dla pacjentów z zespołem CHARGE, występującą u 90% pacjentów jest agenezja kanałów półksiężycowatych. Do ich diagnostyki konieczne jest wykonanie badań obrazowych mózgu ukierunkowane na kości skroniowe (tomografia komputerowa - TK oraz rezonans magnetyczny – MRI) [Śmigiel & Patkowski 2018].

U części chorych można zaobserwować współwystępowanie innych wad i zaburzeń rozwojowych. Na przykład, u 10-17% przypadków występuje również zarośnięcie przetyku. Ponadto u osób z zespołem CHARGE występują inne dodatkowe wady i zaburzenia, takie jak: skolioza, wady dłoni - polidaktylia, hipoplastyczne paznokcie, krótkie palce, nawracające zapalenie ucha środkowego, wady układu moczowego i nerek, niedobór odporności, refluks żołądkowo-przetykowy, przepuklina pępkowa.

Kolejnym charakterystycznym objawem klinicznym osób z zespołem CHARGE jest typowa dysmorfia twarzy występująca w 70-80% przypadków. Obserwuje się asymetrię twarzy, będącą objawem porażenia nerwu twarzowego, kwadratowy kształt twarzy, z szerokim czołem i obecnymi wydatnymi guzami czołowymi oraz płaskim środkiem twarzy i zwężeniem dwuskroniowym. Co więcej charakterystyczny jest wygląd nosa z wydatną, szeroką nasadą i spłaszczonym czubkiem, łukowate brwi i duże oczy, płaski środek twarzy i małe usta z charakterystycznym wyglądem wargi górnej, a nierzadko rozszczep wargi.

U pacjentów z zespołem CHARGE wyróżnia się różne stopnie niepełnosprawności intelektualnej (od lekkiej do znacznej), współwystępującej z wieloma zaburzeniami behawioralnymi m.in.: zaburzenia ze spektrum autyzmu, zaburzenia obsesyjno-kompulsywne, zaburzenia w sferze poznawczej, autoagresja, deficyt uwagi, nadpobudliwość. Jednak u pacjentów z zespołem CHARGE opisuje się również normę intelektualną [**GeneReviews - CHD7 Disorder**]. Bez wątplenia u dzieci z zespołem CHARGE niekorzystne zmiany w rozwoju poznawczym są nasilane przez zaburzenia zmysłów (m.in. słuchu czy wzroku).

W ocenie endokrynologicznej u dzieci z zespołem CHARGE obserwuje się niskie przyrosty wagi, natomiast u dorosłych istnieje podwyższone ryzyko otyłości [**Śmigiel & Szczaluba 2021**]. Ponadto u części pacjentów obserwuje się słabe przyrosty wzrostu prowadzące do niskorosłości, a w trakcie diagnostyki endokrynologicznej stwierdza się nieprawidłową produkcję hormonu wzrostu w teście prowokacyjnym. Odsetek pacjentów z nieprawidłowym wynikiem testu prowokacyjnego jest niewielki [**Pinto et al. 2005**].

Badania wykazały występowanie dysfunkcji nerwów czaszkowych. Dzieci z zespołem CHARGE mają osłabione odruchy oralne, trudności z karmieniem, dysfagię, słabe przyrosty masy ciała, problemy te wynikają m.in. z porażenia licznych nerwów czaszkowych, tj. nerwu I (węchowego), nerwu VII (twarzowego), nerwu VIII (przedsionkowo-ślimakowego), nerwu IX (językowo-gardłowego) lub nerwu X (błędnego) [**White et al. 2005; Kaczorowska & Milwski 2018**].

## **Kryteria rozpoznania zespołu**

Obecność objawów charakterystycznych dla zespołu CHARGE u pacjentów z potwierdzoną mutacją wynosi 100%. Kryteria diagnostyczne dzielone są na duże, które często występują w zespole CHARGE, natomiast w innych zespołach rzadko oraz kryteria małe. Przez lata kryteria diagnostyczne, były opisywane przez wielu autorów: Pagon 1981, Oley 1988, Tellier 1998, Blade 1998, Amiel 2001, Verloes 2005. Poniżej przedstawiono dwa podziały objawów klinicznych. Pierwsze – które powstały przed pojawieniem się testów genetycznych i zostały opracowane w 1998 roku przez Blake [**Blake**

**et al. 1998]** oraz drugie - zaprezentowane już po odkryciu genu krytycznego dla zespołu CHARGE, opracowane w 2005 roku przez Alain Verloesa [**Verloes, 2005**].

*Tabela 2 Kryteria duże i małe do klinicznego rozpoznania zespołu CHARGE wg Blake i współ. (1998).*

<b>Kryteria duże</b>
Wady gałki ocznej
Zarośnięcie lub zwężenie nozdrzy tylnych
Zaburzenie nerwów czaszkowych – porażenie nerwu twarzowego, niedosłuch czuciowo-nerwowy,
Typowa dysmorfia małżowiny usznej lub wada ucha wewnętrznego (zaburzenie budowy kanałów półksiężycowatych)
<b>Kryteria małe</b>
Wady układu sercowo-naczyniowego
Opóźnienie rozwoju psychoruchowego i intelektualnego
Hipoplazja narządów płciowych
Charakterystyczne cechy dysmorfia twarzy
Rozszczep podniebienia z lub bez rozszczepu wargi
Przetoka tchawiczo-przelykowa
Niedobór wzrostu

Dla rozpoznania zespołu CHARGE istotna była wówczas obecność 4 nieprawidłowości wg kryteriów dużych lub 3 dużych i 4 małych [**Blake et al. 1998**].

*Tabela 3 Kryteria duże i małe do klinicznego rozpoznania zespołu CHARGE wg Verloesa (2005).*

<b>Kryteria duże</b>
Coloboma – szczelina/ubytek tęczówki lub naczyniówki, bez lub z małym oczem
Zarośnięcie nozdrzy tylnych
Hipoplastyczne kanały półkoliste w uchu wewnętrznym
<b>Kryteria małe</b>
Zaburzenie rozwoju psychoruchowego i intelektualnego
Zaburzenia neurologiczne m.in.: porażenie nerwów czaszkowych VII-XII, agenezja ciała modelowatego, wodogłowie, hipoplazja mózdzku, zanik kory mózgu
Wady organów śródpiersia takie jak przetoka tchawiczo-przelykowa, wada serca
Dysfunkcja podwzgórzowo-przysadkowa

Dla rozpoznania zespołu wg kryteriów Verloesa konieczna jest obecność 3 wad wg kryteriów dużych, lub 2 dużych i 2 małych [Verloes 2005].

## Diagnostyka zespołu CHARGE

### Diagnostyka prenatalna

Do nieinwazyjnej obrazowej diagnostyki prenatalnej należą:

- badania ultrasonograficzne. Zgodnie z zaleceniami FMF i PTGiP należy wykonać trzy badania ultrasonograficzne między 11 hbd a 13+6/7 hbd, pomiędzy 18 hbd a 22 hbd oraz 28 a 32 hbd. Dzięki badaniom usg można rozpoznać liczne nieprawidłowości, których obraz może sugerować zespół genetyczny, co jest wskazaniem do rozpoczęcia diagnostyki genetycznej płodu.
- Badanie echokardiograficzne- badanie wykonywane jest w sytuacji podejrzenia wad wrodzonych, podwyższonego NT, nieprawidłowej funkcji serca, nieprawidłowej budowy anatomicznej serca u płodu.
- Testy prenatalne nieinwazyjne takie jak test przesiewowy w I trymestrze oraz testy biochemiczne w II trymestrze oraz nieinwazyjne testy prenatalne z wykorzystaniem wolnego DNA płodu

Busa i współ. pokreślają, fakt iż u płodu z zespołem CHARGE, w badaniach prenatalnych mogą być widoczne nieprawidłowości – wada serca, wada nerek, rozszczepy [Busa et al., 2016].

Do inwazyjnych badań prenatalnych płodu zaliczamy:

- Biopsja kosmówki- wykonywana między 11 hbd a 14 hbd
- Amniopunkcja- wykonywana między 15 hbd a 19 hbd
- Kordocenteza- wykonywana od 19 hbd
- Fetoskopia- wykonywana między 18 hbd a 20 hbd

Wykonanie inwazyjnych badań prenatalnych polega na pobraniu materiału do badań genetycznych, co umożliwia wykluczenie lub potwierdzenie podejrzanego zespołu [Śmigiel & Szczaluba 2021].

Ze względu na możliwość wystąpienia mozaicyzmu genminalnego, inwazyjne badania prenatalne płodu proponowane są rodzicom, którzy posiadają już jedno dziecko zespołem CHARGE.

Do proponowanych badań należy sekwencjonowanie (NGS) genu *CHD7*, badanie metodą Sangera ukierunkowane na rodzinną mutację w genie *CHD7* oraz badanie aCGH lub MLPA (jeżeli przyczyną zespołu CHARGE jest większa rearanżacja wewnątrzgenowa lub obejmująca większy region niż tylko jeden gen *CHD7*) [van Ravenswaaij-Arts 2017; Śmigiel & Szczaluba 2021].

## Diagnostyka postnatalna

Rodzaje testów genetycznych:

- Testy umożliwiające przebadanie chromosomów oraz potwierdzenie bądź wykluczenie zmian w liczbie i strukturze chromosomów (CNV – Copy-Number Variation). Wyróżniamy następujące rodzaje:
  - Kariotyp - ocena liczbowych aberracji chromosomowych oraz dużych aberracji strukturalnych chromosomów, w tym translokacji zrównoważonych,
  - aCGH (arrayCGH, Array Comparative Genomic Hybridization, porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy) – kariotyp molekularny, ocena w kierunku aberracji chromosomowych, w tym mikroaberracji
  - FISH – (Fluorescence In situ Hybridization, fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) ocena wybranego regionu chromosomu
  - MLPA – (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ocena kilku/kilkudziesięciu wybranych regionów chromosomowych
- Testy molekularne – metoda służąca do zidentyfikowania pojedynczego patogennego wariantu nukleotydu (SNV- Single-Nucleotide Variation). Wyróżniamy następujące rodzaje:
  - sekwencjonowanie metodą Sangera - ocena w kierunku zmiany w pojedynczym genie
  - panel NGS (ang. next generation sequencing)- sekwencjonowanie nowej generacji wybranej grupy genów związanych z określoną patologią, określoną grupą chorób
  - WES (ang. whole exome sequencing) – sekwencjonowanie całego eksomu, wszystkich sekwencji kodujących
- Testy biochemiczne - metoda służąca do oceny białka a nie genu, wykorzystywana głównie w diagnostyce wrodzonych wad metabolizmu i w badaniach przesiewowych.

Do najważniejszych aspektów diagnostyki genetycznej należy wybór odpowiedniego testu. Celem diagnostyki jest udzielenie zarówno pacjentowi jak i jego rodzinie porady genetycznej, która umożliwi określenie kierunków leczenia przyczynowego, objawowego oraz ustalenie procesu terapeutycznego [Śmigiel & Szczaluba 2021].

W zespole CHARGE diagnostykę genetyczną dzielimy na badania w kierunku pojedynczej mutacji w genie *CHD7* – badanie genu *CHD7* metodą Sangera lub metodą NGS oraz delecji eksonów genu *CHD7* czy aberracji chromosomu 8q12 – badanie MLPA oraz aCGH [Janssen et al. 2012; Śmigiel & Szczaluba 2021].

## Diagnostyka różnicowa

### Zespoły monogenowe oraz poligenowe

#### Zespół Joubert

**Kod ORPHA: 475 Kod OMIM: 617622 [Orphanet]**

Przyczyną zespołu Joubert jest wystąpienie patogennych/ prawdopodobnie patogennych wariantów w jednym z 34 określonych genów. Ta rzadka genetyczna choroba neurorozwojowa opisana przez dr Marie Joubert jest dziedziczona autosomalnie recesywnie. Do głównych objawów należy hipoplazja mózdzku i charakterystyczny obraz w rezonansie magnetycznym zęba trzonowego. Ponadto w zespole Joubert obserwuje się: obniżone napięcie mięśniowe (hipotonia) wraz z występującą ataksją, atypowe ruchy gałek ocznych, opóźniony rozwój psychoruchowy, niepełnosprawność intelektualna oraz różnorodne zaburzenia endokrynologiczne, nefrologiczne i okulistyczne [Spahiu et al. 2005].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: Obustronny ubytek struktury anatomicznej oka, niewydolność nerek, polidaktylia, aplazja/hipoplazja robaka mózdzku [GeneReviews - *CHD7* Disorder].

#### Zespół Kabuki

**Kod ORPHA: 2322 Kod OMIM: 300867 [Orphanet]**

Zespół Kabuki, nazywany również zespołem Niikawy i Kurokiego został zdefiniowany w 1988 roku przez Norio Niikawę i Yoshikazu Kurokiego oraz współpracowników. Podłoże molekularnie zespołu Kabuki określają warianty patogenne/ prawdopodobnie patogenne w genach *KMT2D*, *KDM6A*.

Do charakterystycznych cech zespołu Kabuki należy wyraźna dysmorfia twarzy, opóźnienie rozwoju psychoruchowego, mowy i niepełnosprawność intelektualna oraz hipotonia we wczesnym okresie dziecięcym. U osób z zespołem Kabuki występują określone cechy dysmorficzne twarzy: szerokie oraz łukowate brwi, spłaszczony koniuszek oraz nisko ustawiona kolumienka nosa, wydatne/ odsta-ające małżowiny uszne, długie szpary powiekowe, długie rzęsy i opuszków palców. Ponadto możemy

zaobserwować niskorosłość, rozszczep podniebienia, wadę serca, wadę okulistyczną, niedosłuch zmysłowo-nerwowy (często postępujący), zaburzenie żywienia [Boniel et al. 2021].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wady serca, rozszczep podniebienia, sporadycznie coloboma, zahamowanie wzrostu, utrata słuchu [GeneReviews - *CHD7 Disorder*].

### Zespół Treachera-Collinsa

**Kod ORPHA: 861 Kod OMIM: 613717 [Orphanet]**

Zespół Treachera-Collinsa zwany również jako zespół Franceschetti-Zwahlen-Klein lub dyzostozą żuchwowo-twarzową jest dziedziczony autosomalnie dominująco. U 91% pacjentów z tym zespołem występują zmiany w genie *TCOF1*, u pozostałych pacjentów obserwuje się mutacje w genach: *POLR1D*, *POLR1C*, *POLR1B* [Marszałek-Kruk et al.2021].

Do głównych cech zespołu Treachera-Collinsa należą:

- szpary powiekowe ustawione skośnodolnie - u 89% pacjentów,
- malformacje małżowiny usznej- u 77% pacjentów,
- hipoplastyczny region jarzmowy (bez lub z rozszczepem kości jarzmowej) - u 78% pacjentów,
- zaburzenie rzęs powieki dolnej (całkowity lub częściowy brak) - u 53% pacjentów,
- niedorozwój szczęki - u 78% pacjentów,
- niedosłuch (typu przewodzeniowego) - u 40% pacjentów,
- ubytki powieki dolnej - u 69% pacjentów,
- wada zewnętrznych kanałów słuchowych - u 36% pacjentów,
- utrata wzroku - u 37% pacjentów,
- dysfunkcje podniebienia miękkiego - u 32% pacjentów,
- rozszczep podniebienia - u 28% pacjentów,
- niska linia owłosienia - u 26% pacjentów [Śmigiel & Szczaluba 2021].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: rozszczep podniebienia, atrezja nozdrzy tylnych, utrata słuchu, anomalie ucha zewnętrznego [GeneReviews - *CHD7 Disorder*].



## **Zespół uwarunkowany mutacją w genie PAX2**

**Kod ORPHA: 1475 Kod OMIM: 167409 [Orphanet]**

Zespół uwarunkowany mutacją w genie *PAX2* nazywany również zespołem brodawkowo-nerkowym, dziedziczony jest autosomalnie dominująco. Zespół ten związany jest z problemami nefrologicznymi oraz okulistycznymi. Do typowych objawów zaliczamy zaburzenia struktury oraz funkcji nerek, dysplazję nerek, nieprawidłowości nerwu wzrokowego, niedosłuch oraz hipotonię [Bower et al. 2007; GeneReviews - PAX2-Related Disorder].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wady nerek, utrata słuchu, ubytek siatkówki [GeneReviews - CHD7 Disorder].

## **Zespół Pallistera i Hall (GLI3 disorders)**

**Kod ORPHA: 672 Kod OMIM: 146510 [Orphanet]**

Zespół mnogich wad rozwojowych, uwarunkowany mutacją w genie *GLI3* (na chromosomie 7p13), dziedziczony autosomalnie dominująco. W zespole tym występuje:

- dysfunkcja przysadki mózgowej,
- zaburzenia czynności nerek,
- polidaktylia,
- malformacje układu moczowo-płciowego,
- dwudzielna nagłośnia,
- hamartoma podwzgórza,
- inne wady rozwojowe: serca, podniebienia, małżowin usznych [Biesecker et al. 2000].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: anomalie ucha zewnętrznego, ubytek struktury anatomicznej oka, wada serca, niedobór wzrostu, rozszczep wargi/podniebienia, hipoplazja narządów płciowych, wady nerek [GeneReviews - CHD7 Disorder].

## **Zespół Alagille'a**

**Kod ORPHA: 52 Kod OMIM: 610205 [Orphanet]**

Zespół Alagille'a to wieloukładowe zaburzenie uwarunkowane mutacjami w genach *JAG1* (zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 20 w regionie 20p12.2) lub *NOTCH2* (zlokalizowany na

ramieniu krótkim chromosomu 1 w regionie 1p12-p11) dziedziczone autosomalnie dominująco. Do głównych objawów klinicznych zaliczają się:

- wady serca – najczęściej dotyczące tętnic płucnych,
- dysmorfia twarzy,
- anomalnie okulistyczne,
- cholestaza,
- anomalnie szkieletowe - kręgi motyle,
- zahamowanie wzrostu,
- wady nerek.

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wada serca, wady nerek [Mitchell et al. 2018; GeneReviews - *CHD7 Disorder*].

### **Zespół Feingolda 1**

**Kod Orpha: 391641 Kod OMIM: 164280 [Orphanet]**

Zespół Feingolda 1 to rzadki zespół dysmorficzny uwarunkowane mutacją w genie *MYCN* dziedziczone autosomalnie dominująco. Do głównych objawów klinicznych należy niskorosłość, małowłowie, liczne wady palców, dysmorfia twarzy, niedrożność układu pokarmowego [Klaniewska et al. 2021].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wada serca, utrata słuchu, atrezja przełyku, wady nerek [GeneReviews - *CHD7 Disorder*].

### **Zespół Abruzzo i Ericksona**

**Kod Orpha: 921 Kod OMIM: 302905 [Orphanet]**

Zespół Abruzzo i Ericksona jest to rzadki zespół dysmorficzny uwarunkowany mutacją w genie *TBX22* na chromosomie X. Zespół ten dziedziczy się w sposób recesywny sprzężony z chromosomem X. W zespole tym występuje:

- rozszczep podniebienia,
- utrata słuchu,

- ubytek struktury anatomicznej oka,
- niedobór wzrostu,
- zrost promieniowo-łokciowym,
- asymetria twarzy,
- wada serca,
- wady małżowiny usznej [**Orphanet - Abruzzo-Erickson syndrome; Pauws et al. 2013**].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: utrata słuchu, rozszczepy podniebienia, niedobór wzrostu [**GeneReviews - CHD7 Disorder**].

### **Syndromiczne małowocze typu 5**

**Kod Orpha: 178364 Kod OMIM: 610125 [Orphanet]**

Syndromiczne małowocze typu 5 to rzadki zespół uwarunkowany mutacją w genie *OTX2* (14q22.3) dziedziczony autosomalnie dominująco. Do głównych objawów klinicznych należy hipoplazja nerwu wzrokowego, ubytek struktury anatomicznej oka, agenezja ciała modzelowatego, zaburzenia strukturalne przysadki mózgowej, rozszczep podniebienia, niedobór wzrostu [**Orphanet - Syndromic microphthalmia type 5**].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: ubytek struktury anatomicznej oka, hipoplazja narządów płciowych, niedobór wzrostu, problemy z przysadką mózgową, rozszczep podniebienia [**GeneReviews - CHD7 Disorder**].

### **Zespół Mowata-Wilson**

**Kod ORPHA: 2152 Kod OMIM: 235730 [Orphanet]**

Zespół Mowata-Wilson został opisany przez Davida R. Mowata i Meredith J. Wilson w 1998 roku. W zespole opisywana jest charakterystyczna dysmorfia twarzo-czaszki, wada serca, choroba Hirschsprunga, hipogeneza/ agenezja ciała modzelowatego, wady nerek oraz narządów płciowych i inne wady. Niepełnosprawność intelektualna u pacjentów z zespołem Mowata i Wilson występuje w zakresie od umiarkowanej do ciężkiej. Zespół powodowany jest przez patogenne warianty w genie *ZEB2* lub aberracje chromosomowe regionu 2q22 [**Adam et al. 2007**].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wrodzona wada serca, anomalie ucha zewnętrznego, hipoplazja narządów płciowych, niedobór wzrostu, rozszczep podniebienia, anomalie nerek [GeneReviews - *CHD7 Disorder*].

### **Zespół skrzelowo-uszno-nerkowy**

**Kod ORPHA: - Kod OMIM: -**

Zespół charakteryzuje się wadami ucha wewnętrznego, środkowego oraz zewnętrznego, wadami nerek, deformacją małżowin usznych, zaburzeniami słuchu. Zespół powodowany jest przez patogenne warianty w genach: *EYA1*, *SIX1*, *SIX5*.

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: zaburzenia słuchu, wady nerek, deformacja małżowin usznych [GeneReviews - *CHD7 Disorder*].

### **Zespół Kallmanna**

**Kod ORPHA: 478 Kod OMIM: 615271 [Orphanet]**

Zespół Kallmanna jest zaburzeniem rozwoju uwarunkowanym wariantem w genach:

- *FGFR1* (8p12), *FGF8* (10q25-q26), *CHD7* (8q12.2) i *SOX10* (22q13.1) dziedziczonych autosomalnie dominująco,
- *PROKR2* (20p12.3) i *PROK2* (3p21.1) dziedziczonych autosomalnej recesywnej jak i dominującej,
- *KALI* (Xp22.32) dziedziczonych recesywnej sprzężonych z chromosomem X.

Do głównych cech zespołu należy wrodzony hipogonadyzm hipogonadotropowy, który powodowany jest niedoborem hormonu uwalniającego gonadotropinę wraz z hipoplazją/aplazją opuszków węchowych. Dodatkowo w zespole może wystąpić utrata słuchu oraz rozszczep [Orphanet - **Kallmann syndrome; Nand et al. 2016**].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: utrata słuchu, rozszczepy, hipoplazja narządów płciowych [GeneReviews - *CHD7 Disorder*].

### **Dysostozja żuchwowo-twarzowa z małogłowiem**

**Kod ORPHA: - Kod OMIM: -**

Dysostozja żuchwowo-twarzowa z małogłowiem to rzadki zespół genetyczny uwarunkowany mutacją w genie *EFTUD2* dziedziczony autosomalnie dominująco. Do głównych objawów klinicznych należą:

- hipoplazja kości jarzmowej oraz żuchwy,
- małowłowie,
- niepełnosprawność intelektualna,
- utrata słuchu,
- wady ucha zewnętrznego,
- atrezja nozdrzy tylnych,
- wada serca,
- anomalie kręgosłupa,
- niski wzrost,
- asymetria twarzy [**GeneReviews - Mandibulofacial Dysostosis with Microcephaly**].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wady ucha zewnętrznego, atrezja nozdrzy tylnych, utrata słuchu, niedobór wzrostu, wada serca, atrezja przełyku, rozszczep wargi/podniebienia [**GeneReviews - CHD7 Disorder**].

### **Zespół Cullera-Jonesa**

**Kod ORPHA: Kod OMIM: 615849 [Orphanet]**

Zespół Cullera-Jonesa to rzadkie zaburzenie genetyczne w genie *GLI2* charakteryzujące się wrodzoną niedoczynnością przysadki oraz polidaktylią. W zespole może występować niski wzrost, hipogonadyzm hipogonadotropowy, opóźniony wiek kostny, anomalnie nerek, rozszczep wargi/podniebienia [**Zhang et al. 2023**].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wady ucha zewnętrznego, rozszczep wargi/podniebienia, niedobór wzrostu, problemy z przysadką mózgową, anomalie nerek [**GeneReviews - CHD7 Disorder**].

### **Liczbowe zaburzenia chromosomów**

#### **Zespół Patau**

**Kod ORPHA: 3378 Kod OMIM:- [Orphanet]**

Zespół Patau czyli trisomia chromosomu 13 została zdefiniowana przez Klauza Patau i współ. w roku 1960. Do głównych cech zespołu należą małowłowie, małowłowie, małowłowie, bezocze, rozszczep wargi oraz

podniebienia, polidaktylia, wady OUN, wady serca, wady nerek, hipoplazja nerwów wzrokowych, hipoplazja mózdzku, przepuklina oponowo-rdzeniowa. W zespole występują liczne cechy dysmorficzne, hipotonia, wady stóp, syndaktylia i polidaktylia. U dzieci z zespołem Patau występują nieprawidłowości narządów płciowych: u dziewczynek - macica dwurożna, przerost łechtaczki, hipoplazja warg sromowych większych, natomiast u chłopców występuje hipoplazja moszny i prącia, spodziectwo i wnętrostwo. Długość życia dzieci z zespołem Patau jest znacznie skrócona. [**Cammarata-Scalisi et al. 2019; Śmigiel & Szczaluba 2021**]

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wady rozwojowe, zaburzenie karmienia

## **Zespół Edwardsa**

**Kod ORPHA: 3380 Kod OMIM: - [Orphanet]**

Zespół Edwardsa czyli trisomia chromosomu 18 po raz pierwszy została opisana w roku 1960 przez Edwardsa i współ. oraz Smitha i współ. Zespół Edwardsa ma charakter letalny i objawia się ciężkim zaburzeniem rozwoju, opóźnieniem wzrastania- zauważalnym już w okresie prenatalnym, zaburzeniem ssania i połykania po urodzeniu (konieczność żywienia sondą lub gastrostomią) i wieloma wadami rozwojowymi np: rozszczepem wargi i/lub podniebienia, wadą serca, zarośnięciem przełyku, nieprawidłowościami w budowie narządów płciowych: u dziewczynek - przerost łechtaczki, hipoplazja warg sromowych większych, natomiast u chłopców występuje spodziectwo i wnętrostwo. U dzieci z zespołem obserwowane są liczne dysmorfie m.in. małogłowie, łódkogłowie, długogłowie, duże ciemiączko, wystająca okolica potyliczna, hiperteloryzm (szerokie rozstawienie gałek ocznych), mała oraz cofnięta żuchwa, wąska klatka piersiowa, krótka szyja. Długość życia dzieci z zespołem Edwardsa jest znacznie skrócona [**Rosa et al. 2013; Śmigiel & Szczaluba 2021**].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wady rozwojowe, zaburzenie karmienia

## **Aberracje w strukturze chromosomów**

### **Zespół kociego oka**

**Kod Orpha: 195 Kod OMIM: 115470 [Orphanet]**

Przyczyną zespołu kociego oka są duplikacje na chromosomie 22 - często w układzie mozaikowym. Do głównych objawów zespołu zalicza się: ubytek tęczówki / siatkówki / naczyńówki oraz atrezję odbytu, nieznaczny hiperteloryzm, wady serca, spodziectwo, wodonercze, agenezja nerek [**Gaspar et al. 2022**].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: ubytek struktury anatomicznej oka -tęczówki, wady serca, atrezja odbytu z przetoką, wada nerek, wyrośla przeduszne [**GeneReviews - CHD7 Disorder**].

## **Zespół DiGeorge'a**

**Kod ORPHA: 567 Kod OMIM: 188400 [Orphanet]**

Zespół DiGeorge'a znany również jako zespół mikrodelecji 22q11.2 objawia się obniżonym napięciem mięśniowym, wadą serca (u 62% pacjentów występuje ubytek przegrody międzykomorowej, u 52% pacjentów prawy łuk aorty, u 21% pacjentów tetralogia Fallota), niskorosłością, opóźnionym rozwojem ruchowym, rozszczepem podniebienia/ niewydolnością podniebienia, zaburzeniami odporności, wadą nerek, utratą słuchu [Cirillo et al.,2022].

Wspólne cechy z zespołem CHARGE: wada serca, zaburzenia odporności, wady nerek, niedobór hormonu wzrostu, utrata słuchu [GeneReviews - *CHD7 Disorder*].

## **HOLISTYCZNA OPIEKA NAD OSOBĄ Z ZESPOŁEM CHARGE**

### **Wielospecjalistyczna opieka**

Ważnym aspektem opieki nad osobą z rozpoznaniem zespołem genetycznym jest współpraca wielospecjalistyczna. Wymiana wiedzy na temat danej jednostki chorobowej między specjalistami oszczędza pacjentom powielanych wielokrotnie bolesnych i stresujących badań. Współpraca zespołu lekarskiego oraz terapeutycznego zapewnia celowaną opiekę. Interdyscyplinarność w planowaniu terapii dziecka z zespołem genetycznym polega na połączeniu różnorodnych metod terapeutycznych z jednoczesnym uwzględnieniem historii naturalnej choroby oraz kluczowej roli środowiska i rodziny pacjenta. Terapia dziecka z zespołem CHARGE powinna opierać się na jego aktualnych potrzebach i możliwościach. Aby objąć dziecko opieką holistyczną, należy zwrócić szczególną uwagę na współpracę z szeregiem specjalistów. Uwzględniając liczne objawy kliniczne należy stworzyć zespół specjalistów, który w działaniach medyczno-terapeutycznych będzie się komunikował oraz wzajemnie uzupełniał. Praca terapeutyczna z dzieckiem z zespołem CHARGE powinna uwzględniać zalecenia lekarskie, przede wszystkim specjalistów – m.in. pediatrę, genetyka, kardiologa, okulistę, otolaryngologa, audiologa, endokrynologa, czasem chirurga, czy psychiatrę dziecięcego i innych specjalistów. Do ważnych aspektów terapii zalicza się również edukację osób z najbliższego środowiska pacjenta, skupiającą się zarówno na przedstawieniu historii naturalnej samej choroby, ale również wdrażaniu do szeroko pojętej opieki nad chorym.

### **Metody oceny rozwoju dziecka**

Podstawą stworzenia odpowiedniego planu terapeutycznego jest określenie możliwości pacjenta oraz ocena jego aktualnego stanu funkcjonowania. Do głównych narzędzi oceny rozwoju

dzieci zaliczamy Monachijską Funkcjonalną Diagnostykę Rozwojową (MFDR), Karty Oceny Rozwoju Psychoruchowego KORP oraz ocenę GM według Prechtla.

MFDR to system testów rozwojowych służący do wczesnego diagnozowania opóźnień i deficytów rozwojowych. Został on opracowany przez profesora Theodora Hellbrügge w Monachium dzięki współpracy psychologów i pediatrów z Centrum Dziecięcego w Monachium. MFDR opiera się na obserwacji rozwoju zdrowych niemowląt i małych dzieci, a także na doświadczeniach z międzynarodowego badania o nazwie Child Development, które obejmowało zestawienie różnych miar rozwojowych dla najważniejszych funkcji psychomotorycznych, które pojawiają się w pierwszych 12 miesiącach życia.

Głównym celem MFDR jest zapewnienie kompleksowej oceny rozwoju psychomotorycznego dziecka, która umożliwi wczesne wykrycie ewentualnych zaburzeń w takich obszarach jak rozwój mowy, percepcja, rozwój ruchowy oraz kontakty społeczne. Diagnoza monachijska stanowi podstawę do podjęcia odpowiednich działań terapeutycznych [**Buehler et al. 1935; Gesell et al. 1941; Bayley 1965**].

Karty Oceny Rozwoju Psychomotorycznego (KORP) umożliwiają badanie wielu obszarów rozwoju, co pozwala na szybkie wykrywanie nieprawidłowości rozwojowych. KORP mogą być wykorzystywane do badania poziomów rozwoju behawioralnego, funkcji motorycznych, funkcji poznawczych, funkcji społeczno-emocjonalnych oraz wiedzy i umiejętności uczenia się [**Ganc et al. 2019**].

Metoda Prechtla uznana jest za jedną z najskuteczniejszych metod, znana jako General Movement Assessment. Metoda ta bazuje na jakościowej analizie motoryki spontanicznej dziecka tzw. ruchów globalnych. Ruch globalny (GM) to złożona sekwencja ruchowa występująca w kończynach górnych i dolnych, szyi i tułowiu. Jej siła, prędkość oraz intensywność są zmienne. Liczne artykuły podkreślają rzetelność tej metody diagnostycznej oraz wykazują jej duże znaczenie w kontrolowaniu procesu usprawniania fizjoterapeutycznego [**Einspieler et al. 2005**].

## **Opieka lekarska**

Pacjenci z zespołem CHARGE często odbywają liczne konsultacje specjalistyczne w celu ustalenia diagnozy oraz kolejno leczenia zaburzeń poszczególnych narządów. Opieka nad pacjentem w zespole CHARGE, tak jak w innych chorobach rzadkich, czy chorobach przewlekłych powinna być skoordynowana. Specjalista genetyki klinicznej jest pierwszym lekarzem, do którego powinno być skierowane dziecko, u którego podejrzewa się, czy jest rozpoznany zespół CHARGE. Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego, wykonanych badań genetycznych zostanie ustalony plan postępowania, wraz z ustaleniem priorytetu wizyt u lekarzy specjalistów.



Zatem każdy pacjent z zespołem CHARGE powinien odwiedzić lekarza specjalistę:

- genetyka
- pediatrę
- urologa,
- chirurga dziecięcego,
- otolaryngologa,
- okulistę,
- kardiologa,
- endokrynologa,
- audiologa,
- gastroenterologa,
- ortopedę,
- neurologa,
- nefrologa. [GeneReviews - *CHD7* Disorder]

W kontekście dobrze rozwijającej się medycyny plastycznej, czasem wskazana jest konsultacja z lekarzem chirurgii plastycznej. Chirurgiczna korekta cech dysmorfii (np. małżowin usznych) w odpowiednim wieku może pozytywnie wpłynąć na odbiór osoby z zespołem CHARGE przez otoczenie, co daje szansę na zmniejszenie wykluczenia społecznego.

## **Opieka terapeutyczna**

Podstawowymi metodami fizjoterapeutycznymi, wykorzystywanymi w pracy z pacjentami z zespołami genetycznymi, w tym z zespołem CHARGE, są m.in. terapia Vojty oraz NDT-Bobath. Ponadto warto wdrażać dodatkowe metody pracy z neurologopedą, terapeutą integracji sensorycznej, osteopatą, psychologiem, czy pedagogiem specjalnym. Ze względu na złożoność objawów konieczna jest stała współpraca pomiędzy terapeutami.

Każda z metod rehabilitacji ma swoje założenia i różni się w koncepcji, dlatego dobór metod powinien zostać skonsultowany przez lekarza, np. neurologa, specjalistę rehabilitacji dziecięcej w porozumieniu z genetykiem.

Metoda Vojty, stworzona przez profesora Vaclava Vojtę, opiera się na nauce o wzorcach ruchu. Człowiek rodząc się z potencjałem prawidłowych reakcji w mózgu, pod wpływem wymogów świata zewnętrznego wykorzystuje te umiejętności do osiągnięcia kolejnych etapów i nauki określonych umiejętności, głównie związanych z mechanizmami podporowo-wyprostnymi. Na skutek różnych zaburzeń koordynacji nerwowej organizm nie potrafi wykorzystać wpisanych pierwotnie wzorców, zaś terapia pomaga powoli osiągać kolejne fizjologiczne pozycje ciała. Podczas terapii aktywuje się

neurofizjologiczne potencjały ośrodkowego układu nerwowego, wykorzystując głównie układ czucia głębokiego. Dzięki metodzie Vojty możliwa jest również diagnostyka neurokinezyjologiczna, która ocenia motorykę spontaniczną oraz reakcje ułożeniowe, czyli reaktywność posturalną. Poprzez dogłębną diagnozę odruchów możliwe jest późniejsze wywołanie odpowiednich pozycji oraz uzyskanie prawidłowych reakcji ciała oraz wypracowanie w mózgu dobrych wzorców ruchu [**Sadowska 2001; Kaczorowska-Bray 2018**].

Metoda NDT-Bobath została opracowana przez małżeństwo Karela (psychiatra, neuropsycholog) i Berty (fizjoterapeutka) Bobath, którzy w swojej pracy zajmowali się pacjentami z mózgowym porażeniem dziecięcym. Terapia oparta jest na holistycznym podejściu do pacjenta. Jest to koncepcja neurorehabilitacji oparta na przywróceniu, bądź nauce nowej funkcji układu ruchu [**Klimkiewicz et al. 2012**].

## **Terapie wspomagające**

Do cenionych przez specjalistów i lubianych przez dzieci terapii wspomagających należą zajęcia z udziałem zwierząt. Do tych terapii zaliczamy np. hipoterapię oraz dogoterapię. Podczas zajęć z hipoterapii, pacjent siedzi na grzbiecie konia (jeśli konieczne jest wsparcie w utrzymaniu pozycji siedzącej, terapeuta siedzi na koniu wraz z dzieckiem), wykonuje ćwiczenia oraz otrzymuje impulsy od konia, które stymulują jego układ neuromotoryczny i sensoryczny. Zakłada się, że w trakcie chodu koń przekazuje dziecku liczne bodźce stymulujące do utrzymywania prawidłowej postawy ciała oraz kontroli posturalnej [**Matusiak-Wieczorek E 2020**].

## **Instytucje wspierające pacjentów z niepełnosprawnością**

W celu zwiększenia wsparcia pacjentów z chorobami rzadkimi i ich rodzin powinni oni zostać objęci opieką różnorodnych instytucji, których celem jest poprawa jakości życia poprzez zapewnienie odpowiedniej opieki medycznej, społecznej, socjalnej, psychologicznej. Do takich instytucji zaliczają się: poradnia żywienia, hospicjum domowe, wentylacja domowa oraz fundacje rodzicielskie i na rzecz osób niepełnosprawnych. Jednym z elementów edukacji rodzin osób z zespołem CHARGE jest przekazanie wszelkich dostępnych informacji o możliwościach pomocy medycznej i materialnej, potrzebnej w procesie leczenia. Podstawowym narzędziem jest stworzenie indywidualnego programu terapeutyczno-edukacyjnego, który zawierać będzie wszelkie dostępne możliwości pracy z pacjentem.

**Wsparcie instytucjonalne – orzeczenie o niepełnosprawności, dodatek pielęgnacyjny i inne**

Po otrzymaniu diagnozy zespołu CHARGE, nieuleczalnej, wrodzonej choroby genetycznej, rodzice dziecka powinni otrzymać zaświadczenie „Za życiem”, które dedykowane jest pacjentom, którzy „Cierpią na ciężkie i nieodwracalne upośledzenie albo nieuleczalną chorobę zagrażającą życiu, które powstały w prenatalnym okresie rozwoju dziecka lub w czasie porodu.” Zaświadczenie daje możliwość skorzystania z jednorazowego wsparcia finansowego (4000zł) po uprzednim złożeniu wniosku przed ukończeniem 1 roku przez dziecko. Ponadto dziecko objęte ustawą „Za życiem” ma pierwszeństwo m.in.: w udzielaniu świadczeń opieki zdrowotnej, na wyroby medyczne na podstawie zlecenia przez lekarza specjalistę.

Kolejnym istotnym dokumentem, które powinien posiadać osoba z zespołem CHARGE jest orzeczenie o niepełnosprawności, które daje możliwość uzyskania wsparcia finansowego w postaci m.in.: zasiłku pielęgnacyjnego - 215,84 zł oraz świadczenia pielęgnacyjnego - 2988 zł. Ponadto orzeczenie o niepełnosprawności daje możliwość wyboru specjalnej placówki edukacyjnej.

Ważnym dokumentem posiadającym istotny wpływ na edukację dziecka z zespołem CHARGE jest orzeczenie o potrzebie kształcenia specjalnego, które umożliwia realizację zajęć WWR (wczesne wspomaganie rozwoju) w placówce edukacyjnej, oraz umożliwia otrzymanie przez dziecko nauczyciela wspomagającego. Uzyskanie wsparcia nauczyciela wspomagającego jest istotnym elementem holistycznego wsparcia pacjenta i jego rodziny.

## CEL PRACY

Celem pracy doktorskiej była analiza genotypowa oraz fenotypowa pacjentów z rzadkim zespołem genetycznym CHARGE oraz ocena jakości życia ich rodzin.

W pracy zostały poruszone aspekty jakości życia pacjentów z rzadką jednostką chorobową. Praca ta pozwoli lepiej scharakteryzować pacjentów z zespołem CHARGE oraz opisać towarzyszące im i ich rodzicom problemy. Zamysłem pracy było również całościowe poszerzenie wiedzy o jednostce chorobowej jaką jest zespół CHARGE

Cele pracy szczegółowo określono jako:

- ocena fenotypowa pacjentów z zespołem CHARGE,
- ocena genotypowa pacjentów z zespołem CHARGE,
- ocena jakości życia rodzin pacjentów z zespołem CHARGE.

# MATERIAŁ I METODY

## Grupa badana oraz kryteria włączenia i wykluczenia

Grupę badaną stanowiło 29 pacjentów z zespołem CHARGE – potwierdzonym w badaniach genetycznych. Kryterium włączenia do badania: pacjent ze zdiagnozowaną jednostką chorobową - zespół CHARGE. Kryterium wyłączenia z badania: brak zgody opiekuna prawnego. Ankiety zostały zebrane podczas corocznego zjazdu rodzin dzieci z chorobami rzadkimi na Górze św. Anny. W dniach 25-27.06.2021 odbył się zjazd z konferencją dla rodzin dzieci z zespołami CHARGE i Kabuki (zdjęcie 1).



*Zdjęcie 1 Zjazd dla rodzin dzieci z zespołem CHARGE oraz Kabuki. Góra św. Anny, 25-27.06.2021 (z archiwum prof. R.Śmigła, zgoda rodziców uczestniczących w spotkaniu na prezentację zdjęcia)*

## Procedura badania

Podczas badań została wykorzystana ankieta własna, której celem było szczegółowe zbadanie historii choroby pacjenta oraz procesu diagnostycznego. W ankiecie zostały poruszone kwestie rozwoju psychoruchowego oraz opieki specjalistycznej jaką zostało objęte dziecko z zespołem CHARGE wraz z rodziną pacjenta. Do oceny jakości życia rodzin z zespołem CHARGE zostały wybrane 2 standaryzowane narzędzia:

1. dotyczący wpływu na rodzinę PedsQL 2.0 - zawiera 8 modułów, w których łącznie rodzice znajdują 36 podpunktów do oceny w skali od 0 do 4. Liczba punktów przyznanych do danego modułu określi, w której strefie rodzina dziecka z zespołem CHARGE ma największy problem. Kwestionariusz ocenia funkcjonowanie rodziny jest przeznaczony do pomiaru wpływu chorób przewlekłych na rodzinę. Każda pozycja jest punktowana przy użyciu 5-punktowej skali Likerta od 0 (nigdy nie stanowi problemu) do 4 (zawsze stanowi problem), która jest następnie przekształcana w skalę od 0 do 100 (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), przy czym wyższe wyniki wskazują na lepsze funkcjonowanie.
2. KDM-2 Kwestionariusz Dobranego Małżeństwa - składa się z 32 pytań dotyczących małżeństwa.

Badany wybraną przez siebie odpowiedź zaznacza znakiem X, a w przypadku pytań otwartych uzupełnia puste pola. Ankietę rodzic pacjenta wypełnia samodzielnie i anonimowo. W każdym etapie badania pacjent może odstąpić od badania.

## Analiza statystyczna

Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu Statistica 13.1 (TIBCO Inc., USA). Dla zmiennych mierzalnych obliczono średnie arytmetyczne, mediany, odchylenia standardowe, zakres zmienności (wartości ekstremalne). Dla zmiennych jakościowych obliczono częstości ich występowania (procent). Wszystkie badane zmienne typu ilościowego sprawdzono testem Shapiro – Wilka dla ustalenia typu rozkładu. Ustalenie różnic pomiędzy zmiennymi ilościowymi dokonano za pomocą nieparametrycznego testu U Manna-Whitneya lub Kruskala – Wallisa – w zależności od spełnienia założeń. Porównanie zmiennych jakościowych dokonano przy wykorzystaniu testu chi-kwadrat ( $\chi^2$ ). Przeprowadzono również analizę korelacji rang Spearmana pomiędzy wybranymi zmiennymi.

Do wszystkich porównań przyjęto poziom  $\alpha = 0,05$

## Analiza regresji

W analizie zastosowano regresję jednoczynnikową w celu oceny wpływu różnych zmiennych niezależnych na zmienną zależną PedsQoL lub KDM-2. Analiza regresji jednoczynnikowej została przeprowadzona w następujących krokach: (1) Przygotowanie danych: dane dotyczące zmiennych takich jak hospitalizacja, masa urodzeniowa, motoryka, liczba osób w gospodarstwie, płeć, coloboma, niedosłuch, zarośnięcie nozdrzy tylnych, wady narządów płciowych, częste krztuszenie się kawałkami, ubytek siatkówki, drenaże uszne oraz wada serca zostały zebrane i przygotowane do analizy. (2) Transformacja zmiennych kategorycznych: zmienne kategoryczne zostały zamienione na zmienne zero-jedynkowe (dummy variables) w celu umożliwienia ich analizy w modelu regresji. (3) Model regresji: dla każdej zmiennej niezależnej przeprowadzono regresję jednoczynnikową z PedsQoL jako zmienną zależną. Model regresji przyjął postać:  $\text{PedsQoL} = \beta_0 + \beta_1 \cdot X + \epsilon$ , gdzie X reprezentuje zmienną niezależną,  $\beta_0$  jest wyrazem wolnym,  $\beta_1$  jest współczynnikiem regresji, a  $\epsilon$  jest składnikiem błędu. (4) Ocena wyników: wyniki regresji oceniono na podstawie współczynnika  $\beta_1$ , jego standardowego błędu (Std. Błąd), wartości t-statystyki, wartości p oraz współczynnika determinacji (R-squared). Do przeprowadzenia analizy wykorzystano język programowania Python oraz biblioteki takie jak pandas, statsmodels i matplotlib. Pandas służył do manipulacji i przygotowania danych, statsmodels do przeprowadzenia analizy regresji oraz oceny modeli, a matplotlib do ewentualnej wizualizacji wyników. Pandas umożliwił łatwe przekształcenie danych kategorycznych na zmienne zero-jedynkowe, natomiast statsmodels dostarczył funkcji do przeprowadzenia regresji jednoczynnikowej i uzyskania szczegółowych wyników statystycznych. Całość analizy została wykonana w środowisku Jupyter Notebook, co pozwoliło na interaktywną pracę z danymi oraz bieżące monitorowanie wyników.

# WYNIKI

## Dane demograficzne

W badaniu wzięto pod uwagę 29 przypadków.

W tabeli 4 przedstawiono ogólną charakterystykę badanych dzieci. Dzieci płci żeńskiej było 55% (n=16), a płci męskiej 45% (n=13). Średni wiek dziecka wyniósł 8,1 lat (min-max: 3,0-26,0 lat; SD= 5,5 lat)(tabela 4).

Tabela 4 Charakterystyka badanych dzieci.

		Grupa n=29						
Zmienna		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
	Obecny wiek dziecka [lata]	8,4	6,0	3,0	26,0	5,0	10,0	5,5
Zmienna	Kategoria zmiennej	n		%				
Płeć dziecka	Żeńska	16		55,2				
	Męska	13		44,8				

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 5 przedstawiono informacje dotyczące rodziców badanych dzieci. Średnia wieku wyniosła 37,0 lat (min-max: 28,0-56,0 lat; SD=6,4 lat), średnia wieku partnera lub partnerki wyniosła 39,0 lat (min-max: 28,0-59,0 lat; SD=6,8 lat). Wśród ankietowanych rodziców było 83% (n=24) kobiet i 17% (n=5) mężczyzn. Zdecydowana większość ankietowanych posiadała wykształcenie wyższe (76%; n=22), również większość partnerów i partnerek posiadała wykształcenie wyższe – 55% (n=16). Mieszkańców wsi było 35% (n=10), a wśród mieszkańców miast najwięcej było osób zamieszkujących miasta do 50 tysięcy mieszkańców – 24% (n=7). Głównie rodzice dzieci z zespołem CHARGE pozostawali w związku małżeńskim (83%; n=24). W przypadku 66% (n=19) badanych, poza dzieckiem z zespołem CHARGE, posiadało inne dzieci. Na choroby przewlekłe chorowało 21% (n=6) matek oraz 14% (n=4) ojców badanych dzieci (tabela 5).

Tabela 5 Informacje dotyczące rodziców dzieci

		Grupa n=29						
Zmienna		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
	Wiek [lata]	37,0	36,0	28,0	56,0	34,0	39,0	6,4
	Wiek partnera/partnerki [lata]	39,0	38,0	28,0	59,0	35,0	40,0	6,8
Zmienna	Kategoria zmiennej	N		%				
Płeć	Kobieta	24		82,8				
	Mężczyzna	5		17,2				
Wykształcenie	Zawodowe	3		10,3				
	Średnie	4		13,8				



	Wyższe	22	75,9
Wykształcenie partnera/partnerki	Zawodowe	3	10,3
	Średnie	10	34,5
	Wyższe	16	55,2
Miejsce zamieszkania	Wieś	10	34,5
	Miasto do 50 000 mieszkańców	7	24,2
	Miasto do 100 000 mieszkańców	4	13,8
	Miasto do 250 000 mieszkańców	3	10,3
	Miasto powyżej 250 000 mieszkańców	5	17,2
Stan cywilny rodziców dziecka z zespołem CHARGE	partnerstwo	4	13,8
	małżeństwo	24	82,8
	osoba rozwiedziona	1	3,4
Czy Pani/Pana dziecko, którego dotyczy ankieta, posiada rodzeństwo?	Nie	10	34,5
	Tak	19	65,5
Czy rodzice są spokrewnieni?	Nie	29	100,0
	Tak	0	0,0
Czy matka dziecka choruje na choroby przewlekłe?	Nie	23	79,3
	Tak	6	20,7
Czy ojciec dziecka choruje na choroby przewlekłe?	Nie	25	86,2
	Tak	4	13,8

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 6 przedstawiono informacje dotyczące uczęszczania dzieci do żłobka, przedszkola czy szkoły. Stale w domu przebywało 62% (n=18) dzieci, 21% (n=6) do 4 roku życia, a 17% (n=5) do 2 roku życia. Do żłobka uczęszczało 3% (n=1) dzieci, wśród dzieci, które uczęszczały do przedszkola i szkoły najczęściej uczęszczało do specjalnych, odpowiednio było to 24% (n=7) i 10% (n=3) dzieci (tabela 6).

Tabela 6 Informacje dotyczące edukacji dzieci

Grupa n=29				
Zmienna	Kategoria zmiennej	N	%	
Do którego roku życia dziecko przebywało w domu?	do 2 r.ż.	5	17,2	
	do 4 r.ż.	6	20,7	
	stale	18	62,1	
Uczęszczało do żłobka?	Nie	28	96,6	
	Tak	1	3,4	
Uczęszczało do przedszkola?	masowe	4	13,8	
	specjalne	7	24,2	
	integracyjne	5	17,2	
Uczęszczało do szkoły?	nie dotyczy	13	44,8	
	masowe	2	6,9	

specjalne	3	10,3
integracyjne	2	6,9
nie dotyczy	22	75,9

n – liczba osób; % - procent osób

## Dane z okresu okołourodzeniowego i dotyczącego rozwoju dziecka

Informacje na temat stanu noworodka zamieszczono w tabeli 7. Średnia masa ciała dziecka w chwili urodzenia wyniosła 2997,4 gramów (min-max: 1530,0-4750,0 g; SD=732,1 g), średnia długość dziecka w chwili urodzenia wyniosła 52,1 centymetrów (min-max: 39,0-63,0 cm; SD=5,3 cm), średni obwód głowy dziecka w chwili urodzenia wyniosła 33,9 centymetrów (min-max: 23,0-46,0 cm; SD=3,5 cm), średnia ilość dni hospitalizacji po urodzeniu wyniosła 71,1 dni (min-max: 3,0-362,0 dni; SD=82,6 dni), a średnia punktacja Apgar wyniosła 8,1 punktów (min-max: 0,0-10,0 pkt; SD=2,4 pkt). Żółtaczka wystąpiła u 28% (n=8) dzieci, powikłany przebieg okresu noworodkowego wystąpił u 59% (n=17) dzieci, wrodzone zapalenie płuc u 17% (n=5) dzieci, a nieprawidłowe badanie słuchu stwierdzono u 83% (n=24) badanych dzieci (tabela 7).

Tabela 7 Informacje na temat stanu noworodka.

Grupa n=29							
Zmienna	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Masa ciała dziecka w chwili urodzenia [g]	2997,4	3030,0	1530,0	4750,0	2610,0	3440,0	732,1
Długość dziecka w chwili urodzenia [cm]	52,1	52,0	39,0	63,0	49,0	55,5	5,3
Obwód głowy dziecka w chwili urodzenia [cm]	33,9	34,0	23,0	46,0	32,5	35,0	3,5
Ile dni hospitalizowany po urodzeniu? [dni]	71,1	31,0	3,0	362,0	18,0	87,0	82,6
Punktacja Apgar	8,1	9,0	0,0	10,0	8,0	10,0	2,4
Zmienna	Kategoria zmiennej	N	%				
Żółtaczka	Nie	21	72,4				
	Tak	8	27,6				
Przebieg okresu noworodkowego	niewykłany	12	41,4				
	powikłany	17	58,6				
Wrodzone zapalenie płuc	Nie	24	82,8				
	Tak	5	17,2				
Badanie słuchu	nieprawidłowe	24	82,8				
	prawidłowe	5	17,2				

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 8 przedstawiono informacje dotyczące rozwoju dziecka. Dzieci samodzielnie siadały średnio w 21,3 miesiącu życia (min-max: 10,0-48,0 m/ż; SD=9,9 m/ż), samodzielnie chodziły średnio

w 36,6 miesiącu życia (min-max: 14,0-78,0 m/ż; SD=15,3 m/ż), jadły z łyżeczki średnio w 17,7 miesiącu życia (min-max: 4,0-60,0 m/ż; SD=11,1 m/ż), pierwsze słowa ze zrozumieniem wypowiedziały średnio w 27,8 miesiącu życia (min-max: 3,0-48,0 m/ż; SD=15,0 m/ż), dziecko potrzeby fizjologiczne w dzień zgłaszało średnio od 38,8 miesiąca życia (min-max: 21,0-60,0 m/ż; SD=13,8 m/ż), a w nocy średnio od 83,3 miesiąca życia (min-max: 21,0-107,0 m/ż; SD=34,0 m/ż). Dzieci w okresie pierwszych 6 miesięcy życia najczęściej były karmione z butelki – 38% (n=11)(tabela 8).

*Tabela 8 Informacje dotyczące rozwoju dziecka.*

Zmienna	Grupa n=29						
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Motoryka: samodzielne siadanie [miesiąc życia]	21,3	18,0	10,0	48,0	15,0	27,0	9,9
Motoryka: samodzielne chodzenie [miesiąc życia]	36,6	36,0	14,0	78,0	24,0	48,0	15,3
Jedzenie z łyżeczki [miesiąc życia]	17,5	15,0	4,0	60,0	6,0	24,0	14,4
Picie z otwartego kubka [miesiąc życia]	29,1	30,0	12,0	48,0	20,0	36,0	11,1
Mowa i rozwój społeczny: pierwsze słowa ze zrozumieniem [miesiąc życia]	27,8	24,0	3,0	48,0	20,0	42,0	15,0
Potrzeby fizjologiczne: w dzień zgłasza od: [miesiąc życia]	38,8	36,0	21,0	60,0	30,0	48,0	13,8
Potrzeby fizjologiczne: w nocy zgłasza od: [miesiąc życia]	83,3	102,5	21,0	107,0	48,0	105,0	34,0
	<b>Kategoria zmiennej</b>	<b>N</b>		<b>%</b>			
	karmienie z butelki	11		37,9			
Karmienie w okresie pierwszych 6 miesięcy życia	wyłącznie piersią	5		17,3			
	karmienie mieszane: pierś/butelka	2		6,9			
	Sonda	11		37,9			

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; n – liczba osób; % - procent osób

W tabeli 8 przedstawiono informacje dotyczące badań przeprowadzonych dziecku. USG przez ciemię wykonano u 76% (n=22) dzieci, rezonans magnetyczny mózgu u 69% (n=20) dzieci, a tomografię komputerową głowy u 62% (n=18) dzieci (tabela 8).

*Tabela 9 Informacje dotyczące przeprowadzonych badań obrazowych dziecka.*

Zmienna	Grupa n=29			
	Kategoria zmiennej	n	%	
USG przez ciemię	Nie	7	24,1	
	Tak	22	75,9	
Rezonans magnetyczny mózgu	Nie	9	31,0	
	Tak	20	69,0	
Tomografia Komputerowa głowy	Nie	11	37,9	
	Tak	18	62,1	

## Dane genotypowe

W tabeli 10 przedstawiono informacje dotyczące wariantów genu *CHD7* i przeprowadzonych badań. U wszystkich badanych dzieci obserwowano wariant patogeny lub potencjalnie patogeny w genie *CHD7* (100%; n=29), natomiast najczęstszym wykonanym badaniem potwierdzającym chorobę było badanie celowane metodą Sangera genu *CHD7*, które wykonano u 65,5% (n=19) dzieci (tabela 10).

Tabela 10 Informacje dotyczące mutacji genów i przeprowadzonych badań.

Grupa n=29		N	%
Zmienna	Kategoria zmiennej		
Nazwa genu <i>CHD7</i>	symbol mutacji	29	100,0
	c.5458c>T		
	c.6018delA		
	c. 3205C>T		
	c.7879C>T		
	c.5607+2T>C		
	c.3819_3820delCA		
	c.2429C>G		
	c.4015C>T		
	c.3778+1G>A		
	c.6157C>T		
	c.5458C>T		
	c.7922dupT		
	c.2442+1G>T		
	c.5405-17G>A		
	c.2572C>T		
	c.469C>T		
	c.7891C>T		
	c.3082A>G		
	c.7259_7260delTC		
	c.2572C>T		
	c.7727A>G		
	c.6018delA		
	c.5405-17G>A		
	c.1977delC		
	c.2096+2T>C		
	c.1412_1415delTGAC		
	c.5405-7G>A		
	częściowa delecja genu <i>CHD7</i> (eks- ony 13- 38)		
	delecja 8q12 - 884 kb obejmująca gen <i>CHD7</i>		
Badanie:	Badanie celowane genu <i>CHD7</i> met. Sangera	19	65,6
	WES	6	20,7
	MLPA	1	3,4

aCGH	1	3,4
Panel wielogenowy	2	6,9

n – liczba osób; % - procent osób

## Dane fenotypowe

W tabeli 11 przedstawiono informacje dotyczące występowania poszczególnych cech klinicznych u pacjentów z daną zmianą genetyczną.

Tabela 11 Porównanie cech klinicznych

Mutacja/ objaw	C - coloboma - szczelina struktury anatomicznej oka	H - heart defect - wada serca	A - atresia choanae-zarośnięcie nozdrzy tylnych	R - retarded growth-upośledzenie wzrostu	G - genital hipoplazja-nieprawidłowości narządów płciowych	E- ear- niedosłuch
c.5458c>T	+	+	-	+	+	+
c.6018delA	+	+	-	-	+	+
c. 3205C>T	+	+	-	+	+	+
c.7879C>T	+	+	+	+	-	+
c.5607+2T>C	+	+	-	+	-	+
c.3819_3820delCA	+	+	+	-	-	+
c.2429C>G	+	-	-	-	+	+
c.4015C>T	+	-	+	-	-	-
c.3778+1G>A	+	+	-	+	+	+
c.6157C>T	+	-	-	+	+	+
c.5458C>T	+	+	-	+	-	+
c.7922dupT	+	-	-	+	-	+
c.2442+1G>T	+	+	-	+	-	+
c.5405-17G>A	+	+	-	+	+	+
c.2572C>T	+	+	+	+	+	+
c.469C>T	+	+	-	-	+	-
c.7891C>T	+	+	-	+	+	+
c.3082A>G	+	+	+	-	+	+
c.7259_7260delTC	+	+	-	+	-	+
c.1977delC	+	+	-	+	+	+
c.2572C>T	+	+	+	+	-	+
c.7727A>G	+	+	-	-	-	+
c.6018delA	+	+	-	+	+	+
c.5405-17G>A	+	+	-	+	+	-
c.2096+2T>C	+	+	+	+	+	+
c.1412_1415delTGAC	+	+	+	+	-	+
c.5405-7G>A	+	+	-	+	+	-

delecja 8q12 884 kb obejmująca gen <i>CHD7</i>	+	-	+	+	+	+
częściowa delecja genu <i>CHD7</i> (eksony 13-38)	+	+	+	+	-	+

W tabeli 12 przedstawiono informacje dotyczące problemów okulistycznych u badanych dzieci. Najczęściej występującymi problemami była coloboma (100%; n=29), astygmatyzm (55%; n=16) oraz zez (38%; n=11) (tabela 12).

*Tabela 12 Informacje dotyczące problemów okulistycznych u badanych dzieci.*

Grupa n=29				
Zmienna	Kategoria zmiennej	n	%	
Czy u dziecka zdiagnozowano następujące problemy okulistyczne?	Astygmatyzm	16	55,2	
	Krótkowzroczność	10	34,5	
	Dalekowzroczność	4	13,8	
	Małocze	7	24,1	
	Zarośnięcie kanalików łzowych	3	10,3	
	Coloboma	29	100	
	Zez	11	37,9	
	Oczopląs	9	31,0	
	Niedomykanie powiek	6	20,7	
	Brak kanalików łzowych	2	6,9	
	Inne	10	34,5	
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>				

W tabeli 13 przedstawiono informacje dotyczące występowania wady serca oraz zarośnięcia lub zwężenia nozdrzy tylnych u badanych dzieci. Zarośnięcie lub zwężenie nozdrzy tylnych stwierdzono u 35% (n=10) dzieci. Z kolei wady serca zdiagnozowano u 83% (n=24) dzieci (tabela 13).

*Tabela 13 Informacje dotyczące występowania wady serca oraz zarośnięcia nozdrzy tylnych u badanych dzieci*

Grupa n=29				
Zmienna	Kategoria zmiennej	n	%	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano zarośnięcie lub zwężenie nozdrzy tylnych?	Nie	19	65,5	
	Tak	10	34,5	
	Tak	12	41,4	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano wadę serca?	Nie	5	17,2	
	Tak	24	82,8	
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>				

W tabeli 14 przedstawiono informacje dotyczące wad układu moczowo – płciowego. Najczęstszą wadą było małe prącie (28%; n=8) (tabela 14).

*Tabela 14 Informacje dotyczące wad układu moczowo – płciowego.*

<b>Grupa n=29</b>				
<b>Zmienna</b>	<b>Kategoria zmiennej</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Czy u Państwa dziecka stwierdzono następujące wady układu moczowo-płciowego	Małe prącie	8	27,6	
	Wnętrostwo	7	24,1	
	Wady nerek	7	24,1	
	Inne	4	13,8	
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>				

W tabeli 15 przedstawiono informacje dotyczące zaburzeń endokrynologicznych. Niedobór hormonu wzrostu stwierdzono u 3% (n=1) dzieci, a także u 3% (n=1) dzieci stosowano leczenie hormonem wzrostu. Niedoczynność tarczycy u 14% (n=4) (tabela 15).

*Tabela 15 Informacje dotyczące występowania zaburzeń endokrynologicznych u badanych dzieci.*

<b>Grupa n=29</b>				
<b>Zmienna</b>	<b>Kategoria zmiennej</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Czy dziecko jest/było leczone hormonem wzrostu?	Nie	28	96,6	
	Tak	1	3,4	
Czy u dziecka zdiagnozowano somatotropinową niedoczynność przysadki lub inną postać niedoboru hormonu wzrostu?	Nie	28	96,6	
	Tak	1	3,4	
Czy u Państwa dziecka rozpoznawano niedoczynność tarczycy?	Nie	25	86,2	
	Tak	4	13,8	
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>				

W tabeli 16 zaprezentowano informacje dotyczących problemów ze słuchem. Niedosłuch zdiagnozowano u 86% (n=25) dzieci, najczęściej obustronny (73%; n=19). Agenezję kanałów półksiężycowatych ucha wewnętrznego stwierdzono u 45% (n=13) dzieci. Infekcje uszne wystąpiły u 52% (n=15) dzieci, u 7% (n=2) stwierdzono niedosłuch związany z przewlekłymi zapaleniami uszu, drenaże uszne stosowano u 41% (n=12) dzieci. Dodatkowo u badanych dzieci stwierdzano dysmorfie uszu (62%; n=18) oraz hipogenezję kanałów półkolistych (41%; n=12)(tabela 16).

*Tabela 16 Informacje dotyczące problemów ze słuchem.*

<b>Grupa n=29</b>				
<b>Zmienna</b>	<b>Kategoria zmiennej</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
Czy u dziecka zdiagnozowano niedosłuch?	Nie	4	13,8	
	Tak	25	86,2	

Czy u Państwa dziecka stwierdzono agenezję kanałów półksiężycowatych ucha wewnętrznego (w badaniu TK kości skroniowych)?	Nie	16	55,2
	Tak	13	44,8
	Przewodzeniowy	7	26,9
	Odbiorczy	8	30,8
Jeśli tak, to	Obustronny	19	73,1
	Jednostronny	3	11,5
	Umiarkowany	7	26,9
	Znaczny	15	57,7
Czy u dziecka występowały/występują infekcje uszne?	Nie	14	48,3
	Tak	15	51,7
Czy u Państwa dziecka rozpoznawano niedosłuch związany z przewlekłymi zapaleniami uszu (tzw. ucho-klej)?	Nie	27	93,1
	Tak	2	6,9
Czy stosowano drenaże uszne?	Nie	17	58,6
	Tak	12	41,4
Czy u dziecka stwierdzono:	Dysmorfia uszu	18	62,1
	Hipogenezja kanałów półkolistych	12	41,4
	Brak grobelki	2	6,9
	Niedorozwój obróbka	3	10,3
	Inne	5	17,2
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>			

W tabeli 17 przedstawiono informacje dotyczące problemów gastroenterologicznych u badanych dzieci. U większości dzieci (66%; n=19) zauważono problemy z połykaniem pokarmów stałych, z kolei problemy z połykaniem pokarmów płynnych wystąpiły u 38% (n= 11) dzieci. U 48% (n=14) dzieci zauważono konieczność popijania kęsów jedzenia. Większość dzieci (52% (n=15) nie krztusiło się podczas spożywania posiłków. Zachłyśnięcie podczas jedzenia zdarzyło się u 52% (n=15) dzieci. Samoistne ulewianie lub przeżuwanie poza okresem karmienia zaobserwowano u 17% (n=5) dzieci. Tylko 10% (n=3) dzieci przyjmowało leki działające na układ pokarmowy, refluks żołądkowo – przełykowy wystąpił u 31% (n=9) dzieci, zaparcia u 38% (n=11) dzieci, a z tego powodu było leczonych 7% (n=2) dzieci (tabela 17).

*Tabela 17 Informacje problemów gastroenterologicznych u badanych dzieci.*

<b>Grupa n=29</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Kategoria zmiennej</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Czy zauważyli Państwo u swojego dziecka problemy z połykaniem pokarmów stałych?	Nie	10	34,5
	Tak	19	65,5
Czy zauważyli Państwo u swojego dziecka problemy z połykaniem pokarmów płynnych?	Nie	18	62,1
	Tak	11	37,9
Czy zauważyli Państwo u swojego dziecka problemy z połykaniem – konieczność popijania kęsów jedzenia?	Nie	15	51,7
	Tak	14	48,3
Czy zauważyli Państwo, że Państwa dziecko samoistnie ulewa lub przeżuwa poza okresami karmienia (dzieci młodsze)?	Nie	24	82,8
	Tak	5	17,2
	Nie	26	89,7



Czy Państwa dziecko przyjmuje leki działające na układ pokarmowy?	Tak	3	10,3
Czy u Państwa dziecka rozpoznano refluks żołądkowo-przełykowy?	Nie	20	69,0
	Tak	9	31,0
Czy u dziecka występują zaparcia?	Nie	18	62,1
	Tak	11	37,9
Czy dziecko jest leczone z powodu zaparć?	Nie	27	93,1
	Tak	2	6,9
	tak, częściej niż raz w tygodniu	4	13,8
	tak, przy każdym posiłku	3	10,3
Czy podczas jedzenia zdarzyło się Państwa dziecku zachłysnąć?	Nie	14	48,3
	Tak	15	51,7
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>			

W tabeli 18 przedstawiono informacje dotyczące infekcji dróg oddechowych. Świszczący oddech stwierdzono u 52% (n=15) dzieci, infekcję dróg oddechowych zaobserwowano u 90% (n=26) dzieci, zapalenie gardła często występowało u 38% (n=9), u największej części badanych dzieci zapalenie oskrzeli występowało sporadycznie (46%; n=11), podobnie w przypadku zapalenia płuc (65%; n=18).

*Tabela 18 Informacje dotyczące infekcji dróg oddechowych*

<b>Grupa n=29</b>			
<b>Zmienna</b>	<b>Kategoria zmiennej</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Czy zdarza się, że Państwa dziecko ma świszczący oddech?	Nie	14	48,3
	Tak	15	51,7
Czy Państwa dziecko miało infekcję dróg oddechowych?	Nie	3	10,3
	Tak	26	89,7
Czy Państwa dziecko miało zapalenie gardła?	sporadycznie	15	62,5
	często	9	37,5
	nigdy	5	20,8
Czy Państwa dziecko miało zapalenie oskrzeli?	sporadycznie	11	45,8
	często	8	33,4
	nigdy	4	15,4
Czy Państwa dziecko miało zapalenie płuc?	sporadycznie	17	65,4
	często	5	19,2
	Tak	26	89,7
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>			

W tabeli 19 przedstawiono informacje dotyczące innych wad występujących u badanych dzieci. Rozszczep podniebienia u 41% (n=12 dzieci, niewydolność podniebienia u 31% (n=9) dzieci, a rozszczep wargi u 35% (n=10) dzieci. (tabela 19).

Tabela 19 Informacje dotyczące innych występujących wad u badanych dzieci.

Grupa n=29				
Zmienna	Kategoria zmiennej	n	%	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano rozszczep podniebienia?	Nie	17	58,6	
	Tak	12	41,4	
Czy u Państwa dziecka rozpoznawano niewydolność podniebienia?	Nie	20	69,0	
	Tak	9	31,0	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano rozszczep wargi?	Nie	19	65,5	
	Tak	10	34,5	
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>				

## Dane socjo-ekonomiczne i jakości życia rodziny

W tabeli 20 przedstawiono informacje dotyczące rodziny i sytuacji finansowej rodziny chorego dziecka. Najczęściej rodzina składała się z trzech osób (38%; n=11), miesięcznych dochód najczęściej mieścił się w granicach od 3 do 5 tysięcy złotych 35% (n=10), 52% (n=15) rodziców określiło swoją sytuację jako wystarczającą, by zapewnić dziecku wszelkie potrzeby związane z chorobą. Najczęściej jeden małżonek był aktywny zawodowo (62%; n=18)(tabela 20).

Tabela 20 Informacje dotyczące rodziny i sytuacji finansowej rodziny chorego dziecka

Grupa n=29				
Zmienna	Kategoria zmiennej	n	%	
Z ilu osób łącznie składa się Państwa rodzina?	Dwóch	1	3,4	
	Trzech	11	37,9	
	Czterech	7	24,1	
	Pięciu	8	27,7	
	6 i więcej	2	6,9	
Miesięczny dochód na Państwa gospodarstwo domowe mieści się w granicach:	Do 3 000 PLN	2	6,9	
	3 000 – 5 000 PLN	10	34,5	
	5 000 – 8 000 PLN	6	20,7	
	8 000 – 10 000 PLN	5	17,2	
	Powyżej 10 000 PLN	6	20,7	
Czy uważają Państwo sytuację finansową za wystarczającą na zapewnienie dziecku wszelkich potrzeb związanych z chorobą?	Nie	14	48,3	
	Tak	15	51,7	
Czy są Państwo aktywni zawodowo?	Nie	1	3,4	
	Tak, jeden małżonek	18	62,1	
	Tak, oboje małżonków	10	34,5	
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>				

W tabeli 21 przedstawiono informacje dotyczące wpływu choroby dziecka na życie rodziców. Choroba dziecka była powodem rezygnacji z pracy najczęściej w przypadku jednego z małżonków

(76%; n=22), u 52% (n=15) choroba wpłynęła na pogorszenie relacji rodzinnych czy małżeńskich. 48% (n=14) rodziców miało czas, żeby rozwijać swoje hobby, a 31% (n=9) rodziców miało możliwość odpoczynku bez dzieci (tabela 21).

*Tabela 21 Informacje dotyczące wpływu choroby dziecka na życie rodziców.*

<b>Grupa n=29</b>				
<b>Zmienna</b>	<b>Kategoria zmiennej</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Czy choroba dziecka była powodem rezygnacji z pracy lub nieprzyjmowania ofert pracy?	Nie	3	10,3	
	Tak, dla jednego z małżonków	22	75,9	
	Nie dotyczy	4	13,8	
Czy choroba miała wpływ na pogorszenie relacji rodzinnych i/lub małżeńskich	Nie	14	48,3	
	Tak	15	51,7	
Czy mają Państwo okazję, żeby rozwijać Państwa hobby?	Nie	15	51,7	
	Tak	14	48,3	
Czy mają Państwo możliwość odpoczynku bez dzieci? Na przykład, czy mają Państwo okazję na wyjazdy lub wyjście na rozrywkę?	Nie	20	69,0	
	Tak	9	31,0	
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>				

W tabeli 22 przedstawiono informacje dotyczące otrzymywanej opieki i pomocy. Najczęściej rodzice oceniali jakość otrzymywanej opieki medycznej przez dziecko jako dobrą (48%; n=14). Najczęściej matka sprawowała opiekę nad chorym dzieckiem (100%; n=29), 69% (n=20) rodziców korzystało z pomocy fundacji lub stowarzyszeń, najczęściej korzystano z opieki lekarskiej (93%; n=27). Najwięcej rodziców częściowo korzystało z odpłatnych form opieki (69%; n=20), najliczniejsza grupa przeznacza od 500 do 1000 złotych miesięcznie na wymienione formy opieki (38%; n=11). Ponad połowa rodziców do 5 godzin tygodniowo zajmuje się rehabilitacją dziecka (59%; n=17), tylko 21% (n=6) otrzymało dofinansowanie z środków publicznych w celu pobytu dziecka w ośrodkach specjalistycznej rehabilitacji. Ośrodek rehabilitacji lub hospitalizacji najczęściej znajdował się w odległości od 10 do 30 kilometrów (38%; n=11). Blisko połowa badanych (48%; n=14) rodziców było zadowolonych hospitalizacji i efektów leczenia dziecka. U zdecydowanej większości dzieci (72%; n=21) jakość życia bardzo się poprawiła dzięki rozpoczęciu leczenia. Chorobę swojego dziecka akceptuje 69% (n=20) rodziców (tabela 22).

*Tabela 22 Informacje dotyczące otrzymywanej opieki i pomocy.*

<b>Grupa n=29</b>				
<b>Zmienna</b>	<b>Kategoria zmiennej</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Czy dobrze oceniają Państwo jakość opieki medycznej potrzebnej dziecku? (Proszę ocenić komunikację z lekarzami i z innymi opiekunami medycznymi, profesjonalizm opiekunów, dostęp do opieki)	Jakość nie jest dobra	4	13,8	
	Jakość jest średnia	11	37,9	
	Jakość jest dobra/dość dobra	14	48,3	
Matka		29	100,0	

Który członek rodziny najczęściej sprawuje opiekę nad dzieckiem?	Ojciec	6	20,7
	Ktoś inny	2	6,9
Czy korzystają Państwo z pomocy ze strony fundacji lub stowarzyszeń?	Nie	9	31,0
	Tak	20	69,0
Z których z niżej wymienionych opiekunów korzystają państwo? Można zaznaczyć więcej niż jedną odpowiedź:	Lekarz (lekarz rodzinny, pediatra, neurolog, genetyk, ...)	27	93,1
	Logopeda	21	72,4
	Pielęgniarka	6	20,7
	Fizjoterapeuta	26	89,7
	Dietetyk	3	10,3
	Inny terapeuta	12	41,4
Czy korzystają Państwo z wyżej wymienionych form opieki odpłatnie?	Nie	5	17,2
	Tak, częściowo	20	69,0
	Tak, całkowicie	4	13,8
Ile wydają Państwo na terapię dziecka, korzystając z wyżej wymienionych form opieki?	Do 500 PLN miesięcznie	10	34,5
	500-1000 PLN miesięcznie	11	37,9
	1000-2000 PLN miesięcznie	6	20,8
	2000-3000 PLN miesięcznie	1	3,4
	Powyżej 3000 PLN miesięcznie	1	3,4
Ile godzin tygodniowo zajmuje wykonywania przez Państwa rehabilitacja dziecka?	Do 5h tygodniowo	17	58,6
	Do 10h tygodniowo	7	24,1
	Do 15h tygodniowo	4	13,8
	Powyżej 15h tygodniowo	1	3,4
Czy otrzymujecie Państwo dofinansowanie z środków publicznych celem pobytu w ośrodkach specjalistycznej rehabilitacji?	Nie	23	79,3
	Tak	6	20,7
Jak daleko od miejsca zamieszkania znajduje się ośrodek hospitalizacji lub rehabilitacji dziecka?	<10km	8	27,6
	10-30km	11	37,9
	30-60km	3	10,3
	60-100km	4	13,9
	>100km	3	10,3
Czy są Państwo zadowoleni z hospitalizacji i efektów leczenia dziecka i współpracy z opiekunami?	Nie, ponieważ uważam, że leczenie szpitalne nie poprawia stanu dziecka.	2	6,9
	Nie, z innych powodów	5	17,2
	Tak, ponieważ uważam, że leczenie szpitalne poprawia stan dziecka.	14	48,3
	Tak, z innych powodu	8	27,6
Czy jakość życia dziecka od chwili rozpoczęcia leczenia się poprawiła?	Nie	3	10,4
	Bardzo mało	1	3,4
	Tak, miernie	4	13,8
Czego Państwa zdaniem brakuje, aby poprawić jakość życia Państwa dziecka oraz całej rodziny?	Tak, bardzo	21	72,4
	Więcej pieniędzy na rzecz leczenia	9	31,0
	Więcej czasu poświęcanego u specjalistów	14	48,3
	Więcej wiedzy powszechnej o chorobie	21	72,4
	Czegoś innego	6	20,7
Czy uważają Państwo, że w pełni akceptują chorobę dziecka?	Nic nie brakuje	2	6,9
	Nie	9	31,0
	Tak	20	69,0

**n – liczba osób; % - procent osób**

W tabeli 23 przedstawiono informacje dotyczące źródeł czerpania wiedzy na temat zespołu CHARGE. Najczęściej wiedzę czerpano z Internetu (93%; n=27), od innych rodziców (72%; n=21) oraz od lekarza (52%; n=15). 10% (n=3) rodziców uczestniczyło w konferencjach naukowych dotyczących zespołu CHARGE., 14% (n=4) rodziców należy do stowarzyszeń na rzecz dzieci z zespołami genetycznymi lub niepełnosprawnością z zaburzeniem rozwoju, a 31% (n=9) rodziców ocenia poziom wiedzy o chorobie dziecka jako satysfakcjonujący (tabela 23).

Tabela 23 Informacje dotyczące źródeł czerpania wiedzy na temat zespołu CHARGE.

Grupa n=29			
Zmienna	Kategoria zmiennej	n	%
Skąd Państwo czerpią wiedzę na temat zespołu CHARGE?	Internet	27	93,1
	Lekarz	15	51,7
	Literatura fachowa	9	31,0
	Artykuły naukowe	8	27,6
	Innych rodziców	21	72,4
	Stowarzyszenia, fundacje	2	6,9
	Konferencje/spotkania	1	3,4
Czy uczestniczyli Państwo w konferencjach naukowych na rzecz osób z zespołem CHARGE lub innymi rzadkimi zespołami genetycznymi?	Nie	26	89,7
	Tak	3	10,3
Czy jako rodzina są Państwo członkiem stowarzyszeń na rzecz dzieci z zespołami genetycznymi lub niepełnosprawnością z zaburzeniem rozwoju?	Nie	25	86,2
	Tak	4	13,8
Czy uważają Państwo, że Państwa poziom wiedzy o chorobie dziecka jest satysfakcjonujący?	Nie	20	69,0
	Tak	9	31,0
<b>n – liczba osób; % - procent osób</b>			

W tabeli 24 przedstawiono informacje o wynikach kwestionariusza PedsQL. Średnia wyników Total Score wyniosła 53,7 punktów (min-max: 23,6-84,7 pkt; SD=17,2 pkt), średni wynik The Parent HRQL Summary Score wyniósł 56,7 pkt (min-max: 30,0-86,3 pkt; SD=15,6 pkt), a średni wynik The Family Functioning Summary Score wyniósł 50,0 pkt (min-max: 12,5-85,9 pkt; SD=21,2 pkt)(tabela 24).

Tabela 24 Wyniki kwestionariusza PedsQL.

Grupa n=29							
Zmienna	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Total Score	53,7	49,3	23,6	84,7	40,3	68,1	17,2
The Parent HRQL Summary Score	56,7	56,3	30,0	86,3	43,8	70,0	15,6
The Family Functioning Summary Score	50,0	45,3	12,5	85,9	37,5	65,6	21,2
<b><math>\bar{x}</math> - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe</b>							

W tabeli 25 przedstawiono wyniki Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2). Średnia wyniku ogólnego wyniosła 117,2 punktu (min-max: 58,0-143,0 pkt; SD=19,3 pkt)(tabela 25).

Tabela 25 Wyniki Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2).

Grupa n=29							
Zmienna	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD
Intymność	28,3	30,0	10,0	36,0	24,0	33,0	6,8
Samorealizacja	24,6	25,0	15,0	31,0	21,0	28,0	4,1
Podobieństwa	26,4	28,0	8,0	33,0	25,0	30,0	6,3
Rozczarowanie	22,2	21,0	15,0	40,0	18,0	25,0	6,0
KDM-2 - Wynik ogólny	117,2	121,0	58,0	143,0	113,0	127,0	19,3

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe

W tabeli 26 przedstawiono porównanie wyników PedsQL -Total Score ze względu na występujące problemy okulistyczne. Różnice istotne statystycznie w wynikach ( $p < 0,05$ ) PedsWQL – Total Score stwierdzono w przypadku wystąpienia małocza oraz zarośnięcia kanalików ocznych. Średni wynik u dzieci z małoczem wyniósł 41,9 pkt (min-max: 23,6-77,1 pkt; SD=17,5 pkt) i był niższy o 15,6 punktów, niż w przypadku dzieci bez tej wady – średnia wyniosła 57,5 pkt (min-max: 28,5-84,7 pkt; SD=15,7 pkt). Średni wynik u dzieci z zarośnięciem kanalików łzowych wyniósł 37,7 pkt (min-max: 36,1-38,9 pkt; SD=1,4 pkt) i był niższy o 17,9 pkt, niż u dzieci bez tej wady – średnia wyniosła 55,6 pkt (min-max: 23,6-84,7 pkt; SD=17,2 pkt). W pozostałych przypadkach różnice w wynikach nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 26).

Tabela 26 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na występujące wybrane problemy okulistyczne.

Grupa n=29									
Czy u dziecka zdiagnozowano następujące problemy okulistyczne?	PedsQL - Total Score							Wartość p*	
	$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD		
<b>Astygmatyzm</b>	Nie	60,1	64,6	38,9	78,5	46,5	70,8	14,2	0,06
	Tak	48,5	42,7	23,6	84,7	37,2	61,8	18,1	
<b>Krótkowzroczność</b>	Nie	55,2	50,7	23,6	84,7	40,3	73,6	18,3	0,49
	Tak	50,9	47,2	28,5	70,8	38,9	68,1	15,4	
<b>Dalekowzroczność</b>	Nie	53,4	47,9	23,6	84,7	38,9	68,1	18,0	0,80
	Tak	55,4	55,6	40,3	70,1	45,5	65,3	12,8	
<b>Małocze</b>	Nie	57,5	60,4	28,5	84,7	43,1	70,1	15,7	<b>0,025</b>
	Tak	41,9	38,2	23,6	77,1	29,9	49,3	17,5	
<b>Zarośnięcie kanalików łzowych</b>	Nie	55,6	55,6	23,6	84,7	42,4	70,1	17,2	<b>0,038</b>
	Tak	37,7	38,2	36,1	38,9	36,1	38,9	1,4	
<b>Zez</b>	Nie	50,3	45,5	23,6	77,1	40,3	64,6	14,9	0,22
	Tak	59,3	60,4	28,5	84,7	38,9	78,5	19,9	
<b>Oczopląs</b>	Nie	51,6	45,5	23,6	84,7	39,6	68,1	17,0	0,28
	Tak	58,5	60,4	29,9	78,5	49,3	77,1	17,7	
<b>Niedomykanie powiek</b>	Nie	53,3	49,3	23,6	84,7	38,9	68,1	18,0	0,65
	Tak	55,2	49,3	38,9	77,1	46,5	70,1	14,9	
<b>Brak kanalików łzowych</b>	Nie	53,5	49,3	23,6	84,7	40,3	68,1	16,9	1,00

	Tak	56,6	56,6	36,1	77,1	36,1	77,1	29,0
<b><math>\bar{x}</math> - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; *test U Manna-Whitneya</b>								

Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na występujące problemy ze słuchem zaprezentowano w tabeli 27. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(tabela 27).

Tabela 27 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na występujące problemy ze słuchem.

		Grupa n=29							Wartość p*
		PedsQL - Total Score							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy u dziecka zdiagnozowano niedosłuch?	Nie	56,3	62,5	29,9	70,1	45,1	67,4	18,0	0,22
	Tak	53,3	47,9	23,6	84,7	40,3	68,1	17,4	
Dysmorfia uszu	Nie	60,9	64,6	29,9	78,5	42,4	77,1	16,7	0,12
	Tak	49,3	45,5	23,6	84,7	38,9	60,4	16,4	
Hipogenezja kanałów półkolistych	Nie	56,3	63,2	23,6	78,5	42,4	70,1	17,7	0,39
	Tak	50,1	45,5	28,5	84,7	39,6	55,6	16,5	
Czy u dziecka stwierdzono: Brak grobelki	Nie	54,2	49,3	23,6	84,7	38,9	70,1	17,7	0,86
	Tak	47,6	47,6	44,4	50,7	44,4	50,7	4,4	
Niedorozwój obrąbka	Nie	54,5	54,9	23,6	84,7	38,9	70,1	18,0	0,77
	Tak	47,2	46,5	44,4	50,7	44,4	50,7	3,2	
Inne	Nie	53,9	50,0	23,6	84,7	39,6	69,4	18,2	0,98
	Tak	52,9	47,9	38,9	70,1	44,4	63,2	13,2	
<b><math>\bar{x}</math> - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; *test U Manna-Whitneya</b>									

W tabeli 28 przedstawiono porównanie wyników PedsQL -Total Score ze względu na występujące wady układu moczowo - płciowego. Różnice istotne statystycznie w wynikach ( $p < 0,05$ ) PedsWQL – Total Score stwierdzono w przypadku wystąpienia małego prącia oraz wnetrostwa. Średni wynik u dzieci z małym prąciem wyniósł 42,4 pkt (min-max: 23,6-64,6 pkt; SD=11,5 pkt) i był niższy o 15,6 punktów, niż w przypadku dzieci bez tej wady – średnia wyniosła 58,0 pkt (min-max: 28,5-84,7 pkt; SD=17,2 pkt). Średni wynik u dzieci z wnetrostwem wyniósł 41,3 pkt (min-max: 36,1-47,9 pkt; SD=4,0 pkt) i był niższy o 15,4 pkt, niż u dzieci bez tej wady – średnia wyniosła 57,7 pkt (min-max: 23,6-84,7 pkt; SD=17,9 pkt). W pozostałych przypadkach różnice w wynikach nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 28).

Tabela 28 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na stwierdzone wady układu moczowo - płciowego.

		Grupa n=29						
		PedsQL - Total Score						

Czy u Państwa dziecka stwierdzono następujące wady układu moczowo-płciowego?		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Wartość p*
Małe prącie	Nie	58,0	60,4	28,5	84,7	43,1	70,8	17,2	<b>0,034</b>
	Tak	42,4	41,7	23,6	64,6	37,5	46,2	11,5	
Wnętrostwo	Nie	57,7	61,8	23,6	84,7	43,1	70,8	17,9	<b>0,023</b>
	Tak	41,3	41,0	36,1	47,9	38,2	44,4	4,0	
Wady nerek	Nie	53,2	47,2	23,6	84,7	38,9	68,1	18,5	0,66
	Tak	55,3	50,7	38,2	73,6	44,4	70,1	13,2	
Inne	Nie	53,3	49,3	23,6	84,7	40,3	68,1	17,6	0,80
	Tak	56,1	54,2	38,9	77,1	43,4	68,8	16,6	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

W tabeli 29 przedstawiono porównanie wyników PedsQL -Total Score ze względu na stwierdzone problemy z nozdrzami i podniebieniem. Różnice istotne statystycznie w wynikach ( $p < 0,05$ ) PedsWQL – Total Score stwierdzono w przypadku wystąpienia niewydolności podniebienia. Średni wynik u dzieci z niewydolnością podniebienia wyniósł 41,9 pkt (min-max: 28,5-64,6 pkt; SD=9,8 pkt) i był niższy o 17,1 punktów, niż w przypadku dzieci bez tej wady – średnia wyniosła 59,0 pkt (min-max: 23,6-84,7 pkt; SD=17,3 pkt). W pozostałych przypadkach różnice w wynikach nie były istotne statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 29).

Tabela 29 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na stwierdzone problemy z nozdrzami i podniebieniem.

		Grupa n=29							Wartość p*
		PedsQL - Total Score							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano zarośnięcie lub zwężenie nozdrzy tylnych?	Nie	56,3	60,4	23,6	84,7	38,9	73,6	19,2	0,25
	Tak	48,8	43,8	36,1	68,1	40,3	63,2	11,9	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano rozszczep podniebienia?	Nie	51,6	46,5	23,6	84,7	38,9	63,2	17,8	0,45
	Tak	56,8	62,5	28,5	78,5	41,7	69,4	16,6	
Czy u Państwa dziecka rozpoznawano niewydolność podniebienia?	Nie	59,0	61,8	23,6	84,7	46,2	72,2	17,3	<b>0,008</b>
	Tak	41,9	40,3	28,5	64,6	38,9	42,4	9,8	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano rozszczep wargi?	Nie	53,3	47,9	23,6	84,7	40,3	70,8	18,6	1,00
	Tak	54,5	54,9	36,1	78,5	38,9	68,1	15,2	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

W tabeli 30 przedstawiono porównanie oceny jakości opieki medycznej dziecka ze względu na sytuację finansową rodziny. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ )(tabela 30).



Tabela 30 Porównanie oceny jakości opieki medycznej dziecka ze względu na sytuację finansową rodziny.

		Grupa n=29						Wartość p*
		Czy dobrze oceniają Państwo jakość opieki medycznej potrzebnej dziecku? (Proszę ocenić komunikację ze lekarzami i z innymi opiekunami medycznymi, profesjonalizm opiekunów, dostęp do opieki)						
		Jakość nie jest dobra		Jakość jest średnia		Jakość jest dobra/dość dobra		
		n	%	n	%	n	%	
Czy uważają Państwo sytuację finansową za wystarczającą na zapewnienie dziecku wszelkich potrzeb związanych z chorobą?	Nie	2	50,0	8	72,7	4	28,6	0,09
	Tak	2	50,0	3	27,3	10	71,4	

**n – liczba osób; % - procent osób; \* test chi-kwadrat**

Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie niedosłuch zaprezentowano w tabeli 31. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(tabela 31).

Tabela 31 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie niedosłuchu.

		Grupa n=29							Wartość p*
		PedsQL - Total Score							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy u dziecka zdiagnozowano niedosłuch?	Nie	56,3	62,5	29,9	70,1	45,1	67,4	18,0	0,22
	Tak	53,3	47,9	23,6	84,7	40,3	68,1	17,4	

**$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya**

W tabeli 32 przedstawiono porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) ze względu na wystąpienie niedosłuchu u dzieci. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(tabela 32).

Tabela 32 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na wystąpienie niedosłuchu.

		Grupa n=29							Wartość p*
		KDM-2							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy u dziecka zdiagnozowano niedosłuch?	Nie	118,3	119,0	108,0	127,0	112,5	124,0	8,0	0,74
	Tak	117,0	123,0	58,0	143,0	113,0	128,0	20,9	

**$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya**

Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie wad serca zaprezentowano w tabeli 33. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p>0,05$ )(tabela 33).

Tabela 33 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie wad serca.

		Grupa n=29							Wartość p*
		PedsQL - Total Score							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano wadę serca?	Nie	56,3	62,5	29,9	70,1	45,1	67,4	18,0	0,22
	Tak	53,3	47,9	23,6	84,7	40,3	68,1	17,4	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

W tabeli 34 przedstawiono porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) ze względu na wystąpienie wad serca u dzieci. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p>0,05$ )(tabela 34).

Tabela 34 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na wystąpienie wad serca.

		Grupa n=29							Wartość p*
		KDM-2							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano wadę serca?	Nie	113,2	117,0	75,0	138,0	109,0	127,0	24,0	0,79
	Tak	118,2	122,0	58,0	143,0	114,5	127,5	18,6	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

W tabeli 35 przedstawiono porównanie wyników PedsQL -Total Score ze względu na wystąpienie małego prącia i wnetrostwa. Różnice istotne statystycznie w wynikach ( $p<0,05$ ) PedsWQL – Total Score stwierdzono w przypadku wystąpienia małego prącia oraz wnetrostwa. Średni wynik u dzieci z małym prąciem wyniósł 42,4 pkt (min-max: 23,6-64,6 pkt; SD=11,5 pkt) i był niższy o 15,6 punktów, niż w przypadku dzieci bez tej wady – średnia wyniosła 58,0 pkt (min-max: 28,5-84,7 pkt; SD=17,2 pkt). Średni wynik u dzieci z wnetrostwem wyniósł 41,3 pkt (min-max: 36,1-47,9 pkt; SD=4,0 pkt) i był niższy o 15,4 pkt, niż u dzieci bez tej wady – średnia wyniosła 57,7 pkt (min-max: 23,6-84,7 pkt; SD=17,9 pkt (tabela 35).

Tabela 35 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie małego prącia i wnetrostwa.

		Grupa n=29						
		PedsQL - Total Score						

Czy u Państwa dziecka stwierdzono następujące wady układu moczowo-płciowego?		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	Wartość p*
Małe prącie	Nie	58,0	60,4	28,5	84,7	43,1	70,8	17,2	<b>0,034</b>
	Tak	42,4	41,7	23,6	64,6	37,5	46,2	11,5	
Wnętrostwo	Nie	57,7	61,8	23,6	84,7	43,1	70,8	17,9	<b>0,023</b>
	Tak	41,3	41,0	36,1	47,9	38,2	44,4	4,0	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie zarośnięcia lub zwężenia nozdrzy tylnych zaprezentowano w tabeli 36. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(tabela 36).

Tabela 36 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie zarośnięcia lub zwężenia nozdrzy tylnych.

		Grupa n=29							Wartość p*
		PedsQL - Total Score							Wartość p*
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano zarośnięcie lub zwężenie nozdrzy tylnych?	Nie	56,3	60,4	23,6	84,7	38,9	73,6	19,2	0,25
	Tak	48,8	43,8	36,1	68,1	40,3	63,2	11,9	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

W tabeli 37 przedstawiono porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) ze względu na wystąpienie zarośnięcia lub zwężenia nozdrzy tylnych u dzieci. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(tabela 37).

Tabela 37 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na wystąpienie zarośnięcia lub zwężenia nozdrzy tylnych.

		Grupa n=29							Wartość p*
		KDM-2							Wartość p*
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy u Państwa dziecka rozpoznano zarośnięcie lub zwężenie nozdrzy tylnych?	Nie	118,6	119,5	75,0	143,0	110,5	132,0	18,1	0,78
	Tak	114,7	123,0	58,0	130,0	116,0	127,0	22,3	

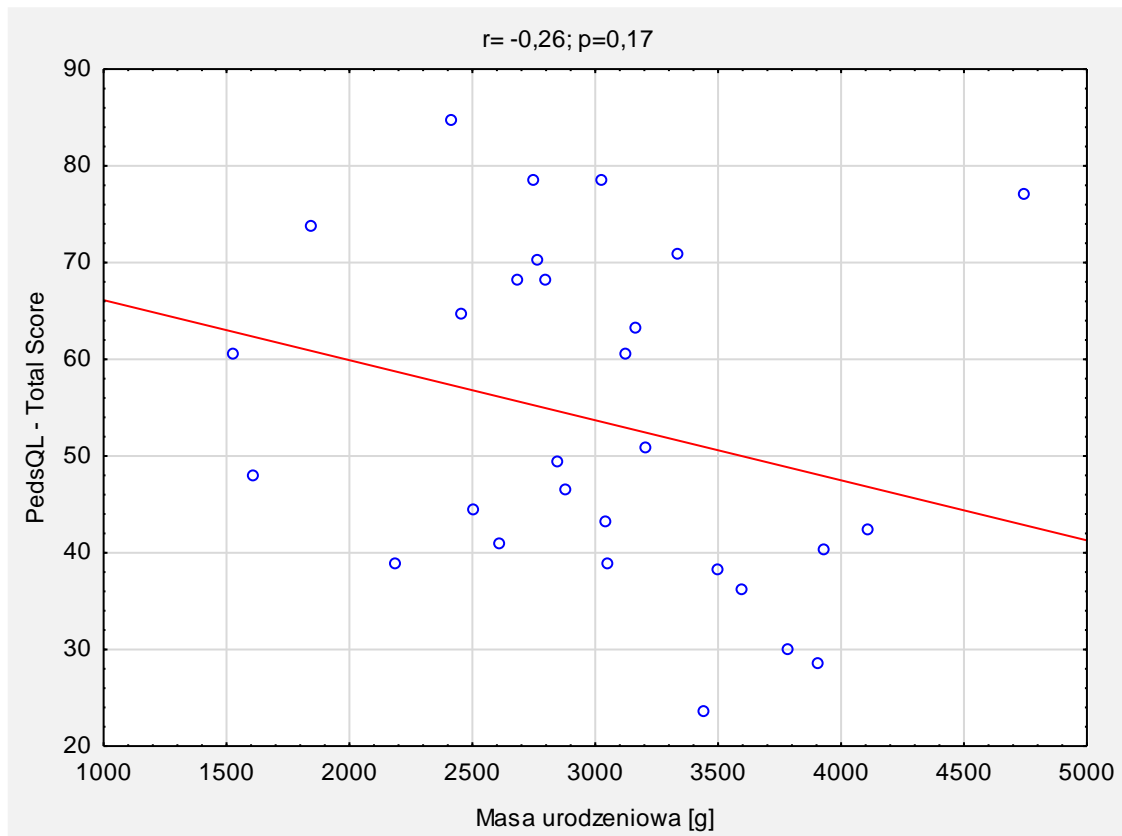
$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

W tabeli 38 oraz na wykresie od 1 do 2 przedstawiono analizę korelacji pomiędzy wynikami kwestionariusza PedsQL oraz Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) a masą urodzeniową. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ )(tabela 38, wykres 1-2).

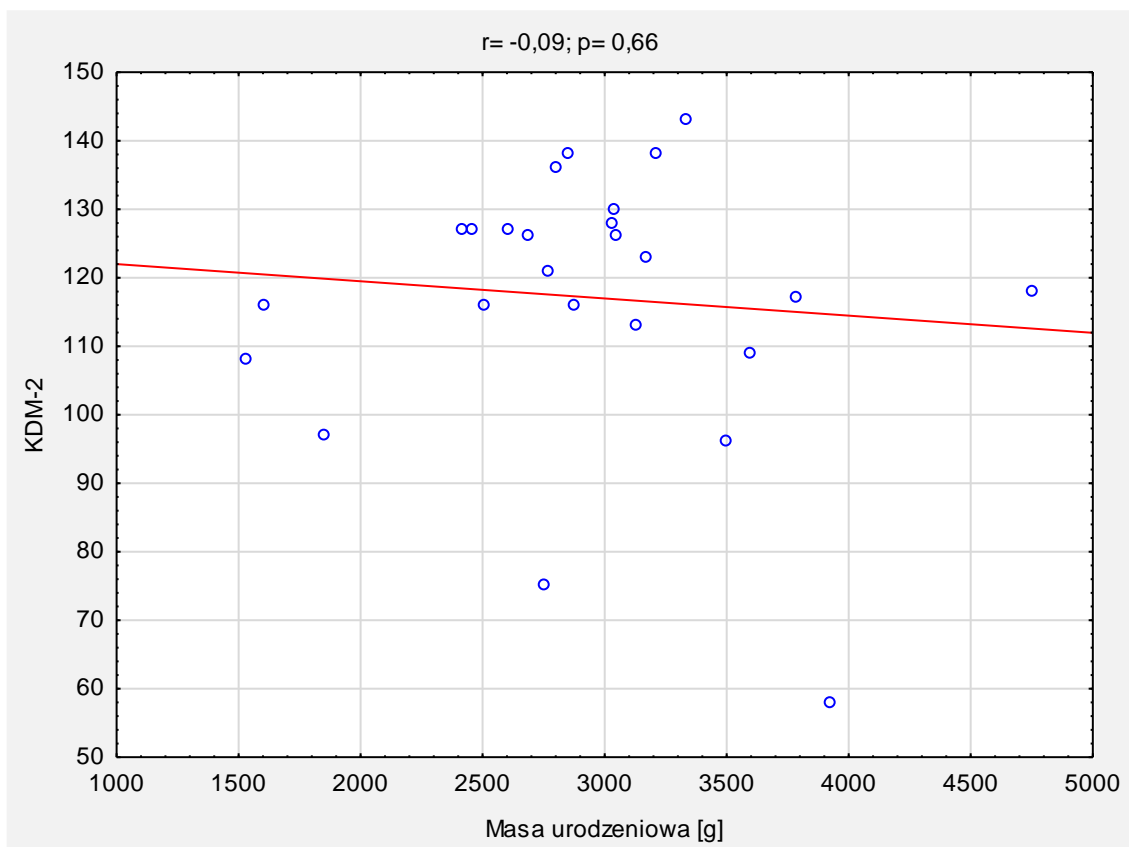
Tabela 38 Analiza korelacji pomiędzy wynikami kwestionariusza PedsQL oraz KDM-2 a masą urodzeniową.

	Masa urodzeniowa [g]	
	$r_s$	Wartość p
PedsQL - Total Score	-0,26	0,17
KDM-2	-0,09	0,66

$r_s$  – współczynnik korelacji Spearmana



Wykres 1 Rozrzutu wyników PedsQL -Total Score a masą urodzeniową



Wykres 2 Wykres rozrzutu wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa a masą urodzeniową.

Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na akceptację choroby dziecka przez rodziców zaprezentowano w tabeli 39. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 39).

Tabela 39 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na akceptację choroby dziecka przez rodziców.

		Grupa n=29							Wartość P*
		PedsQL - Total Score							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy uważają Państwo, że w pełni akceptują chorobę dziecka?	Nie	46,1	43,1	28,5	64,6	41,0	49,3	11,0	
	Tak	57,2	61,8	23,6	84,7	39,6	72,2	18,6	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) ze względu na akceptację choroby dziecka przez rodziców zaprezentowano w tabeli 40. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 40).

Tabela 40 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na akceptację choroby dziecka przez rodziców.

		Grupa n=29							Wartość p*
		KDM-2							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy uważają Państwo, że w pełni akceptują chorobę dziecka?	Nie	125,3	127,0	113,0	138,0	116,0	130,0	8,4	0,21
	Tak	114,0	117,5	58,0	143,0	108,0	127,0	21,6	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Manna-Whitneya

Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) ze względu na ilość wykonywanej rehabilitacji przez rodziców zaprezentowano w tabeli 41. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 41).

Tabela 41 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na ilość wykonywanej rehabilitacji przez rodziców.

		Grupa n=29							Wartość p*
		KDM-2							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Ile godzin tygodniowo zajmuje wykonywania przez Państwa rehabilitacja dziecka?	Do 5h tygodniowo	124,6	126,0	108,0	143,0	116,0	130,0	9,9	0,22
	Do 10h tygodniowo	107,5	106,5	75,0	138,0	96,0	123,0	22,5	
	Do 15h tygodniowo	98,0	109,0	58,0	127,0	58,0	127,0	35,8	
	Powyżej 15h tygodniowo	121,0	121,0	121,0	121,0	121,0	121,0	-	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartyl pierwszy; Q3 – kwartyl trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test Kruskala-Wallis;

W tabeli 42 przedstawiono porównanie stosowania drenaży usznych ze względu na zdiagnozowany niedosłuch u dzieci. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 42).

Tabela 42 Porównanie stosowania drenaży usznych ze względu na zdiagnozowany niedosłuch u dzieci.

		Grupa n= 29				Wartość p*
		Czy stosowano drenaże uszne?				
		Nie		Tak		
		N	%	N	%	0,07
Czy u dziecka zdiagnozowano niedosłuch?	Nie	4	100,0	0	0,0	
	Tak	13	52,0	12	48,0	

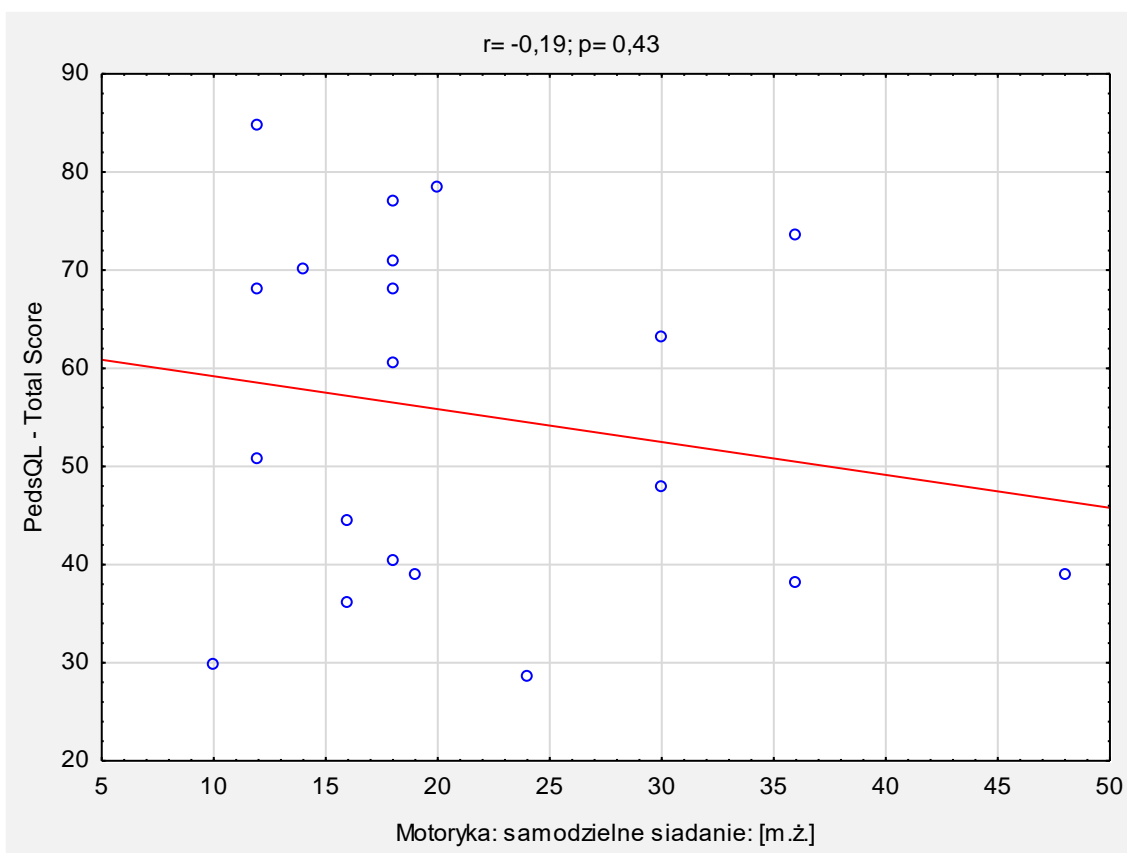
n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat

W tabeli 43 oraz na wykresie od 3 do 6 przedstawiono analizę korelacji pomiędzy wynikami kwestionariusza PedsQL a motoryką i potrzebami fizjologicznymi dzieci. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 43, wykres 3-6).

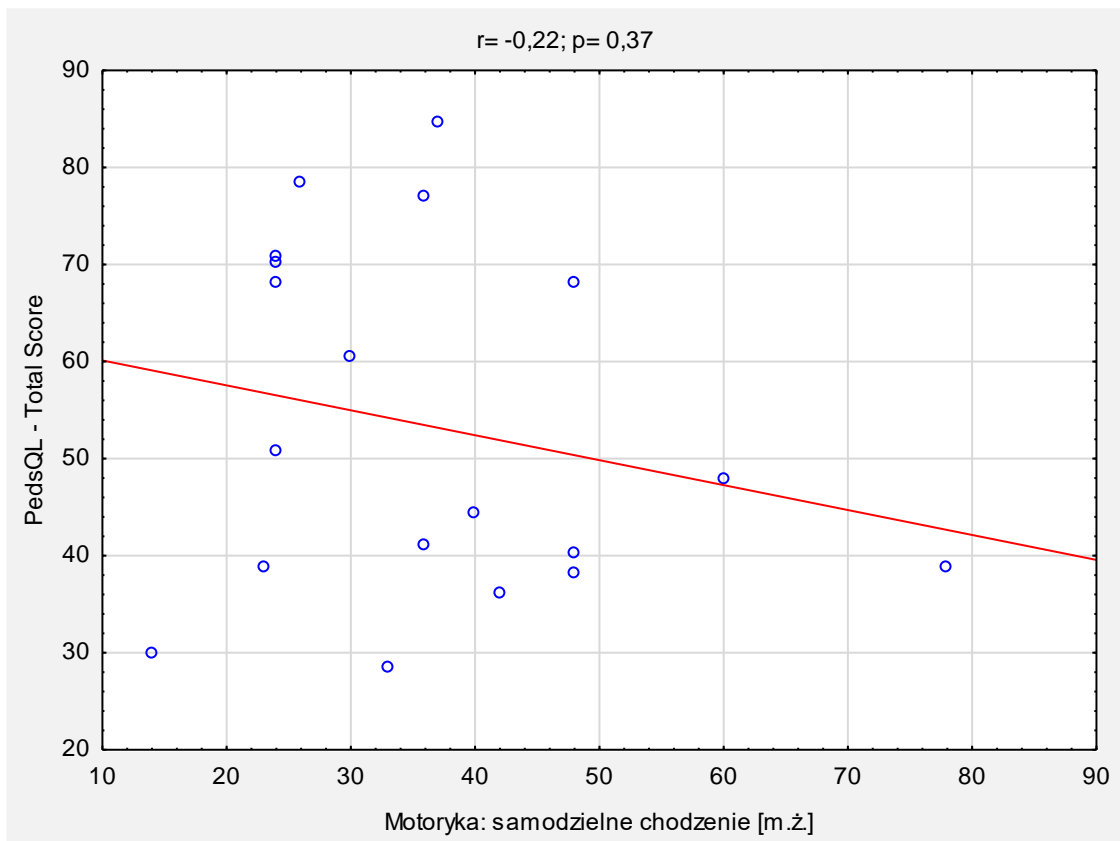
*Tabela 43 Analiza korelacji pomiędzy wynikami kwestionariusza PedsQL a motoryką i potrzebami fizjologicznymi dzieci.*

	PedsQL – Total score	
	$r_s$	Wartość p
Motoryka: samodzielne siadanie [miesiąc życia]	-0,19	0,43
Motoryka: samodzielne chodzenie [miesiąc życia]	-0,22	0,37
Potrzeby fizjologiczne: w dzień zgłasza od: [miesiąc życia]	0,23	0,44
Potrzeby fizjologiczne: w nocy zgłasza od: [miesiąc życia]	0,41	0,24

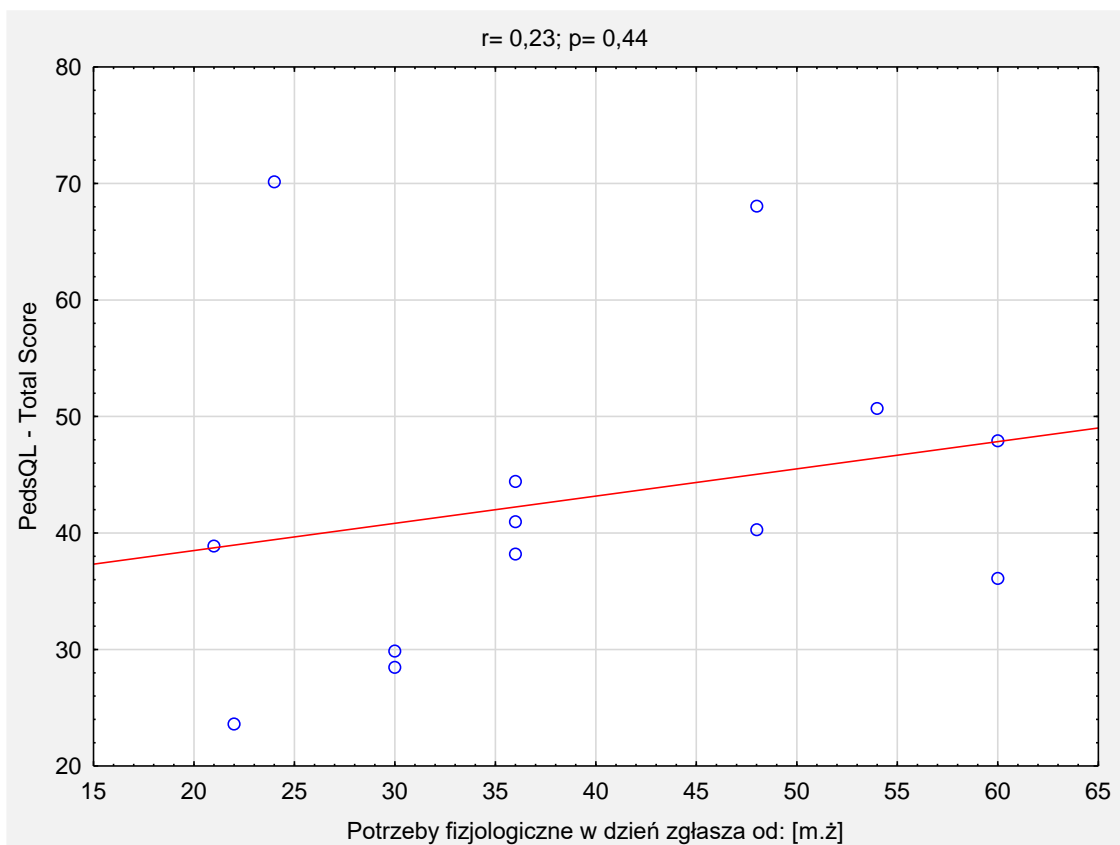
**$r_s$  – współczynnik korelacji Spearmana**



*Wykres 3 Wykres rozrzutu wyników PedsQL – Total Score a miesiącem życia, w którym dziecko samodzielnie siadało.*

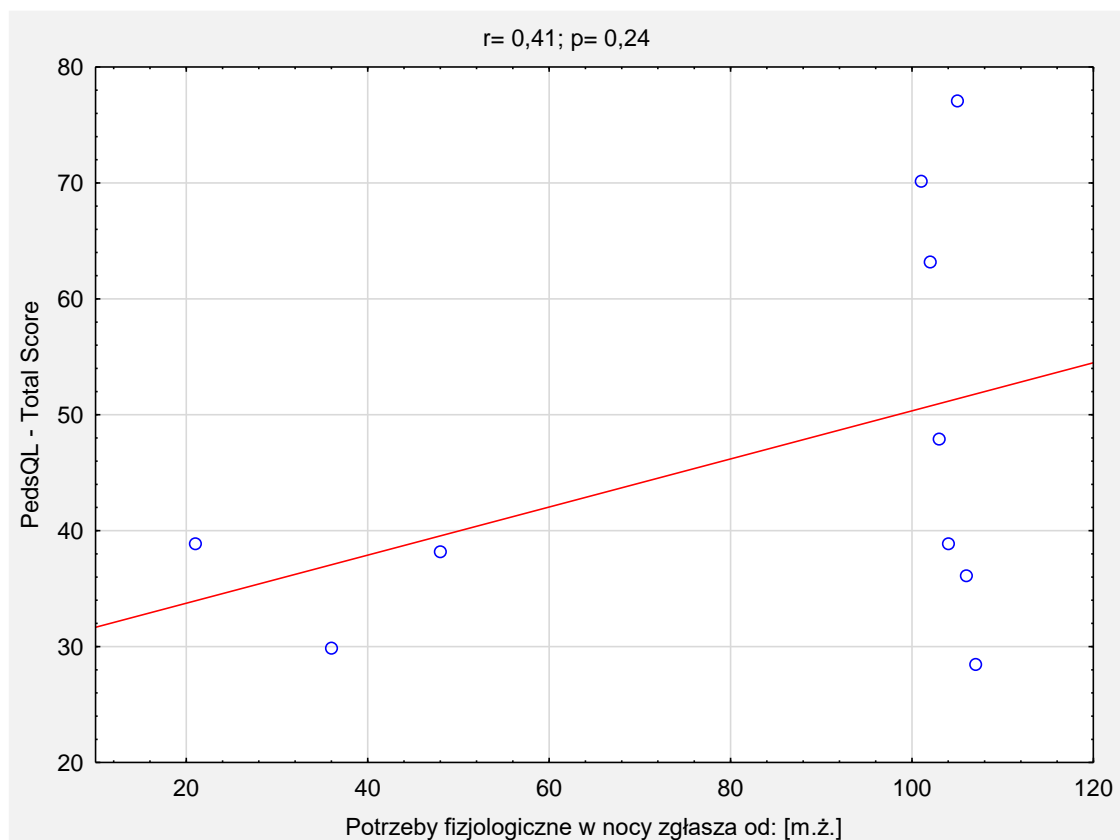


Wykres 4 Wykres rozrzutu wyników PedsQL – Total Score a miesiącem życia, w którym dziecko samodzielnie chodziło.



Wykres 5 Wykres rozrzutu wyników PedsQL – Total Score a miesiącem życia, w którym dziecko zgłaszało potrzeby fizjologiczne w dzień.





Wykres 6 Wykres rozrzutu wyników PedsQL – Total Score a miesiącem życia, w którym dziecko zgłaszało potrzeby fizjologiczne w nocy.

W tabeli 44 przedstawiono porównanie występowania wady postawy ze względu na zdiagnozowane problemy okulistyczne. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) (tabela 44).

Tabela 44 Porównanie występowania wady postawy ze względu na zdiagnozowane problemy okulistyczne.

Czy u dziecka zdiagnozowano następujące problemy okulistyczne?		Grupa n= 29				Wartość p*
		Czy zdiagnozowano wady postawy?				
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
<b>Astygmatyzm</b>	Nie	6	46,2	7	53,8	0,64
	Tak	6	37,5	10	62,5	
<b>Krótkowzroczność</b>	Nie	8	42,1	11	57,9	0,91
	Tak	4	40,0	6	60,0	
<b>Dalekowzroczność</b>	Nie	11	44,0	14	56,0	0,47
	Tak	1	25,0	3	75,0	
<b>Małocze</b>	Nie	9	40,9	13	59,1	0,93
	Tak	3	42,9	4	57,1	
<b>Zarośnięcie kanałków łzowych</b>	Nie	11	42,3	15	57,7	0,77
	Tak	1	33,3	2	66,7	
<b>Zez</b>	Nie	8	44,4	10	55,6	0,67
	Tak	4	36,4	7	63,6	
<b>Oczopląs</b>	Nie	10	50,0	10	50,0	0,16
	Tak	2	22,2	7	77,8	

n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat

W tabeli 45 przedstawiono porównanie występowania wady postawy ze względu na zdiagnozowany niedosłuch. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) (tabela 45).

Tabela 45 Porównanie występowania wady postawy ze względu na zdiagnozowany niedosłuch.

		Grupa n= 29				Wartość p*
		Czy zdiagnozowano wady postawy?				
		Nie		Tak		
		n	%	n	%	
Czy u dziecka zdiagnozowano niedosłuch?	Nie	1	25,0	3	75,0	0,47
	Tak	11	44,0	14	56,0	

n – liczba osób; % - procent osób; \*test chi-kwadrat

W tabeli 46 przedstawiono porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) ze względu na aktywność zawodową rodziców. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) (tabela 46).

Tabela 46 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na aktywność zawodową rodziców.

		Grupa n=29							Wartość p*
		KDM-2							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Czy są Państwo aktywni zawodowo	Nie	58,0	58,0	58,0	58,0	58,0	58,0	-	0,14
	Tak, jeden małżonek	124,3	127,0	97,0	143,0	116,5	133,0	12,0	
	Tak, oboje małżonków	110,3	114,5	75,0	126,0	102,5	123,5	17,3	

$\bar{x}$  - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; \*test U Kruskala – Wallisa

W tabeli 47 przedstawiono porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wykształcenie, miejsce zamieszkania oraz liczebność rodziny. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 47).

Tabela 47 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wykształcenie, miejsce zamieszkanie oraz liczebności rodziny.

		Grupa n=29							Wartość p*
		PedsQL - Total Score							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
Wykształcenie	Zawodowe	69,0	68,1	60,4	78,5	60,4	78,5	9,1	0,19
	Średnie	61,8	65,6	42,4	73,6	52,8	70,8	13,6	
	Wyższe	50,2	45,5	23,6	84,7	38,9	64,6	17,4	
Miejsce zamieszkania	wieś	54,4	49,3	36,1	78,5	43,1	68,1	15,2	0,90
	Miasto do 50 000 mieszkańców	57,9	49,3	38,9	84,7	41,0	77,1	18,4	

	Miasto do 100 000 mieszkańców	49,8	41,3	38,2	78,5	39,2	60,4	19,2	
	Miasto do 250 000 mieszkańców	51,6	60,4	29,9	64,6	29,9	64,6	19,0	
	Miasto powyżej 250 000 mieszkańców	50,7	60,4	23,6	70,8	28,5	70,1	22,9	
<b>Z ilu osób łącznie składa się Państwa rodzina?</b>	Dwóch	40,3	40,3	40,3	40,3	40,3	40,3	-	
	Trzech	58,3	63,2	23,6	78,5	41,0	73,6	18,0	
	Czterech	61,1	60,4	38,9	84,7	47,9	77,1	16,5	0,25
	Pięciu	43,8	42,7	28,5	70,8	37,5	45,5	12,3	
	6 i więcej	49,0	49,0	29,9	68,1	29,9	68,1	27,0	
<b><math>\bar{x}</math> - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; *test Kruskala – Wallisa</b>									

W tabeli 48 przedstawiono porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na uczęszczanie dziecka do przedszkola. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w otrzymanych wynikach ( $p > 0,05$ ) (tabela 48).

*Tabela 48 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na uczęszczanie dziecka do przedszkola.*

		<b>Grupa n=29</b>							Wartość p*
		PedsQL - Total Score							
		$\bar{x}$	Me	Min	Max	Q1	Q3	SD	
<b>Czy dziecko uczęszczało do przedszkola</b>	Nie dotyczy	57,9	60,4	23,6	78,5	46,5	70,8	16,7	0,39
	Specjalne	49,3	47,9	28,5	68,1	38,2	63,2	14,9	
	Masowe	56,9	56,6	29,9	84,7	33,0	80,9	28,0	
	Integracyjne	46,5	41,0	38,9	68,1	40,3	44,4	12,2	
<b><math>\bar{x}</math> - średnia; Me – mediana; Q1 – kwartył pierwszy; Q3 – kwartył trzeci; Min – wartość minimalna; Max – wartość maksymalna; SD – odchylenie standardowe; *test Kruskala – Wallisa</b>									

### **Podsumowanie wyników z badań testami walidowanymi jakości życia - analiza regresji jednozmiennikowej**

Analiza regresji jednozmiennikowej wykazała, że żadna z badanych zmiennych niezależnych (takich jak hospitalizacja, masa urodzeniowa, motoryka, liczba osób w gospodarstwie, płeć, niedosłuch, zarośnięcie nozdrzy tylnych, wady narządów płciowych, częste krztuszenie się kawałkami, drenaże uszne oraz wada serca) nie ma statystycznie istotnego wpływu na wynik KDM-2 (tabela 49). Współczynniki regresji, wartości t oraz p-wartości dla tych zmiennych nie wskazują na istotność statystyczną (wszystkie p-wartości  $> 0,05$ ), co oznacza, że na podstawie dostępnych danych nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących wpływu tych zmiennych na wynik KDM-2.

Tabela 49 Wyniki analizy regresji jednoczynnikowej na zmienną zależną KDM-2

Zmienna	Współczynnik	Std. Błąd	Wartość t	P-value	R-squared
Hospitalizacja [dni]	-0.02	0.04	-0.53	0.60	0.01
Masa urodzeniowa [g]	0.00	0.00	0.65	0.52	0.02
Motoryka: samodzielne chodzenie [miesiąc życia]	0.02	0.24	0.09	0.93	0.00
Ilość osób w gospodarstwie	4.73	3.25	1.45	0.16	0.07
Płeć (ref. męska)	3.82	6.98	0.55	0.59	0.01
Niedosłuch (ref. nie)	2.22	10.11	0.22	0.83	0.00
Zarośnięcie nozdrzy tylnych (ref. nie)	0.89	7.34	0.12	0.90	0.00
Wada narządów płciowych (ref. nie)	-9.10	6.86	-1.33	0.20	0.06
Częste krztuszenie się kawałkami, tak rzadziej (ref. nie)	12.82	7.77	1.65	0.11	0.09
Częste krztuszenie się kawałkami, tak częściej (ref. nie)	5.03	10.07	0.50	0.62	0.01
Częste krztuszenie się kawałkami, tak, przy każdej okazji (ref. nie)	-18.31	10.90	-1.68	0.10	0.09
Drenaże uszne (ref. nie)	0.00	7.08	0.00	1.00	0.00
Wada serca (ref. nie)	-3.89	8.58	-0.45	0.65	0.01

Analiza regresji jednoczynnikowej zmiennych niezależnych na zmienną zależną PedsQoL wykazała, że większość badanych zmiennych nie miała istotnego statystycznie wpływu na PedsQoL (tabela 50). Jedynie zmienna Płeć\_Żeńska wykazała statystycznie istotny wpływ ( $p = 0.018635$ ) z dodatnim współczynnikiem (14.754327), co sugeruje, że bycie kobietą może pozytywnie wpływać na wynik PedsQoL. Inne zmienne, takie jak hospitalizacja, masa urodzeniowa, motoryka, liczba osób w gospodarstwie, niedosłuch, zarośnięcie nozdrzy tylnych, wady narządów płciowych, częste krztuszenie się kawałkami, drenaże uszne oraz wada serca, nie miały istotnego statystycznie wpływu na wynik PedsQoL (wszystkie  $p > 0.05$ ). Wartości R-kwadrat wskazują na bardzo niskie dopasowanie modelu dla większości zmiennych, co sugeruje, że te zmienne nie są dobrymi predyktorami wyniku PedsQoL w badanej populacji.

Tabela 50 Wyniki analizy regresji jednoczynnikowej na zmienną zależną PedsQoL

Zmienna	Współczynnik	Std. Błąd	Wartość t	P-value	R-squared
Hospitalizacja [dni]	-0.01	0.04	-0.15	0.88	0.00
Masa urodzeniowa [g]	-0.01	0.00	-1.42	0.17	0.07
Motoryka: samodzielne chodzenie [miesiąc życia]	-0.26	0.28	-0.92	0.37	0.05
Ilość osób w gospodarstwie	-3.91	3.06	-1.28	0.21	0.06
Płeć (ref. żeńska)	14.75	5.89	2.50	0.019	0.19
Niedosłuch (ref. nie)	-2.94	9.42	-0.31	0.76	0.00
Zarośnięcie nozdrzy tylnych (ref. nie)	-7.57	6.69	-1.13	0.27	0.05
Wada narządów płciowych (ref. nie)	-7.90	6.43	-1.23	0.23	0.05

<b>Częste krztuszenie się kawalkami, tak rzadziej (ref. nie)</b>	-6.18	7.51	-0.82	0.42	0.02
<b>Częste krztuszenie się kawalkami, tak częściej (ref. nie)</b>	-3.91	9.40	-0.42	0.68	0.01
<b>Częste krztuszenie się kawalkami, tak, przy każdej okazji (ref. nie)</b>	2.06	10.67	0.19	0.85	0.00
<b>Drenaże uszne (ref. nie)</b>	-1.39	6.60	-0.21	0.83	0.00
<b>Wada serca (ref. nie)</b>	0.44	8.03	0.06	0.96	0.00

# DYSKUSJA

Choroby rzadkie dotykają 300 milionów ludzi na świecie, oznacza to, że cierpi na nie 8% populacji. Na świecie co 25. dziecko rodzi się z chorobą rzadką. Liczby te obrazują fakt, iż problem ten nie jest tak epizodyczny, mając na uwadze zbiór wszystkich chorób rzadkich. W literaturze opisano około 8 tysięcy chorób, które zostały zakwalifikowane jako jednostki rzadkie. W Polsce problem chorób rzadkich może dotyczyć nawet 2,3-3 milionów osób. Pacjenci w celu postawienia diagnozy przechodzą długi i kosztowny proces diagnostyczny. Wielu pacjentów diagnozowanych jest długie miesiące, a nawet lata. Proces diagnozy przez wielu nazywany jest „odyseją” diagnostyczną. Dzięki postępowi w nauce, postępowi biologii molekularnej diagnostyka chorób rzadkich staje się dokładniejsza oraz szybsza. Podczas całego trudnego procesu diagnostycznego specjaliści powinni pamiętać, iż dla rodziców pacjenta jest to trudny czas, a nowa sytuacja w jakiej znajdują się rodzice dziecka, ma ogromny wpływ na jakość życia zarówno rodziców jak i dziecka. Ponadto z punktu widzenia psychologicznego postawienie diagnozy daje możliwość uzyskania odpowiedzi na liczne pytania nurtujące zarówno rodziców jak i specjalistów. Brak rozpoznania oraz określenia podstaw genetycznych choroby często ma wpływ na dalsze plany prokreacyjne. Niejednokrotnie brak wiedzy na temat ryzyka powtórzenia choroby wpływa na wycofanie się z dalszych planów posiadania dzieci.

Kluczowym elementem wczesnej diagnostyki są badania przesiewowe. W Polsce dostępne są badania, które obejmują nieliczną grupę chorób z około 8000 wykrytych chorób uwarunkowanych genetycznie. Badania przesiewowe dają możliwość szybkiego postawienia diagnozy i wdrożenia leczenia, lecz wykonywane są one tylko w kierunku chorób posiadających leczenie zmieniające przebieg naturalny choroby jak w przypadku SMA, czy możliwych do leczenia dietozależnych wrodzonych wad metabolizmu [Andermann et al. 2009; Lefèvre et al. 2023].

Rozpoznanie choroby rzadkiej u dziecka ma znaczący wpływ na funkcjonowanie rodziny począwszy od czynności dnia codziennego, obowiązków zawodowych poprzez rozwój osobisty, relacje z bliskimi. Ponadto diagnoza zespołu genetycznego związanego z występowaniem licznych wad rozwojowych jednoznacznie wpływa na jakość życia pacjenta oraz jego rodziny.

Celem pracy doktorskiej było szczegółowe zdefiniowanie obrazu klinicznego pacjentów z zespołem CHARGE oraz identyfikacja czynników wpływających na jakość życia całej rodziny. Zaburzenie *CHD7* obejmuje całe spektrum fenotypowe związane z heterozygotycznym wariantem patogennym w genie *CHD7*, które obejmuje zespół CHARGE, jak również podzbiory cech składających się na niepełne fenotypu zespołu CHARGE. W pracy zdecydowano o używaniu nazwy CHARGE ze świadomością, że zmienność fenotypowa pacjentów jest podstawą do zmiany terminologii nazwy zespołu (*CHD7* disorders). Zespół CHARGE jest zespołem zaburzeń neurorozwojowych, który charakteryzuje się opóźnieniem rozwoju globalnego: psychoruchowego,

poznawczego, mowy i behawioralnego oraz wadami różnych narządów, jak ubytek różnych struktur gałki ocznej (jednostronny lub obustronny), zwężenie lub zarośnięcie nozdrzy tylnych, hipoplastyczne kanały półkoliste, dysmorfia małżowin usznych z niedosłuchem, wada serca. W zespole CHARGE penetracja objawów wynosi 100%. W badanej grupie u każdego z pacjentów występowała wada wrodzona. Każdy pacjent z patogenną mutacją wykazuje objawy choroby, jednak zmienna ekspresja powoduje, iż objawy te występują w różnym nasileniu u pacjentów (różnorodna ekspresja). W pracy przedstawiono analizę 29 pacjentów i ich rodzin z zespołem CHARGE. To największa grupa pacjentów zebranych w Polsce. Do największych opracowań dotyczących zespołu CHARGE jest praca Andrea T Thomas i współ., którzy wykonali metaanalizę 46 niezależnych artykułów i zakwalifikowali do badania 1675 osób z zespołem CHARGE [Thomas et al. 2022].

## Ocena genotypu osób z zespołem CHARGE

Diagnostyka genetyczna polega na badaniu genu *CHD7* (mutacje punktowe lub wewnątrzgenowe delecje/duplikacje) lub badaniu rearanżacji w regionie chromosomu 8q12, gdzie jest zlokalizowany gen *CHD7* [Hsu et al. 2014]. W badanej grupie u 93,1% (n=27) pacjentów zidentyfikowano wariant patogenny lub potencjalnie patogenny (wariant punktowy) w genie *CHD7*. Andrea T Thomas i współ. do artykułu zakwalifikowali 42 badania, z 1675 uczestnikami. Metaanaliza wykazała, że u 84% pacjentów występował wariant patogenny w genie *CHD7*. Ponadto autorzy przeprowadzili serię metaanaliz i metaregresji w celu oceny korelacji genotypowo-fenotypowej. Badania nie wykazały korelacji genotypowo-fenotypowej [Thomas et al. 2022]. Conny van Ravenswaaij-Arts i współ. w artykule jednoznacznie podkreślają, że zdecydowana większość pacjentów z zespołem CHARGE posiada wariant typu SNP w genie *CHD7*. Określają, że 1-2% osób posiada delecję możliwą do wykrycia w badaniach aCGH lub MLPA. Ponadto autorzy zwracają uwagę na zmienny obraz fenotypowy pacjentów w obrębie jednej rodziny co potwierdza fakt niskiego prawdopodobieństwa korelacji fenotypowo-genotypowej [van Ravenswaaij-Arts et al. 2017]. Bergman i współ. w swojej pracy przeanalizowali korelację fenotypowo-genotypową u 280 pacjentów z zespołem CHARGE – nie stwierdzają korelacji [Bergman et al. 2011]. Podobnie w niniejszej pracy, w analizie statystycznej nie zidentyfikowano żadnej korelacji między genotypem a fenotypem. Tylko jeden wariant w genie *CHD7* (c.5405-17G>A) występował u dwóch pacjentów, których fenotyp różnił się.

U 100% badanych pacjentów z zespołem CHARGE wariant pochodził *de novo* (występowanie sporadyczne). Peter Hsu i współ. w artykule podają, że u 97% pacjentów mutacje mają charakter *de novo*. Ponadto autor zwraca uwagę na możliwość wystąpienia mozaicyzmu linii zarodkowej rodziców – u 2-3% [Hsu et al. 2014]. Dane te są zgodne z danymi z literatury – które

wskazują na możliwość wystąpienia mozaicyzmu u 1-2% [**GeneReviews - CHD7 Disorder**]. W naszej grupie w żadnej rodzinie nie urodziło się drugie dziecko z zespołem CHARGE, a 58% (n=17) badanych posiadało zdrowe rodzeństwo.

## Ocena fenotypu dzieci z zespołem CHARGE

W pracy doktorskiej grupę badaną stanowiło 29 pacjentów z rozpoznanym i potwierdzonym genetycznie zespołem CHARGE. Dzieci płci żeńskiej było 55% (n=16), a płci męskiej 45% (n=13).

Do najważniejszych aspektów opieki nad pacjentki z chorobami genetycznymi należy postawienie rozpoznania. W badanej grupie 48,27% (n=14) pacjentów otrzymało diagnozę przed ukończeniem 1 roku życia. Możliwe jest, że dysmorfia i rodzaje wad są na tyle charakterystyczny, że pacjenci szybko kierowani byli na właściwy tor diagnostyczny. Pozostali pacjenci zmierzli się z długotrwałą odyseją diagnostyczną. Dwóch pacjentów na diagnozę zespołu CHARGE czekało aż 11 lat. Literatura podaje, że średni czas oczekiwania na diagnozę genetyczną jest na poziomie 4 lat.

Parametrem, mającym wpływ na przeżywalność pacjentów z zespołami genetycznymi, jest masa urodzeniowa. Średnia masa ciała dziecka w badanej grupie w chwili urodzenia wyniosła 2997,4 gramów, co wskazuje na prawidłowy wzrost płodu oraz brak hipotrofii. Jednak minimalna masa ciała urodzonego dziecka w badanej grupie to 1530,0 gramów. Noworodki w badanej grupie po urodzeniu spędzały w szpitalu średnio 71,1 dni. Parametr ten zwraca uwagę na konieczność wykonywania u pacjentów z zespołem CHARGE licznych badań dodatkowych. Noworodek z podejrzeniem zespołu CHARGE wymaga konsultacji genetycznej, kardiologicznej, okulistycznej, audiologicznej, laryngologicznej, neurologicznej, endokrynologicznej, niejednokrotnie wymaga leczenia operacyjnego. Zalecane jest również wykonanie USG jamy brzusznej, ECHO serca oraz badania obrazowego TK kości skroniowych oraz badania NMR mózgowia. Christa M. de Geus i współ. w swojej pracy zwracają uwagę na aspekt badań obrazowych mózgowia u pacjentów z zespołem CHARGE. Autorzy zalecają ujednoczenie wytycznych obrazowania czaszki, co miałyby pozytywny wpływ na ograniczenie powikłań okołoznieczuleniowych [**de Geus 2017**]. Z drugiej strony wielokrotne powtarzanie badania obrazowego w znieczuleniu ogólnym, stanowi ryzyko w praktyce klinicznej. Ponadto w cytowanej pracy zwrócono uwagę na cechy kliniczne zespołu sporadycznie opisywane takie jak: nieprawidłowa budowa mózdzku [**Haldipur 2013**]. W badanej grupie pacjentów 100% dzieci miała wykonane badanie obrazowe mózgowia: rezonans magnetyczny mózgu u 69% (n=20), a tomografię komputerową głowy u 62% (n=18) dzieci. Ponadto wyniki badań własnych wskazują, że u części pacjentów (9 osób) wykonano kilkakrotnie wykonanie badanie obrazowe, co wiązało się z kilkakrotnym znieczuleniem ogólnym.



W literaturze, ubytek jednej ze struktur oka opisywana jest u około 80% pacjentów [Krueger et al 2022]. Karen McMMain i współ. opisują liczne problemy okulistyczne w zespole m.in. - rozszczep tęczówki, naczyniówki, siatkówki, powieki i/lub tarczy nerwu wzrokowego, zez, astygmatyzm, krótkowzroczność, małowocze, bezocze. Autorzy podkreślają ważną rolę zmysłu wzroku oraz zwracają uwagę na zaburzenia sensoryczne wynikające z nieprawidłowego funkcjonowania jednego ze zmysłów [McMMain 2008]. Wśród badanych pacjentów problemy okulistyczne prezentują się następująco: najczęściej występującymi była coloboma czyli ubytek tęczówki, siatkówki, naczyniówki oka (100%; n=29), astygmatyzm (55%; n=16) oraz zez (38%; n=11). Dodatkowo badania wykazały istotnie statystyczny wpływ małowocza na wynik kwestionariusza PedsQL. I M Russell-Eggitt i współ. w swojej pracy opisali szczegółowo problemy okulistyczne pacjentów z zespołem CHARGE. W grupie przebadanych 50 osób 86% pacjentów posiadało ubytek struktury anatomicznej oka. Dodatkowo w cytowanej pracy autorzy podkreślają występowanie takich wad jak: oczopląs, hipoplazja nerwu wzrokowego, porażenie nerwu twarzowego [Russell-Eggitt et al. 1990]. Peter Hsu i współ. w artykule określa częstość występowania ubytku struktury oka u pacjentów z zespołem CHARGE na poziomie 75-90% [Hsu et al. 2014].

Ponadto w licznych artykułach opisywana jest charakterystyczna dysmorfia twarzy u pacjentów z zespołem CHARGE. Wśród badanej grupy pacjentów 100% posiadało charakterystyczną dysmorfie twarzy (zdjęcie 2).



*Zdjęcie 2 Dysmorfia twarzo-czaszki oraz małżowiny usznej u pacjenta z zespołem CHARGE (zdjęcia z bazy Gorlina za zgodą prof. R.Hennekama).*

Adekwatnie do danych literaturowych w grupie badanej niedosłuch został zdiagnozowany u 86% (n=25) dzieci. Zdecydowana większość pacjentów nieprawidłowy wynik badania słuchu posiadała już po urodzeniu – 82,8% (n=240). Najczęściej był on obustronny (73%; n=19). Nawracające infekcje uszne występowały u 52% (n=15) dzieci, u 7% (n=2) stwierdzono niedosłuch związany z przewlekłymi zapaleniami uszu, drenaże uszne stosowano u 41% (n=12) dzieci. Dodatkowo u badanych dzieci stwierdzano dysmorfie małżowin usznych (62%; n=18). W badanej grupie przez Karen McMMain u wszystkich pacjentów zdiagnozowano niedosłuch [McMMain et al. 2008]. Peter Hsu i współ. opisuje problem niedosłuchu u pacjentów z zespołem CHARGE. Autorzy zwracają uwagę na charakterystyczną dysmorfie małżowin usznych, która może być pomocna w diagnostyce zespołu. Dodatkowo zwracają uwagę na brak bocznych kanałów półkolistych, dysplazję części przedsionkowej, dysplazję części ślimakowej w opisywanym zespole [Hsu et al. 2014].

Wśród zbadanych pacjentów deficyty odporności stwierdzono u 10% (n=3) dzieci. Jednak, nawracające infekcje dróg oddechowych przeżyło 90% (n=26) dzieci, zapalenie gardła często występowało u 38% (n=9), jednak u największej części badanych dzieci zapalenie oskrzeli występowało sporadycznie (46%; n=11), podobnie w przypadku zapalenia płuc (65%; n=17). Sam Mehr i współ. opisuje występowanie niedoborów odporności w zespole CHARGE. Częstość występowania określana jest na niskim poziomie – może być spowodowana nieprawidłowym funkcjonowaniem grasicy. Jednak autorzy podkreślają, iż dzieci z zespołem CHARGE mają skłonność do infekcji dróg oddechowych oraz uszu. W przypadku nawracających infekcji układu oddechowego zalecają wykonanie badań immunologicznych [Mehr et al. 2017]. Peter Hsu i współ. w opracowaniu podkreślają istotę badań immunologicznych u dzieci z zespołem CHARGE oraz zwracają istotną uwagę na zwiększenie czujności wśród lekarzy pediatrów oraz lekarzy pierwszego kontaktu na przyczynę infekcji usznych – mogących wynikać z przyczyn innych niż problemy w budowie anatomicznej ucha [Hsu et al. 2014].

We wczesnym okresie dziecięcym pacjenci z zespołem CHARGE mogą mieć problemy z niskim przyrostem masy ciała. Jest to związane z zaburzeniem karmienia oraz problemem z koordynacją gardłowo-krtaniową i słabym odruchem ssania. Zaburzenia te mogą być powodowane przez porażenie nerwów czaszkowych. Problemy te mogą prowadzić do aspiracji treści pokarmowych do układu oddechowego. W takiej sytuacji rokowania pacjenta są znacznie gorsze - niezbędne jest wtedy wykonanie badania wideofluoroskopowego. W niektórych przypadkach konieczne jest założenie gastrostomii lub sondy. W badanej grupie pacjentów, aż 37,9% badanych wymagało wsparcia żywieniowego sondą. Valeria Dipasquale podkreśla istotną rolę terapii żywienia wśród pacjentów z sondą. Sonda zapobiega oraz odwraca niedożywienie u pacjentów [Dipasquale et al. 2022]. Kolejnym problemem gastroenterologicznym, powiązany hipotonią, z którym mierzą

się pacjenci jest refluks żołądkowo – przełykowy. W badanej grupie dzieci refluks żołądkowo – przełykowy wystąpił u 31% (n=9) dzieci, a z tego powodu było leczonych 7% (n=2) dzieci. Tylko 10% (n=3) dzieci przyjmowało leki działające na układ pokarmowy. Wśród badanej grupy występowały zaparcia u 38% (n=11) dzieci. Literatura podaje, że w najtrudniejszych przypadkach w leczeniu refluksu żołądkowo – przełykowego, konieczne jest wykonanie zabiegu fundoplikacji. Usha Dutta i współ. w swojej pracy podkreślają rolę leczenia refluksu żołądkowo-przełykowego. Nieleczony refluks jest powodem licznych dolegliwości bólowych, co znacząco wpływa na komfort oraz ocenę jakości życia [Dutta et al. 2013].

Grupa 15 osób z zespołem CHARGE została przebadana endokrynologicznie przez zespół Yumi Asakura [Asakura et al. 2008]. W cytowanej pracy u jednego dziecka stwierdzono niedobór hormonu wzrostu oraz u jednego dziecka niedoczynność tarczycy. Autorzy zwracają uwagę, że hipogonadyzm, niedoczynność tarczycy oraz niedobór GH mogą występować u pacjentów z mutacjami *CHD7*. Dane z badania korespondują z danymi z literatury. W opisywanej grupie osób z zespołem CHARGE niedobór hormonu wzrostu stwierdzono u 3% (n=1) dzieci, także u jednego dziecka stosowano leczenie hormonem wzrostu. Jednak należy pokreślić fakt, iż wzrost aż 76% (n=22) dzieci jest poniżej 3 centyla., wynik ten sugeruje niską diagnostykę niedoboru hormonu wzrostu wśród pacjentów z zespołem CHARGE. Niskorosłość należy do kryteriów małych diagnostyki zespołu CHARGE. Przyczyn niedoboru wzrostu może być wiele: trudności w karmieniu, współwystępowanie wad układowych lub niedobór hormonu wzrostu. Ponadto w badanej grupie niedoczynność tarczycy została zdiagnozowana u 14% (n=4) osób. Analiza literatury oraz wyniki przeprowadzonych badań jednoznacznie wskazują konieczność objęcia opieką endokrynologiczną dzieci z zespołem CHARGE.

Ważnym elementem rozwojowym wpływającym na problemy gastrologiczne jest rozwój motoryki dużej. Ocena motoryki dużej w badanej grupie koresponduje z danymi z literatury. Umiejętność samodzielnego siadu dzieci średnio osiągały w 21,3 miesiącu życia, natomiast samodzielnie chodziły średnio w 36,6 miesiącu życia. Wyniki te zwracają uwagę na znaczne opóźnienie osiągnięcia kamieni milowych w rozwoju ruchowym. Opóźniony rozwój ruchowy został stwierdzony u 96,5% badanych. W grupie badanej u 34,48% dzieci nadal nie nabyło umiejętności chodu. Andrea T Thomas i współ. wykonali metaanalizę 46 badań gdzie zakwalifikowali do badania 1675 uczestników wykazali trudności z motoryką dużą w grupie 71% badanych [Thomas et al. 2022]. Natomiast Timothy S Hartshorne i współ. po przeanalizowaniu funkcji motorycznych w zespole określają średni wiek samodzielnego chodzenia około 35–60 miesiąca życia. Ponadto autorzy podkreślają fakt, że część dzieci nigdy nie nabywa umiejętności samodzielnego chodzenia [Hartshorne et al. 2007]. Autor Haibach i Lieberman w swojej pracy opisują średni wiek samodzielnego chodu 41,65 miesiąca [Haibach et al. 2013]. Wyniki jednoznacznie stwierdzają

opóźnienie rozwoju ruchowego u pacjentów z zespołem CHARGE. Umiejętność samodzielnego poruszania się daje pacjentom liczne możliwości oraz pozytywnie wpływa na rozwój poznawczy, poprzez eksplorowanie świata. Christian J Hendriksz i wśól. opisali jakość życia pacjentów z zespołem Morquio A (mukopolisacharydoza IVa). Zespół ten ma inną historię naturalną choroby niż opisywany zespół CHARGE, jednak badania pokazują silną zależność pomiędzy jakością życia a samodzielnością pacjenta. Wyniki badań jednoznacznie wykazały zależność pomiędzy jakością życia a samodzielnym poruszaniem się **[Hendriksz et al. 2014]**. Istotnym elementem badań nad zespołem CHARGE byłoby przeprowadzenie testów określających jakość życia w starszej grupie w korelacji z samodzielnym chodem. Zestawione wyniki w badanej grupie nie wykazały takiej zależności.

Do kluczowych aspektów rozwoju dziecka z zespołem CHARGE należy rozwój poznawczy. Ma on znaczący wpływ na funkcjonowanie zarówno osoby z zespołem CHARGE w społeczeństwie i uczestnictwo w życiu codziennym, jak i całej rodziny. W badanej grupie niepełnosprawność intelektualna została stwierdzona u 41% (n=12) dzieci. Andrea T Thomas i wśól. oceniają występowanie niepełnosprawności intelektualnej na poziomie 64% **[Thomas et al. 2022]**. Vesseur i wśól. przeprowadzili badania dla grupy 50 pacjentów z zespołem CHARGE, wynik ilorazu inteligencji był poniżej normy u 58,5% badanych **[Vesseur 2016]**. W 2008 roku została wprowadzona zmiana w Konwencji ONZ dotyczącej praw osób niepełnosprawnych. Ta drastyczna zmiana w prawie międzynarodowym uznała prawa osoby z niepełnosprawnością intelektualną za pełnoprawnych obywateli.

Kontrola zachowania i emocji należy do kolejnych ważnych aspektów życia codziennego. Dzieci wykazujące zaburzenia procesów integracji sensorycznej mierzą się z problemem modulacji. Dr A. Jean Ayres twórczyni metody integracji sensorycznej, opisała zależność pomiędzy dysfunkcjami procesów integracji sensorycznej a trudnościami w regulowaniu reakcji na sytuacje codzienne (regulacja emocji) **[Guardado et al. 2024]**. Zaburzenia sensoryczne często występują w różnych zespołach genetycznych **[Waite et al. 2014]**. Davenport i Hefner opisują trudności w zachowaniu dziecka z zespołem CHARGE wynikające z zaburzeń sensorycznych **[Davenport et al. 2011]**. W badanej grupie zaburzenia procesów integracji sensorycznej stwierdzono u 66% (n=19) dzieci. Timothy S Hartshorne i wśól. w swojej pracy opisują wpływ zaburzeń integracji sensorycznej na zachowanie osób z zespołem CHARGE. Autorzy zwracają uwagę na wpływ czynników wewnętrznych i zewnętrznych na samoregulację **[Hartshorne et al. 2017]**. Istotnym aspektem jest zwrócenie uwagi, że dzieci często narażone są na liczne ingerencje osób trzecich. Dotyczy to np. zabiegów chirurgicznych, pobierania krwi, drenaży usznych - co może mieć wpływ na nieadekwatne reakcje na czynniki. Liczne procedury medyczne wiążą się z dyskomfortem oraz bólem co jednoznacznie wpływa na modulację.

Manogari Chetty wraz z zespołem z wydziału stomatologii Uniwersytetu Western Cape w 2018 roku opisała przypadek dziewczynki z zespołem CHARGE ze szczególnym uwzględnieniem problemów stomatologicznych [Chetty et al. 2020]. Jednoznaczną rekomendacją zawartą w publikacji jest uczestnictwo lekarza stomatologa oraz ortodonta w procesie terapeutycznym dzieci z zespołem CHARGE. W badanej grupie pacjentów - nieprawidłowości uzębienia występowały u 48% (n=14) dzieci. Regularna kontrola stomatologiczna i ortodontyczna jest istotnym elementem opieki nad dzieckiem – szczególnie zagrożonym niepełnosprawnością. W przypadku problemów stomatologicznych, często interwencja lekarza stomatologii wymaga znieczulenia ogólnego – wiążącego się z ryzykiem okołoznieczuleniowym.

## Badanie jakości życia rodziny

Częstość występowania niektórych chorób genetycznych jest tak niska, że jest to jasne, iż pediatra w swojej praktyce znacznej części jednostek chorobowych nie spotka, dlatego tak istotna jest współpraca między specjalistami. Konsylia wielospecjalistyczne umożliwiają poszerzanie warsztatu wiedzy specjalisty. Dzięki znajomości przebiegu historii naturalnej choroby lekarz pediatra kieruje pacjenta do odpowiednich specjalistów w adekwatnym czasie. Dobrym przykładem wyjaśniającym istotę znajomości historii naturalnej choroby jest nerwiakowłókniaowość typu 1 (NF1), gdzie liczne kontrole specjalistyczne rozpoczynają się nie we wczesnym okresie życia dziecka lecz w późniejszych latach, dlatego tak ważnym aspektem opieki nad pacjentem jest znajomość zespołu przez lekarzy pierwszego kontaktu. Obraz kliniczny pacjentów z zespołem CHARGE może być mylony z innymi zespołami dysmorficznymi, co zwraca uwagę na konieczność przeprowadzenia diagnostyki różnicowej. Odpowiednie przekierowanie pacjenta do lekarza specjalisty genetyki klinicznej przyspiesza proces poszukiwania rozpoznania i daje możliwość przeprowadzenia dalszej diagnostyki genetycznej. Wczesna diagnostyka genetyczna i postawienie rozpoznania jest istotne w leczeniu objawów zespołu oraz zapobieganiu powikłaniom, co może znacząco poprawić rokowanie pacjentów. Szczegółowa ocena i zdefiniowanie obrazu klinicznego zespołu CHARGE umożliwi lekarzom pierwszego kontaktu, specjalistom, terapeutom, celową i wysoko jakościową opiekę nad pacjentem i jego rodziną. Peter Hsu i współ. podkreślili istotną rolę lekarza pierwszego kontaktu w postawieniu wczesnej diagnozy oraz zapewnieniu pacjentom holistycznej opieki [Hsu et al. 2014]. Rozensztrauch i współ. w swojej pracy podkreślają rolę holistycznej opieki w wielodyscyplinarnym zespole specjalistycznym [Rozensztrauch et al. 2023]. Rosângela da Silva Santos i współ. opisują problemy pacjentów z wadami wrodzonymi. Opisując istotę opieki medycznej oraz akceptacji choroby przez otoczenie podkreślają istotną rolę wsparcia emocjonalnego w holistycznej opiece nad pacjentem [Santos Rda et al. 2005]. Wśród badanych rodzin chorobę

swojego dziecka akceptuje 69% (n=20) rodziców. Statystyczne porównanie akceptacji choroby z kwestionariuszem PedsQL pokazuje, iż wyższe wartości oceny jakości życia posiadali rodzice akceptujący chorobę swojego dziecka. Ponadto, badania zaprezentowały, iż u 72,4% (n=21) jakość życia poprawiła po wdrożeniu leczenia/ opieki medycznej.

Analiza i ocena jakości życia pacjentów i ich rodzin z chorobami rzadkimi daje możliwość lepszego zrozumienia potrzeb oraz podjęcia właściwych działań w opiece nad pacjentem. Badania jakości życia poprawiają model opieki oraz identyfikują obszary wymagające wsparcia zewnętrznego. Choroba jednego z członków rodziny jednoznacznie wpływa na pogorszenie jakości życia. Objawy mogą być zauważalne we wszystkich sferach życia.

Badanie nie wykazało związku pomiędzy wykształceniem rodziców a jakością życia. Jednak w literaturze [Masri et al. 2017] opisywana jest zależność pomiędzy tymi parametrami w innych jednostkach chorobowych. Wyższy poziom wykształcenia umożliwia rodzicom lepsze zrozumienie choroby oraz bardziej świadome uczestnictwo w procesie terapeutycznym. Poziom wykształcenia przekłada się również na możliwość zdobycia lepszej pracy oraz osiągnięcia lepszych zarobków. W badaniach przeprowadzonych przez Anna Rozensztrauch i współ. nie wykazano zależności pomiędzy parametrem wykształcenia rodziców a jakością życia wśród pacjentów z padaczką [Rozensztrauch et al. 2022].

Oceniając jakość życia pacjentów, podano korelacji wiek pacjentów oraz wynik kwestionariusza jakości życia. Nie stwierdzono istotnych statystycznie korelacji w otrzymanych wynikach.

Badane rodziny uzupełniły kwestionariusz dobrego małżeństwa (KDM-2) w celu oceny jakości życia małżeństwa w którym pojawiło się dziecko z chorobą nieuleczalną. Zgodnie z kwestionariuszem oceniono 4 aspekty – intymność, rozczarowanie, samoregulację, podobieństwo. Średni wynik parametru intymność świadczy o braku intymności, braku satysfakcji w relacji z partnerem. Średni wynik parametru samoregulacja świadczy o przekonaniu, co do niemożności realizacji siebie w związku małżeńskim. Średni wynik parametru podobieństwo świadczy o przeciętnym poczuciu podobieństwa z partnerem w związku. Średni wynik parametru rozczarowanie świadczy o przeciętnym odczuciu rozczarowania związkiem. Pojawienie się dziecka w małżeństwie zawsze ma znaczący wpływ na relacje małżonków. Jednak kiedy w życiu pojawia się dziecko wymagające stałej opieki medycznej, terapeutycznej, licznych interwencji to nieodłącznym towarzyszem staje się stres. W analizie porównano wynik kwestionariusza dobrego małżeństwa w korelacji z ilością wykonywanej rehabilitacji przez rodziców – nie wykazano istotnie statystycznego wpływu. Anna Gagat-Matuła w swoich badaniach wykonała analizę KDM-2 wśród rodziców dzieci ze spektrum autyzmu [Gagat-Matuła 2022]. Wyniki badań również określiły niski poziom zadowolenia. Oba wyniki zwracają szczególną uwagę na konieczność wsparcia małżeństw w opiece nad dzieckiem z trudnościami rozwojowymi.

Coraz częściej są prowadzone badania, których celem jest ocena jakości życia pacjentów z niepełnosprawnościami oraz rodzin tych pacjentów. Nadrzędnym celem jest określenie wpływu choroby na jakość życia. Badacze starają się dowiedzieć, jakie czynniki wpływają na jakość życia oraz chcą ustalić, jak niepełnosprawność wpływa na rodzinę. W grupie badanej całkowity wynik (53,7) jest na średnim poziomie. Badania nie wykazały różnic istotnych statystycznie w otrzymanych wynikach porównania wyników PedsQL – Total Score w zestawieniu z akceptacją choroby dziecka przez rodziców. Wynik kwestionariusza jakości życia w zestawieniu z problemami okulistycznymi wykazał różnice istotne statystycznie. Różnice istotne statystycznie w wynikach ( $p < 0,05$ ) PedsWQL – Total Score stwierdzono w przypadku wystąpienia małowocza oraz zarośnięcia kanalików ocznych. Wynik ten podkreśla istotność narządu wzroku. Varshitha Hemanth Vasanthapuram i współ. w swoim artykule opisują problemy okulistyczne pacjentów z zespołem CHARGE, zwracając szczególną uwagę na kanaliki łzowe [Vasanthapuram et al. 2020].

Analiza statystyczna wskazała kolejny istotny parametr który ma wpływ na jakość życia. Różnice istotne statystycznie w wynikach ( $p < 0,05$ ) PedsWQL – Total Score stwierdzono w przypadku wystąpienia niewydolności podniebienia. Dysfagia utrudnia przyjmowanie pokarmów i płynów. Opisy literaturowe definiują dysfagię jako zaburzenia jedzenia związane z uczuciem utknięcia pokarmu stałego lub płynnego w przełyku [Triggs et al. 2019]. W badanej grupie u większości dzieci (66%;  $n=19$ ) zauważono problemy z połykaniem pokarmów stałych, z kolei problemy z połykaniem pokarmów płynnych wystąpiły u 38% ( $n= 11$ ) dzieci. U 48% ( $n=14$ ) dzieci zauważono konieczność popijania kęsów jedzenia. Zachłyśnięcie podczas jedzenia zdarzyło się u 52% ( $n=15$ ) dzieci.

Ważnym aspektem wpływającym w ocenie jakości życia jest sytuacja społeczno-socjalna rodziny i warunki opieki nad dzieckiem. W badanej grupie, najczęściej rodzina składała się z trzech osób (38%;  $n=11$ ), miesięcznych dochód najczęściej mieścił się w granicach od 3 do 5 tysięcy złotych 35% ( $n=10$ ), 52% ( $n=15$ ) rodziców określiło swoją sytuację jako wystarczającą, by zapewnić dziecku wszelkie potrzeby związane z chorobą. Najczęściej jeden małżonek był aktywny zawodowo (62%;  $n=18$ ). Porównując wyniki Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) ze względu na aktywność zawodową rodziców. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie, jednak wyższe wartości były odnotowane w grupie rodziców, gdzie aktywny zawodowo był tylko jeden członek rodziny. Dodatkowo wyższą wartość wyniku Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2) odnotowano w grupie rodziców którzy rehabilitują swoje dziecko do 5 godzin tygodniowo. Wynik ten zwraca uwagę na ilość czasu, który rodzina poświęca dla dziecka z niepełnosprawnością. Aktywność zawodowa obojga rodziców oraz obowiązki związane z codziennymi terapiami dziecka z problemami rozwojowymi może obniżać jakość życia.

W celu dokładnej identyfikacji parametrów wpływających na wyniki kwestionariusza dobrego małżeństwa oraz kwestionariusz jakości życia dokonano analizy regresji jednoczynnikowej na zmienną zależną KDM-2 oraz PedsQoL. Analiza nie wykazała istotnego statystycznie wpływu na wynik. Istotnym elementem wpływającym na wyniki kwestionariuszy jest zbór wszystkich problemów występujących w zespole CHARGE, które całościową wpływają na jakość życia rodziny.

## **Znaczenie praktyczne wyników przeprowadzonych badań**

Do głównych walorów pracy należy szczegółowe zdefiniowanie pacjentów z rzadkim zespołem genetycznym CHARGE. Przebadanie tak licznej grupy pacjentów (29 dzieci) z rzadką jednostką chorobową przyczynia się do identyfikacji objawów klinicznych w opisywanym zespole, co przekłada się na poprawę opieki oraz diagnostyki pacjentów z zespołami genetycznymi. Prowadzenie badań oceny fenotypu wpływa na poprawę procesu diagnostycznego, co jednoznacznie przekłada się na ograniczenie kosztów związanych z poszukiwaniem przyczyny problemu rozwojowego. Wyniki badań mają istotny wpływ na szerzenie wiedzy na temat rzadkich zespołów genetycznych. Mogą służyć do dalszych opracowań zarówno dla lekarzy pierwszego kontaktu, specjalistów czy terapeutów.

Istotnym walorem pracy jest lepsze zrozumienie rodziców dziecka z chorobą genetyczną. Przeprowadzone badania jednoznacznie podkreślają konieczność wsparcia psychologicznego oraz środowiskowego już na wczesnym etapie diagnozy.

## **Ograniczenia badań**

Do badań zostało zakwalifikowanych 29 pacjentów z zespołem CHARGE. Z pewnością wielośrodkowe badania kliniczne pozwoliłyby na zebranie większej grupy pacjentów, co umożliwiłoby nadanie badaniom jeszcze większej wiarygodności.



# WNIOSKI

1. Wyniki przeprowadzonych badań obrazują liczne problemy kliniczne u pacjentów z zespołem CHARGE.
2. Pacjenci z wielowadziem na swojej drodze diagnostycznej napotykać liczne trudności. Jednak dzięki odpowiedniej czujności zespołu medycznego w badanej grupie pacjentów, aż 48,27% otrzymało diagnozę przed pierwszym rokiem życia.
3. Badanie pierwszego rzutu przy podejrzeniu zespołu CHARGE powinno być badanie celowane metoda Sangera genu CHJ7
4. W zespole CHARGE nie obserwuje się korelacji genotypowo-fenotypowej
5. Znaczna większość dzieci z zespołem CHARGE jest niskorosła, ale tylko nieliczni pacjenci kwalifikowani są do diagnostyki somatotropinowej niedoczynności przysadki i zakwalifikowani do leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu.
6. Pojawienie się w rodzinie dziecka z rzadką chorobą genetyczną często skutkuje rezygnacją z pracy zawodowej.
7. Zrozumienie jakości życia rodzin osób z zespołem CHARGE oraz definiowanie czynników wpływających na nią, jest kluczowym elementem opieki holistycznej pacjentów.
8. Jakość życia rodzin dziecka z zespołem CHARGE jest na średnim poziomie, co sugeruje wpływ fenotypu zespołu na jakość życia pacjenta i jego rodziny.
9. Akceptacja choroby jest ważnym elementem jakości życia rodzin z dzieckiem z niepełnosprawnością.
10. Głównym źródłem wiedzy na temat choroby dziecka wśród rodzin z zespołem CHARGE jest internet, a swój poziom wiedzy rodzice określają jako niewystarczający.



## STRESZCZENIE

**WSTĘP:** Zespół CHARGE jest rzadkim zespołem wielu wad wrodzonych i zaburzeń rozwojowych. Zespół ten jest uwarunkowany mutacją w genie *CHD7*, dziedziczony autosomalnie dominująco. Rozpoznanie zespołu ustala się na podstawie obrazu klinicznego pacjenta oraz badań genetycznych. Obraz kliniczny składa się z kilku wad wrodzonych, których akronim tworzy nazwę zespołu: **C** - coloboma - szczelina struktury anatomicznej oka, **H** - heart defect - wada serca, **A** - atresia choanae - zarośnięcie nozdrzy tylnych błoniaste lub kostne, **R** - retarded growth - upośledzenie wzrostu, **G** - genital hipoplasia - nieprawidłowości narządów płciowych, **E** - ear - niedosłuch.

**CEL PRACY:** Celem pracy doktorskiej była analiza genotypowa oraz fenotypowa pacjentów z rzadkim zespołem genetycznym CHARGE oraz ocena jakości życia ich rodzin.

**MATERIAŁ I METODY:** Grupę badaną stanowiło 29 pacjentów z zespołem CHARGE – potwierdzonym w badaniach genetycznych. Podczas badań została wykorzystana ankieta własna, której celem było szczegółowe zbadanie historii choroby pacjenta oraz procesu diagnostycznego. W ankiecie zostały poruszone kwestie rozwoju psychoruchowego oraz opieki specjalistycznej jaką zostało objęte dziecko z zespołem CHARGE wraz z rodziną pacjenta. Do oceny jakości życia rodzin z zespołem CHARGE zostały wybrane 2 standaryzowane narzędzia: dotyczący wpływu na rodzinę PedsQL 2.0 oraz KDM-2 Kwestionariusz Dobranego Małżeństwa.

**WYNIKI:** W badanej grupie pacjentów 100% posiadało coloboma, u 82,8% pacjentów zdiagnozowano wadę serca. Zrośnięcie lub zwężenie nozdrzy tylnych stwierdzono u 35% badanych. Wzrost 76% badanych był poniżej 3 centyla. Jeden pacjent był leczony hormonem wzrostu. Pacjentów, u których zostały stwierdzone nieprawidłowości narządów płciowych było 58,6%. U 86,2% pacjentów zdiagnozowano niedosłuch. Jakość życia rodziny dziecka z zespołem CHARGE jest na średnim poziomie. W badaniach wykazano wyższy wynik jakości życia wśród rodzic akceptujących chorobę dziecka.

**WNIOSKI:** Wyniki przeprowadzonych badań obrazują liczne problemy kliniczne u pacjentów z zespołem CHARGE. Obraz fenotypowy zespołu CHARGE został dobrze zdefiniowany w literaturze, jednak nasilenie poszczególnych problemów rozwojowych / medycznych jest indywidualne dla każdego chorego, co potwierdza fakt zmiennej ekspresji w zespole CHARGE. Znaczna większość dzieci z zespołem CHARGE jest niskorosła, ale tylko nieliczni pacjenci kwalifikowani są do diagnostyki somatotropinowej niedoczynności przysadki i zakwalifikowani do leczenia rekombinowanym hormonem wzrostu. Zrozumienie jakości życia rodzin osób z zespołem CHARGE oraz definiowanie czynników wpływających na nią, jest kluczowym elementem opieki holistycznej pacjentów. Jakość życia rodzin dziecka z zespołem CHARGE jest na średnim poziomie, co sugeruje wpływ fenotypu zespołu na jakość życia pacjenta i jego rodziny.

## SUMMARY

**INTRODUCTION:** CHARGE syndrome is a rare syndrome of multiple birth defects and developmental disorders. The syndrome is caused by a mutation in the CHD7 gene and is inherited in an autosomal dominant fashion. The syndrome is diagnosed on the basis of the patient's clinical picture and genetic testing. The clinical presentation consists of several congenital anomalies, the acronym of which forms the name of the syndrome: C - coloboma - fissure of the anatomical structure of the eye, H - heart defect, A - atresia choanae - membranous or bony overgrowth of the posterior nostrils, R - retarded growth, G - genital hypoplasia - genital abnormalities, E - ear - hearing impairment.

**WORK AIM:** The aim of this doctoral thesis was to analyse the genotypic and phenotypic characteristics of patients with the rare genetic syndrome CHARGE and to assess their families' quality of life.

**MATERIAL AND METHODS:** The study group consisted of 29 patients with CHARGE syndrome - confirmed by gene testing. A self-administered questionnaire was used during the study to explore the patient's medical history and diagnostic process in detail. The questionnaire addressed issues of psychomotor development and the specialised care given to the child with CHARGE syndrome along with the patient's family. Two standardised tools were selected to assess the quality of life of families with CHARGE syndrome: the PedsQL 2.0 Family Impact and the KDM-2 Matched Marriage Questionnaire.

**RESULTS:** Of the patients studied, 100% had a coloboma; 82.8% of patients were diagnosed with a heart defect. Fusion or stenosis of the posterior nostrils was found in 35% of the subjects. The height of 76% of the study subjects was below the 3rd percentile. One patient was treated with growth hormone. Patients in whom genital abnormalities were found were 58.6%. Hearing loss was diagnosed in 86.2% of patients. The quality of life of the family of a child with CHARGE syndrome is at an intermediate level. The study showed a higher quality of life score among parents accepting their child's illness.

**CONCLUSION:** The results of this study illustrate the numerous clinical problems in patients with CHARGE syndrome. The phenotypic picture of CHARGE syndrome has been well defined in the literature, but the severity of individual developmental/medical problems is individual for each patient, as confirmed by the fact of variable expression in CHARGE syndrome. The vast majority of children with CHARGE syndrome are low-growing, but only a few patients are eligible for a diagnosis of somatotropin hypopituitarism and qualified for recombinant growth hormone treatment. Understanding the quality of life of families of people with CHARGE syndrome, and defining the factors that influence it, is a key part of holistic patient care.

The quality of life of families of a child with CHARGE syndrome is at an average level, suggesting the impact of the syndrome phenotype on the quality of life of the patient and family.

# SPIS TABEL I WYKRESÓW

Tabela 1 Podział patogenetyczny wad rozwojowych.....	6
Tabela 2 Kryteria duże i małe do klinicznego rozpoznania zespołu CHARGE wg Blake i współ. (1998).....	12
Tabela 3 Kryteria duże i małe do klinicznego rozpoznania zespołu CHARGE wg Verloesa (2005). .....	12
Tabela 4 Charakterystyka badanych dzieci.....	32
Tabela 5 Informacje dotyczące rodziców dzieci.....	32
Tabela 6 Informacje dotyczące edukacji dzieci.....	33
Tabela 7 Informacje na temat stanu noworodka.....	34
Tabela 8 Informacje dotyczące rozwoju dziecka.....	35
Tabela 9 Informacje dotyczące przeprowadzonych badań obrazowych dziecka.....	35
Tabela 10 Informacje dotyczące mutacji genów i przeprowadzonych badań.....	36
Tabela 11 Porównanie cech klinicznych.....	37
Tabela 12 Informacje dotyczące problemów okulistycznych u badanych dzieci.....	38
Tabela 13 Informacje dotyczące występowania wady serca oraz zarośnięcia nozdrzy tylnych u badanych dzieci.....	38
Tabela 14 Informacje dotyczące wad układu moczowo – płciowego.....	38
Tabela 15 Informacje dotyczące występowania zaburzeń endokrynologicznych u badanych dzieci. .....	39
Tabela 16 Informacje dotyczące problemów ze słuchem.....	39
Tabela 17 Informacje problemów gastroenterologicznych u badanych dzieci.....	40
Tabela 18 Informacje dotyczące infekcji dróg oddechowych.....	41
Tabela 19 Informacje dotyczące innych występujących wad u badanych dzieci.....	41
Tabela 20 Informacje dotyczące rodziny i sytuacji finansowej rodziny chorego dziecka.....	42
Tabela 21 Informacje dotyczące wpływu choroby dziecka na życie rodziców.....	42
Tabela 22 Informacje dotyczące otrzymywanej opieki i pomocy.....	43
Tabela 23 Informacje dotyczące źródeł czerpania wiedzy na temat zespołu CHARGE.....	44
Tabela 24 Wyniki kwestionariusza PedsQL.....	45
Tabela 25 Wyniki Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa (KDM-2).....	45
Tabela 26 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na występujące wybrane problemy okulistyczne.....	46

Tabela 27 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na występujące problemy ze słuchem. ....	47
Tabela 28 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na stwierdzone wady układu moczowo - płciowego. ....	47
Tabela 29 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na stwierdzone problemy z nozdrzami i podniebieniem. ....	48
Tabela 30 Porównanie oceny jakości opieki medycznej dziecka ze względu na sytuację finansową rodziny. ....	48
Tabela 31 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie niedosłuchu. ....	49
Tabela 32 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na wystąpienie niedosłuchu. ....	49
Tabela 33 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie wad serca. ....	50
Tabela 34 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na wystąpienie wad serca. ....	50
Tabela 35 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie małego prącia i wnętrza. ....	50
Tabela 36 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wystąpienie zarośnięcia lub zwężenia nozdrzy tylnych. ....	51
Tabela 37 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na wystąpienie zarośnięcia lub zwężenia nozdrzy tylnych. ....	51
Tabela 38 Analiza korelacji pomiędzy wynikami kwestionariusza PedsQL oraz KDM-2 a masą urodzeniową. ....	52
Tabela 39 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na akceptację choroby dziecka przez rodziców. ....	53
Tabela 40 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na akceptację choroby dziecka przez rodziców. ....	54
Tabela 41 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na ilość wykonywanej rehabilitacji przez rodziców. ....	54
Tabela 42 Porównanie stosowania drenaży usznych ze względu na zdiagnozowany niedosłuch u dzieci. ....	54
Tabela 43 Analiza korelacji pomiędzy wynikami kwestionariusza PedsQL a motoryką i potrzebami fizjologicznymi dzieci. ....	55
Tabela 44 Porównanie występowania wady postawy ze względu na zdiagnozowane problemy okulistyczne. ....	57
Tabela 45 Porównanie występowania wady postawy ze względu na zdiagnozowany niedosłuch. ....	58

Tabela 46 Porównanie wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa ze względu na aktywność zawodową rodziców.....	58
Tabela 47 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na wykształcenie, miejsce zamieszkanie oraz liczości rodziny.....	58
Tabela 48 Porównanie wyników PedsQL – Total Score ze względu na uczęszczanie dziecka do przedszkola.....	59
Tabela 49 Wyniki analizy regresji jednoczynnikowej na zmienną zależną KDM-2.....	60
Tabela 50 Wyniki analizy regresji jednoczynnikowej na zmienną zależną PedsQoL .....	60
Wykres 1 Rozrzutu wyników PedsQL -Total Score a masą urodzeniową.....	52
Wykres 2 Wykres rozrzutu wyników Kwestionariusza Dobrego Małżeństwa a masą urodzeniową.....	53
Wykres 3 Wykres rozrzutu wyników PedsQL – Total Score a miesiącem życia, w którym dziecko samodzielnie siadało. ....	55
Wykres 4 Wykres rozrzutu wyników PedsQL – Total Score a miesiącem życia, w którym dziecko samodzielnie chodziło.....	56
Wykres 5 Wykres rozrzutu wyników PedsQL – Total Score a miesiącem życia, w którym dziecko zgłaszało potrzeby fizjologiczne w dzień. ....	56
Wykres 6 Wykres rozrzutu wyników PedsQL – Total Score a miesiącem życia, w którym dziecko zgłaszało potrzeby fizjologiczne w nocy. ....	57
<a href="#"><u>Zdjęcie 1 Zjazd dla rodzin dzieci z zespołem CHARGE oraz Kabuki. Góra św. Anny, 25-27.06.2021</u></a> .....	29
<a href="#"><u>Zdjęcie 2 zdjęcia z bazy Gurlina (za zgodą prof. R.Hennekama) przedstawiające charakterystyczną dysmorfie twarzą u pacjenta z zespołem CHARGE</u></a> .....	65



## Dorobek naukowy

Sumaryczny IF 22,581

Sumaryczna punktacja MEiN 600

1. Daszkiewicz Maciej, Telenga Marlena, Wolańska Ewelina, Gieysztor Ewa: The role of physiotherapy in cosmetology - cellulite reduction and body shaping, *Aesthetic Cosmetology and Medicine*, 2020, vol. 9, nr 6, s. 471-475, [Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW], 5 punktów
2. Pecuch Anna, Gieysztor Ewa, Wolańska Ewelina, Telenga Marlena, Paprocka-Borowicz Małgorzata: Primitive reflex activity in relation to motor skills in healthy preschool children, *Brain Sciences*, 2021, vol. 11, nr 8, art.967 [16 s.], DOI:10.3390/brainsci11080967, 100 punktów, IF(3,333)
3. Pecuch Anna, Gieysztor Ewa, Telenga Marlena, Wolańska Ewelina, Kowal Mateusz, Paprocka-Borowicz Małgorzata: Primitive reflex activity in relation to the sensory profile in healthy preschool children, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2020, vol. 17, nr 21, art.8210 [16 s.], DOI:10.3390/ijerph17218210, 140 punktów, IF(3,39)
4. Bolanowska-Tyszko Anna, Szczałuba Krzysztof, Stembalska Agnieszka, Wolańska Ewelina, Sasiadek Maria M., Śmigiel Robert: Zespół CHARGE - analiza fenotypu jedenastu pacjentów z heterozygotyczną mutacją w genie CHD7, *Standardy Medyczne Pediatria*, 2020, vol. 17, nr 4, s. 536-542, [Publikacja w czasopiśmie spoza listy MNiSW], 5 punktów
5. Demiy Alina, Kalemba Agata, Lorent Maria, Pecuch Anna, Wolańska Ewelina, Telenga Marlena, Gieysztor Ewa Z.: A child's perception of their developmental difficulties in relation to their adult assessment. Analysis of the INPP questionnaire, *Journal of Personalized Medicine*, 2020, vol. 10, nr 4, art.156 [11 s.], DOI:10.3390/jpm10040156, 70 punktów, IF(4,945)
6. Wolańska Ewelina, Pollak Agnieszka, Rydzanicz Małgorzata, Pesz Karolina, Kłaniewska Magdalena, Rozensztrauch Anna, Skiba Paweł, Stawiński Piotr, Płoski Rafał, Śmigiel Robert: The role of the reanalysis of genetic test results in the diagnosis of dysmorphic syndrome caused by inherited Xq24 deletion including the UBE2A and CXorf56 genes, *Genes*, 2021, vol. 12, nr 3, art.350 [6 s.], DOI:10.3390/genes12030350, 100 punktów, IF(4,141)
7. Badura-Stronka Magdalena, Śmigiel Robert, Rutkowska Karolina, Szymańska Krystyna, Hirschfeld Adam Sebastian, Monkiewicz Michał, Kosińska Joanna, Wolańska

Ewelina, Rydzanicz Małgorzata, Latos-Bieleńska Anna: FINCA syndrome - defining neurobehavioral phenotype in survivors into late childhood, *Molecular genetics & genomic medicine*, 2022, vol. 10, nr 4, art.e1899 [9 s.], DOI:10.1002/mgg3.1899, łączna liczba autorów:11, 70 punktów, IF(2)

8. Kłaniewska Magdalena, Jędrzejowska Maria, Rydzanicz Małgorzata, Paprocka Justyna, Biela Mateusz, Wolańska Ewelina, Pollak Agnieszka, Dębek Emilia, Sąsiadek Maria, Śmigiel Robert: Case report: Further delineation of neurological symptoms in young children caused by compound heterozygous mutation in the PIEZO2 gene, *Frontiers in Genetics*, 2021, vol. 12, art.620752 [6 s.], DOI:10.3389/fgene.2021.620752, łączna liczba autorów:12, 100 punktów, IF(4,772)

## **Życiorys**

### **Ewelina Wolańska**

Data urodzenia: 27.10.1994

Miejsce urodzenia: Kłodzko

#### **Doświadczenie zawodowe:**

**01.10.2020 – obecnie -**

Fundacja Potrafię Pomóc na Rzecz Dzieci  
Niepełnosprawnych z Wadami Rozwojowymi,  
Centrum Diagnostyczno-Terapeutyczne Chorób  
Rzadkich im. Bartłomieja Skrzyńskiego  
Stanowisko: Manager placówki medycznej,  
fizjoterapeuta, terapeuta NDT Bobath

**01.10.2019 – 31.09.2021 -**

Przychodnia rehabilitacji dzieci  
OŁTASZYNEK  
Stanowisko: fizjoterapeuta, terapeuta NDT Bobath

**01.03.2019 – 30.11.2020 -**

Fundacja „Promyk Słońca”  
Stanowisko: fizjoterapeuta, terapeuta NDT Bobath

## **Wykształcenie**

- 2019 –2024** Szkoła Doktorska Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu,  
doktorant
- 2019 – 2017** Studia magisterskie uzupełniające na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów  
Śląskich we Wrocławiu kierunek fizjoterapia, studia stacjonarne, magister
- 2014-2017** Studia licencjackie na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we  
Wrocławiu kierunek fizjoterapia, licencjat